

Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale

Avis du 18 mars 2021 relatif à l'utilisation du vaccin d'Astra Zeneca

Cet avis répond à une saisine du 14 mars 2021 par le Ministère des Solidarités et de la Santé concernant l'utilisation du vaccin produit par la société Astra Zeneca, face aux récentes suspensions d'utilisation de ce vaccin dans certains pays européens à la suite du signalement d'événements secondaires survenus chez des personnes vaccinées.

Données disponibles concernant les événements secondaires

Le vaccin Astra Zeneca a reçu une autorisation de mise sur le marché par l'Agence Européenne du Médicament le 29 janvier 2021. Depuis, plusieurs cas d'événements secondaires graves ont été signalés en Europe, alors qu'environ 5 millions de personnes ont reçu une première injection du vaccin Astra Zeneca à ce jour. Les événements signalés doivent être séparés en deux catégories :

- Thrombophlébites profondes et embolies pulmonaires : 25 cas observés chez des personnes âgées de 21 à 51 ans¹. Événements survenus entre 0 et 16 jours après l'injection.
- Thromboses veineuses multiples avec thrombopénies / coagulation intravasculaire disséminée (TVMT / CIVD) : 16 cas observés chez des personnes de 22 à 60 ans². Événements survenus entre 4 et 16 jours après l'injection, ayant entraîné le décès de 9 patients.

Pour la première catégorie, le nombre d'événements observés chez des personnes ayant reçu le vaccin Astra Zeneca n'est pas supérieur au nombre d'événements attendus en l'absence de toute vaccination. (Environ 40 000 embolies pulmonaires surviennent chaque année en France³)

Pour la seconde catégorie, une incidence supérieure à celle attendue a été observée en Allemagne chez des personnes vaccinées avec le vaccin Astra Zeneca (six cas observés de thrombose des sinus veineux cérébraux, pour environ 1 cas attendu)⁴. C'est ce signal d'intensité faible qui a entraîné la suspension de ce vaccin dans plusieurs pays européens dont la France, et qui nécessite une analyse précise. Ces événements sont actuellement sous investigation par l'Agence Européenne du Médicament.

A noter qu'au Royaume-Uni, le vaccin Astra Zeneca a été utilisé de façon importante (11 millions de doses au total) avec une très large majorité des personnes vaccinées avec le vaccin Astra Zeneca qui avaient plus de 65 ans. En Ecosse, environ 85% des personnes ayant reçu le vaccin Astra Zeneca avaient plus de 65 ans⁵. Au Royaume-Uni, un unique événement de TVMT / CIVD a été observé chez une personne de 32 ans.

¹ Source : ANSM, données en date du 15 mars au soir.

² Source : ANSM, données en date du 15 mars au soir.

³ INSERM <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/thrombose-veineuse-phlebite>

⁴ Paul-Ehrlich-Institut, 16.03.2021 https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/meldungen/faq-temporaere-aussetzung-astrazeneca.pdf?__blob=publicationFile&v=2

⁵ Public Health Scotland, https://public.tableau.com/profile/phs.covid.19#!/vizhome/COVID-19DailyDashboard_15960160643010/Overview

Etude des risques et scénarii possibles

Dans l'hypothèse où une relation d'imputabilité, même faible, était démontrée entre le vaccin Astra Zeneca et la survenue de TVMT / CIVD, les différents scénarii doivent être évalués en mettant en regard les bénéfices et les risques selon que l'on poursuit la vaccination Astra Zeneca (risques de décès imputables à la vaccination), qu'on y renonce (risques de décès liés au retard pris dans la campagne), ou qu'on ajuste les indications sur d'éventuels facteurs de risque.

❖ Scénario 1 : La vaccination avec le vaccin Astra Zeneca reprend comme prévu initialement

Dans l'hypothèse où une relation d'imputabilité était démontrée entre le vaccin Astra Zeneca et la survenue de TVMT / CIVD, la mise en application de ce scénario impliquerait une exposition à un risque de survenue de ces événements qu'il est possible d'estimer :

	Europe hors RU*	Europe dont RU**	Europe hors RU (20 – 50 ans)
Nombre de cas de TVMT / CIVD observés depuis le début de la vaccination avec Astra Zeneca	15	16	15
Nombre de décès observés	8	9	8
Nombre de vaccinés en millions	5	16	2***
Nombre de cas attendu / 10 ⁶ vaccinés	3	1	7,5
Nombre de décès attendus / 10 ⁶ vaccinés	1,6	0,6	4
Nombre de décès attendus / 10 ⁶ liés à la vaccination****	1,3	0,5	3,3

*Cette estimation ne tient pas compte de la distribution par âge du vaccin Astra Zeneca en Europe hors RU qui n'est pas connue.

** Une large majorité des personnes vaccinées avec le vaccin Astra Zeneca au Royaume-Uni avaient plus de 65 ans.

***On fait l'hypothèse que 40% des personnes ayant reçu le vaccin Astra Zeneca en Europe hors RU ont moins de 50 ans

****Après soustraction des décès attendus en l'absence de vaccination.

❖ Scénario 2 : La vaccination avec le vaccin Astra Zeneca est totalement suspendue

Dans l'hypothèse où une relation d'imputabilité était démontrée entre le vaccin Astra Zeneca et la survenue de TVMT / CIVD, la mise en application de ce scénario permettrait d'éviter ces événements.

Cependant, le risque lié à l'arrêt de la vaccination avec le vaccin Astra Zeneca ne doit pas être sous-estimé. Une suspension prolongée de la vaccination avec le vaccin Astra Zeneca engendrera nécessairement un retard dans le calendrier vaccinal initialement prévu, et implique donc des risques à l'échelle individuelle pour les personnes vulnérables qui ne seront pas vaccinées, et à l'échelle populationnelle.

Dans l'hypothèse où l'arrêt total de la vaccination avec Astra Zeneca impliquerait un **retard d'un mois** dans l'administration d'un vaccin pour les personnes prioritaires, on peut estimer le nombre de décès attendus en France.

	Population totale
Décès / semaine*	1725
Décès attendus / mois	7500
Nombre de décès attendus / mois / 10 ⁶ **	150

*Données mortalité Santé Publique France 16 mars 2021, hors EHPAD

**Effectif de la population adulte en France : 50 millions

Le nombre de décès attendus en cas de suspension totale de la vaccination avec Astra Zeneca est de 150 par million et par mois. **Ce risque est très supérieur au bénéfice éventuel d'éviter les événements de TVMT / CIVD** (1,3 décès évités par million pour un mois).

❖ Scénario 3 : La vaccination avec le vaccin Astra Zeneca reprend selon un critère d'âge

Tous les événements de TVMT / CIVD recensés en Europe sauf 1 sont survenus chez des personnes âgées de 22 à 50 ans. Un cas sur 16 a été observé chez une personne de 60 ans.

Ces éléments pourraient justifier une stratégie d'utilisation du vaccin Astra Zeneca avec un critère d'âge. Si l'importance du facteur âge dans la survenue de ces événements était vérifiée, une telle stratégie pourrait permettre de limiter ces événements tout en réduisant l'impact négatif sur la mortalité Covid-19.

	Population totale	20-50 ans
Décès / semaine*	1725	21
Proportion des décès dans la population	100%	1,23%
Décès attendus / mois	7500	90
Nombre de décès attendus / mois / 10 ⁶ **	150	3,75

*Données mortalité Santé Publique France 16 mars 2021, hors EHPAD

**Effectif de la population adulte en France : 50 millions ; effectif de la population des 20-60 ans : 30 millions ; effectif de la population des 20-50 ans : 24 millions

Au vu de la distribution par âge des événements thromboemboliques de type thrombopénies / CIVD observés, la reprise de la vaccination avec Astra Zeneca selon un critère d'âge peut être envisagée. Dans cette tranche d'âge des 20-50 ans, le rapport bénéfice-risque de la vaccination avec Astra Zeneca est légèrement favorable pour les personnes âgées de 20 à 50 ans (ratio des décès attendus : 3,3/3,75) aux taux d'incidence actuels avec un vaccin 100% efficace contre les décès. De plus, **d'autres vaccins peuvent être utilisés dans la population des 20-50 ans, ce qui rend l'analyse bénéfice risque totalement favorable** (on évite ainsi les risques liés à la Covid-19 et les risques de CVMT / CIVD).

Conclusions principales

La recommandation suivante en trois points paraît donc appropriée pour maximiser les bénéfices de la vaccination et minimiser le risque chez les personnes plus jeunes :

1. **Le vaccin Astra Zeneca reste en principe acceptable pour tous les groupes d'âge (>18 ans) car le rapport bénéfice-risque de la vaccination reste extrêmement favorable étant donnée son efficacité de protection quel que soit l'âge.**
2. **Pour les personnes de plus de 50 ans, aucun risque n'a été identifié. La vaccination avec le vaccin Astra Zeneca doit donc reprendre.**
3. **Pour les personnes âgées de moins de 50 ans, un signal faible a été identifié. Dans l'attente de données supplémentaires, deux options peuvent être envisagées :**
 - a. **La vaccination avec le vaccin Astra Zeneca reprend, accompagnée d'une pharmacovigilance stricte. Pour les personnes vaccinées, il est recommandé de consulter un médecin en cas de signe particulier (maux de tête survenant à partir du 5^{ème} jour post-vaccination).**
 - b. **Les personnes de moins de 50 ans reçoivent préférentiellement un autre vaccin, lorsqu'il est disponible. Si aucun autre vaccin n'est disponible, le vaccin Astra Zeneca peut être utilisé. Cette recommandation d'utilisation préférentielle d'un autre vaccin est temporaire, en attente de données supplémentaires.**

Parmi ces deux options, il paraît raisonnable de choisir celle qui emporterait l'adhésion des autres pays européens.

Des études complémentaires sont nécessaires afin de préciser les facteurs de risque de TVMT / CIVD, susceptibles de faire évoluer les recommandations d'utilisation du vaccin Astra Zeneca.

Recommandations concernant la communication

Quel que soit le scénario choisi, il faudra faire face à un défi de communication envers la population, pour préserver la confiance dans le vaccin Astra Zeneca, ainsi que dans les autres vaccins contre la Covid-19.

- Certains termes et concepts devront être ré-expliqués avec pédagogie : ce qu'est la pharmacovigilance et comment elle est exercée ; la différence entre corrélation, concomitance et causalité ; ce que signifie le rapport bénéfice-risque.
- Un message important est que la France et les autorités sanitaires ont toujours suivi le même principe depuis le début de la campagne de vaccination : l'étude des données scientifiques disponibles, l'évaluation du bénéfice-risque et **l'adaptation aux informations disponibles**. C'est le flux de connaissances qui explique l'aspect dynamique de la prise de décision. En pratique dans le cadre du vaccin Astra Zeneca, le changement de cible doit être expliqué ainsi : l'exclusion des personnes âgées de plus de 65 ans de la vaccination avec le vaccin Astra Zeneca au début de son utilisation en France s'expliquait par une absence de données concernant l'efficacité de ce vaccin sur les populations âgées. Cependant, l'arrivée de données scientifiques solides a montré que ce vaccin était très efficace et très bien toléré chez les personnes âgées, ce qui a permis de faire évoluer la cible pour l'utilisation de ce vaccin. Cette

évolution témoigne d'une **adaptabilité de la décision publique aux données scientifiques**. Cette même adaptabilité est mise en application aujourd'hui.

- Il est important de **rappeler l'efficacité de la vaccination – et de tous les vaccins** – pour la protection contre la maladie Covid-19.
- Il faudra communiquer des données chiffrées à la population et expliquer que ce sont bien ces chiffres qui motivent la décision, plutôt que les positions prises par d'autres pays.

Remerciements à Madame Christelle Ratignier-Carbonneil et aux équipes de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament