

# Utilisation du vaccin AstraZeneca contre la COVID-19 dans le contexte du signal de thromboses avec thrombocytopénie suite à la vaccination

AVIS DU COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

2 juillet 2021 - Version 6.0

Cet avis scientifique met à jour celui émis le 10 juin 2021. Les modifications apportées sont surlignées en jaune. Cet avis est aussi complémentaire à un avis antérieur général sur le vaccin AstraZeneca qui est disponible à l'adresse suivante : <https://www.inspq.qc.ca/publications/3114-utilisation-vaccin-chad0x1ncov-19-covid19>. Finalement, le terme « vaccin AstraZeneca » utilisé tout au long de l'avis s'applique également au vaccin Covishield.

## Contexte

- ▶ Les 11 et 13 mars 2021, une suspension temporaire de la vaccination contre la COVID-19 avec le vaccin AstraZeneca ou certains lots spécifiques est survenue dans plusieurs pays européens. Cela a fait suite au signalement de phénomènes thromboemboliques chez des personnes vaccinées. Dans certains pays, il a été décidé d'attendre les résultats de l'investigation de l'European Medicines Agency (EMA) avant de reprendre la vaccination.
- ▶ Le 18 mars 2021, un communiqué de l'EMA a été publié à la suite de son évaluation(1). Il était mentionné que la survenue de rares cas de thrombose avec thrombocytopénie à la suite de la vaccination avec le vaccin AstraZeneca comportait un lien causal possible. Il était toutefois conclu que les bénéfices de la vaccination surpassaient les risques encourus.
- ▶ Le 18 mars 2021, un avis de Santé Canada mentionnait également que les bénéfices de la vaccination surpassaient les risques potentiels(2). Ce message a été réitéré dans un avis aux professionnels de la santé le 24 mars 2021(3). Une information concernant la survenue de rares cas de thrombose avec thrombocytopénie a cependant été ajoutée à la monographie du produit(4).
- ▶ Le 24 mars 2021, le Paul-Ehrlich-Institut en Allemagne a rapporté un taux d'incidence de thrombose avec thrombocytopénie d'environ 1/100 000 doses administrées et a nommé cette condition *vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia* (VITT), ou thrombocytopénie thrombotique immunitaire induite par le vaccin (TTIV). Il a conclu à un phénomène auto-immun qui mène à une réduction des plaquettes sanguines et un état pro-thrombotique. Un test diagnostique a été rendu disponible et un traitement spécifique (notamment des immunoglobulines intraveineuses) a été proposé(5,6).
- ▶ Le 29 mars 2021, le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)(7) et le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)(8) ont diffusé un avis recommandant de suspendre temporairement l'utilisation du vaccin AstraZeneca chez les personnes de moins de 55 ans dans le contexte où un signal de rares cas de TTIV suivant l'administration de ce produit était sous investigation et qu'un mécanisme causal était plausible.
- ▶ Le 14 avril 2021, un avis de Santé Canada a réitéré que les bénéfices de l'utilisation du vaccin AstraZeneca surpassaient les risques potentiels(9).

- ▶ Le 19 avril 2021, le CIQ a recommandé d'étendre la vaccination aux personnes de 45 ans et plus avec le vaccin AstraZeneca dans le contexte de la montée de la troisième vague pandémique due aux variants plus transmissibles et d'un nombre élevé d'adultes de 45 à 54 ans admis aux soins intensifs suite à la COVID-19(10). La mise en œuvre de cette recommandation a permis de devancer significativement l'administration d'une première dose de vaccin à des centaines de milliers de personnes dans un contexte de pénurie et cela a prévenu de nombreux cas et complications de la COVID-19.
- ▶ Le 23 avril 2021, l'EMA a diffusé une mise à jour de son évaluation(11). Elle a maintenu que les bénéfices de la vaccination avec le vaccin AstraZeneca dépassaient les risques potentiels dans tous les groupes d'âge et a diffusé des outils pour communiquer les bénéfices et les risques.
- ▶ Le 7 mai 2021, constatant l'approvisionnement plus abondant en vaccins à ARN messager, un accès à ces vaccins pour les personnes de 45 ans et plus et la stabilisation de la troisième vague pandémique, le CIQ a recommandé de ne plus offrir systématiquement le vaccin AstraZeneca pour la première dose(12).
- ▶ Le 10 juin 2021, le Medicines and Healthcare products Regulatory Agency(13) au Royaume-Uni a fait état de 372 cas de TTIV (200 femmes et 169 hommes) pour 24,5 millions de premières doses administrées, soit une incidence d'environ 1 cas par 70 000 doses, avec une létalité de 18 %. Peu de cas ont été rapportés après la seconde dose, pour une incidence d'environ 1 cas par 600 000 secondes doses. L'incidence de TTIV après la 1<sup>re</sup> dose était plus élevée chez les jeunes adultes (20-29 ans) et diminuait graduellement chez les adultes plus âgés (60-69 ans). Finalement, le risque était légèrement plus élevé chez les femmes que chez les hommes.
- ▶ En date du 10 juin 2021, 9 cas de TTIV avaient été confirmés chez des adultes au Québec dans le cadre de la surveillance passive de manifestations cliniques inhabituelles (MCI). Un décès est malheureusement survenu parmi ces personnes. Avec environ 528 000 premières doses de vaccin AstraZeneca ou de Covishield administrées(14), le taux de TTIV au Québec est d'environ 1 cas par 60 000 premières doses, une valeur semblable à celle rapportée dans d'autres juridictions(15).
- ▶ De très rares cas de syndrome de fuite capillaire idiopathique ont été rapportés suite à l'administration du vaccin AstraZeneca. Un seul cas a été rapporté au Canada après plus de 2 millions de doses administrées. Ce syndrome cause des fuites de liquide des petits vaisseaux sanguins (capillaires), ce qui résulte en un œdème des membres, une pression sanguine basse et des taux faibles d'albumine sanguine. Dans son avis le plus récent, le CCNI a recommandé de ne pas administrer le vaccin AstraZeneca aux personnes atteintes du syndrome de fuite capillaire idiopathique(15).

## Analyse des bénéfices et des risques de l'utilisation du vaccin AstraZeneca

Cette analyse qui avait été réalisée en fonction des informations disponibles et de la situation épidémiologique durant le mois d'avril 2021 a été incluse dans la version du 7 mai 2021 de cet avis et n'a pas été mise à jour. Elle permet de voir l'analyse des bénéfices et des risques qui a conduit aux recommandations du CIQ en date du 7 mai 2021.

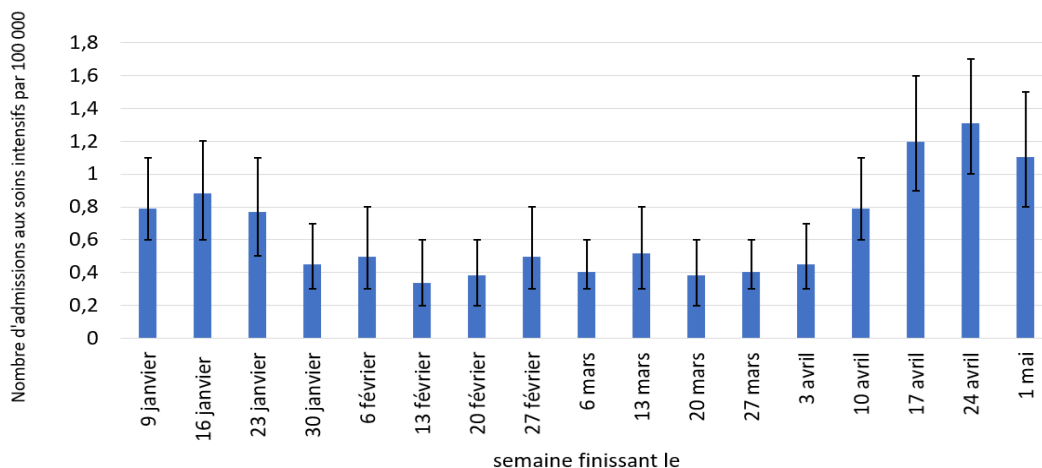
En termes de protection, après une première dose le vaccin AstraZeneca contre la COVID-19 est hautement efficace sur le terrain pour prévenir la maladie, les hospitalisations et les décès, ainsi que pour diminuer la contagiosité des infections résiduelles survenant chez les vaccinés(16). Ce vaccin doit donc demeurer un outil dans notre arsenal de mesures efficaces pour contrôler la pandémie de la COVID-19.

La survenue de rares cas de TTIV à la suite d'une réaction auto-immune au vaccin AstraZeneca est toutefois un enjeu important à considérer(9,17). Un tel type de réaction peut aussi survenir à la suite de l'utilisation d'héparine (ou plus rarement par d'autres expositions), un phénomène appelé thrombocytopénie induite par l'héparine. Il faut noter la létalité élevée d'environ 20 % chez les personnes touchées et la possibilité de séquelles à la suite d'un TTIV. Par ailleurs, mis à part l'âge et le sexe, nous ne disposons pas de données sur des facteurs de risques potentiels du TTIV. Le risque de 1 cas par 100 000 premières doses semble plus élevé que celui après la 2<sup>e</sup> dose, qui se situerait quant à lui à environ à 1 cas par million de deuxièmes doses(13). Il reste probable que le risque réel après la 2<sup>e</sup> dose soit légèrement plus élevé compte tenu de l'administration plus récente de ces 2<sup>e</sup> doses et du délai de 4 à 20 jours entre la vaccination et l'apparition du TTIV. Il est à noter qu'un tel signal de TTIV n'a pas été constaté avec les vaccins à ARN messenger.

Dans une version antérieure du présent avis datée du 19 avril 2021(10), une analyse a été faite pour comparer les risques de TTIV avec les bénéfices de l'administration du vaccin AstraZeneca au Québec. L'objectif était de mettre en parallèle 1) le nombre d'admissions aux soins intensifs et d'hospitalisations prévenues par une vaccination plus précoce et 2) le nombre de cas de TTIV anticipés à la suite de la vaccination. Cette analyse était basée sur l'hypothèse que l'utilisation du vaccin AstraZeneca permettrait à une personne de devancer de quatre semaines le moment de l'administration d'un vaccin à ARN messenger. Il a été conclu que les avantages de la vaccination dépassaient largement les risques chez les personnes de 45 ans et plus. Toutefois, depuis le 3 mai 2021, les personnes de 45 ans et plus peuvent prendre rendez-vous pour obtenir un vaccin à ARN messenger étant donné la disponibilité beaucoup plus grande de ces vaccins. On peut donc s'attendre après la deuxième semaine de mai environ que l'obtention du vaccin d'AstraZeneca ne permettra plus de devancer significativement le moment de la vaccination chez les personnes de 45 ans et plus. Dans le contexte du risque de TTIV avec le vaccin AstraZeneca, il deviendra difficile de justifier son utilisation systématique étant donné l'accès rapide à un vaccin à ARN messenger qui ne semble pas présenter ce risque.

En date du 7 mai 2021, la troisième vague due aux variants plus contagieux s'est relativement stabilisée au Québec et le nombre hebdomadaire de nouvelles admissions aux soins intensifs chez les personnes de 20 à 59 ans vivant à domicile n'a pas continué à augmenter pour la période du 25 avril au 1<sup>er</sup> mai 2021 (figure 1). Si la tendance à la baisse persiste au cours des prochaines semaines, les bénéfices associés à un devancement de la vaccination avec le vaccin AstraZeneca seront moindres puisqu'un nombre plus faible d'admissions aux soins intensifs pourront être prévenues.

**Figure 1** Nombre hebdomadaire d'admissions aux soins intensifs pour COVID-19 chez les personnes de 20 à 59 ans vivant à domicile, 3 janvier au 1<sup>er</sup> mai 2021



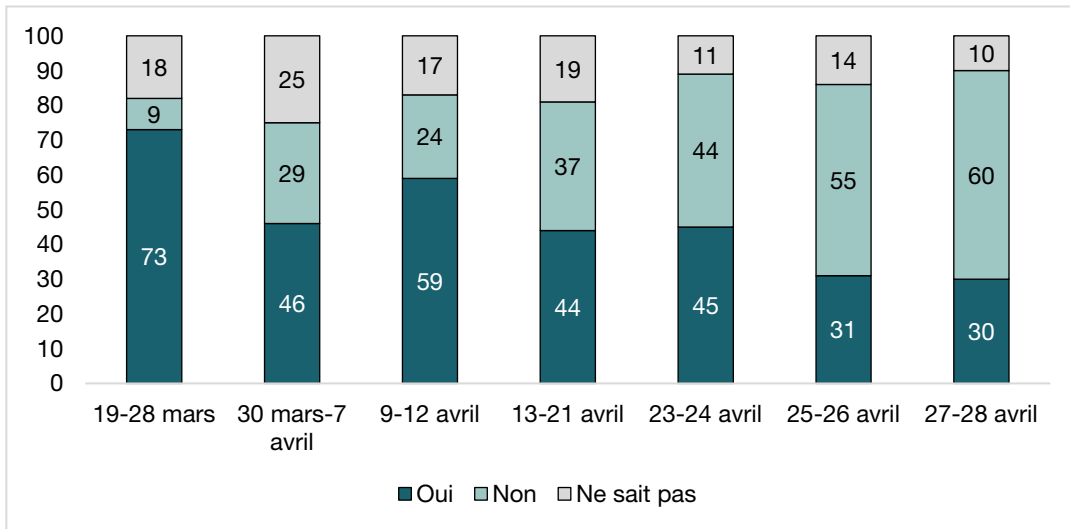
Source : transmissions préliminaires du fichier MED-ÉCHO, extraction faite le 7 mai pour les patients de 20-59 ans admis à partir du 3 janvier 2021, en excluant les résidents des CHSLD. L'intervalle de confiance a été calculé en utilisant une approximation normale des taux.

## Acceptabilité de l'utilisation du vaccin AstraZeneca

Cette analyse a été incluse dans la version du 7 mai 2021 de cet avis et n'a pas été mise à jour. Elle permet de voir l'analyse d'acceptabilité qui a conduit aux recommandations du CIQ du 7 mai 2021.

Dans les sondages de l'INSPQ, une question vise à connaître l'intention des répondants d'accepter le vaccin AstraZeneca s'il leur était offert (figure 2). Une diminution importante de l'intention a été observée suite à l'annonce de la suspension du vaccin chez les personnes de 55 ans et moins le 29 mars 2021. Une augmentation de l'intention a été observée suite à l'offre du vaccin sans rendez-vous chez les personnes de 55 ans et plus le 9 avril. Cette augmentation de l'intention ne s'est toutefois pas maintenue dans le temps. Chez les répondants de 45 à 54 ans, pour qui le vaccin AstraZeneca est offert depuis le 21 avril, l'intention d'accepter ce vaccin était de 54 % pour les sondages du 23 et 24 avril, de 46 % pour les sondages du 25 et 26 avril et de 35 % pour les sondages du 27 et 28 avril (données non présentées dans la figure). Cela correspond à une acceptabilité plus faible par rapport aux autres vaccins disponibles. En effet, 80 % des répondants âgés de 45 ans et plus disent avoir l'intention d'être vaccinés contre la COVID-19 dans une question générale.

**Figure 2** Évolution de l'intention d'accepter le vaccin AstraZeneca contre la COVID-19 parmi les répondants âgés de 55 ans et plus, sondages du 19 mars au 28 avril 2021



## Impact de l'intervalle entre les doses du vaccin AstraZeneca

De façon générale, un allongement de l'intervalle entre deux doses d'un vaccin donné est associé à une réponse immunitaire plus robuste après la deuxième dose, et parfois à une protection plus élevée et durable. Dans l'étude clinique sur le vaccin AstraZeneca, l'efficacité vaccinale contre la COVID-19 après la 2<sup>e</sup> dose était de 78 % (IC95 %, 52 %-90 %) avec un intervalle de 12 à 26 semaines, de 70 % (IC95 %, 42 %-85 %) avec un intervalle de 9-12 semaines et de 56 % (IC95 %, 40 %-68 %) avec un intervalle de 4-8 semaines entre les doses. Bien que la précision de chaque estimé ne soit pas grande du fait des effectifs limités dans chacune des catégories, il existe une gradation qu'il convient de mettre en rapport avec une augmentation de la réponse en anticorps avec l'allongement de l'intervalle entre les 2 doses. L'administration de deux doses du vaccin AstraZeneca semble quant à elle liée à une efficacité très élevée pour prévenir les issues graves de la COVID-19, sans égard à l'intervalle entre les doses, mais peu de données sont encore disponibles à ce sujet. Plus d'informations sont disponibles dans un avis du CCNI sur le vaccin AstraZeneca(15). Bien que

l'efficacité après 2 doses de vaccin AstraZeneca semble légèrement plus élevée avec un intervalle de plus de 12 semaines entre les doses, l'autorisation de mise en marché de ce vaccin est basée sur un intervalle minimal de 4 semaines entre les doses. L'Organisation mondiale de la Santé suggère par ailleurs un intervalle allongé d'au moins 8 semaines entre les doses de ce vaccin(18).

## Utilisation potentielle d'un calendrier mixte chez les personnes ayant reçu le vaccin AstraZeneca comme 1<sup>re</sup> dose

Les restrictions à l'utilisation du vaccin AstraZeneca soulèvent la question de l'interchangeabilité des vaccins, c'est-à-dire de la possibilité d'utiliser un vaccin à ARN messenger pour la seconde dose après une première dose de vaccin AstraZeneca.

Certains bénéfices potentiels pourraient être associés à l'utilisation d'un vaccin à ARN messenger après une première dose de vaccin à vecteur viral comme le vaccin AstraZeneca(19). Cela pourrait par exemple augmenter l'intensité des réponses immunitaires et améliorer la protection contre la COVID-19, incluant la protection contre certains variants du SRAS-CoV-2, notamment le variant B.1.351 (Beta) de l'Afrique du Sud.

Des études chez l'animal ont montré que des calendriers mixtes, incluant un schéma comportant une dose du vaccin AstraZeneca suivi d'une dose du vaccin de Pfizer-BioNTech, pouvaient être plus immunogènes que des calendriers comportant deux doses d'un même vaccin contre la COVID-19(20,21). Les calendriers mixtes sont utilisés avec succès pour plusieurs vaccins, par exemple ceux contre les virus du papillome humain et le pneumocoque.

L'étude de phase 2 CoM-cov est en cours au Royaume-Uni(22) pour évaluer notamment la réactogénicité et l'immunogénicité d'une dose de vaccin à ARN messenger donnée après une première dose de vaccin AstraZeneca. Un total de 463 participants y a été inclus, avec un âge médian de 57 ans. Pour le moment, seules des données de réactogénicité sont disponibles. Dans cette étude, une 2<sup>e</sup> dose d'un schéma mixte (vaccin à ARN messenger Pfizer-BioNTech donné 4 semaines après le vaccin AstraZeneca) était plus réactogène qu'une 2<sup>e</sup> dose de vaccin à ARN messenger ou de vaccin AstraZeneca donnée dans un calendrier conventionnel. Par exemple, de la fatigue a été signalée par 68 % des participants qui ont reçu le vaccin de Pfizer-BioNTech après le vaccin d'AstraZeneca contre 50 % chez les sujets qui ont reçu les deux doses du vaccin AstraZeneca. Des données sur l'immunogénicité d'un tel schéma mixte devraient être disponibles d'ici quelques semaines.

Une première étude nommée CombiVacS et réalisée en Espagne a fourni des données sur l'immunogénicité d'un schéma mixte combinant une première dose de vaccin AstraZeneca et une deuxième dose de vaccin à ARN messenger(23). Dans cette étude auprès de 676 personnes (âge médian de 44 ans), l'administration du vaccin de Pfizer-BioNTech entre 8 et 12 semaines après une dose de vaccin AstraZeneca a été comparée à la réponse après une seule dose de vaccin AstraZeneca. Dans le groupe intervention, 14 jours après la dose de vaccin de Pfizer-BioNTech, les titres moyens d'anticorps contre le domaine RBD du SRAS-CoV-2 sont passés de 71 à 7 757 BAU/mL et les titres contre la protéine S sont passés de 98 à 3 685, alors que les réponses cellulaires ont été multipliées par 4. Les auteurs n'ont pas pu comparer ces réponses à celles obtenues avec 2 doses de vaccin AstraZeneca vu l'absence d'un groupe de contrôle avec ce schéma. Toutefois, des comparaisons indirectes avec des études antérieures suggèrent une réponse plus importante pour un schéma mixte que pour des calendriers utilisant deux doses de vaccin AstraZeneca.

Dans une étude allemande auprès de 340 travailleurs de la santé âgés entre 28 et 51 ans, Hillus et coll.(24) ont comparé la réactogénicité et l'immunogénicité d'un schéma mixte AstraZeneca + Pfizer-BioNTech (avec un intervalle de 10-12 semaines) avec celle de deux doses de vaccin de Pfizer-BioNTech (avec un intervalle de 3 semaines). La fréquence de manifestations systémiques était plus faible après la deuxième dose d'un

schéma mixte (51 %) comparativement à la deuxième dose du vaccin de Pfizer-BioNTech donnée dans un calendrier homologue (65 %) ou d'une première dose de vaccin AstraZeneca (86 %). Il s'est avéré que les réponses humorales et cellulaires obtenues avec le calendrier hétérologue (AstraZeneca + Pfizer-BioNTech) étaient similaires à celles obtenues pour le calendrier comportant 2 doses de Pfizer-BioNTech. Il est à noter que les réponses humorales obtenues avec 2 doses du vaccin Pfizer-BioNTech sont supérieures à celles obtenues avec 2 doses du vaccin AstraZeneca(25).

Des résultats similaires ont été observés dans une autre petite étude portant sur 26 personnes âgées entre 25 et 46 ans en Allemagne qui ont reçu une dose du vaccin AstraZeneca suivie d'une dose du vaccin de Pfizer-BioNTech avec un intervalle de 8 semaines(26). Les réactions systémiques ont été moins fréquentes après la deuxième dose qu'après la première et une forte réponse immunitaire humorale et cellulaire a également été observée après la deuxième dose, se traduisant par une activité neutralisante des sérums contre les variants B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta) et B.1.617 (sous-lignée non précisée).

Dans une autre étude toujours en Allemagne, il s'est avéré que les réponses immunitaires obtenues avec un calendrier mixte AstraZeneca + Pfizer-BioNTech avec un intervalle de 10 semaines étaient supérieures à celles obtenues avec un calendrier comportant 2 doses du vaccin AstraZeneca avec le même intervalle(27). Les concentrations d'anticorps neutralisants contre certains variants préoccupants (P.1 [Gamma] et B.1.351 [Beta]) étaient plus élevées après le schéma mixte qu'un schéma homologue comportant deux doses du vaccin AstraZeneca. La réponse au schéma mixte apparaissait finalement similaire à celle d'un calendrier incluant deux doses de vaccin de Pfizer-BioNTech.

Par ailleurs, des organisations comme la Haute Autorité de Santé (HAS) en France ont proposé l'utilisation d'un vaccin à ARN messenger chez les personnes de moins de 55 ans ayant reçu le vaccin AstraZeneca lors de la 1<sup>re</sup> dose(19). D'autres groupes d'experts, par exemple en Allemagne et en Suède, ont proposé une stratégie similaire(28,29). Le CCNI a aussi autorisé le 1<sup>er</sup> juin 2021 l'utilisation de calendriers mixtes avec une première dose de vaccin AstraZeneca et une deuxième dose de vaccin à ARN messenger(30).

## Recommandations

Les recommandations suivantes viennent moduler celles émises par le CIQ le 10 juin 2021. Elles découlent des données disponibles sur l'impact de l'intervalle entre les deux doses de vaccin AstraZeneca de même que sur les informations récentes concernant la réactogénicité et l'immunogénicité d'un schéma vaccinal combinant une première dose de vaccin AstraZeneca et une seconde dose de vaccin à ARN messenger.

- ▶ Le vaccin AstraZeneca est hautement efficace dans les études terrain et doit rester un outil dans notre arsenal de mesures efficaces pour contrôler la pandémie de la COVID-19. Il appartient à la catégorie des vaccins à vecteur viral qui présentent un risque de TTV qui n'est pas rapporté avec les vaccins à ARN messenger contre la COVID-19. Par conséquent, lorsque les vaccins à ARN messenger sont disponibles, le CIQ maintient sa recommandation de les offrir de manière préférentielle à tous les individus qui appartiennent aux groupes pour lesquels ils sont autorisés, qui n'ont pas de contre-indication et qui débutent leur vaccination pour un calendrier à 2 doses. Cette recommandation générale est conforme à celle émise par le Comité consultatif national sur l'immunisation(31).
- ▶ Comme les personnes de 45 ans et plus ont accès aux vaccins à ARN messenger, le CIQ maintient sa recommandation de ne plus leur offrir systématiquement le vaccin AstraZeneca pour la première dose dans tous les groupes d'âge. Le vaccin AstraZeneca reste cependant recommandé pour les personnes âgées de 18 ans et plus qui présentent une contre-indication à l'utilisation d'un vaccin à ARN messenger et qui doivent débiter ou compléter leur vaccination.

- ▶ Pour les personnes de moins de 45 ans qui auraient reçu le vaccin AstraZeneca comme 1<sup>re</sup> dose, il apparaît préférable, par précaution, de proposer un vaccin à ARN messager pour la 2<sup>e</sup> dose. Une personne désirant malgré tout recevoir une deuxième dose de vaccin AstraZeneca pourrait se la voir offrir. Un consentement éclairé sera alors nécessaire en lien avec le risque de TTIV avec le vaccin AstraZeneca chez les personnes de moins de 45 ans, la bonne réponse immunitaire à un calendrier comprenant une 1<sup>re</sup> dose de vaccin AstraZeneca suivie d'une dose de vaccin à ARN messager, et la recommandation du CIQ de proposer un vaccin à ARN messager.
- ▶ Pour les personnes de 45 ans et plus qui auraient reçu le vaccin AstraZeneca comme 1<sup>re</sup> dose, le CIQ privilégie également l'offre d'un vaccin à ARN messager pour la 2<sup>e</sup> dose, bien que l'offre d'une 2<sup>e</sup> dose de vaccin AstraZeneca reste une option valable qui devrait être disponible. Cette recommandation est en lien avec les données d'immunogénicité très récentes suggérant qu'un schéma « 1<sup>re</sup> dose AstraZeneca + 2<sup>e</sup> dose vaccin ARN messager » procure une réponse immunitaire, mesurée en laboratoire, supérieure à deux doses de vaccin AstraZeneca, notamment contre certains variants. Malgré tout, le recul dans le temps avec l'utilisation d'un schéma « 1<sup>re</sup> dose AstraZeneca + 2<sup>e</sup> dose vaccin ARN messager » est limité. L'administration d'une 2<sup>e</sup> dose de vaccin AstraZeneca reste une option valable puisque ce calendrier a été plus largement étudié et offre une très bonne protection contre la COVID-19. En ce qui concerne l'innocuité, les données ne permettent pas de conclure à savoir quel schéma est lié à une plus grande réactogénicité lorsqu'un intervalle de 8 semaines ou plus entre les doses est utilisé. L'étude CoM-cov en cours au Royaume-Uni pourrait apporter des réponses à cette question sous peu. Par ailleurs, le risque potentiel de TTIV apparaît extrêmement faible après la 2<sup>e</sup> dose chez les personnes de 45 ans et plus, peu importe le schéma vaccinal utilisé.
- ▶ Le CIQ recommande d'utiliser un intervalle de 8 semaines ou plus entre les doses du vaccin AstraZeneca contre la COVID-19 pour obtenir une protection supérieure à celle fournie par l'intervalle minimal qui est de 4 semaines. Si des personnes devaient être vaccinées avec un intervalle plus court que 8 semaines, il serait important de les informer que l'efficacité du vaccin AstraZeneca semble augmenter avec un intervalle plus allongé entre les doses et d'obtenir un consentement éclairé. Cet intervalle de 8 semaines ou plus entre les doses pourrait aussi être utilisé dans le cadre d'un calendrier « 1<sup>re</sup> dose AstraZeneca + 2<sup>e</sup> dose vaccin ARN messager ». Les études d'immunogénicité disponibles sur un tel calendrier prévoient d'ailleurs un intervalle de 8 semaines ou plus entre les doses. Il est important que l'offre d'une 2<sup>e</sup> dose de vaccin contre la COVID-19 se fasse selon l'ordre de priorisation déjà établi(32).
- ▶ Le CIQ rappelle que les personnes ayant fait un TTIV (confirmé ou non) après la première dose du vaccin AstraZeneca de même que celles ayant un antécédent de thrombocytopénie induite par l'héparine **ou de syndrome de fuite capillaire idiopathique** ne devraient pas recevoir le vaccin AstraZeneca.
- ▶ Le CIQ recommande de bien informer les personnes à vacciner et les professionnels de la santé de la survenue rare, mais possible du TTIV après la vaccination avec le vaccin AstraZeneca, de même que des manifestations cliniques à surveiller.
- ▶ Certaines de ces recommandations pourront être révisées au besoin en fonction de l'évolution de l'épidémiologie de la COVID-19 au Québec, la présence de certains variants qui pourraient augmenter la virulence du SRAS-CoV-2, la disponibilité des différents vaccins contre la COVID-19 de même que de l'avancement des connaissances sur ce sujet.

## Références

1. European Medicines Agency. COVID-19 Vaccine AstraZeneca: benefits still outweigh the risks despite possible link to rare blood clots with low platelets [Internet]. 2021 [cité 18 mars 2021]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>
2. Santé Canada. Santé Canada confirme que les avantages du vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca continuent de l'emporter sur les risques liés à son utilisation au Canada [Internet]. 2021 [cité 18 mars 2021]. Disponible sur : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/nouvelles/2021/03/sante-canada-confirme-que-les-avantages-du-vaccin-contre-la-covid-19-dastrazeneca-continuent-de-lemporter-sur-les-risques-lies-a-son-utilisation-au.html>
3. Santé Canada. Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 et COVISHIELD : Risque de thrombose avec thrombocytopénie [Internet]. 2021 [cité 24 mars 2021]. Disponible sur : <https://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2021/75211a-fra.php>
4. Santé Canada. Monographie avec renseignements destinés aux patients. Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 [Internet]. 2021 [cité 24 mars 2021]. Disponible sur : <https://www.astrazeneca.ca/content/dam/az-ca/frenchassets/Ourmedicines/az-covid-19-vaccine-product-monograph-fr.pdf>
5. Paul Ehrlich Institute. COVID-19 Vaccine AstraZeneca – Safety Assessment Result : The vaccine is safe and effective in the fight against COVID-19 [Internet]. 2021 [cité 19 mars 2021]. Disponible sur : <https://www.pei.de/EN/newsroom/hp-news/2021/210319-covid-19-vaccine-astrazeneca-safety-assessment-result-vaccine-safe-and-effective.html;jsessionid=469DA6305BBAC448F21C8A58CC64DA30.intranet241>
6. Pai M, Grill A, Ivers N, Maltsev A, Miller KJ, Razak F, et al. Vaccine Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia (VIPIT) Following AstraZeneca COVID-19 Vaccination [Internet]. Ontario COVID-19 Science Advisory Table; 2021 [cité 29 mars 2021]. Disponible sur : <https://covid19-sciencetable.ca/sciencebrief/vaccine-induced-prothrombotic-immune-thrombocytopenia-vipit-following-astrazeneca-covid-19-vaccination/>
7. Comité sur l'immunisation du Québec. Signal de cas de thromboses avec thrombocytopénie après l'administration du vaccin d'AstraZeneca et du Covishield. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2021, 5 p.
8. National advisory Committee on Immunization (NACI). NACI rapid response: Recommended use of AstraZeneca COVID-19 vaccine in younger adults [Internet]. 2021 [cité 19 avr 2021]. Disponible sur : <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/rapid-response-recommended-use-astrazeneca-covid-19-vaccine-younger-adults.html>
9. Santé Canada. Santé Canada fait le point sur les vaccins contre la COVID 19 d'AstraZeneca et COVISHIELD [Internet]. 2021 [cité 19 avr 2021]. Disponible sur : <https://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2021/75389a-fra.php>
10. Institut national de santé publique du Québec. Signal de cas de thromboses avec thrombocytopénie après l'administration des vaccins contre la COVID-19 d'AstraZeneca et du Covishield [Internet]. 2021. Disponible sur : <https://www.inspq.qc.ca/publications/3124-thromboses-astrazeneca-covishield>



11. European Medicines Agency. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets [Internet]. 2021 [cité 19 avr 2021]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
12. Comité sur l'immunisation du Québec. Utilisation du vaccin AstraZeneca contre la COVID-19 dans le contexte du signal de thromboses avec thrombocytopenie suite à la vaccination - Mise à jour 7 mai 2021 [Internet]. Québec: Institut national de santé publique du Québec; p. 8. Disponible sur : <https://www.inspq.qc.ca/publications/3124-thromboses-astrazeneca-covishield>
13. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Coronavirus vaccine - weekly summary of Yellow Card reporting - 6 juin 2021 [Internet]. Disponible sur : <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>
14. Institut national de santé publique du Québec. Vigie des activités de vaccination contre la COVID-19 et de suivi des couvertures vaccinales au Québec [Internet]. 2021. Disponible sur : <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/covid/vaccination/vigie-vaccination-20210601.pdf>
15. Comité consultatif national de l'immunisation. Recommandations sur l'utilisation des vaccins contre la COVID-19 - 2 juillet 2021 [Internet]. Disponible sur : <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/recommendations-use-covid-19-vaccines/recommandations-utilisation-vaccins-covid-19-fr.pdf>
16. Public Health England. PHE monitoring of the effectiveness of COVID-19 vaccination [Internet]. 2021. Disponible sur : <https://www.gov.uk/government/publications/phe-monitoring-of-the-effectiveness-of-covid-19-vaccination>
17. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle P, Eichinger S. A Prothrombotic Thrombocytopenic Disorder Resembling Heparin-Induced Thrombocytopenia Following Coronavirus-19 Vaccination [Internet]. In Review; 2021. Disponible sur : <https://assets.researchsquare.com/files/rs-362354/v1/ebd0055b-50ad-4a8e-9d42-b967d0d8b132.pdf>
18. World Health Organization. Interim recommendations for use of the ChAdOx1-S [recombinant] vaccine against COVID-19 (AstraZeneca COVID-19 vaccine AZD1222, SII Covishield, SK Bioscience) [Internet]. Disponible sur : [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE\\_recommendation-AZD1222-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-AZD1222-2021.1)
19. Haute Autorité de Santé. Avis n° 2021.0027/AC/SEESP du 8 avril 2021 du collège de la Haute Autorité de santé concernant le type de vaccin à utiliser pour la seconde dose chez les personnes de moins de 55 ans ayant reçu une première dose du vaccin AstraZeneca (nouvellement appelé VAXZEVRIA) contre la covid-19 [Internet]. 2021. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-04/avis\\_n2021.0027\\_ac\\_seesp\\_8\\_avril\\_2021\\_college\\_has\\_concernant\\_le\\_type\\_de\\_vaccin\\_a\\_utiliser\\_pour\\_la\\_seconde\\_dose\\_chez\\_les\\_pers.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-04/avis_n2021.0027_ac_seesp_8_avril_2021_college_has_concernant_le_type_de_vaccin_a_utiliser_pour_la_seconde_dose_chez_les_pers.pdf)
20. Spencer AJ, McKay PF, Belij-Rammerstorfer S, Ulaszewska M, Bissett CD, Hu K, et al. Heterologous vaccination regimens with self-amplifying RNA and Adenoviral COVID vaccines induce robust immune responses in mice [Internet]. Immunology; 2021 [cité 6 mai 2021]. Disponible sur : <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.01.28.428665>
21. He Q, Mao Q, An C, Zhang J, Gao F, Bian L, et al. Heterologous prime-boost: breaking the protective immune response bottleneck of COVID-19 vaccine candidates. Emerging Microbes & Infections. 1 janv 2021;10(1):629-37.
22. Shaw RH, Stuart A, Greenland M, Liu X, Van-Tam JSN, Snape MD. Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. The Lancet. mai 2021;397(10289):2043-6.

23. Borobia A, Carcas A, Olmeda M, Castano L, Bertran M, Garcia-Perez J, et al. Reactogenicity and Immunogenicity of BNT162b2 in Subjects Having Received a First Dose of ChAdOx1s: Initial Results of a Randomised, Adaptive, Phase 2 Trial (CombiVacS) [Internet]. Disponible sur : [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3854768](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3854768)
24. Hillus D, Schwarz T, Tober-Lau P, Hastor H, Thibeault C, Kasper S, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1-nCoV19 and BNT162b2: a prospective cohort study [Internet]. Infectious Diseases (except HIV/AIDS); 2021 mai. Disponible sur : <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.05.19.21257334>
25. Zhou D, Dejnirattisai W, Supasa P, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, et al. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera. Cell. avr 2021;184(9):2348-2361.e6.
26. Groß R, Zanoni M, Seidel A, Conzelmann C, Gilg A, Krnavek D, et al. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 prime-boost vaccination elicits potent neutralizing antibody responses and T cell reactivity [Internet]. Infectious Diseases (except HIV/AIDS); 2021 juin. Disponible sur : <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.05.30.21257971>
27. Barros-Martins J, Hammerschmidt SI, Cossmann A, Odak I, Stankov MV, Ramos GM, et al. Humoral and cellular immune response against SARS-CoV-2 variants following heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination [Internet]. Infectious Diseases (except HIV/AIDS); 2021 juin. Disponible sur : <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.06.01.21258172>
28. Stiko. Decision of the STIKO on the 4th update of the COVID-19 vaccination recommendation and the associated scientific justification - 8 April, 2021 [Internet]. 2021. Disponible sur : <https://www.nitag-resource.org/media-center/decision-stiko-4th-update-covid-19-vaccination-recommendation-and-associated>
29. Reuters. Swedes under 65 to be given alternative to AstraZeneca vaccine for second dose [Internet]. 2021. Disponible sur : <https://www.reuters.com/world/europe/swedes-under-65-be-given-alternative-astrazeneca-vaccine-second-dose-2021-04-20/>
30. Comité consultatif national de l'immunisation. Réponse rapide du CCNI : Interchangeabilité des vaccins autorisés contre la COVID-19 [Internet]. 2021. Disponible sur : <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/reponse-rapide-ccni-interchangeabilite-vaccins-autorises-covid-19-fr.pdf>
31. National Advisory Committee, on Immunization (NACI). Recommendations on the use of COVID-19 Vaccines [Internet]. 2021. Disponible sur : <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/recommendations-use-covid-19-vaccines/recommendations-use-covid-19-vaccines-en.pdf>
32. Comité sur l'immunisation du Québec. Avis préliminaire sur les groupes prioritaires pour la vaccination contre la COVID-19 au Québec 2021 [Internet]. 2021. Disponible sur : <https://www.inspq.qc.ca/publications/3085-groupes-prioritaires-vaccination-covid>

# Utilisation du vaccin AstraZeneca contre la COVID-19 dans le contexte du signal de thromboses avec thrombocytopénie suite à la vaccination

---

## AUTEUR

Comité sur l'immunisation du Québec

## RÉDACTEURS

Nicholas Brousseau  
Rodica Gilca  
Philippe De Wals  
Marilou Kiely  
Eve Dubé  
Maryse Guay  
Gaston De Serres  
Direction des risques biologiques et de la santé au travail

## REMERCIEMENTS

Geneviève Deceuninck  
Unité de recherche en santé publique (CHU)

Pierre-Luc Trépanier  
Bureau d'information et d'études en santé des populations

## MISE EN PAGE

Marie-France Richard, agente administrative  
Direction des risques biologiques et de la santé au travail

*Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.*

*Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : [droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca](mailto:droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca).*

*Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.*

© Gouvernement du Québec (2021)

N° de publication : 3124