

### Synthèse du Comité scientifique temporaire « Vaccins Covid et thromboses rares atypiques »

Séance du jeudi 6 mai 2021

---

#### Membres présents :

Christian GACHET – Établissement français du sang Grand Est  
Yves GRUEL – Hématologie – CHU Tours  
Cécile LAVENU-BOMBLED – Biologie médicale – CHU Bicêtre  
Daniel LEVY-BRUHL – Santé publique France  
Bruno LINA – Virologue Hospices Civils de Lyon  
Nathalie MASSY – Institut de biologie clinique - CHU Rouen  
Marc PALLARDY - Toxicologie fondamentale et clinique – Université Paris Saclay  
Jean-Pierre THIERRY – Représentant France Assos Santé (FAS)  
Sylvie VAN DER WERF – Virologue – Institut Pasteur  
Thierry VIAL – Centre de pharmacovigilance – Hospices civils de Lyon

#### Représentants institutionnels :

Lise ALTER – Haute autorité de santé  
Brigitte AUTRAN – Immunologue – Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale  
Élisabeth BOUVET – Haute autorité de santé

#### Excusés :

Joseph EMMERICH - Médecine Vasculaire - Cardiologie Hôtel Dieu - Conseiller médical ANSM  
Xavier DE LAMBALLERIE – Virologue - Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale

#### Personnes auditionnées :

Simon CAUCHEMEZ – Institut Pasteur  
Charlotte CORDONNIER – Neurologie - CHU Lille  
Marc MICHEL – CHU Henri Mondor  
Cécile TRAN KIEM – Institut Pasteur

## Participants de l'ANSM :

Caroline SEMAILLE – Directrice générale adjointe  
Pierre DEMOLIS – Direction générale  
Matthew BURBANK - Direction des métiers scientifiques  
Alban DHANANI – Directeur adjoint Direction médicale 2  
Rosemary DRAY-SPIRA – Directrice adjointe GIS EPI-PHARE  
Alessandro EVOLA – Direction de l'information de la communication  
Anne-Claire GOYET - Direction de l'information de la communication  
Adrien INOUBLI – Direction Europe et innovation  
Alexis JACQUET - Direction médicale 2  
Gaëlle LOUIN – Direction des métiers scientifiques  
Sarah MALBURET-TESTORI – Centre d'Appui aux Situations d'urgence, aux Alertes sanitaires et à la gestion des Risques  
Isabelle PARENT DU CHATELET – Direction médicale 2  
Béatrice POROKHOV – Direction de la surveillance  
Jean-Michel RACE – Direction Europe et innovation  
Aude RODRIGUEZ - Direction de l'information de la communication  
Valérie SALOMON – Directrice des métiers scientifiques  
Youssef SHAIME – Direction de la surveillance  
Eymeric SUDREAU – Direction de l'information de la communication  
Tiphaine VAILLANT – Direction Europe et innovation  
Stéphane VIGNOT – Direction Europe et innovation  
Séverine VOISIN – Directrice adjointe de l'information de la communication  
Mahmoud ZUREIK – Directeur GIS EPI-PHARE

## Déclarations des liens d'intérêts des personnes auditionnées

Mme Charlotte CORDONNIER	Participation à une réunion scientifique internationale sur le thème de la prévention secondaire des infarctus cérébraux suite à la publication des études de phase 3 portant sur le ticagrelor (AstraZeneca) - 3/12/2020
Mme Cécile TRAN KIEM	Aucun lien d'intérêt avec les entreprises fabriquant ou exploitant les vaccins Comirnaty (BioNTech/Pfizer), Covid-19 Vaccine (Moderna), Vaxzevria (AstraZeneca), Ad26.COV2.S (Janssen)
M. Simon CAUCHEMEZ	Aucun lien d'intérêt avec les entreprises fabriquant ou exploitant les vaccins Comirnaty (BioNTech/Pfizer), Covid-19 Vaccine (Moderna), Vaxzevria (AstraZeneca), Ad26.COV2.S (Janssen)
M. Marc MICHEL	Aucun lien d'intérêt avec les entreprises fabriquant ou exploitant les vaccins Comirnaty (BioNTech/Pfizer), Covid-19 Vaccine (Moderna), Vaxzevria (AstraZeneca), Ad26.COV2.S (Janssen)

La troisième réunion est consacrée aux discussions sur les modalités permettant d'intégrer la variabilité du bénéfice attendu des vaccins en fonction de l'âge et du contexte épidémique national.

Une modélisation est présentée par l'Unité de Modélisation Mathématique des Maladies Infectieuses de l'institut Pasteur intégrant différents scénarii sur l'évolution de l'épidémie dans les prochains mois, différents niveaux de disponibilité des vaccins (tous types) et différentes stratégies de vaccination. Le risque de thromboses rares atypiques est estimé à partir des données européennes colligées par l'EMA au 23 avril 2021 pour les 1<sup>ères</sup> injections du vaccin Vaxzevria (AstraZeneca), et extrapolées pour le risque à la 2<sup>e</sup> injection et pour le vaccin Janssen (1 seule injection). Il est considéré dans le modèle que la non-utilisation d'un vaccin n'est pas compensée par le recours à un autre vaccin.

A la lumière de cette présentation et des discussions des sessions précédentes, les experts sont interrogés sur la possibilité d'intégrer la notion d'âge dans l'appréciation du bénéfice de la vaccination en lien avec le risque de thromboses rares atypiques. La problématique est initialement focalisée sur les vaccins à plateforme adénovirale, considérant que le risque est avéré pour le vaccin Vaxzevria (AstraZeneca) (données européennes) et le vaccin Janssen (données américaines), et mentionné au RCP de ces produits.

L'appréciation du bénéfice/risque des vaccins à plateforme adénovirale est discutée en première intention dans le cadre d'une approche individuelle, indépendamment des alternatives et de l'impact direct sur le bénéfice collectif par le contrôle épidémique. C'est ce bénéfice/risque absolu qui est la base de l'autorisation de mise sur le marché, dans le champ de compétence de l'ANSM en lien avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) et la Commission Européenne.

La balance bénéfice/risque individuelle absolue des vaccins à plateforme adénovirale reste positive en accord avec les conclusions européennes. Par conséquent, en l'état actuel, le Comité scientifique temporaire (CST) ne propose pas de remettre en question l'autorisation de mise sur le marché, de restreindre l'indication ou de proposer de nouvelles contre-indications. Le bénéfice est particulièrement marqué dans les populations les plus âgées tandis que pour les populations les plus jeunes, les discussions conduisent à maintenir une réserve sur leur inclusion dans les cibles vaccinales aux vues du risque de complication liée à une thrombose avec thrombopénie et du bénéfice individuel attendu plus limité.

Dans le cadre d'une discussion sur la notion d'une variabilité du bénéfice/risque selon l'âge, la préconisation de limitation actuellement proposée en pratique pour le vaccin Vaxzevria (AstraZeneca) et, par extension pour le vaccin Janssen, reste cohérente. Un changement pour une limite d'âge différente est discuté mais les données scientifiques ne permettent pas de déterminer une valeur stricte eu égard aux multiples paramètres et hypothèses pris en compte dans les modélisations. Le risque de confusion induit par un nouveau changement est également évoqué par certains experts. La limite d'âge établie par contre sur la notion du risque de thrombose rare est discutée. Pour certains experts, les sujets les plus âgés restent exposés à un risque de thrombose au point que décrire une population plus âgée et moins à risque n'aurait alors plus de sens. Pour ces experts, statuer sur une limite d'âge n'est pas pertinent.

Les experts discutent alors également de la notion de bénéfice/risque relatif, intégrant les alternatives disponibles. Considérant à l'issue des travaux précédents du CST que le risque de thrombose avec thrombocytopenie pourrait décroître avec l'âge mais qu'il reste présent dans les populations âgées et que ce risque est considéré comme lié uniquement aux vaccins à plateforme adénovirale, certains experts du Comité considèrent que le bénéfice/risque de ces vaccins doit être mis en perspective avec un bénéfice attendu du même ordre mais sans le risque de thrombose avec thrombopénie dans le cadre du recours à un vaccin à plateforme ARN et ce quelle que soit la population cible. Dans ce cadre, une proposition d'usage des vaccins à plateforme adénovirale, même avec une limite d'âge est pour ces experts, discutable.

Cette réflexion sur un rapport bénéfice/risque considéré en comparaison avec les alternatives thérapeutiques disponibles sort du cadre de l'autorisation de mise sur le marché et donc du champ de compétence strict de l'ANSM. La notion de bénéfice/risque relatif pourra en revanche participer aux réflexions à suivre sur l'utilisation des différents vaccins disponibles en France.



Les experts mentionnent en outre l'importance de prendre en compte l'impact de toute décision sur l'acceptabilité des vaccins par la population eu égard au risque de contamination et de persistance de l'épidémie. En effet, la survenue ultérieure d'effets secondaires sévères mais extrêmement rares avec les vaccins à plateforme adénovirale dans des populations de plus de 55 ans pourrait altérer la confiance de la population. Enfin, le non recours à ces vaccins, choisi par les autorités ou décidé au niveau des praticiens et des patients par défiance, pourrait également avoir un impact en aggravant le risque individuel d'infection du fait d'un contrôle retardé de la circulation active du virus.