

# Une déclaration d'un comité consultatif (DCC) Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)

Allongement des intervalles entre les doses des vaccins contre la COVID-19 pour optimiser les campagnes de vaccination précoces et la protection des populations au Canada dans le contexte d'un approvisionnement limité en vaccins

PROTÉGER LES CANADIENS ET LES AIDER À AMÉLIORER LEUR SANTÉ



Agence de la santé  
publique du Canada

Public Health  
Agency of Canada

Canada

## TABLES DES MATIÈRES

I. INTRODUCTION.....	3
II. MÉTHODOLOGIE.....	3
III. DONNÉES PROBANTES .....	5
IV. RECOMMANDATION .....	18
IV. TABLEAUX .....	21
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	38
REMERCIEMENTS .....	39
RÉFÉRENCES .....	40

## PRÉAMBULE

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) et un organisme consultatif externe qui donne à l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) des conseils indépendants, continus et à jour dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique liés aux questions de l'ASPC concernant l'immunisation.

En plus de la prise en compte du fardeau associé aux maladies et des caractéristiques vaccinales, l'ASPC a élargi le mandat du CCNI de façon à lui permettre d'inclure l'étude systématique des facteurs liés aux programmes dans la formulation de ses recommandations axées sur des données probantes. Cette initiative devrait aider le CCNI à prendre des décisions en temps opportun en ce qui a trait aux programmes de vaccination financés par les fonds publics à échelle provinciale et territoriale.

Les autres facteurs que le CCNI doit systématiquement prendre en compte sont l'économie, l'éthique, l'équité, la faisabilité et l'acceptabilité. Les déclarations du CCNI ne nécessiteront pas toutes une analyse approfondie de l'ensemble des facteurs programmatiques. Même si l'étude systématique des facteurs liés aux programmes sera effectuée à l'aide d'outils fondés sur des données probantes afin de cerner les problèmes distincts susceptibles d'avoir une incidence sur la prise de décision pour l'élaboration des recommandations, seuls les problèmes distincts considérés comme étant propres au vaccin ou à la maladie évitable par la vaccination seront inclus.

La présente déclaration contient les conseils indépendants et les recommandations du CCNI, qui reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes.

Ce document est diffusé à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin doivent également connaître le contenu de la monographie de produit pertinente. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu de la monographie de produit rédigée par les fabricants de vaccins au Canada. Les fabricants ont fait homologuer les vaccins et ont démontré leur innocuité et leur efficacité potentielle lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie de produit uniquement. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'ASPC régissant les conflits d'intérêts, notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

## I. INTRODUCTION

Depuis que les vaccins contre la COVID-19 ont été autorisés pour la première fois au Canada, en décembre 2020, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) assure une orientation fondée sur des données probantes quant à l'intervalle à recommander entre les doses vaccinales. Le 12 janvier 2021, il publiait un avis concernant un allongement à six semaines de l'intervalle pour les vaccins à acide ribonucléique messager (ARNm). En février 2021, l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) a demandé au CCNI de se pencher sur le contexte et les interrogations qui suivent. Vu un approvisionnement limité en vaccins auquel s'ajoutent des défis logistiques, les autorités compétentes ont tout intérêt à adopter un intervalle de plus de six semaines pour les vaccins à ARNm contre la COVID-19. À la lumière des données probantes émergentes dans la foulée du déploiement de ce genre de vaccins au sein des populations tant au Canada qu'à l'étranger, on peut se demander quel intervalle allongé recommander pour tenir compte à la fois de la protection individuelle et des effets sur les populations. Et un intervalle allongé suscitera-t-il des inquiétudes particulières parmi les principales populations?

Une brève déclaration de réponse, publiée le 3 mars 2021, visait à fournir de l'information sur la décision du CCNI concernant un intervalle allongé dans le contexte d'un approvisionnement limité en vaccins. La présente déclaration fournit une description plus détaillée sur la réflexion du CCNI, y compris les données probantes disponibles par l'analyse quotidienne jusqu'au 26 mars 2021 ainsi que certaines études supplémentaires qui sont devenues disponibles après cette date en ce qui concerne les vaccins ARNm et AstraZeneca.

### Objectif d'orientation

La présente déclaration a pour objectif de fournir une orientation pour une répartition des vaccins contre la COVID-19 autorisés -- marquée au sceau de l'équité, de l'éthique et de l'efficacité --, dans le contexte d'un approvisionnement en vaccins échelonné. Cette orientation se fonde sur le cadre de travail du CCNI : [Recommandations sur l'utilisation des vaccins contre la COVID-19 - Canada.ca](#). Le but que poursuit le Canada dans sa réponse à la pandémie est de réduire dans toute la mesure du possible les effets graves de la maladie et les décès, tout en atténuant les perturbations sociales découlant de la pandémie de la COVID-19. L'objectif de la réponse canadienne en matière d'immunisation contre le COVID-19 est de permettre à autant de Canadiens que possible d'être immunisés contre le COVID-19 le plus rapidement possible, tout en s'assurant que les populations à haut risque sont priorisées.

## II. MÉTHODOLOGIE

Après avoir reçu une demande de l'ASPC et des médecins hygiénistes en chef de tout le pays souhaitant obtenir des conseils sur les intervalles à respecter entre les doses de vaccins contre la COVID-19 dans le contexte d'un approvisionnement limité en vaccins, le CCNI a examiné les données probantes disponibles concernant l'allongement des intervalles pour ces vaccins lors des réunions plénières du Comité (8 février 2021; 24 et 25 février 2021; 25 mars 2021; 30 mars 2021) et des réunions du groupe de travail (19 février 2021). Il s'agissait notamment de données probantes provenant d'études publiées par des pairs, de prépublications et de données provenant d'évaluations liées à la population au Canada et à l'étranger. Le Groupe consultatif d'éthique en santé publique avait déjà été consulté par le CCNI (le

15 décembre 2020 et le 26 janvier 2021) au sujet des implications éthiques du report de la deuxième dose dans une série de vaccins contre la COVID-19. Le 1<sup>er</sup> mars 2021, le CCNI a approuvé par vote les recommandations révisées; et le 28 mars suivant, ses membres ont réévalué leurs recommandations en ce qui concerne des groupes de populations spécifiques. Pour parvenir à ses décisions, le CCNI a pris en compte les facteurs suivants, exposés dans ce document :

- 1) Efficacité potentielle et efficacité réelle de la première dose des vaccins contre la COVID-19 disponibles;
- 2) Durée de la protection après la première dose des vaccins contre la COVID-19 disponibles;
- 3) Effet de l'allongement de l'intervalle entre les doses d'amorçage et de rappel sur la réponse immunitaire et efficacité des vaccins après la deuxième dose;
- 4) Effet d'une vaccination plus rapide d'un plus grand nombre de personnes avec les stocks disponibles de vaccins contre la COVID-19;
- 5) Information sur la modélisation de l'effet de l'allongement de l'intervalle entre la première et la deuxième dose des vaccins contre la COVID-19;
- 6) Effet de l'allongement de l'intervalle entre les doses de vaccins contre la COVID-19 sur les variants préoccupants;
- 7) Effets sur des sous-populations particulières;
- 8) Équité, éthique, faisabilité et acceptabilité de l'allongement de l'intervalle jusqu'à la deuxième dose des vaccins contre la COVID-19 autorisés en tant que séries de deux doses.

Le [Tableau 1](#) présente un résumé des études qui fournissent des estimations d'efficacité réelle des vaccins à une dose contre la COVID-19. Il s'agit de données tirées d'articles de la littérature qui ont fait l'objet d'une analyse quotidienne dans les sources suivantes : Pubmed, Scopus, BioRxiv, MedRxiv, ArXiv, SSRN et Research Square. De plus, ces estimations ont été contrevérifiées auprès des centres d'information sur la COVID-19 exploités par Lancet, BMJ, Elsevier, Nature, Wiley, Epistemonikos, L·OVE et McMaster PLUS. Ce tableau couvre la littérature recueillie dans l'analyse effectuée en date du 26 mars 2021 (11 h, HNE). Une analyse rapide de premier niveau des titres a été effectuée dans Distiller par un examinateur au moyen d'une combinaison d'examen manuel et de technologies de traitement du langage naturel de Distiller AI. Un second examinateur a analysé les résultats en texte intégral des articles potentiellement pertinents pour identifier ceux ayant trait à l'efficacité potentielle ou réelle de la première dose. Tous les articles ont été résumés par un auteur, puis révisés par un second. Seuls les articles présentant une estimation claire de l'efficacité réelle des vaccins sont énumérés dans ce tableau.

## III. DONNÉES PROBANTES

### 1. Efficacité potentielle et efficacité réelle de la première dose des vaccins contre la COVID-19 disponibles

L'évaluation des données disponibles sur les efficacités potentielle et réelle d'une dose unique de vaccin à ARNm a été un facteur essentiel pour évaluer l'effet de l'allongement de l'intervalle jusqu'à la deuxième dose. Les preuves disponibles jusqu'au 26 mars 2021 sont résumées dans le [Tableau 1](#).

Les données des deux essais cliniques sur les vaccins à ARNm (Pfizer-BioNTech <sup>(1)</sup> et Moderna <sup>(2)</sup>) indiquent que l'efficacité contre la maladie symptomatique commence dès 12 à 14 jours après la première dose. En excluant les 14 premiers jours avant que les vaccins ne soient censés offrir une protection, ces deux vaccins ont montré une efficacité de 92 % jusqu'à la deuxième dose <sup>(3, 4)</sup> (la deuxième dose a généralement été administrée environ 21 jours après la première dose pour le produit Pfizer-BioNTech et environ 28 jours pour le produit Moderna). D'après la publication de l'essai clinique d'AstraZeneca, une dose du vaccin a montré une efficacité potentielle de 76 % entre 22 et 90 jours après son administration <sup>(5)</sup>.

Depuis la publication des essais cliniques jusqu'au 26 mars 2021, des études présentant une nette efficacité réelle du vaccin sont devenues disponibles en Israël (cinq études <sup>(6-10)</sup>, dont une a fait l'objet d'une nouvelle analyse <sup>(11)</sup>), au Canada (plusieurs plans d'étude et populations cibles dans deux provinces <sup>(12-14)</sup>), aux États-Unis (trois études <sup>(15-17)</sup>), au Royaume-Uni [R.-U.] (neuf études <sup>(18-27)</sup>, dont certaines à composantes multiples) et au Danemark (une étude <sup>(28)</sup>). La plupart de ces études ne sont actuellement disponibles que sous forme de prépublications non publiées, et n'ont donc pas fait l'objet d'un examen par les pairs. Les données disponibles pour une dose reflètent les programmes de vaccination et les produits utilisés à ce moment-là dans chaque pays, comme suit :

- **Israël** – Israël utilisait le vaccin de Pfizer-BioNTech, la deuxième dose étant administrée environ 21 jours après la première. Par conséquent, les données relatives à une dose ne sont disponibles que jusqu'au moment où la deuxième dose a été administrée.
- **Canada** – Le vaccin de Pfizer-BioNTech a été autorisé le 9 décembre 2020 et le vaccin de Moderna, le 23 décembre 2020. De décembre 2020 à mars 2021, environ 75 % des vaccins au Canada ont été fournis par Pfizer-BioNTech et 25 %, par Moderna. Pour ce qui est des données du Québec, elles sont basées sur une dose, car la deuxième dose a été reportée d'au moins trois mois presque immédiatement après le début du programme provincial. En Colombie-Britannique (C.-B.), la politique provinciale a reporté l'administration de la deuxième dose à 5-6 semaines après la première dose; les personnes ayant reçu la deuxième dose ont été exclues afin de tenir compte de l'effet d'une dose unique.
- **États-Unis** – Les États-Unis administraient les vaccins de Pfizer-BioNTech et de Moderna avec un intervalle d'environ 21 et 28 jours entre les doses, respectivement. Par conséquent, les données relatives à une dose ne sont disponibles que jusqu'au moment où la deuxième dose a été administrée.



- **Royaume-Uni** – Le R.-U. a utilisé uniquement Pfizer-BioNTech du 8 décembre 2020 au 3 janvier 2021; et AstraZeneca et Pfizer-BioNTech, à partir du 4 janvier 2021. Les deux produits ont été administrés avec un intervalle prolongé de 12 semaines entre les doses, à l'exception d'un petit nombre de personnes qui ont reçu deux doses du vaccin de Pfizer-BioNTech à des intervalles plus courts.
- **Danemark** – D'après la seule étude incluse, Danemark semble avoir un calendrier à deux doses. <sup>(28)</sup>

Comme le montrent le Tableau 1 et le résumé ci-dessous, l'efficacité réelle d'une dose d'un vaccin contre la COVID-19 varie considérablement en fonction du plan d'étude, de la taille de l'étude, de la population visée, les résultats (cas asymptomatiques ou symptomatiques de SRAS-CoV-2 confirmés par réaction de polymérisation en chaîne [PCR], hospitalisations ou décès) et les dates des résultats (date d'apparition des symptômes, date de prélèvement des échantillons, date des résultats de laboratoire, dates d'hospitalisation et de décès). Les estimations d'efficacité réelle d'un vaccin peuvent également subir l'influence de la durée de suivi et de la période couverte par l'étude. Les études d'observation sont sujettes à des biais qui peuvent influencer leurs résultats. En outre, de nombreuses études sont des prétirés qui n'ont pas été examinés par des pairs. Certaines considérations méthodologiques concernant les études disponibles avant la date limite du 26 mars 2021 sont mises en évidence dans le tableau 1 et un examen des considérations méthodologiques générales est résumé ci-dessous.

La prépondérance des données sur une dose concerne les vaccins à ARNm (la plupart de Pfizer-BioNTech), et les résultats résumés ci-dessous concernent une dose des vaccins à ARNm, à moins qu'AstraZeneca soit expressément mentionnée et des informations concernant la deuxième dose sont fournies. Ils ne comprennent pas les études sur les résidents des foyers de soins de longue durée, qui sont abordées à la section 7 (Impact sur des groupes de population spécifiques).

- **Maladie symptomatique :**

- De vastes études au R.-U. ont démontré une efficacité réelle des vaccins contre la maladie symptomatique s'élevant à 58 % chez les adultes de 70 ans et plus, et à 67 % chez les TS en ce qui concerne les produits de Pfizer-BioNTech et d'AstraZeneca <sup>(26)</sup>.
- Les données provenant du personnel soignant de quatre hôpitaux et établissements associés au Royaume-Uni ont révélé une efficacité du vaccin de 67 % (résultats combinés pour Pfizer-BioNTech et AstraZeneca) <sup>(22)</sup>.
- En Israël, des études ont révélé des estimations d'efficacité réelle contre la maladie symptomatique pour le vaccin de Pfizer-BioNTech variant de 57 % dans la population générale <sup>(9)</sup> à 76 % chez les travailleurs de santé <sup>(6)</sup>

- **Infection asymptomatique :**

- Une efficacité réelle de 79 % pour des vaccins a été signalée dans une étude sur des patients testés avant des procédures médicales ou chirurgicales aux sites des cliniques Mayo, aux États-Unis. <sup>(17)</sup>
- Une efficacité vaccinale de 75 % a été calculée sur la base de tests positifs chez des travailleurs de la santé soumis à un dépistage hebdomadaire au Royaume-Uni <sup>(18)</sup>

- Une analyse exploratoire en Israël a révélé un taux inférieur de 29 % <sup>(9)</sup> mais l'étude comportait des limites méthodologiques (voir [tableau 1](#)).
- **Cas de SARS-CoV-2 positif au PCR** (symptomatique ou asymptomatique) : Bon nombre d'études ont évalué ce dénouement, et les résultats, s'établissent comme suit :
  - 55 % chez les travailleurs de la santé (TS) écossais <sup>(20)</sup>;
  - 61 % à l'Organisation du maintien de la santé du groupe Meuhedet, en Israël <sup>(10)</sup> ;
  - 64 % chez les TS d'Oxfordshire, au R.-U. <sup>(22)</sup> ;
  - 65 % au Centre médical Sheba, en Israël <sup>(6)</sup> ;
  - 69 % au réseau des cliniques de santé Mayo, aux É.-U. <sup>(16)</sup> ;
  - 72 % chez les TS de l'étude SIREN au R.-U. <sup>(24)</sup> ;
  - 77 % calculés à partir de la positivité des tests chez les TS soumis à un dépistage hebdomadaire au Royaume-Uni <sup>(18)</sup> ;
  - 80 % chez les TS d'un hôpital unique au R.-U. <sup>(27)</sup> ;
  - 70 à 90% chez les TS au Canada utilisant Pfizer-BioNTech et Moderna <sup>(12-14)</sup> ; et
  - 91 % dans les Services de santé Maccabi, en Israël <sup>(8, 11)</sup> ;

Les études suivantes fournissent des informations supplémentaires sur l'infection symptomatique et/ou asymptomatique :

- Une étude menée auprès de prestataires de soins de santé de première ligne au Danemark a révélé une efficacité vaccinale de 17 % après ajustement en fonction de la durée du calendrier et de 50 % sans ajustement ; des limites méthodologiques ont été notées dans cette étude (voir le [tableau 1](#)) <sup>(28)</sup>.
- Une étude de résultats auto-signalés confirmés en laboratoire a affiché une efficacité réelle de 42 % pour le vaccin AstraZeneca; et de 57 à 70 % pour le vaccin Pfizer-BioNTech <sup>(21)</sup>.
- Une étude utilisant des données administratives d'Israël a révélé une efficacité vaccinale inhabituellement faible contre les cas positifs chez les personnes âgées de plus de 60 ans et de moins de 60 ans (0 et 12 %) 14 à 20 jours après la première dose, qui était beaucoup plus élevée 0 à 6 jours après la deuxième dose (73 et 77 %), ce qui pourrait refléter, en partie, un effet de la première dose <sup>(7)</sup>
- Une préimpression publiée après le 26 mars (donc non incluse dans le [tableau 1](#)) décrit la vaccination de 2 116 travailleurs de la santé dans un hôpital de taille moyenne en Espagne (y compris 30 % des travailleurs de la santé qui étaient précédemment positifs). Les nouvelles infections par le CoV-2 ont diminué de 62 % dans les 2 à 4 semaines suivant la première dose du vaccin Pfizer-BioNTech et ont pratiquement disparu après la deuxième dose. Les taux d'infection dans la communauté étaient également en baisse à l'époque, mais de façon beaucoup moins spectaculaire <sup>(29)</sup>
- Une étude publiée après le 26 mars (qui n'est donc pas incluse dans le [tableau 1](#)) a fait appel à l'autopalpation de 3 950 travailleurs de première ligne dans huit endroits des États-Unis, une fois par semaine pendant 13 semaines ainsi qu'après l'apparition des symptômes, et a révélé une efficacité vaccinale d'une dose de Pfizer-BioNTech et/ou Moderna de 80 % (IC à 95 % : 59 à 90 %) <sup>(30)</sup>



- **Hospitalisation et décès** : Les estimations d'efficacité réelle contre l'hospitalisation étaient, de façon générale, supérieures aux estimations contre les cas asymptomatiques ou symptomatiques de SARS-CoV-2 positifs au PCR.
  - Chez les patients âgés et plus frêles à Bristol (R.-U.), le vaccin de Pfizer-BioNTech affichait une efficacité de 71 à 79 % contre l'hospitalisation; et le vaccin AstraZeneca, une efficacité de 80 % <sup>(23)</sup>
  - Une étude réalisée en Israël à partir de données administratives a révélé une efficacité vaccinale de 81 % 0-6 jours après la deuxième dose, ce qui représente probablement l'effet de la première dose <sup>(7)</sup>. Voir le [tableau 1](#) pour les considérations méthodologiques.
  - Quant à une étude auprès de TS en Écosse, elle a montré une efficacité de 84 % contre l'hospitalisation <sup>(20)</sup>.
  - Une étude s'appuyant sur des données nationales pour la population en Écosse a affiché une efficacité réelle de 85 % pour le vaccin Pfizer-BioNTech, et de 94 % pour celui d'AstraZeneca (voir le [tableau 1](#)) <sup>(19)</sup>; cependant, cette étude a suscité des préoccupations sur le plan méthodologique.
  - Une étude des Services de santé de la Clalit (Israël) a, pour sa part, révélé une efficacité réelle contre l'hospitalisation de 74 %; contre la maladie grave, de 62 %; et contre le décès, de 72 %, toutefois, des questions ont été soulevées eu égard à ces estimations <sup>(9)</sup> (voir le [tableau 1](#)).
  - La plus vaste étude, émanant de la Santé publique en Angleterre, fournit sans doute les estimations les plus fiables, lesquelles affichent une efficacité de 80 % pour les vaccins de Pfizer-BioNTech et d'AstraZeneca contre l'hospitalisation; tandis que le vaccin de Pfizer-BioNTech était efficace à 85 pour prévenir les hospitalisations chez les personnes âgées de plus de 80 ans, et que le vaccin Pfizer-BioNTech était efficace à environ 85 % pour prévenir les décès dans le même groupe d'âge (le vaccin AstraZeneca n'a pas été étudié pour les décès) <sup>(26)</sup>
- Voir la Section 7 : Effets sur les populations particulières pour des données sur les résidents des établissements de soins de longue durée (ESLD).

Pour le vaccin d'AstraZeneca, les données sur l'efficacité réelle relatives à une dose (58<sup>(26)</sup>% à 68%<sup>(44)</sup>) , sur l'efficacité potentielle relatives à une dose déterminée par essai clinique (76 %)<sup>(5)</sup> et sur l'efficacité potentielle relatives à deux doses (63 %)<sup>(5)</sup> semblent similaires. Pour les vaccins à ARNm, les données sur l'efficacité réelle relatives à une dose sont inférieures (variant de 60 à 80 % avec quelques estimations inférieures et supérieures) à celles sur l'efficacité potentielle relatives à une dose déterminée par essais cliniques (92 %)<sup>(3) (4)</sup>, et inférieures aux données sur l'efficacité réelle relatives à deux doses (88% à 95% <sup>(25) (6) (30, 31)</sup>) et sur l'efficacité potentielle relatives à deux doses (94 à 95 % déterminées par essais cliniques) <sup>(2, 1)</sup>.

Une dose des vaccins de Pfizer-BioNTech et d'AstraZeneca a offert une très bonne protection contre des dénouements graves, telle que l'hospitalisation <sup>(27) (23) (19)</sup>, et une étude a affiché une très bonne protection contre le décès pour le vaccin de Pfizer-BioNTech <sup>(26)</sup>.

Les estimations de l'efficacité des vaccins, qui sont obtenues à partir d'études d'observation, sont généralement inférieures aux estimations de l'efficacité des vaccins issues d'essais cliniques. Pour les études sur l'efficacité d'une dose des vaccins COVID-19, les différences entre les données d'observation et les données des essais cliniques peuvent être dues aux éléments suivants :

- Les études observationnelles incluent des populations généralement exclues des essais cliniques (par exemple, les résidents âgés des établissements de soins de longue durée).
- Les études d'observation portent souvent sur les infections tant symptomatiques qu'asymptomatiques, alors que les essais cliniques s'intéressent principalement aux maladies symptomatiques.
- Il est également possible que le relâchement des mesures de santé publique et des précautions par les personnes vaccinées dans le monde réel augmente leur risque d'infection, ce qui conduit à des estimations plus faibles de l'efficacité du vaccin.

De plus, les considérations méthodologiques suivantes doivent être notées lors de l'évaluation des données d'efficacité réelle du [tableau 1](#) :

- Contrairement aux essais cliniques qui ont évalué les dates d'apparition des symptômes, de nombreuses études d'efficacité réelle <sup>(8) (10) (12-14) (16) (18) (20) (22) (24) (27) (28)</sup> ont utilisé des dates liées à la collecte d'échantillons ou à des résultats PCR positifs. Comme les dates liées aux prélèvements sont souvent plus tardives que celles de l'apparition des symptômes, l'effet de la première dose peut n'être constaté que plus tard dans la fenêtre de 14 à 21 jours, ce qui sous-estime l'effet du vaccin dans cette période.
- Certaines études évaluant l'hospitalisation ou la maladie grave ont utilisé la date d'hospitalisation ou d'apparition de la maladie grave <sup>(7, 9, 19)</sup> au lieu de la date d'apparition des symptômes chez les personnes qui ont ensuite dû être hospitalisées ou qui ont développé une maladie grave. Deux de ces études <sup>(9, 19)</sup> ont noté une efficacité vaccinale réelle étonnamment élevée contre l'hospitalisation et la maladie grave dans les premières périodes avant que le vaccin ne soit censé offrir une protection contre l'infection, et bien avant que le vaccin ne soit censé offrir une protection contre l'hospitalisation ou l'apparition d'une maladie grave, ce qui soulève des préoccupations méthodologiques.
- Contrairement aux essais cliniques, la majorité de la population incluse dans les études d'efficacité réelle n'a pas subi de dépistage par test PCR avant de participer à l'étude (bien que les personnes ayant obtenu un résultat positif précédemment aient été exclues dans certaines études). Par conséquent, certains sujets ayant obtenu un résultat positif au test PCR après la vaccination peuvent avoir contracté leur infection avant la vaccination ou dans la période suivant la vaccination, avant que le vaccin ne soit censé offrir une protection, ce qui sous-estimerait l'effet du vaccin. Les exceptions à cette règle sont les études SIREN de Hall *et al.* <sup>(24)</sup> et de Lumley *et al.* <sup>(22)</sup>, qui ont soumis tous les TS à un dépistage régulier et n'ont évalué l'efficacité réelle du vaccin que chez ceux qui n'avaient pas d'infection antérieure par la COVID-19.
- Les études qui comparent les taux d'infection dans la période post-vaccination précoce à la période ultérieure peuvent être influencées par les tendances à la baisse des taux

collectifs à ce moment-là <sup>(12, 13, 14)</sup> ce qui pourrait surestimer l'efficacité réelle du vaccin dans ces études.

## 2. Durée de la protection après la première dose des vaccins contre la COVID-19 disponibles

Les données et la modélisation de la publication de l'essai clinique d'AstraZeneca ont indiqué que la protection conférée par une seule dose ne s'atténuait pas jusqu'à 90 jours après la vaccination <sup>(5)</sup>. Les données d'efficacité réelle du Canada et du R.-U. montrent que les vaccins à ARNm confèrent une protection durable jusqu'à huit semaines après la vaccination <sup>(14, 23, 25, 27)</sup>. L'expérience acquise avec d'autres vaccins à doses multiples après une dose unique indique qu'une protection continue pourrait durer six mois ou plus chez les adolescents et les adultes <sup>(32)</sup> (p.ex., les vaccins contre l'hépatite A et le papillomavirus humain). Le suivi à plus long terme des participants aux essais cliniques et des populations vaccinées dans des programmes publics aidera à déterminer la durée de la protection après une et deux doses des vaccins contre la COVID-19.

## 3. Effet de l'allongement de l'intervalle entre les doses d'amorçage et de rappel sur la réponse immunitaire et efficacité des vaccins après la deuxième dose

Selon un principe général de vaccination, l'interruption d'une série de vaccins entraînant un allongement de l'intervalle entre les doses ne nécessite pas de recommencer la série, quel que soit l'intervalle <sup>(33)</sup>. Les principes de la vaccinologie préconisent un intervalle d'au moins trois semaines entre les doses d'une série primaire de plusieurs doses afin d'éviter les interférences immunitaires dues aux vagues successives de la réponse primaire au vaccin <sup>(34)</sup>. En outre, un intervalle plus long entre les doses d'amorçage et de rappel permet la maturation des lymphocytes B mémoires, ce qui entraîne une réponse plus élevée et plus durable <sup>(34)</sup>. Les données de l'essai clinique du vaccin d'AstraZeneca ont montré une efficacité maximale lorsque l'intervalle était prolongé à 12 semaines ou plus, avec une efficacité à moins de 6 semaines entre les doses de 55,1 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 33,0 à 69,9 %) et une efficacité à 12 semaines ou plus de 81,3 % (60,3 à 91,2 %) <sup>(5)</sup>.

## 4. Effet d'une vaccination rapide d'un plus grand nombre de personnes avec les stocks disponibles de vaccins contre la COVID-19

L'allongement de l'intervalle entre la première et la deuxième dose permettra de vacciner rapidement beaucoup plus d'individus avec les réserves de vaccins disponibles. À la lumière de l'approvisionnement prévu en vaccins à ARNm uniquement 90 % des adultes âgés (50 ans et plus) et 75 % des adultes plus jeunes (16 à 49 ans) pourraient se voir offrir une dose de vaccin à ARNm d'ici la mi-juin 2021. La deuxième dose pourrait être offerte dès que toutes les personnes admissibles auront reçu leur première dose, ou être offertes en priorité plus tôt pour certaines cohortes ou groupes de population spécifiques, si cela est indiqué selon de nouvelles données.

Les vaccins qui réduisent à la fois l'infection symptomatique et asymptomatique devraient également réduire la transmission du SRAS-CoV-2. Un certain nombre des études dans cette revue ont révélé que le vaccin de Pfizer-BioNTech était efficace contre l'infection par le CoV-2 du SRAS (qui est une infection symptomatique ou asymptomatique combinée) <sup>(6) (8) (10) (11) (12-14)</sup>

(16) (18) (20) (21) (22) (24) (27) (28)). L'étude de Tande *et al.*, qui ont évalué des personnes asymptomatiques subissant un dépistage préliminaire et a révélé une efficacité réelle de 79 % (IC à 95 % : 63 à 88 %) à partir de plus de 10 jours de la première à la deuxième dose des vaccins de Pfizer-BioNTech ou de Moderna (par rapport aux personnes non vaccinées) <sup>(17)</sup>. De même, une prépublication diffusée récemment en Israël a montré une efficacité réelle de 90,4 % (IC à 95 % : 89,1 à 91,5 %) contre l'infection asymptomatique d'après l'administration de deux doses du vaccin de Pfizer-BioNTech <sup>(31)</sup>. Les résultats des essais cliniques pour les vaccins de Moderna <sup>(2)</sup> et de Janssen <sup>(35)</sup> indiquent qu'une seule dose de ces vaccins peut diminuer l'infection asymptomatique. D'après les résultats des essais cliniques, il n'a pas été démontré que le vaccin d'AstraZeneca réduisait les infections asymptomatiques, ce qui semble être dû à la faible efficacité de la prévention des infections asymptomatiques avec la variante B.1.1.7 <sup>(36)</sup>; sa capacité à prévenir la transmission soit inconnue.

La vaccination d'un grand nombre de personnes avec des vaccins qui préviennent l'infection et la transmission protégera non seulement l'individu vacciné, mais aussi son entourage (protection indirecte). En outre, l'allongement de l'intervalle entre les doses afin de vacciner plus rapidement un nombre accru de personnes est susceptible de diminuer la circulation globale du virus dans la collectivité, contribuant ainsi à la protection de celle-ci.

## 5. Information sur la modélisation de l'effet de l'allongement de l'intervalle entre la première et la deuxième dose du vaccin contre la COVID-19

### Modèle de l'Agence de la santé publique du Canada

Un modèle interne de l'ASPC, examinant les intervalles de dose entre 12 et 24 semaines, a suggéré que l'accélération de la couverture vaccinale grâce à l'allongement des intervalles pour les vaccins à ARNm pourrait avoir des avantages à court terme (12 mois) pour la santé publique : réduction des maladies symptomatiques, des hospitalisations et des décès par rapport à un intervalle de six semaines, alors que l'approvisionnement en vaccins est limité. Le modèle a utilisé les hypothèses suivantes pour l'efficacité après la première dose : efficacité contre toutes les infections représentant 90% de l'efficacité contre les maladies symptomatiques (par exemple, 60,3% d'efficacité contre l'infection / 67% d'efficacité contre la maladie) ; efficacité contre les maladies symptomatiques de 67% chez les adultes âgés de 20 à 64 ans et de 58% chez les adultes de 65 ans et plus ; efficacité contre les hospitalisations de 80% pour tous les âges, et efficacité contre les décès de 85% pour tous les âges. Ce modèle se fonde également sur les hypothèses suivantes :

- Les vaccins à ARNm ont été proposés en priorité par ordre décroissant des groupes d'âge (compte tenu du risque de conséquences graves) jusqu'à l'âge de 55 ans, puis le vaccin a été proposé aux personnes de 20 à 54 ans, sans ordre particulier;
- Les taux de couverture pour les adultes de 20 à 64 ans et de 65 ans et plus étaient respectivement de 65 et de 80 %;
- La capacité de vaccination quotidienne était de 150 000 doses au cours du premier quart (janvier à mars 2021), et est passée à 350 000, 450 000 et 525 000 au deuxième quart (avril à juin 2021) et à 525 000 (juin à décembre 2021);.
- Étant donné les preuves limitées concernant l'affaiblissement de la protection des vaccins contre la COVID-19, la protection de la première dose a été perdue à un taux de 1 % par semaine (des scénarios supplémentaires ont été exécutés pour tester une perte de 4 et 8 % par semaine).

Le modèle prévoyait qu'un allongement de l'intervalle entre les doses réduirait l'ensemble des maladies symptomatiques, des hospitalisations et des décès dans la population alors que l'approvisionnement en vaccins est limité. Les bénéfices projetés étaient dus à l'accélération de l'accès aux vaccins chez les adultes âgés de 20 à 74 ans. Un intervalle de 16 semaines devrait entraîner les réductions les plus importantes en termes d'hospitalisations et de décès chez les personnes âgées de 75 ans et plus. Un intervalle de 24 semaines devrait permettre d'obtenir les réductions les plus importantes en termes d'hospitalisations et de décès chez les personnes âgées de 20 à 74 ans.

Une analyse de sensibilité a indiqué que des intervalles de dose aussi longs que 24 semaines réduiraient la maladie symptomatique et les hospitalisations pour des valeurs d'efficacité de la première dose contre la maladie et les hospitalisations de 50 % à 85 %. Tous les intervalles prolongés devaient réduire les décès lorsque l'efficacité contre la mort était d'au moins 65 %, mais augmenter les décès lorsque l'efficacité était inférieure à 65 %. Une efficacité contre la mort inférieure à 65 % pourrait encore réduire le nombre de décès si la troisième vague était plus grave que le scénario de base.

L'analyse de sensibilité a montré que l'extension de l'intervalle entre les doses d'ARNm jusqu'à 24 semaines présenterait encore des avantages à court terme pour la santé publique en réduisant les maladies symptomatiques, les hospitalisations et les décès si la protection de la première dose était perdue à un taux de 4 % par semaine. Une intervalle de 24 semaines n'était plus censé réduire le nombre de décès dans un scénario où la protection de la première dose était perdue à un taux de 8 % par semaine, mais les intervalles de 12 et 16 semaines étaient toujours prévus pour réduire les maladies symptomatiques, les hospitalisations et les décès.

### **Modèles disponibles dans les publications ou les prépublications**

Une comparaison de plusieurs modèles a inclus cinq études externes de modélisation de vaccins sur des stratégies de dosage de substitution disponibles sous forme de publications ou de prépublications au 14 février 2021 <sup>(37-41)</sup>. Ces études portant sur des vaccins à ARNm examinaient différents intervalles de report, des stratégies à dose unique, des stratégies dans lesquelles certaines sous-populations recevaient une dose, tandis que d'autres en recevaient deux; et des stratégies réservant une partie de l'approvisionnement pour deux doses, tandis que le reste était pour une seule dose. Un modèle <sup>(37)</sup> a directement comparé différents intervalles prolongés entre les doses (jusqu'à 15 semaines) à l'absence de report.

Une modélisation externe a suggéré que des intervalles prolongés entre les doses (entre 9 et 12 semaines) pouvaient réduire l'infection, l'hospitalisation et le décès par rapport à l'absence de reports lorsque l'approvisionnement en vaccins est limité <sup>(37)</sup>. Les avantages pour la population proviennent du fait qu'une plus grande couverture vaccinale est offerte à un plus grand nombre de personnes, même si le niveau de protection d'une dose n'est pas aussi élevé que celui offert par deux doses.

Les résultats de l'étude dépendaient des données particulières du modèle utilisé. Il convient de noter que l'efficacité réelle d'une dose unique semble avoir une influence : si l'efficacité de la dose unique est élevée, la stratégie de l'allongement de l'intervalle est privilégiée par rapport à celle de l'absence de report; par contre, si l'efficacité de la dose unique est faible, c'est la stratégie de l'absence de report qui est privilégiée. Les études ont considéré que l'efficacité d'une dose unique se situant entre 72 et 80 % était élevée et qu'entre 18 et 55 %, elle était faible <sup>(37-39)</sup>. Les données du modèle sur l'atténuation peuvent également avoir une influence : si les effets du vaccin ont commencé à s'atténuer plusieurs semaines après la première dose, la

stratégie de l'allongement de l'intervalle a été privilégiée; par ailleurs, si l'atténuation a commencé peu de temps après la première dose, c'est la stratégie de l'absence de report qui a été privilégiée <sup>(37)</sup>. La couverture vaccinale et la transmission de fond peuvent également influencer la stratégie vaccinale à privilégier <sup>(38)</sup>.

Dans l'ensemble, la modélisation interne et externe indique les avantages de l'allongement des intervalles entre les doses pour la réduction de la maladie symptomatique, de l'hospitalisation et du décès lorsque l'approvisionnement en vaccins est limité.

## 6. Effet de l'allongement de l'intervalle entre les doses de vaccins contre la COVID-19 sur les variants préoccupants

On ne connaît pas l'effet de l'allongement de l'intervalle entre les doses sur l'émergence ou la circulation des variants préoccupants. Il n'existe actuellement aucune preuve indiquant qu'un allongement d'un tel intervalle augmente ou diminue l'émergence de tels variants, bien que la prévention de la transmission dans la collectivité par la vaccination puisse diminuer le risque d'émergence ou de propagation de ces variants, comme le suggère une publication récente <sup>(42)</sup>. Les vaccins à ARNm contre la COVID-19 et le vaccin d'AstraZeneca ont donné des résultats préliminaires prometteurs contre le variant B.1.1.7, d'après des études d'efficacité réelle réalisées au R.-U. (Pfizer-BioNTech et AstraZeneca <sup>(26)</sup>) et en Israël (Pfizer-BioNtech <sup>(31)</sup>), où cette souche est dominante. Deux doses du vaccin d'AstraZeneca ne se sont pas révélées efficaces contre le variant B.1.351 lors d'un essai clinique à répartition aléatoire mené en Afrique du Sud <sup>(43)</sup>, cependant, un récent communiqué de presse a indiqué que deux doses du vaccin Pfizer-BioNTech étaient efficaces contre le B.1.351. Il sera nécessaire d'effectuer une surveillance continue, y compris le séquençage génétique des échantillons ayant obtenu un résultat positif au test PCR chez les personnes vaccinées précédemment, pour évaluer l'efficacité d'une et de deux doses de vaccins COVID-19 contre les variants préoccupants.

Les fabricants étudient actuellement la pertinence de doses de rappel propres aux variants préoccupants, ainsi que leur élaboration. On pourrait disposer de renseignements supplémentaires concernant les formulations actualisées des vaccins afin d'éclairer les recommandations relatives à la deuxième dose au moment où celle-ci sera indiquée.



## 7. Effets sur des populations particulières

### Personnes âgées

Les études suivantes ont évalué l'efficacité d'une dose de vaccin chez les personnes âgées :

- Dans une vaste étude de Public Health England, l'efficacité réelle d'une dose des vaccins de Pfizer-BioNTech et d'AstraZeneca contre la maladie symptomatique chez les personnes de 70 ans et plus était de 58 % avec une protection d'environ 80 % contre l'hospitalisation chez les personnes âgées de  $\geq 80$  ans <sup>(26)</sup>. En outre, le vaccin de Pfizer-BioNTech a offert une protection de 85 % contre le décès chez les personnes âgées de  $\geq 80$  ans <sup>(26)</sup>.
- Chez des patients âgés, pour la plupart fragiles, à Bristol, au R.-U., le vaccin Pfizer-BioNTech était efficace à 71 % à 79 % contre les hospitalisations et le vaccin AstraZeneca à 80 % <sup>(23)</sup>.
- Des données de surveillance provenant d'établissements de soins de longue durée en Colombie-Britannique <sup>(13)</sup> et au Québec (INSPQ) <sup>(12, 14)</sup> ont montré une protection de 80 à 90 % contre le SRAS-CoV-2 PCR positif grâce aux vaccins Pfizer-BioNTech ou Moderna chez les résidents, en notant que les travailleurs de la santé étaient également vaccinés, ce qui pourrait fournir une protection indirecte aux résidents également.
- Une étude du Danemark a montré une faible efficacité réelle contre les résultats confirmés par PCR (symptomatiques et asymptomatiques combinés) en utilisant le vaccin Pfizer-BioNTech dans une analyse pondérée (de 21 % après correction pour jours fixes) à partir du jour 14 après la première dose jusqu'à la deuxième dose au jour 24 environ, une efficacité réelle plus élevée s'élevant à 60 % dans l'analyse non pondérée (voir le [tableau 1](#)) <sup>(28)</sup>.
- Aux É.-U., on a observé une efficacité réelle du vaccin de 63 % contre l'infection par le SRAS-CoV-2, indépendamment des symptômes, avec le vaccin Pfizer-BioNTech a été observée lors de deux éclosions dans des établissements de soins infirmiers spécialisés <sup>(15)</sup>.
- Au R.-U., une prépublication de date plus récente (l'étude Vivaldi) (devenue disponible après le 26 mars, elle n'est donc pas incluse dans le [tableau 1](#)), a évalué l'efficacité du vaccin contre le SRAS-CoV-2 positif selon la méthode PCR chez La grande majorité (85 %) des tests positifs par PCR ont été identifiés à la suite d'un dépistage systématique des résidents ; 7,5 % des résidents dont le test était positif étaient symptomatiques au moment du test systématique. La VE a atteint 65 % (IC 95 % : 29 à 83 %) pour Pfizer-BioNTech et 68 % (IC 95 % : 34 à 85 %) pour AstraZeneca, tous deux entre le 35e et le 48e jour après la vaccination <sup>(44)</sup>.

Lors de l'évaluation de l'efficacité du vaccin dans les maisons de soins de longue durée, il convient de noter que l'on ne sait pas dans quelle mesure la protection indirecte résultant de la vaccination des travailleurs de la santé et des visiteurs (en plus de la protection directe) contribue à ces estimations de la VE.

Des études d'immunogénicité sont également disponibles pour évaluer la réponse en anticorps chez les personnes âgées. Cependant, il est difficile d'interpréter les études d'immunogénicité car le mécanisme par lequel les vaccins protègent contre le COVID-19 n'est pas certain et il n'existe actuellement aucun corrélat de la protection.

- D'après des épreuves effectuées à domicile à l'aide d'immuno-essais à flux latéral, le pourcentage de participants ayant un test positif pour les IgG était plus faible  $\geq 21$  jours après une dose du vaccin Pfizer-BioNTech chez les personnes âgées de  $\geq 70$  ans, par rapport aux groupes d'âge plus jeunes. La positivité des IgG était également élevée dans tous les groupes d'âge après deux doses de vaccin <sup>(45)</sup>.
- Une petite étude utilisant une dose du vaccin Pfizer-BioNTech en Colombie-Britannique a également affiché de plus faibles fixations d'anticorps et des titres neutralisants (basés sur un test de neutralisation de substitution du pseudovirus) chez 12 résidents de maisons de soins de longue durée par rapport à 18 travailleurs de la santé <sup>(46)</sup>.
- Une petite étude menée au Royaume-Uni a montré que 8 des 15 (53 %) sujets âgés de plus de 80 ans ont atteint le titre seuil des anticorps neutralisants trois semaines après une première dose du vaccin Pfizer-BioNTech, contre 8 des 8 sujets âgés de moins de 80 ans. Tous les sujets ont développé une réponse après la deuxième dose administrée trois semaines après la première <sup>(54)</sup>.
- Une étude menée dans une maison de retraite en Allemagne a évalué l'immunogénicité chez 93 participants âgés de moins de 60 ans (âge moyen de 42 ans) par rapport à 83 participants âgés de plus de 80 ans (âge moyen de 88 ans), 17 à 19 jours après la première dose et 17 jours après la seconde dose du vaccin Pfizer-BioNTech. Dans le groupe le plus âgé, 65,9 % des participants et 10,6 % des participants avaient des anticorps IgG spécifiques du pic en dessous de la valeur seuil après la première et la deuxième dose respectivement, contre 4,4 % et 0 % dans le groupe le plus jeune. Les deux groupes d'âge ont montré un faible pourcentage de personnes développant des anticorps neutralisants après la première dose (16,1% dans le groupe plus jeune et 1,2% dans le groupe plus âgé). Après la deuxième dose, 97,8 % du groupe le plus jeune présentait des anticorps neutralisants, contre 68,7 % du groupe le plus âgé <sup>(47)</sup>.
- Une enquête auprès de donneurs de sang en Angleterre a révélé que 75,8 % (IC à 95 % : 71,2 à 79,9 %) de donneurs de sang âgés de 70 à 84 ans avaient développé des anticorps contre le SRAS-CoV-2 (et seulement 5,6 % d'entre eux ont accusé un résultat positif à l'épreuve par suite de la maladie, d'après la présence d'anticorps contre la nucléoprotéine) <sup>(48)</sup>.
- Une étude menée au Royaume-Uni auprès d'adultes âgés de 70 à 90 ans a évalué l'immunogénicité à l'aide de cinq tests différents (deux évaluant la nucléoprotéine pour déterminer une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 et trois évaluant la protéine de pointe, pour indiquer la réponse au vaccin chez les personnes dont la nucléoprotéine est négative) trois semaines après la première et la deuxième dose du vaccin Pfizer-BioNTech. Parmi les 92 personnes sans preuve d'infection antérieure (nucléoprotéine négative), 77 %, 77 % et 95 % étaient séropositives 3 semaines après une dose, selon le dosage de la protéine spike utilisé. Les taux d'anticorps étaient plus faibles chez les personnes âgées de  $\geq 80$  ans, par rapport au groupe d'âge plus jeune. Les 86 personnes ayant reçu deux doses de vaccin étaient toutes séropositives contre la protéine de pointe dans les trois tests, avec des titres plus élevés <sup>(49)</sup>.

## Problèmes médicaux sous-jacents

L'efficacité du vaccin après une série complète de vaccins COVID-19 chez les patients immunodéprimés n'est pas connue, car ces patients ont été exclus des essais cliniques. On ne dispose pas actuellement d'études contenant des données claires sur l'efficacité réelle concernant les problèmes médicaux sous-jacents. Trois études d'immunogénicité sont disponibles, en notant les limites de l'interprétation des études d'immunogénicité en raison des inconnues sur le mécanisme immunitaire de protection contre le COVID-19 et de l'absence de corrélat de protection disponible.

- Selon une étude visant 436 transplantés d'organes solides, seuls 17 % d'entre eux (IC à 95 % : 14 à 21 %) ont développé une réponse anticorps après une dose du vaccin de Pfizer ou de Moderna. Une étude auprès de patients cancéreux (dont l'âge moyen était de 73 ans) a révélé une faible réponse anticorps une médiane de 20 jours après une dose du vaccin de Pfizer-BioNTech ou Moderna. Les participants étaient plus susceptibles de présenter un taux d'anticorps détectable avec le vaccin Moderna qu'avec le vaccin Pfizer-BioNTech, s'ils ne recevaient pas d'immunosuppression d'entretien à base d'anti-métabolites ou s'ils étaient plus jeunes. L'étude n'a pas évalué la réponse après une deuxième dose <sup>(50)</sup>.
- Une étude portant sur 151 patients atteints de cancer (dont l'âge moyen était de 73 ans) comparés à 54 témoins plus jeunes et en bonne santé (40,5 ans ; la plupart d'entre eux étaient des travailleurs de la santé) a révélé une faible réponse en anticorps 3 et 5 semaines après une dose du vaccin Pfizer-BioNTech chez les personnes atteintes de tumeurs solides (qui a ensuite augmenté de façon significative après une dose de rappel à 21 jours) et une réponse en anticorps encore plus faible chez les personnes atteintes d'hémopathies malignes. Les réponses des cellules T étaient meilleures que celles des anticorps chez les patients atteints des deux types de cancer. Cette étude a également évalué les résultats des prélèvements de nez et de gorge testés pour le SRAS-CoV-2 par PCR chez certains patients (en notant que la conformité à cette partie de l'étude était limitée). Jusqu'au jour 21 post-vaccination, six patients étaient positifs, dont deux sont décédés, tandis qu'aucun nouveau résultat positif n'a été noté après le jour 21 post-vaccination <sup>(51)</sup>.
- Une étude portant sur 241 transplantés rénaux en France a révélé que 10,8 % d'entre eux présentaient une réponse anticorps 28 jours après leur première dose de vaccin Moderna. Les patients qui ont présenté une séroconversion avaient un délai plus long après leur transplantation, recevaient moins de traitement immunosuppresseur et avaient une meilleure fonction rénale <sup>(52)</sup>.

Il convient de noter qu'un certain nombre de populations connues pour présenter un risque plus élevé d'effets graves du COVID-19 n'ont pas été étudiées du point de vue de l'immunogénicité ou de l'efficacité.

## 8. Éthique, équité, faisabilité et acceptabilité de l'allongement de l'intervalle jusqu'à la deuxième dose des vaccins contre la COVID-19 autorisés en tant que séries de deux doses

Le CCNI applique le cadre Éthique, équité, faisabilité et acceptabilité (EEFA) pour prendre en compte de façon systématique les facteurs essentiels à la prise de décision globale concernant les programmes d'immunisation et à la mise en œuvre réussie de ses recommandations <sup>(53)</sup>. Ce cadre lui permet d'examiner et d'équilibrer les données probantes disponibles et de résumer de manière transparente la justification qui sous-tend les recommandations appropriées et opportunes visant les programmes de vaccination contre la COVID-19. Sont résumés ci-dessous les principaux aspects à prendre en considération en matière d'éthique, d'équité, de faisabilité et d'acceptabilité de la recommandation relative à l'allongement de l'intervalle jusqu'à la deuxième dose.

- **Éthique** – Compte tenu de l'évolution des preuves pour ce qui est du niveau de protection offert par une dose des vaccins contre la COVID-19 autorisés, l'équilibre risques/avantages favorise l'allongement de l'intervalle, en particulier dans le contexte d'un fardeau élevé de la maladie. Cette option permettrait d'atteindre plus rapidement l'objectif du Canada en matière d'immunisation et de réponse à la pandémie, permettant au plus grand nombre de Canadiens d'être immunisés contre le COVID-19 le plus rapidement possible, et réduire au minimum les maladies graves et le nombre total de décès tout en minimisant les perturbations sociétales résultant de la pandémie de COVID-19. Dans les cas où le consentement éclairé comprenait des hypothèses sur le moment d'administration de la deuxième dose, les autorités peuvent envisager d'administrer cette dose à un intervalle plus court pour les personnes qui ont consenti à la série de vaccins avant la recommandation d'allongement de l'intervalle.
- **Équité** – L'allongement de l'intervalle entre les doses permet la vaccination plus tôt d'un beaucoup plus grand nombre de personnes admissibles, ce qui améliore considérablement l'équité par rapport au fait de laisser de grands groupes de personnes non vaccinées jusqu'à l'été. Cependant, certaines personnes qui auraient reçu deux doses sans report de la deuxième dose peuvent être infectées et devenir symptomatiques dans le nouvel intervalle; or, ces personnes sont moins susceptibles de présenter une maladie grave que si elles n'avaient pas été vaccinées <sup>(20, 26)</sup>.
- **Faisabilité** – Le même nombre de doses doit être administré si les vaccins sont proposés selon un intervalle prolongé entre les doses ou selon un intervalle plus court; par conséquent, l'allongement de l'intervalle ne nécessitera pas une plus grande capacité d'administration des vaccins. Il faudra veiller à ce que les personnes reviennent pour leur deuxième dose lorsque celle-ci leur sera proposée, ce qui peut s'avérer plus difficile sur le plan logistique si l'intervalle est plus long. On veillera en outre à leur offrir la deuxième dose le plus tôt possible, une fois que l'administration à la cohorte de première dose s'approchera de la fin. L'approvisionnement prévu en vaccins devrait permettre un intervalle de moins de quatre mois entre les doses.
- **Acceptabilité** – Afin de réduire au minimum toute répercussion négative sur la confiance du public en raison de l'utilisation non indiquée sur l'étiquette des vaccins contre la COVID-19 et du changement par rapport à la recommandation précédente, il faudra assurer une communication transparente et claire avec le public et les personnes

concernées relativement à la justification de cette recommandation. Une telle communication devrait comprendre les éléments suivants :

- Un avantage personnel pour la plupart des personnes qui recevront une vaccination plus précoce qui leur assurera une bonne protection contre la COVID-19 et une très bonne protection contre ses complications;
- Une réponse immunitaire plus robuste et plus durable à prévoir avec une deuxième dose administrée à un intervalle plus long;
- La possibilité de fournir plus rapidement une protection indirecte et collective.

## IV. RECOMMANDATION

À la suite d'un examen exhaustif des données probantes disponibles, résumées ci-dessus, et d'une évaluation systématique des principes de son cadre EEFA -- éthique, équité, faisabilité et acceptabilité --, le CCNI formule la recommandation suivante en vue de la prise de décisions à l'échelle des programmes de santé publique pour une utilisation efficace et équitable des vaccins contre la COVID-19 dont l'utilisation est autorisée au Canada.

Le CCNI entend continuer à suivre de près les avancées scientifiques liées à la COVID-19 et aux vaccins contre cette maladie, tout comme la constante pharmacovigilance des vaccins, et mettre à jour ses recommandations au fil des changements.

À noter :

- Une **forte recommandation** s'applique à la plupart des populations ou individus et devrait être suivie, à moins d'une justification claire et impérative en faveur d'une autre approche.
- Une **recommandation discrétionnaire** pourrait s'appliquer pour certaines populations ou individus dans certaines circonstances. Une autre approche pourrait s'avérer raisonnable.

Voir le [Tableau 2](#) pour une explication plus détaillée de la force des recommandations du CCNI.

**À la lumière des données probantes émergentes concernant la protection offerte par la première dose d'une série de deux doses de vaccins contre la COVID-19 actuellement autorisés au Canada, le CCNI recommande que -- dans le contexte d'un approvisionnement limité en vaccins et d'une pandémie persistante --, les autorités compétentes devraient maximiser le nombre de personnes susceptibles de profiter d'une première dose en allongeant l'intervalle entre les deux doses jusqu'à quatre mois. Une deuxième dose devrait être offerte dès que possible une fois que toutes les populations admissibles auront eu accès à une première dose, la priorité étant accordée aux personnes les plus à risque de maladie grave et de décès dus à la maladie COVID-19. Les personnes vaccinées (avec une ou deux doses) devraient continuer à suivre les mesures de santé publique recommandées à l'heure actuelle. Le CCNI continuera à surveiller les données probantes sur l'efficacité réelle d'un intervalle allongé entre les deux doses et ajustera ses recommandations selon les besoins. (Forte recommandation du CCNI)**

Les autorités compétentes pourraient choisir d'écourter le délai entre la première et la deuxième dose d'une série de deux doses d'un vaccin contre la COVID-19 pour des populations particulières en fonction de l'épidémie locale, de l'approvisionnement en vaccins et des mécanismes de livraison de vaccins.

## Sommaire des données probantes et justification

- La morbidité et la mortalité dues à la COVID-19 persistent toujours et l'approvisionnement en vaccins est limité. L'allongement de l'intervalle jusqu'à la deuxième dose permet de vacciner le plus grand nombre de personnes le plus rapidement possible, ce qui assure un plus grand nombre de personnes une protection plus directe et la possibilité d'une protection indirecte et collective.
- Un intervalle allongé allant jusqu'à quatre mois permet de proposer au plus grand nombre possible de populations éligibles la vaccination avec une dose avant de procéder à l'offre des secondes doses. Cependant, dès que tous les groupes éligibles se sont vus offrir leur première dose de vaccin, les secondes doses doivent être proposées. L'intervalle entre la première et la deuxième dose ne doit pas être prolongé plus longtemps que nécessaire pour offrir les premières doses de vaccin à tous les individus éligibles.
- Cette recommandation s'applique à tous les vaccins contre la COVID-19 prévus en deux doses dont l'utilisation est actuellement autorisée et disponible au Canada.
- Si les adolescents et/ou les enfants de moins de 16 ans deviennent éligibles pour la vaccination dans un avenir proche, le CCNI évaluera comment ces groupes d'âge sont prioritaires par rapport à ceux qui ont besoin de leur deuxième dose.
- Les données actuelles résumées dans le présent document indiquent une très bonne efficacité potentielle contre la COVID-19 symptomatique avec une dose d'un vaccin contre la COVID-19 : efficacité potentielle de 92 % pour les vaccins à ARNm <sup>(3, 4)</sup>; efficacité potentielle de 76 % pour le vaccin d'AstraZeneca <sup>(5)</sup> bonne efficacité réelle selon des études d'observation (généralement entre 60 et 80 %, avec quelques estimations inférieures et supérieures) contre la maladie symptomatique et/ou l'infection asymptomatique; ainsi qu'une très bonne efficacité réelle contre l'hospitalisation (environ 80 %) et le décès (85 % selon une étude en provenance du R.-U. <sup>(26)</sup> Alors que deux doses de vaccins à ARNm ont révélé un excellent niveau d'efficacité potentielle et réelle), une dose de ce type de vaccin semble offrir un rendement semblable à une ou deux doses du vaccin d'AstraZeneca <sup>(5)</sup> et à une dose unique du vaccin de Janssen <sup>(55)</sup>.
- L'efficacité réelle a été démontrée jusqu'à deux mois après la première dose des vaccins à ARNm, et la publication de l'essai clinique d'AstraZeneca a modélisé l'efficacité potentielle à une dose jusqu'à 90 jours après la vaccination <sup>(5)</sup>.
- Des avis d'experts éclairés fondés sur les principes de l'immunologie indiquent qu'un intervalle plus long entre les doses d'amorçage et de rappel d'une série de vaccins entraîne une réponse meilleure et plus durable <sup>(34)</sup>. L'essai clinique du vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 a démontré une efficacité potentielle optimale lorsque l'intervalle entre la première et la deuxième dose était supérieur ou égal à 12 semaines <sup>(5)</sup>.
- Dans les cas où le consentement éclairé comprenait des hypothèses sur le moment d'administration de la deuxième dose, les autorités peuvent envisager d'administrer cette deuxième dose à des intervalles plus courts pour les personnes qui ont consenti à la série de vaccins avant la mise en œuvre de cette recommandation.
- Étant donné que la maladie se transmet toujours et que la vaccination ne garantit pas une protection individuelle complète pour les personnes ayant reçu une dose et dans une moindre mesure pour celles ayant reçu deux doses, il est important à ce moment-ci de continuer à respecter les mesures de santé publique en vigueur (port du masque,



distançiation physique et interactions sociales limitées, selon les directives de la santé publique).

- L'efficacité réelle de la première dose sera surveillée de près, et la décision concernant la deuxième dose sera évaluée de façon continue à la lumière des données de surveillance et d'efficacité réelle et de plans d'études postérieurs à la mise en œuvre. En outre, l'efficacité réelle contre les variants préoccupants sera également suivie de près. Si cela est indiqué sur la base de ces données, les recommandations seront révisées pour proposer une deuxième dose plus tôt à certaines cohortes ou groupes de population.

Comme l'explique de façon plus détaillée l'exposé ci-dessus, le CCNI a élaboré ses recommandations en utilisant de multiples sources de données probantes à l'appui d'un allongement de l'intervalle jusqu'à quatre mois, au besoin, afin d'offrir rapidement la vaccination à toutes les populations admissibles. Bien que les études n'aient pas encore accumulé de données jusqu'à quatre mois après la première dose, le vaccin d'AstraZeneca a modélisé une efficacité potentielle à une dose de 76 % jusqu'à 90 jours après la vaccination, et les données d'efficacité réelle d'une dose de vaccin à ARNm s'étendent jusqu'à deux mois. Les principes de la vaccinologie favorisent une meilleure réponse immunitaire grâce à des intervalles plus longs entre les doses d'amorçage et de rappel. La modélisation démontre que des intervalles plus longs auraient des avantages substantiels à l'échelle de la population. Avec les approvisionnements prévus en vaccins à ARNm uniquement, l'allongement de l'intervalle jusqu'à la deuxième dose permettrait de vacciner plus de 90 % des adultes âgés (50 ans et plus) et 75 % des adultes plus jeunes (16 à 49 ans) d'ici la mi-juin 2021, et la deuxième dose suivra. Par rapport à des intervalles plus courts, l'allongement de l'intervalle entre les doses permet d'assurer plus rapidement une protection directe à une part substantielle de la population, ainsi que la possibilité d'une protection indirecte et collective plus rapide. La seconde dose devrait être offerte le plus tôt possible une fois que les populations admissibles auront eu accès à une première dose. Les personnes vaccinées (avec une ou deux doses) devraient continuer à suivre les recommandations de la santé publique relativement aux mesures de prévention de la COVID-19. La surveillance des études sur l'efficacité réelle se poursuit, et les recommandations seront ajustées selon les besoins, notamment en proposant des vaccinations précoces à certaines cohortes ou groupes de population si nécessaire.

## IV. TABLEAUX

**Tableau 1 : Résumé des données sur les efficacités potentielle et réelle de la première dose des vaccins contre la COVID-19**

Source	Description	Protection dès la première dose des vaccins contre la COVID-19
<b>Essais cliniques</b>		
<p><a href="#">Polack, F. P., et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine, <i>New England Journal of Medicine</i>, 10 décembre 2020.</a></p> <p><a href="#">Lettre à l'éditeur du <i>New England Journal of Medicine</i> en réponse à Polack et al. par D. Skowronski et G. De Serres.</a></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nouvelle analyse de la maladie symptomatique de l'essai clinique du vaccin de <b>Pfizer-BioNTech</b> en supprimant les 14 premiers jours où le vaccin ne devrait pas avoir d'effet.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'analyse initiale réalisée par <a href="#">Polack et al.</a> a montré que l'efficacité potentielle entre la première et la deuxième dose était de 52 % (IC à 95 % : 29,5 à 68,4).</li> <li>La nouvelle analyse effectuée par <a href="#">Skowronski et De Serres</a> se fonde sur les données soumises à la Food and Drug Administration (FDA) afin de supprimer les 14 premiers jours où le vaccin n'est pas censé procurer de protection; elle a révélé une efficacité d'une dose de <b>92,6 %</b> (IC à 95 % : 69,0 à 98,3 %) à partir de 14 jours après la dose 1 jusqu'à la dose 2 à environ 21 jours.</li> </ul>
<p><a href="#">Réunion du comité consultatif sur les vaccins et les produits biologiques connexes – Document d'information de la FDA – Moderna COVID-19 – 17 décembre 2020.</a></p> <p><a href="#">Baden, L. R. et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine, <i>New England Journal of Medicine</i>, 30 décembre 2020.</a></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Maladie symptomatique de l'essai clinique du vaccin de <b>Moderna</b>.</li> <li>Infection asymptomatique de l'essai clinique du vaccin de <b>Moderna</b>, d'après les résultats des écouvillons au moment de l'administration de la première dose, puis de nouveau au moment de la deuxième dose.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>92,1 %</b> (IC à 95 % : 68,8 à 99,1 %) pour les personnes qui n'ont reçu qu'une seule dose plus de 14 jours après cette dose – données fournies par le document d'information de la FDA.</li> <li>Efficacité calculée de 94,3 % d'après des données publiées indiquant 2 cas dans le groupe vacciné et 35 cas dans le groupe placebo à partir de 14 jours après la dose 1 jusqu'à la dose 2 à environ 28 jours – données fournies dans <a href="#">Baden et al.</a></li> <li>Réduction de <b>61 %</b> fondée sur les personnes qui n'ont pas présenté de signes initiaux d'infection lors de la première dose, mais qui ont présenté un résultat d'écouvillon positif le jour de la deuxième dose (15 personnes ont présenté une infection asymptomatique dans le groupe ayant reçu une dose de vaccin de Moderna, comparativement à 39 personnes dans le groupe placebo) – données fournies dans <a href="#">Baden et al.</a></li> </ul>

Source	Description	Protection dès la première dose des vaccins contre la COVID-19
		<b>Remarque :</b> Les 14 premiers jours pendant lesquels le vaccin n'est pas censé procurer de protection sont compris dans cette estimation, de sorte que le résultat aurait pu être plus élevé si les 14 premiers jours avaient pu être supprimés.
<a href="#">Voysey, M., 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. <i>The Lancet</i>, 19 février 2021.</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Maladie symptomatique de l'essai clinique du vaccin d'<b>AstraZeneca</b>.</li> </ul>	Une analyse exploratoire a révélé qu'une dose unique standard des vaccins d'AstraZeneca était efficace à <b>76,0 %</b> (IC à 95 % : 59,3 à 85,9 %) à partir des jours 22 à 90 après la vaccination. La modélisation n'a pas démontré de diminution pendant cette période de 3 mois.
<b>Israël – Données sur l'efficacité réelle</b>		
<a href="#">Chodick, G., et al. The effectiveness of the first dose of BNT162b2 vaccine in reducing SARS-CoV-2 infection 13-24 days after immunization: real-world evidence, prépublication dans <i>MedRxiv</i>, 29 janvier 2021.</a>  <a href="#">Nouvelle analyse de P. R. Hunter et J. Brainard. Estimating the effectiveness of the Pfizer COVID-19 BNT162b2 vaccine after a single dose. A reanalysis of a study of 'real-world' vaccination outcomes from</a>	<p>Étude de cohorte rétrospective des Services de santé Maccabi (Israël) évaluant les taux d'incidence des cas positifs au test de la PCR en fonction de la date de collecte des échantillons à partir de la date de vaccination avec le vaccin de <b>Pfizer-BioNTech</b>. Comparaison des taux d'incidence cumulée entre les jours 13 à 24 et les jours 1 à 12 après la vaccination auprès de 503 875 personnes.</p> <p>Les données ont été analysées de nouveau afin de déterminer les taux d'incidence chaque jour après la vaccination. On a calculé l'efficacité réelle du vaccin chaque jour, du jour 13 au jour 24, en comparant un nombre réel et attendu de cas par jour (le</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'analyse initiale a montré une réduction de 51 % (IC à 95 % : -7,2 à 78,0 %) des infections confirmées en laboratoire (indépendamment des symptômes) dans la période de 13 à 24 jours après la vaccination par rapport à la période de 1 à 12 jours après la vaccination. Cependant, l'efficacité réelle du vaccin n'était notable qu'à partir de 18 jours après la vaccination, de sorte que l'analyse sur l'ensemble des 13 à 24 jours a sous-estimé l'efficacité du vaccin.</li> <li>Une nouvelle analyse des données a montré une efficacité réelle aussi élevée que <b>91 %</b> (IC à 90 % : 83 à 98 %) au jour 21 après la vaccination avec une dose unique de vaccin de Pfizer-BioNTech.</li> </ul>

Source	Description	Protection dès la première dose des vaccins contre la COVID-19
<a href="#">Israel, prépublication dans MedRxiv, 3 février 2021.</a> <a href="#">Dagan, N., et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting, New England Journal of Medicine, 24 février 2021.</a>	<p>nombre attendu étant fondé sur l'incidence groupée des jours 1 à 12).</p> <p>Une vaste étude de cohorte prospective menée par les Services de santé de la Clalit (Israël), utilisant le vaccin de <b>Pfizer-BioNTech</b>. Les personnes vaccinées (596 618) ont été jumelées à un nombre égal de personnes non vaccinées d'après plusieurs variables (notamment l'âge, le sexe, le secteur, le quartier, les antécédents de vaccin antigrippal, la grossesse et le nombre d'affections concomitantes), et divers résultats ont été évalués dans trois intervalles de temps après la vaccination (14 à 20 jours après la première dose; 21 à 27 jours après la première dose, la deuxième dose étant administrée vers le 21<sup>e</sup> jour; et 7 jours ou plus après la deuxième dose).</p>	<p>L'efficacité réelle du vaccin qui reflète une dose (14 à 20 jours – premier chiffre en gras) ou qui reflète probablement une dose, mais comprend également certains effets de la deuxième dose (21 à 27 jours – deuxième chiffre en gras) était la suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infection asymptomatique (exploratoire) – <b>29 %</b> (IC à 95 % : 17 à 39 %), <b>52 %</b> (IC à 95 % : 41 à 60 %).</li> <li>• Infection attestée (résultat positif au test PCR – 57 % des cas étaient symptomatiques) : <b>46 %</b> (IC à 95 % : 40 à 51 %), <b>60 %</b> (IC à 95 % : 53 à 66 %).</li> <li>• Maladie symptomatique : <b>57 %</b> (IC à 95 % : 50 à 63 %), <b>66 %</b> (IC à 95 % : 57 à 73 %).</li> <li>• Hospitalisation : <b>74 %</b> (IC à 95 % : 56 à 86 %), <b>78 %</b> (IC à 95 % : 61 à 91 %).</li> <li>• Maladie grave : <b>62 %</b> (IC à 95 % : 39 à 80 %), <b>80 %</b> (IC à 95 % : 59 à 94 %).</li> <li>• Décès : <b>72 %</b> (IC à 95 % : 19 à 100 %), <b>84 %</b> (IC à 95 % : 44 à 100 %).</li> </ul> <p><b>Remarque :</b> Étant donné que cette analyse est fondée sur les dates de prélèvement des échantillons, elle sous-estimera les effets dans chaque période, car les dates de prélèvement des échantillons sont généralement plus tardives que la date d'apparition des symptômes. Pour l'hospitalisation et le décès, cette analyse a utilisé les dates de ces événements, et non la date d'apparition des symptômes ou la date de prélèvement des échantillons chez les personnes qui ont subi ces événements par la suite. Si l'on utilise les dates de ces événements, l'efficacité réelle du vaccin au cours de la période initiale semble plus élevée que ce à quoi on aurait pu s'attendre, compte tenu du temps nécessaire pour que le vaccin procure une protection et prévienne les hospitalisations et les décès ultérieurs.</p>

Source	Description	Protection dès la première dose des vaccins contre la COVID-19
<a href="#">Aran, D. Estimating real-world COVID-19 vaccine effectiveness in Israel using aggregated counts. prépublication dans MedRxiv, 23 février 2021.</a>	<p>Se fondant sur les données administratives du ministère de la Santé d'Israël, cette étude a évalué le nombre de personnes vaccinées avec le vaccin de <b>Pfizer-BioNTech</b> (moins de 60 ans et plus de 60 ans) pour les cas positifs (avec et sans symptômes), les hospitalisations dues à la COVID-19, les maladies graves causées par la COVID-19 sur 5 périodes : 1 à 13 jours après la première dose, 14 à 20 jours après la première dose, 0 à 6 jours après la deuxième dose (la deuxième dose est généralement administrée autour du 21<sup>e</sup> jour après la première dose), 7 à 13 jours après la deuxième dose et 14 jours et plus après la deuxième dose. Les nombres attendus de cas positifs ont été estimés d'après des taux de vaccination quotidiens et des taux d'incidence généraux, en ajustant le nombre de cas qui seraient survenus en l'absence de vaccination et selon divers taux d'incidence.</p>	<p>Pour tous les résultats, l'efficacité réelle a été principalement constatée à partir de 0 à 6 jours après la deuxième dose (généralement administrée le 21<sup>e</sup> jour après la première dose). Étant donné le retard dans l'obtention des résultats (confirmation en laboratoire, hospitalisation et maladie grave), une partie de l'efficacité dans cette période est probablement attribuée à la première dose. Cela est surtout vrai pour les hospitalisations et les maladies graves (en supposant que ce qui est indiqué est la date de ces événements).</p> <p>Les estimations moyennes pour 14-20 jours après la première dose et 0-6 jours après la seconde dose étaient les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cas positifs &gt;60 ans : 0% et 73%.</li> <li>• Cas positifs &lt;60 ans : 12% et 77%.</li> <li>• Cas d'hospitalisation &gt;60 ans : 0% et 81%.</li> <li>• Cas d'hospitalisation &lt;60 ans : 34% et 81%.</li> <li>• Cas graves &gt;60 ans : 1% et 81%.</li> <li>• Cas graves &lt;60 ans : 44% et 85%.</li> </ul>
<a href="#">Amit, S., et al. Early rate reductions of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in BNT162b2 vaccine recipients, correspondance publiée, 18 février 2021.</a>  <a href="#">Documents complémentaires</a>	<p>Étude de cohorte rétrospective du Centre médical Sheba (Israël) comparant les taux de résultats positifs pour le SRAS-CoV-2 et la COVID-19 symptomatique confirmée en laboratoire parmi les TS non vaccinés (1 895) et vaccinés (7 214 avec au moins une dose, dont 6 037 avec deux doses). Les TS ont été vaccinés de 1 à 14 jours et de 15 à 28 jours après la première dose du vaccin de <b>Pfizer-BioNTech</b>. Cette</p>	<p>La réduction du taux d'<b>infection par le SRAS-CoV-2</b> chez les TS vaccinés (avec et sans symptômes) par rapport aux TS non vaccinés était de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>65 %</b> (IC à 95 % : 43 à 79 %) des jours 15 à 21 après la première vaccination.</li> <li>• <b>86 %</b> (IC à 95 % : 70 à 94 %) des jours 22 à 28 après la première vaccination (ce qui comprend le temps après la deuxième dose).</li> </ul> <p>La réduction du taux de <b>COVID-19 symptomatique</b> chez les TS vaccinés par rapport aux TS non vaccinés était de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>76 %</b> (IC à 95 % : 51 à 88 %) des jours 15 à 21 après la première vaccination.</li> </ul>

Source	Description	Protection dès la première dose des vaccins contre la COVID-19
	dernière période a été subdivisée dans les documents supplémentaires en jours 15 à 21 et jours 22 à 28. La plupart des personnes ont reçu une deuxième dose vers le 21 <sup>e</sup> ou le 22 <sup>e</sup> jour.	<ul style="list-style-type: none"> <li>94 % (IC 95 % : 76 à 99 %) des jours 22 à 28 après la première vaccination (ce qui comprend le temps après la deuxième dose).</li> </ul> <b>Remarque :</b> On ne sait pas précisément sur quelle date sont fondés ces résultats. Probablement la date de prélèvement de l'échantillon.
<a href="#">Zacay G. et al., BNT162b2 Vaccine Effectiveness in Preventing Asymptomatic Infection with SARS-CoV-2 Virus: A Nationwide Historical Cohort Study. Prépublication dans SSRN-Lancet. 3 mars 2021.</a>	Étude de cohorte prospective pour déterminer l'efficacité réelle du vaccin contre l'infection confirmée par PCR chez 6 286 personnes qui ont, à plusieurs reprises, subi des épreuves à l'Organisation du maintien de la santé du groupe Meuhedet, en Israël; bon nombre ont pu être des TS (2 941 ont reçu deux doses; 1 445, une dose; et 1 900, non vaccinées). Les participants ont subi au moins deux épreuves au PCR en nov. 2020, au moins deux épreuves en déc. 2020, et au moins une épreuve en janv. 2021; toutes les épreuves se sont révélées jusqu'alors négatives.	Efficacité réelle du vaccin contre le SARS-CoV-2 (résultat positif au test PCR (cas avec ou sans symptômes), à partir d'au moins 14 jours après la dose 1, jusqu'à ce que la réception de la dose 2 soit estimée à <b>61 %</b> (IC 49 %-71 %); et à 82 % (71 %-89 %) pour la période de 1 à 6 jours après la deuxième dose.  <b>Remarque :</b> L'efficacité réelle quotidienne du vaccin n'est pas affichée dans cette étude; des études antérieures révèlent qu'elle s'accroît au fil du temps à partir d'au moins 14 jours après la vaccination jusqu'à la deuxième dose. B.1.1.7 était la principale souche virale en circulation.
<b>Canada – Données sur l'efficacité réelle</b>		
<a href="#">Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Données préliminaires sur l'efficacité vaccinale et avis complémentaire sur la stratégie de vaccination contre la COVID-19 au Québec en contexte de pénurie, 12 février 2021; et</a>	Analyse des données de surveillance des résidents des ESLD et des TS au Québec. Au Québec, environ 70 % des doses dans les deux groupes cibles provenaient de Pfizer-BioNTech et le reste de <b>Moderna</b> . La vaccination a commencé le 14 déc. 2020, et cette étude s'est fondée sur les données jusqu'au 10 févr. 2021.	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'efficacité réelle du vaccin contre le SRAS-CoV-2 après une dose de vaccins à base d'ARNm chez les TS vaccinés par rapport aux TS non vaccinés a augmenté pour atteindre <b>près de 80 %</b> à la fin de la période d'observation.</li> <li>Fondée sur la méthode de dépistage pour comparer le pourcentage de TS atteints du SRAS-CoV-2 qui ont été vaccinés 2 semaines ou plus auparavant aux taux de vaccination globaux chez les TS, l'efficacité réelle du vaccin se situait entre <b>71 et 82 %</b> (selon le dénominateur choisi).</li> </ul>



Source	Description	Protection dès la première dose des vaccins contre la COVID-19
<p>misés à jour, selon la communication personnelle de Gaston De Serres à la suite de la présentation au CCNI le 24 février 2021.</p>	<p>Après la présentation au CCNI le 24 févr. 2021, des données de suivi supplémentaires ont été fournies, s'étendant jusqu'au 15 févr. 2021 (63 jours de suivi), et se limitant aux TS de 20 à 64 ans et aux résidents d'ESLD de 65 ans et plus. Une analyse de sensibilité supplémentaire a aussi été entreprise, en restreignant la période d'analyse du 3 janv. au 15 févr. 2021 (43 jours de suivi) pour tenir compte des variations potentielles pendant la période des vacances.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Par rapport aux neuf premiers jours après la vaccination, l'efficacité réelle du vaccin chez les TS était de <b>79,6 %</b> 28 jours ou plus après une dose de vaccin à base d'ARNm (mise à jour à la suite de la présentation au CCNI le 24 févr. 2021) : le 14 déc., l'efficacité du vaccin chez les TS, des jours 21 à 63 après la vaccination à dose unique, était de <b>80 %</b> (IC à 95 % : 77 à 82 %) et le 3 janv., son efficacité chez les TS, des jours 21 à 43 après la vaccination à dose unique, était de <b>83 %</b> (IC à 95 % : 79 à 86 %).</li> <li>Par rapport aux neuf premiers jours après la vaccination, l'efficacité du vaccin contre le SRAS-CoV-2 était de <b>80,3 %</b> de 21 à 27 jours après la vaccination, comportant une dose de vaccin à base d'ARNm chez les résidents d'ESLD. (mise à jour à la suite de la présentation au CCNI le 24 févr. 2021) : le 14 déc., l'efficacité du vaccin chez ces résidents, des jours 21 à 63 après la vaccination à dose unique, était de <b>88 %</b> (IC à 95 % : 85 à 90 %) et le 3 janv., l'efficacité du vaccin chez ces mêmes résidents, des jours 21 à 43 après la vaccination à dose unique, était de <b>90 %</b> (IC à 95 % : 87 à 93 %).</li> </ul> <p><b>Remarque :</b> Les taux de SRAS-CoV-2 étaient également en baisse dans la population générale, mais dans une moindre mesure que chez les TS ou les résidents d'ESLD.</p>
<p>Communication personnelle de Danuta M. Skowronski, épidémiologiste en chef, grippe et nouveaux pathogènes des voies respiratoires, Centre de contrôle des maladies de la C.-B., à la suite de la présentation au CCNI le 24 février 2021.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>À la suite de la présentation au CCNI le 24 févr. 2021, une analyse actualisée des données de surveillance des TS âgés de 20 à 64 ans et des résidents d'établissement de soins de longue durée (ESLD) de 65 ans et plus a été communiquée par la C.-B.</li> <li>En C.-B., la vaccination des TS a commencé le 15 déc. et celle des résidents des ESLD, le 23 déc. 2020.</li> <li>En C.-B., les premières doses parmi les TS et résidents d'ESLD inclus dans les analyses de cohorte de</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se fondant sur la méthode de dépistage pour comparer le pourcentage de cas de SRAS-CoV-2 chez les TS qui ont été vaccinés 2 semaines ou plus auparavant aux taux de vaccination globaux chez les TS, l'efficacité du vaccin variait de <b>74 à 79 %</b> (selon le dénominateur choisi), lorsque les personnes ayant reçu la deuxième dose étaient exclues.</li> <li>Par rapport aux neuf premiers jours après la vaccination, le 15 déc., l'efficacité du vaccin chez les TS des jours 21 à 62 après la vaccination à dose unique était de <b>81 %</b> (IC à 95 % : 73 à 87 %) et le 3 janv., cette efficacité, des jours 21 à 43 après la vaccination à dose unique, était de <b>89 %</b> (IC à 95 % : 82 à 93 %).</li> <li>Par rapport aux neuf premiers jours après la vaccination, le 23 déc., l'efficacité du vaccin chez les résidents d'ESLD, des jours 21 à 54 après la vaccination à dose unique, était de <b>87 %</b> (IC à 95 % : 79 à</li> </ul>

Source	Description	Protection dès la première dose des vaccins contre la COVID-19
	<p>l'efficacité du vaccin étaient comprises d'environ 80 % et 60%, respectivement, par Pfizer-BioNTech et le reste de <b>Moderna</b>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Le suivi a été prolongé jusqu'au 15 févr. 2021 (62 et 54 jours de suivi pour les TS et les résidents d'ESLD, respectivement). Une analyse de sensibilité supplémentaire a aussi été entreprise, en restreignant la période d'analyse du 3 janv. au 15 févr. 2021 (43 jours de suivi) pour tenir compte des variations potentielles pendant la période des vacances.</li> </ul>	<p>92 %) et le 3 janv., l'efficacité du vaccin chez ces mêmes résidents, des jours 21 à 43 après la vaccination à dose unique, était de <b>80 %</b> (IC à 95 % : 65 à 88 %).</p> <p><b>Remarque :</b> Les taux de SRAS-CoV-2 étaient également en baisse dans la population générale, mais dans une moindre mesure que chez les TS ou les résidents d'ESLD.</p>
<b>États-Unis – Données sur l'efficacité réelle</b>		
<a href="#">Pawlowski, C., et al. FDA-approved COVID-19 vaccines are effective per real-world evidence synthesized across a multi-state health system, prépublication dans MedRxiv, 27 février 2021.</a>	<p>Étude de cohorte rétrospective de membres vaccinés et (31 069) non vaccinés (31 069) jumelés par propension du système de santé de la clinique Mayo (États-Unis), où les vaccins de <b>Pfizer-BioNTech</b> et de <b>Moderna</b> sont disponibles, évaluant les spécimens positifs au PCR. Le jumelage par propension était basé sur la géographie, les données démographiques et l'enregistrement des tests PCR antérieurs.</p>	<p>L'efficacité réelle du vaccin fondée sur un test PCR positif pour le SRAS-CoV-2 à des périodes susceptibles de représenter l'effet d'une seule dose allait de <b>69,2 %</b> (IC à 95 % : 54,1 à 79,8 %) des jours 15 à 21 après la vaccination à <b>74,2 %</b> (IC à 95 % : 58,4 à 84,7 %) des jours 22 à 28 après la vaccination.</p>
<a href="#">Tande et al., Impact of the COVID-19 Vaccine on Asymptomatic Infection Among Patients Undergoing Pre-Procedural COVID-19 Molecular Screening. Clinical Infectious Diseases. 10 mars 2021.</a>	<p>Étude de cohorte rétrospective de patients asymptomatiques consécutifs (39, 156) qui ont subi un dépistage présymptomatique, avant une procédure médicale et sélective (de 48 à 72 heures avant l'événement), du 17 déc. 2020 au 8 févr. 2021. Recours aux dossiers de santé</p>	<p>Par rapport aux cas non vaccinés, l'efficacité réelle du vaccin contre la maladie asymptomatique, pour Pfizer et Moderna combinés dans cette analyse pondérée, était de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>79 %</b> (IC à 95 % : 63 à 88 %) à partir de plus de 10 jours après la dose 1 jusqu'avant la dose 2.</li> <li><b>80 %</b> (IC à 95 % : 56 à 91%) après à dose 2.</li> </ul>

Source	Description	Protection dès la première dose des vaccins contre la COVID-19
	<p>électroniques pour saisir la vaccination, les résultats des épreuves, les données démographiques à divers sites des cliniques Mayo, aux É.-U. Les participants n'étaient pas symptomatiques au moment du dépistage, mais n'ont pas été suivis pour de futurs symptômes.</p> <p>Utilisation des vaccins de <b>Pfizer-BioNTech</b> et de <b>Moderna</b>; l'analyse a été pondérée en fonction de divers critères (âge, sexe, race/ethnicité, lieu de résidence et dépistage répété). L'efficacité vaccinale a été évaluée par le nombre de doses et l'intervalle à partir de la vaccination.</p>	<p>Les résultats pour le seul vaccin de Pfizer-BioNTech étaient similaires.</p> <p><b>Remarque :</b> il est possible qu'il existe un facteur de confusion non mesuré, malgré les ajustements, qui a contribué au taux plus faible de positivité des tests dans le groupe vacciné.</p>
<a href="#">Britton A et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Among Residents of Two Skilled Nursing Facilities Experiencing COVID-19 Outbreaks — Connecticut, déc. 2020 – févr. 2021, MMWR. 15 mars 2021</a>	<p>Enquête sur des éclosions dans deux établissements de soins infirmiers spécialisés du Connecticut, É.-U. (142 résidents et 321 résidents) où le vaccin Pfizer-BioNTech était utilisé.</p> <p>Test de surveillance hebdomadaire pour identifier l'éclosion; puis, à raison d'une ou deux fois par semaine; et dépistage auprès des résidents et du personnel, ainsi que dépistage des symptomatiques (résidents, personnel) et des résidents exposés. Ont été déterminés les facteurs suivants auprès des résidents : renseignements sur le dépistage, la</p>	<p>La vaccination plus de 14 jours après la première dose jusqu'à 7 jours après la deuxième dose a produit une efficacité réelle de <b>63 %</b> (IC à 95 % : 33 à 79 %) contre le SRAS-CoV-2, indépendamment des symptômes.</p> <p>Une analyse de la sensibilité a révélé une efficacité réelle du vaccin de <b>66 %</b> (IC à 95 % : 29 à 83 %) plus de 14 jours après la première dose jusqu'au moment de la deuxième dose.</p>

Source	Description	Protection dès la première dose des vaccins contre la COVID-19
	<p>vaccination et les comorbidités; également la période depuis la vaccination.</p> <p>Date des cas équivalant à la date d'apparition des symptômes ou du résultat du test pour le SRAS-CoV-2, selon la première occurrence.</p> <p>Années-personnes déterminées en fonction de la date de vaccination ou de la date d'admission, selon la dernière occurrence.</p> <p>L'analyse de la période jusqu'à l'événement a été nécessaire pour s'adapter au changement dans le risque, en raison de la dynamique de l'éclosion.</p>	
<b>Royaume-Uni – Données sur l'efficacité réelle</b>		
<a href="#">Hall, V. J., et al. Effectiveness of BNT162b2 mRNA Vaccine Against Infection and COVID-19 Vaccine Coverage in Healthcare Workers in England, Multicentre Prospective Cohort Study (the SIREN Study), prépublication dans <i>The Lancet</i>, 22 février 2021.</a>	<p>Analyse des TS vaccinés (avec le vaccin de <b>Pfizer-BioNTech</b>) et non vaccinés qui ont subi un dépistage régulier du SRAS-CoV-2 au R.-U., y compris des tests PCR toutes les deux semaines, et certains qui ont subi des tests rapides deux fois par semaine confirmés par PCR. Les TS (23 324) ont satisfait aux critères d'inclusion dans 104 hôpitaux.</p>	<p>S'appuyant sur une évaluation des taux d'infection par le SRAS-CoV-2 au moyen du test PCR (avec ou sans symptômes), chez les personnes n'ayant pas d'antécédents de COVID-19, une dose unique du vaccin de Pfizer-BioNTech était efficace à <b>72 %</b> (IC à 95 % : 58 à 86 %) à 21 jours ou plus après la vaccination. L'effet a été remarqué pour la première fois au jour 10 et s'est stabilisé après 21 jours.</p> <p>À noter que les données à jour, publiées par la Santé publique d'Angleterre, n'affichaient aucun signe de déclin de l'efficacité réelle, mais montraient une bonne protection couvrant la période entre les jours 58 et 81<sup>(26)</sup>.</p>

Source	Description	Protection dès la première dose des vaccins contre la COVID-19
<a href="#">Vasileiou, E., et al. Effectiveness of First Dose of COVID-19 Vaccines Against Hospital Admissions in Scotland: National Prospective Cohort Study of 5.4 Million People, prépublication dans SSRN- Lancet, 19 fév. 2021.</a>	<p>Étude de cohorte prospective s'appuyant sur les données administratives nationales liées de l'Écosse (5,4 millions de personnes) pour évaluer les hospitalisations dues à la COVID-19 en comparant les personnes non vaccinées et vaccinées selon le temps écoulé depuis la vaccination après une dose unique du vaccin de <b>Pfizer-BioNTech</b> ou d'<b>AstraZeneca</b>. L'hospitalisation a été définie comme suit : avoir la COVID-19 comme principale cause d'admission ou hospitalisation dans les 28 jours suivant un test PCR positif pour le SARS-CoV-2. Les covariables ont été contrôlées à l'aide d'un certain nombre d'analyses.</p>	<p>L'efficacité réelle du vaccin de <b>Pfizer-BioNTech</b> contre l'hospitalisation a atteint son maximum :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>à <b>85 %</b> (IC à 95 % : 76 à 91 %) de 28 à 34 jours après une dose;</li> </ul> <p>L'efficacité réelle du vaccin d'<b>AstraZeneca</b> contre l'hospitalisation a atteint son maximum :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>à <b>94 %</b> (IC à 95 % : 73 à 99 %) de 28 à 34 jours après une dose.</li> </ul> <p><b>Remarque :</b> Dans le cas du vaccin d'AstraZeneca, l'efficacité réelle du vaccin contre l'hospitalisation était élevée (70 %, IC à 95 % : 63 à 76 %), même dans les 7 à 13 jours suivant l'administration d'une dose, ce qui serait trop tôt pour avoir un effet sur l'hospitalisation, ce fait rendant ainsi les résultats difficiles à interpréter.</p>
<a href="#">Lopez Bernal, J., et al. Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in the UK: a test negative case control study, prépublication, 1<sup>er</sup> mars 2021.</a>  et  Public Health England. <i>Vaccine effectiveness report</i> . 17 mars 2021.	<p>Étude cas-témoins de tests négatifs à l'aide de données de surveillance liées au R.- U. Évaluation des vaccins de <b>Pfizer-BioNTech</b> et d'<b>AstraZeneca</b> chez les personnes de 70 ans et plus (plus de 7,5 million). Les tests PCR ont été effectués dans les 10 jours suivant l'apparition des symptômes. Pour les personnes qui ont été vaccinées, les cas (positifs au test PCR) et les témoins (négatifs au test PCR) ont été évalués en fonction du temps écoulé entre la vaccination et l'apparition des symptômes. On a contrôlé des covariables telles que l'âge, le sexe, la défavorisation et l'origine ethnique, la géographie, la période et le statut de l'établissement de soins. Une analyse a posteriori utilisant les jours 4 à 9 après la</p>	<p>Pour le vaccin de <b>Pfizer-BioNTech</b>, chez les personnes de <b>80 ans et plus</b>, dans le cas d'une vaccination avant le 4 janv. 2021, l'efficacité réelle du vaccin contre la COVID-19 symptomatique était de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>61 %</b> (IC à 95 % : 45 à 71 %) 42 jours ou plus (maximum ~75 jours) après la vaccination, au moyen du modèle de test négatif.</li> <li><b>72 %</b> (IC à 95 % : 60 à 80 %) 42 jours ou plus (maximum ~75 jours) après une dose de vaccin comparativement à la période de 4 à 9 jours après la vaccination.</li> </ul> <p>Pour le vaccin de <b>Pfizer-BioNTech</b>, chez les personnes de <b>70 ans et plus</b>, dans le cas d'une vaccination entre le 4 janv. 2021 et le 21 févr. 2021, l'efficacité réelle du vaccin contre la COVID-19 symptomatique était de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>61 %</b> (IC à 95 % : 51 à 69 %) de 28 à 34 jours; et <b>57 %</b> (IC à 95 % : 36 à 71 %) 35 jours ou plus (maximum ~48 jours) après la vaccination, au moyen du modèle de test négatif.</li> </ul>

Source	Description	Protection dès la première dose des vaccins contre la COVID-19
	vaccination comme base de référence a été réalisée. On a évalué l'effet de la vaccination sur les hospitalisations et les décès des cas.	<p>Pour le vaccin d'<b>AstraZeneca</b>, chez les personnes de <b>70 ans et plus</b>, dans le cas d'une vaccination entre le 4 janv. 2021 et le 21 févr. 2021, l'efficacité réelle du vaccin était de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>60 %</b> (IC à 95 % : 41 % à 73 %) de 28 à 34 jours; et <b>73 %</b> (IC 95 % : 27 à 90 %) de 35 jours ou plus (maximum ~48 jours) après la vaccination, au moyen du modèle de test négatif. <b>Remarque</b> : La dernière estimation est basée sur un petit nombre de cas.</li> </ul> <p><b>Hospitalisation dans les 14 jours suivant un test positif et décès dans les 21 jours suivant un test positif pour les personnes de 80 ans et plus :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pour les personnes qui ont eu une maladie symptomatique et qui ont obtenu un résultat positif 14 jours ou plus après la vaccination, on a constaté une protection <b>supplémentaire de 43 et 37 %</b> contre l'hospitalisation par les vaccins de <b>Pfizer-BioNTech et d'AstraZeneca</b>, respectivement.</li> <li>• Pour les personnes qui ont eu une maladie symptomatique et qui ont obtenu un résultat positif 14 jours ou plus après la vaccination, on a constaté une protection <b>supplémentaire de 51 %</b> contre le décès par le vaccin de <b>Pfizer-BioNTech</b> (données non disponibles pour AstraZeneca).</li> </ul> <p>Le rapport de la Santé publique d'Angleterre couvrant la même période a révélé, chez les personnes de 70 ans et plus, une efficacité vaccinale réelle contre la maladie symptomatique de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>58 %</b> (IC à 95 % : 49 à 65 %) pour Pfizer-BioNTech à partir de 28 jours après la vaccination.</li> <li>• <b>58 %</b> (IC à 95 % : 38 à 72 %) pour AstraZeneca à partir de 35 jours après la vaccination</li> </ul> <p>Chez les personnes de 80 ans et plus, l'hospitalisation a été réduite de <b>80 %</b>, un effet combiné des deux vaccins; et le décès, réduit de <b>85 %</b> avec le vaccin de Pfizer-BioNTech (aucune évaluation pour le vaccin d'AstraZeneca).</p>



Source	Description	Protection dès la première dose des vaccins contre la COVID-19
Weekes M <i>et al.</i> , Single-dose BNT162b2 vaccine protects against asymptomatic SARS-CoV-2 infection. prépublication dans <i>Authorea</i> . 24 février 2021.	Une étude de cohorte prospective des travailleurs de la santé dans les hôpitaux de l'Université de Cambridge au Royaume-Uni évaluant le vaccin <b>Pfizer-BioNTech</b> . Les travailleurs de la santé ont été soumis à un dépistage hebdomadaire du SRAS-CoV-2 et les pourcentages de positivité et les valeurs seuils du cycle sur deux périodes de semaines consécutives ont été rapportés en fonction des travailleurs non vaccinés et de ceux vaccinés <12 jours ou >12 jours avant un test positif par PCR.	<p>En comparant les travailleurs non vaccinés, vaccinés depuis moins de 12 jours et vaccinés depuis plus de 12 jours, le pourcentage de positivité pour les travailleurs asymptomatiques était de 0,8 %, 0,37 % et 0,20 % - ce qui représente <b>une diminution du risque de quatre fois</b> entre la période de non-vaccination et celle de &gt;12 jours après la vaccination et une efficacité calculée du vaccin de 75 % .</p> <p>En évaluant les travailleurs symptomatiques et asymptomatiques, le pourcentage de positivité était de 1,71 % chez les non-vaccinés et de 0,40 % chez les vaccinés &gt;12 jours auparavant - ce qui représente <b>une réduction du risque de 4,3 fois</b> et une efficacité calculée du vaccin de 76,6 %.</p> <p><b>Remarque</b> : l'étude n'indique pas si elle a exclu les travailleurs de la santé précédemment positifs et l'efficacité du vaccin a été calculée à partir des taux fournis dans l'étude.</p>
<a href="#">Hyams, C., et al. Assessing the Effectiveness of BNT162b2 and ChAdOx1nCoV-19 COVID-19 Vaccination in Prevention of Hospitalisations in Elderly and Frail Adults: A Single Centre Test Negative Case-Control Study, prépublication dans <i>The Lancet</i>, 3 mars 2021.</a>	Étude cas-témoins de tests négatifs de 466 personnes hospitalisées <b>de 80 ans et plus</b> (dont beaucoup étaient fragiles et présentaient des comorbidités) dans deux hôpitaux de Bristol (R.-U.). On a sélectionné les patients hospitalisés ayant deux signes ou plus de maladie respiratoire, ou un diagnostic clinique ou radiologique confirmé de maladie aiguë des voies respiratoires inférieures pour les inclure dans l'étude (466 personnes de 80 ans et plus admissibles). Les cas étaient positifs au test PCR et les témoins étaient négatifs au test PCR. La vaccination a été déterminée par le couplage d'enregistrements. L'efficacité réelle du vaccin a été évaluée pour les vaccins de <b>Pfizer-BioNTech</b> et d' <b>AstraZeneca</b> chez les personnes qui	<p>Dans le cas de <b>Pfizer-BioNTech</b>, l'efficacité réelle du vaccin pour une hospitalisation accompagnée d'un résultat positif à l'épreuve de laboratoire et une apparition des symptômes 14 jours ou plus après la vaccination (maximum 80 jours) était de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>71,4 %</b> (IC à 95 % : 43,1 à 86,2 %) pour toute la période à partir du 8 déc. 2020.</li> <li>• <b>79,3 %</b> (IC à 95 % : 47,0 à 92,5 %) pour une période ultérieure commençant le 4 janv. 2021, qui couvre la même période que la distribution d'AstraZeneca.</li> </ul> <p>Dans le cas d'<b>AstraZeneca</b>, l'efficacité réelle du vaccin pour une hospitalisation accompagnée d'un résultat positif à l'épreuve de laboratoire et une apparition des symptômes 14 jours ou plus après la vaccination (maximum 53 jours) était de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>80,4 %</b> (IC à 95 % : 36,4 à 94,5 %) pour la période ultérieure commençant le 4 janv. 2021.</li> </ul> <p><b>Remarque</b> : Des analyses distinctes semblent avoir été menées pour les vaccins d'AstraZeneca et de Pfizer-BioNTech, mais la manière dont les</p>

Source	Description	Protection dès la première dose des vaccins contre la COVID-19
	avaient été vaccinées 14 jours ou plus avant l'apparition des symptômes.	sujets de l'étude ont été assignés pour chaque analyse n'est pas indiquée précisément.
<a href="#">Menni, C., et al. Vaccine after Effects and Post-Vaccine Infection in a Real World Setting: Results from the COVID Symptom Study App, prépublication dans SSRN-Lancet, 4 mars 2021.</a>	Étude de cohorte prospective (R.-U.) de personnes qui utilisent une application pour signaler chaque jour le statut et les détails de leur vaccination (date de la vaccination, vaccin de <b>Pfizer-BioNTech</b> ou d' <b>AstraZeneca</b> ), les événements indésirables après la vaccination, les symptômes, les tests et leurs résultats. 42 866 personnes vaccinées avec Pfizer-BioNTech et 16 773 personnes vaccinées avec AstraZeneca qui ont eu au moins un test Parmi celles qui ont eu au moins un test autodéclaré (test PCR ou test rapide à flux latéral) , ont été incluses dans cette partie de l'analyse. Les taux de tests positifs entre les personnes vaccinées (par date depuis la première vaccination) et les personnes non vaccinées qui ont subi un test le même jour. Les taux ont été ajustés en fonction de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle (IMC), du tabagisme, de la race ou de l'ethnie, du statut de soins de santé et de la présence de comorbidités. De l'information a été mise à disposition pour 42 866 personnes ayant reçu le vaccin de Pfizer-BioNTech et pour 16 773 personnes ayant reçu celui d'AstraZeneca.	<p>Dans le cas de <b>Pfizer-BioNTech</b>, l'efficacité réelle du vaccin fondée sur les résultats des tests déclarés par les patients et le statut de vaccination avec une dose était de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>57 %</b> (IC à 95 % : 38 à 71 %) de 12 à 21 jours après la vaccination.</li> <li>• <b>68 %</b> (IC à 95 % : 47 à 81 %) de 21 à 30 jours après la vaccination.</li> <li>• <b>70 %</b> (IC à 95 % : 57 à 100 %) plus de 30 jours après la vaccination.</li> </ul> <p>Dans le cas d'<b>AstraZeneca</b>, l'efficacité réelle du vaccin fondée sur les résultats des tests déclarés par les patients et le statut de vaccination était de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>42 %</b> (IC à 95 % : 17 à 71 %) de 12 à 21 jours après la vaccination.</li> </ul> <p><b>Remarque</b> : Les données sont déclarées par les patients, ce qui peut influencer sur leur validité.</p>
<a href="#">Lumley SF et al. An observational cohort study on</a>	Étude longitudinale par cohortes comprenant 13 109 TS dans quatre	À partir d'au moins 14 jours après la vaccination chez les TS jadis séronégatifs, par rapport aux TS séronégatifs non vaccinés :

Source	Description	Protection dès la première dose des vaccins contre la COVID-19
<a href="#">the incidence of SARS-CoV-2 infection and B.1.1.7 variant infection in healthcare workers by antibody and vaccination status. <i>MedRxiv.</i> 12 mars 2021.</a>	<p>hôpitaux et divers établissements affiliés -- comté d'Oxfordshire (R.-U.). Les participants ont reçu le vaccin de <b>Pfizer-BioNTech</b> ou d'<b>AstraZeneca</b> (8 285, celui de Pfizer-BioNTech [deux doses pour 1 407 d'entre eux]; et 2 738, celui d'Oxford-AstraZeneca [deux doses pour 49 d'entre eux]).</p> <p>Un écouvillonnage auprès des asymptomatiques a été offert aux deux semaines; et un test sérologique, aux deux mois. L'efficacité réelle contre l'infection symptomatique et asymptomatique du SRAS-CoV-2 confirmé par PCR a été évaluée au moyen d'un modèle de la régression de Poisson, pondérée en fonction de l'âge, du sexe, ainsi que des changements temporels des incidences.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>L'infection symptomatique confirmée par PCR était inférieure de 67 %</b> (IC à 95 % : 48 à 79 %);</li> <li>• <b>Tout résultat positif au test PCR (avec ou sans symptôme) était inférieur de 64 %</b> (IC à 95 % : 50 à 74 %).</li> </ul>
<a href="#">Shah, ASV <i>et al.</i>, Effect of vaccination on transmission of COVID-19: an observational study in healthcare workers and their households. <i>MedRxiv.</i> 21 mars 2021.</a>	<p>Étude par cohortes ayant recours à des couplages de dossiers à partir de multiples ensembles de données nationales. Les participants : 144 525 TS et 194 362 membres de ménages en Écosse.</p> <p>78,3% des TS ont reçu au moins une dose du vaccin <b>Pfizer-BioNTech</b> ou du vaccin d'<b>AstraZeneca</b> et 25,1 % ont reçu deux doses. Recours à des modèles de la régression de Cox pour évaluer la proportion de risque lié aux effets de la vaccination (de 14 jours et plus) dans les cas de SRAS-CoV-2 confirmés par PCR</p>	<p>Par rapport aux TS non vaccinés, l'efficacité réelle du vaccin contre le SRAS-CoV-2 confirmé par PCR au moins 14 jours après la vaccination était de <b>55 %</b> (IC à 95 % : 51 à 58 %); et contre l'hospitalisation, de <b>84 %</b> (IC à 95 % : 73 à 91 %).</p>

Source	Description	Protection dès la première dose des vaccins contre la COVID-19
	et d'hospitalisation (dans les 28 jours suivant un résultat positif confirmé par PCR ou présentant un résultat positif confirmé par PCR lors d'une hospitalisation). Diverses covariables utilisées : âge, sexe, indice de défavorisation, comorbidités, rôles des TS, profession et statut à temps partiel.	
<a href="#">Azamgarhi et al., Experience of COVID-19 Vaccination of Healthcare Workers in a Hospital Setting. Prépublication dans ResearchSquare, 9 mars 2021.</a>	Unique centre hospitalier, au R.-U., évaluant l'efficacité réelle de vaccins contre la maladie confirmée par PCR chez des TS ayant fait l'objet d'un dépistage aux deux semaines. Le vaccin de <b>Pfizer-BioNTech</b> a été utilisé pour immuniser 1 373 TS sur un nombre total de 2 257. Les TS ont été classés ainsi : non vaccinés; vaccinés entre les jours 0 et 13 auparavant; et vaccinés au moins 14 jours auparavant. Le dénouement a consisté dans la période précédant l'apparition des symptômes, ou le résultat positif confirmé par PCR pour cas symptomatiques. Pondération en fonction de l'âge, du sexe, du groupe au sein du personnel et de l'ethnicité.	L'efficacité réelle du vaccin contre la maladie confirmée par PCR – l'examen comparant les personnes vaccinées au moins 14 jours auparavant et des TS non vaccinés – était de <b>80 %</b> (IC à 95 % : 21 à 95 %). L'examen s'est fondé sur 45 nouveaux cas, et un suivi a été effectué jusqu'à 42 jours après la vaccination.
<b>Danemark – Données sur l'efficacité réelle</b>		
<a href="#">Moustsen-Helms et al., Vaccine effectiveness after 1st and 2nd dose of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in long-term care facility residents and healthcare workers – a</a>	Étude observationnelle par cohortes axée sur des enregistrements et la population.  Recours à des couplages à partir de bases de données de vaccination et de laboratoire.	L'efficacité vaccinale réelle pour résidents d'établissements de soins infirmiers (pondérée en fonction du temps de calendrier et non pondérée) était de :  <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>21 %</b> (IC à 95 % : - 0,11 à 44 %) et de <b>60 %</b> (IC à 95 % : 46 à 71 %) plus de 14 jours suivant la dose 2.</li> </ul>

Source	Description	Protection dès la première dose des vaccins contre la COVID-19
<a href="#">Danish cohort study MedRxiv. 9 mars 2021.</a>	<p>L'objet de l'étude : dépistage de tous les résidents d'ESLD (39 040) et tous les TS de première ligne (331 039). Dénouements confirmés par PCR utilisés (cas symptomatiques et asymptomatiques). Mise en rapport des taux chez les personnes non vaccinées et des taux chez les personnes vaccinées à divers intervalles liés à la première et à la deuxième dose du vaccin de Pfizer-BioNTech, au Danemark.</p> <p>Les jours écoulés entre la première et la deuxième dose s'élevaient à 24 (EI 20 à 52) et à 25 (EI 20 à 51) pour résidents d'ESLD et TS respectivement.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>52 %</b> (IC à 95 % : 27 à 69 %) et de <b>80 %</b> (IC à 95 % : 70 à 88 %) 0-7 jours suivant la dose 2.</li> <li>• <b>64 %</b> (IC à 95 % : 14 à 84 %) et de <b>96 %</b> (IC à 95 % : 91 à 98 %) plus de 7 jours suivant la dose 2.</li> </ul> <p>L'efficacité vaccinale réelle pour TS (pondérée en fonction du temps de calendrier et non pondérée) était de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>17 %</b> (IC à 95 % : 4 à 28 %) et de <b>50 %</b> (IC à 95 % : 29 à 66 %) plus de 14 jours suivant la dose 2.</li> <li>• <b>46 %</b> (IC à 95 % : 28 à 59 %) et de <b>77 %</b> (IC à 95 % : 57 à 90 %) de 0 à 7 jours suivant la dose 2</li> <li>• <b>90 %</b> (IC à 95 % : 82 à 95 %) et de <b>97 %</b> (IC à 95 % : 90 à 100 %) plus de 7 jours suivant la dose 2.</li> </ul> <p><b>Remarque</b> : L'efficacité du vaccin était négative dans la première période après la vaccination (0-14 jours), ce qui était aggravé par l'ajustement pour le temps calendaire, indiquant un biais méthodologique potentiel qui peut sous-estimer l'efficacité du vaccin.</p>

**Abréviations** – IC : intervalle de confiance; ESLD : établissement de soins de longue durée; ARNm : acide ribonucléique messager; CCNI: Comité consultatif national de l'immunisation; PCR : réaction de polymérisation en chaîne.

D'autres études qui évaluaient un vaccin à une dose contre la COVID-19 ont été examinées, mais n'ont pas été incluses dans la présente analyse parce qu'elles ne présentaient pas une estimation définitive de l'efficacité réelle <sup>(56-60)</sup>.

**Tableau 2. Force des recommandations du CCNI**

<b>Force de la recommandation du CCNI</b> <i>Fondée sur des facteurs qui ne se limitent pas à la force des données probantes (p. ex. besoin en santé publique))</i>	<b>FORTE</b>	<b>DISCRÉTIONNAIRE</b>
<b>Libellé</b>	« devrait/ne devrait pas être réalisée »	« peut/peut ne pas être réalisée » ”
<b>Justifications</b>	Les avantages connus/attendus l'emportent sur les inconvénients connus/attendus (« devrait »); ou les inconvénients connus/attendus l'emportent sur les avantages connus/attendus (« ne devrait pas »).	Les avantages connus/attendus sont à peu près équivalents aux inconvénients connus/attendus ou les données probantes n'indiquent pas avec certitude les avantages et les inconvénients.
<b>Conséquence</b>	Une recommandation forte s'applique à la plupart des populations/personnes et devrait être suivie, à moins qu'il n'existe une justification claire et convaincante d'utiliser une autre approche.	Une recommandation discrétionnaire peut être offerte ou non pour certaines populations/personnes dans certaines circonstances. D'autres approches peuvent être acceptables.



## Liste des abréviations

<b>Abréviation</b>	<b>Terme</b>
ARNm	Acide ribonucléique messager
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
C.-B.	Colombie-Britannique
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
EEFA	Éthique, équité, faisabilité et acceptabilité
ESLD	Établissement de soins de longue durée
IC	Intervalle de confiance
PCR	Réaction de polymérisation en chaîne
R.-U.	Royaume-Uni
TS	Travailleur de la santé
VE	Efficacité vaccinale réelle

## REMERCIEMENTS

**La présente déclaration a été préparée par** B. Warshawsky, M. Salvadori, O Baclic, A Nam, MW Yeung, R Ximenes, K Farrah, YE Chung, S Deeks et C Quach pour le CCNI.

Le CCNI remercie vivement les personnes suivantes de leur contribution : D<sup>r</sup> N Andrews, D<sup>r</sup> G. De Serres, V Ferrante, D<sup>r</sup> A Iorio, D<sup>re</sup> S Ismail, D<sup>re</sup> L Linkins, D<sup>re</sup> J Little, D<sup>r</sup> T Piggott, K Ramortar, D<sup>re</sup> D. Skowronski, W Wong, K Young et le secrétariat du CCNI.

### CCNI

**Membres :** C. Quach (présidente), S. Deeks (vice-présidente), J. Bettinger, P. De Wals, E. Dubé, V. Dubey, R. Harrison, K. Hildebrand, K. Klein, J. Papenburg, C. Rotstein, B. Sander, S. Smith et S. Wilson.

**Représentants de liaison :** L. M. Bucci (Association canadienne de santé publique), E. Castillo (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), A. Cohn (Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis), L. Dupuis (Association des infirmières et infirmiers du Canada), J. Emili (Collège des médecins de famille du Canada), D. Fell (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en matière de vaccination), M. Lavoie (Conseil des médecins hygiénistes en chef), D. Moore (Société canadienne de pédiatrie), M. Naus (Comité canadien sur l'immunisation) et A. Pham-Huy (Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada).

**Représentants d'office :** D. Danoff (Direction des produits de santé commercialisés, Santé Canada [SC], E. Henry (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses [CIMRI], ASPC), M. Lacroix (Groupe consultatif en matière d'éthique en santé publique, ASPC), J. Pennock (CIMRI, ASPC), R. Pless (Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques, SC), G. Poliquin (Laboratoire national de microbiologie, ASPC), V Beswick-Escanlar (Défense nationale et Forces armées canadiennes) et T. Wong (Direction générale de la santé des Premières Nations et des Inuits, Services autochtones Canada).

### Groupe de travail du CCNI sur les vaccins contre les maladies infectieuses à haut risque

**Membres :** C. Quach (présidente), S. Deeks (vice-présidente), Y.-G. Bui, K. Dooling, R. Harrison, K. Hildebrand, M. Murti, J. Papenburg, R. Pless, N. Stall, S. Vaughan, M. Miller et S. Ramanathan.

**Participants de l'ASPC :** N. Abraham, O. Baclic, Y. E. Chung, L. Coward, P. Doyon-Plourde, K. Farrah, V. Ferrante, N. Forbes, S. J. Ismail, C. Jensen, A. Killikelly, R. Krishnan, A. Nam, M. Patel, M. Salvadori, A. Sinilaite, R. Stirling, E. Tice, M. Tunis, E. Wong, M. W. Yeung, K. Young, J. Zafack et B. Warshawsky.

## RÉFÉRENCES

1. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 31;383(27):2603,2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
2. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021 Feb 4;384(5):403,416. doi: 10.1056/NEJMoa2035389.
3. Skowronski DM, De Serres G. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021 Feb 17;384(11):10.1056/NEJMc2036242#sa1. doi: 10.1056/NEJMc2036242.
4. Moderna. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting December 17, 2020. FDA Briefing Document. Moderna COVID-19 Vaccine [Internet].; 2020 Dec [cited 2020 Dec 23]. Available from: <https://www.fda.gov/media/144434/download>.
5. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021 Jan 9;397(10269):99,111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1.
6. Amit S, Regev-Yochay G, Afek A, Kreiss Y, Leshem E. Early rate reductions of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in BNT162b2 vaccine recipients. *The Lancet*. 2021 Mar 6;397(10277):875,877. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00448-7.
7. Aran D. Estimating real-world COVID-19 vaccine effectiveness in Israel using aggregated counts. *medRxiv*. 2021 Feb 23. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.05.21251139>.
8. Chodick G, Tene L, Patalon T, Gazit S, Tov AB, Cohen D, et al. The effectiveness of the first dose of BNT162b2 vaccine in reducing SARS-CoV-2 infection 13-24 days after immunization: real-world evidence. *medRxiv*. 2021 Jan 29. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250612>.
9. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *N Engl J Med*. 2021 Feb 24. doi: 10.1056/NEJMoa2101765.
10. Zacay G, Shasha D, Bareket R, Kadim I, Sikron FH, Tsamir J, et al. BNT162b2 vaccine effectiveness in preventing asymptomatic infection with SARS-CoV-2 virus: A nationwide historical cohort study. SSRN- Lancet prepublication. 2021 Mar 3. <https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3796868>.
11. Hunter PR, Brainard J. Estimating the effectiveness of the Pfizer COVID-19 BNT162b2 vaccine after a single dose. A reanalysis of a study of 'real-world' vaccination outcomes from Israel. *medRxiv*. 2021 Feb 3. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.01.21250957>.

12. Comité sur l'immunisation du Québec. Preliminary data on vaccine effectiveness and supplementary opinion on the strategy for vaccination against COVID-19 in Quebec in a context of shortage [Internet]. Québec (QC): Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) [updated 2021 Mar 18; cited 2021 Mar 18]. Available from: <https://www.inspq.qc.ca/en/publications/3111-vaccine-effectiveness-strategy-vaccination-shortage-covid19>.
13. Personal communication, as per Danuta M Skowronski, Lead for Influenza & Emerging Respiratory Pathogens, BC Centre for Disease Control following presentation to NACI on February 24, 2021.
14. Personal communication, as per Gaston De Serres (l'Institut national de santé publique du Québec) following presentation to NACI on February 24, 2021.
15. Britton A, Jacobs Slifka KM, Edens C, Nanduri SA, Bart SM, Shang N, et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine among residents of two skilled nursing facilities experiencing COVID-19 outbreaks - Connecticut, December 2020-February 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Mar 19;70(11):396,401. doi: 10.15585/mmwr.mm7011e3.
16. Pawlowski C, Lenehan P, Puranik A, Agarwal V, Venkatakrishnan AJ, Niesen MJM, et al. FDA-authorized COVID-19 vaccines are effective per real-world evidence synthesized across a multi-state health system. *medRxiv*. 2021 Feb 27. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.15.21251623>.
17. Tande AJ, Pollock BD, Shah ND, Farrugia G, Virk A, Swift M, et al. Impact of the COVID-19 vaccine on asymptomatic infection among patients undergoing pre-procedural COVID-19 molecular screening. *Clin Infect Dis*. 2021 Mar 10;ciab229. doi: 10.1093/cid/ciab229.
18. Weekes M, Jones NK, Rivett L, Workman C, Ferris M, Shaw A, et al. Single-dose BNT162b2 vaccine protects against asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Authorea*. 2021 Feb 24. doi: 10.22541/au.161420511.12987747/v1.
19. Vasileiou E, Simpson CR, Robertson C, Shi T, Kerr S, Agrawal U, et al. Effectiveness of first dose of COVID-19 vaccines against hospital admissions in Scotland: national prospective cohort study of 5.4 million people. *SSRN- Lancet prepublication*. 2021 Feb 19. <https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3789264>.
20. Shah ASV, Gribben C, Bishop J, Hanlon P, Caldwell D, Wood R, et al. Effect of vaccination on transmission of COVID-19: an observational study in healthcare workers and their households. *medRxiv*. 2021 Mar 21. doi: 10.1101/2021.03.11.21253275.
21. Menni C, Klaser K, May A, Polidori L, Capdevila J, Louca P, et al. Vaccine after effects and post-vaccine infection in a real world setting: Results from the COVID Symptom Study App. *SSRN- Lancet prepublication*. 2021 Mar 4. <https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3795344>.
22. Lumley SF, Rodger G, Constantinides B, Sanderson N, Chau KK, Street TL, et al. An observational cohort study on the incidence of SARS-CoV-2 infection and B.1.1.7 variant infection in healthcare workers by antibody and vaccination status. *medRxiv*. 2021 Mar 12. doi: 10.1101/2021.03.09.21253218.

23. Hyams C, Marlow R, Maseko Z, King J, Ward L, Fox K, et al. Assessing the effectiveness of BNT162b2 and ChAdOx1nCoV-19 COVID-19 vaccination in prevention of hospitalisations in elderly and frail adults: A single centre test negative case-control study. SSRN- Lancet prepublication. 2021 Mar 3. doi: <https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3796835>.
24. Hall VJ, Foulkes S, Saei A, Andrews N, Oguti B, Charlett A, et al. Effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection and COVID-19 vaccine coverage in healthcare workers in England, multicentre prospective cohort study (the SIREN Study). SSRN- Lancet prepublication. 2021 Mar 9. doi: 10.21203/rs.3.rs-257937/v1.
25. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Stowe J, Robertson C, Tessier E, et al. Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in England. medRxiv. 2021 Mar 2. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.01.21252652>.
26. Public Health England vaccine effectiveness report [Internet]. London (UK): Public Health England; 2021 March 17 [cited 2021 March 18]. Available from: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/971017/SP PH VE report 20210317 CC JLB.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/971017/SP_PH_VE_report_20210317_CC_JLB.pdf).
27. Azamgarhi T, Hodgkinson M, Shah A, Skinner J, Briggs T, Hauptmannova I, et al. Experience of COVID-19 vaccination of healthcare workers in a hospital setting. Research Square preprint. 2021 Mar 9. doi: 10.21203/rs.3.rs-257937/v1.
28. Moustsen-Helms I, Emborg H, Nielsen J, Nielsen KF, Krause TG, Mølbak K, et al. Vaccine effectiveness after 1st and 2nd dose of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in long-term care facility residents and healthcare workers – a Danish cohort study. medRxiv. 2021 Mar 9. doi: 10.1101/2021.03.08.21252200.
29. Guijarro C, Galán I, Martínez-Ponce D, Pérez-Fernández E, José Goyanes M, Castilla V, et al. Dramatic drop of new SARS-CoV-2 infections among health care workers after the first dose of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. medRxiv. 2021 Cold Spring Harbor Laboratory Press:2021.03.24.21254238.
30. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, Tyner HL, Yoon SK, Meece J, et al. Interim estimates of vaccine effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines in preventing SARS-CoV-2 infection among health care personnel, first responders, and other essential and frontline workers — eight U.S. locations, December 2020–March 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: 29 March 2021. doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7013e3>.
31. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, et al. Nationwide vaccination campaign with BNT162b2 in Israel demonstrates high vaccine effectiveness and marked declines in incidence of SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalizations, and deaths. SSRN- Lancet prepublication. 2021 Mar 24. <https://ssrn.com/abstract=381138>.
32. Plotkin SA, Halsey N. Accelerate coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine rollout by delaying the second dose of mRNA vaccines. Clin Infect Dis. 2021 Jan 27;ciab068. doi: 10.1093/cid/ciab068.

33. Public Health Agency of Canada (PHAC). Canadian Immunization Guide [Internet]. Ottawa (ON): PHAC [updated 2021 Mar 26; cited 2021 Mar 31]. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/canadian-immunization-guide.html>.
34. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Plotkin's vaccines. 7th ed. ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018.
35. FDA Briefing Document. Janssen Ad26.COVS.2.S Vaccine for the prevention of COVID-19. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting February 26, 2021. [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2021 [cited 2021 March 17]. Available from: <https://www.fda.gov/media/146217/download>.
36. Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, Ariani CV, Angus B, Bibi S, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. Lancet. 2021 Mar 30. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00628-0).
37. Moghadas SM, Vilches TN, Zhang K, Nourbakhsh S, Sah P, Fitzpatrick MC, et al. Evaluation of COVID-19 vaccination strategies with a delayed second dose. medRxiv. 2021 Jan 29. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250619>.
38. Matrajt L, Eaton J, Leung T, Dimitrov D, Schiffer JT, Swan DA, et al. Optimizing vaccine allocation for COVID-19 vaccines: critical role of single-dose vaccination. medRxiv. 2021 Mar 3. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.31.20249099>.
39. Paltiel AD, Zheng A, Schwartz JL. Speed versus efficacy: Quantifying potential tradeoffs in COVID-19 vaccine deployment. Ann Intern Med. 2021 Jan 5;M20-7866. doi: 10.7326/M20-7866.
40. Tuite AR, Zhu L, Fisman DN, Salomon JA. Alternative dose allocation strategies to increase benefits from constrained COVID-19 vaccine supply. Ann Intern Med. 2021 Jan 5;M20-8137. doi: 10.7326/M20-8137.
41. Graham J. Modelling decay of population immunity with proposed second dose deferral strategy. medRxiv. 2021 Jan 6. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.05.21249293>.
42. Cobey S, Larremore DB, Grad YH, Lipsitch M. Concerns about SARS-CoV-2 evolution should not hold back efforts to expand vaccination. Nature Reviews Immunology. 2021 04/01.
43. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. N Engl J Med. 2021 Mar 16. doi: 10.1056/NEJMoa2102214.
44. Shrotri M, Krutikov M, Palmer T, Giddings R, Azmi B, Subbarao S, et al. Vaccine effectiveness of the first dose of ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 against SARS-CoV-2 infection in residents of Long-Term Care Facilities (VIVALDI study). medRxiv. 2021 Mar 26. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.26.21254391>.



45. Ward H, Cooke G, Whitaker M, Redd R, Eales O, Brown JC, et al. REACT-2 Round 5: increasing prevalence of SARS-CoV-2 antibodies demonstrate impact of the second wave and of vaccine roll-out in England. medRxiv. 2021 Mar 1. doi: 10.1101/2021.02.26.21252512.
46. Brockman MA, Mwimanzi F, Sang Y, Ng K, Agafitei O, Ennis S, et al. Weak humoral immune reactivity among residents of long-term care facilities following one dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. medRxiv. 2021 Mar 24. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.17.21253773>.
47. Müller L, Andrée M, Moskorz W, Drexler I, Walotka L, Grothmann R, et al. Age-dependent immune response to the Biontech/Pfizer BNT162b2 COVID-19 vaccination. medRxiv. 2021 Cold Spring Harbor Laboratory Press:2021.03.03.21251066.
48. Whitaker H, Elgohari S, Rowe C, Otter A, Brooks T, Linley E, et al. Impact of COVID-19 vaccination program on seroprevalence in blood donors in England, 2021. SSRN. 2021 Mar 16. <https://papers.ssrn.com/abstract=3803380>.
49. Subbarao S, Warrener LA, Hoschler K, Perry KR, Shute J, Whitaker H, et al. Robust antibody responses in 70–80-year-olds 3 weeks after the first or second doses of Pfizer/BioNTech COVID-19 vaccine, United Kingdom, January to February 2021. Euro Surveill. 2021 Mar 25. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.12.2100329.
50. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AAR, Massie AB, Segev DL, et al. Immunogenicity of a single dose of SARS-CoV-2 messenger RNA vaccine in solid organ transplant recipients. JAMA. 2021 Mar 15. doi: 10.1001/jama.2021.4385.
51. Monin-Aldama L, Laing AG, Muñoz-Ruiz M, McKenzie DR, Barrio IdMd, Alaguthurai T, et al. Interim results of the safety and immune-efficacy of 1 versus 2 doses of COVID-19 vaccine BNT162b2 for cancer patients in the context of the UK vaccine priority guidelines. medRxiv. 2021 Mar 17. doi: 10.1101/2021.03.17.21253131.
52. Benotmane I, Gautier-Vargas G, Cognard N, Olagne J, Heibel F, Braun-Parvez L, et al. Weak anti-SARS-CoV-2 antibody response after the first injection of an mRNA COVID-19 vaccine in kidney transplant recipients. medRxiv. 2021 Cold Spring Harbor Laboratory Press:2021.03.08.21252741.
53. Ismail SJ, Hardy K, Tunis MC, Young K, Sicard N, Quach C. A framework for the systematic consideration of ethics, equity, feasibility, and acceptability in vaccine program recommendations. Vaccine. 2020 Aug 10;38(36):5861,5876. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.05.051.
54. Collier DA, Ferreira IA, Datir R, Meng B, Bergamaschi L, Collaboration C, et al. Age-related heterogeneity in neutralising antibody responses to SARS-CoV-2 following BNT162b2 vaccination. The Lancet Preprint. 2021 Feb 11.
55. Janssen Inc. Product monograph including patient medication information. Janssen COVID-19 Vaccine. SARS-CoV-2 Vaccine [Ad26.COVS.S, recombinant]. Suspension for intramuscular injection [Internet]. Ottawa (ON): Health Canada; 2021 Mar 5 [cited 2021 Mar 30]. Available from: <https://covid-vaccine.canada.ca/info/pdf/janssen-covid-19-vaccine-pm-en.pdf>.

56. Benenson S, Oster Y, Cohen MJ, Nir-Paz R. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine effectiveness among health care workers. *N Engl J Med*. 2021 Mar 23. doi: 10.1056/NEJMc2101951.
57. Hollinghurst J, North L, Perry M, Akbari A, Gravenor MB, Lyons RA, et al. COVID-19 infection risk amongst 14,104 vaccinated care home residents: A national observational longitudinal cohort study in Wales, United Kingdom, December 2020 to March 2021. *medRxiv*. 2021 Mar 24. doi: 10.1101/2021.03.19.21253940.
58. Daniel W, Nivet M, Warner J, Podolsky DK. Early evidence of the effect of SARS-CoV-2 vaccine at one medical center. *N Engl J Med*. 2021 Mar 23. doi: 10.1056/NEJMc2102153.
59. Keehner J, Horton LE, Pfeffer MA, Longhurst CA, Schooley RT, Currier JS, et al. SARS-CoV-2 infection after vaccination in health care workers in California. *N Engl J Med*. 2021 Mar 23. doi: 10.1056/NEJMc2101927.
60. Yelin I, Katz R, Herzel E, Berman-Zilberstein T, Ben-Tov A, Kuint J, et al. Associations of the BNT162b2 COVID-19 vaccine effectiveness with patient age and comorbidities. *medRxiv*. 2021 Mar 17. doi: 10.1101/2021.03.16.21253686.