

**Présidente : Dr Thérèse STAUB**

Service National des Maladies Infectieuses

**Vice-présidente : Dr Isabel de la FUENTE GARCIA**

Expert permanent en infectiologie pédiatrique

**Secrétaire : Dr Françoise BERTHET**

Direction de la Santé,  
Directeur adjoint

**Membres :**

**Dr Armand BIVER**

Société Luxembourgeoise de  
Pédiatrie

**Dr Jean FABER**

Société Luxembourgeoise de  
Pneumologie

**Dr Carine FEDERSPIEL**

Société Médicale  
Luxembourgeoise de  
Géronto-Gériatrie

**Thibault FERRANDON**

Fédération Luxembourgeoise  
des Laboratoires d'Analyses  
Médicales

**Dr André FOLSCHETTE**

Association des Médecins-  
Dentistes

**Dr Silvana MASI**

Direction de la Santé,  
Division de la Médecine  
scolaire et de la santé des  
enfants et adolescents

**Dr Monique PERRIN**

Laboratoire National de  
Santé

**Dr Jean-Claude SCHMIT**

Direction de la Santé,  
Directeur

**Dr Jean-Paul SCHWARTZ**

Cercle des Médecins  
Généralistes

**Dr Nguyen TRUNG NGUYEN**

Laboratoire National de  
Santé

**Dr Anne VERGISON**

Direction de la Santé,  
Division de l'Inspection  
sanitaire

**Marcin WISNIEWSKI**

Direction de la Santé,  
Division de la Pharmacie et  
des médicaments

**Expert permanent :**

**Dr Vic ARENDT**

Service national des maladies  
infectieuses

**Avis du CSMI concernant les risques thromboemboliques après vaccination  
contre la COVID-19**

***Le présent avis reflète la position du Conseil supérieur des maladies  
infectieuses sur base des données disponibles à la date de sa validation par les  
membres ; il fera l'objet de modification en fonction de l'émergence de  
nouvelles données de sécurité vaccinale, de la disponibilité et des  
caractéristiques des vaccins et de l'évolution épidémiologique au Luxembourg.***

L'Agence européenne du médicament (EMA) a conclu le 7 avril à un lien possible entre l'administration du vaccin Vaxzevria (anciennement appelé COVID-19 Vaccine AstraZeneca) et des thromboses inhabituelles associées à une thrombopénie dans les 2 semaines qui suivent l'administration du vaccin. L'EMA a conclu que ces thromboses inhabituelles constituent un effet secondaire très rare du vaccin. Cet effet secondaire est noté en Europe (EEA et Royaume-Uni), où, à la date du 4 avril 2021, 222 cas ont été notifiés dans le système de surveillance EudraVigilance sur un total de plus de 34 millions de personnes vaccinées avec ce produit.

Pour arriver à cette conclusion, le comité de sécurité de l'Agence européenne du médicament (PRAC) a revu de manière exhaustive un total de 62 cas de thrombose veineuses du sinus veineux cérébral et 24 cas de thrombose de la veine splanchnique et artérielles, associés à une thrombopénie et parfois à des saignements, dont 18 cas ont eu une issue fatale. La plupart de ces cas est survenue chez des femmes de moins de 60 ans ; aucun facteur de risque spécifique n'a pu être identifié. Aucun cas n'a été notifié après la 2<sup>ème</sup> dose du vaccin (en date du 7 avril, le délai d'administration de la 2<sup>ème</sup> dose pouvant aller jusqu'à 12 semaines, 800.000 personnes au Royaume-Uni et 300.000 personnes en Europe ont reçu leur 2<sup>ème</sup> dose).

Bien que le mécanisme pathogénique sous-jacent à ce phénomène thrombotique profond avec thrombopénie ne soit pas encore éclairci, il semble qu'une réaction immunitaire contre les plaquettes, comparable à une thrombocytopénie induite par l'héparine, soit à l'origine de ces manifestations cliniques. Il est important de souligner que cet effet secondaire ne s'est pas manifesté chez des personnes à risque d'incident thromboembolique. D'ailleurs, le PRAC a estimé que le nombre global d'événements thromboemboliques (phlébites, embolies pulmonaires, ...) rapportés après la vaccination est inférieur à celui attendu dans la population générale. Il n'y a donc pas de raison de croire que cette complication très rare survienne préférentiellement chez des personnes qui ont des antécédents thromboemboliques ou dont le risque thromboembolique est accru en raison d'un traitement ou d'une immobilisation, par exemple.

L'EMA rappelle que les bénéfices du vaccin Vaxzevria continuent à être largement supérieurs aux risques encourus par les personnes vaccinées : le vaccin prévient de façon efficace contre la COVID-19, et réduit les hospitalisations et les décès qui y sont liées.

L'EMA incite les professionnels de la santé et les personnes vaccinées à surveiller les signes d'appel de thromboembolie et de thrombocytopénie au cours des semaines suivant la vaccination par Vaxzevria, afin d'assurer un recours précoce à des soins adéquats :

- Symptômes compatibles avec une thrombose comme : dyspnée, douleurs thoraciques, œdèmes des membres inférieurs ou douleurs abdominales persistantes
- Symptômes neurologiques, comme céphalées persistantes et vision floue
- Pétéchies (au-delà du site d'injection du vaccin)

Le CSMI a bien pris connaissance de ces éléments et considère par ailleurs que d'autres éléments plaident pour la poursuite de la vaccination par Vaxzevria sans restriction d'âge ou de genre :

- L'incidence de la COVID-19 reste élevée au Luxembourg : pour la semaine du 29 mars au 4 avril 2021, l'incidence est de 247 cas pour 100000 habitants sur 7 jours, respectivement de 516 cas pour 100000 habitants sur 14 jours ;
- Au sein de la population résidente, la prévalence du variant B.1.1.7 et de variants vis-à-vis desquels l'efficacité du vaccin AZ est démontrée, représente plus de 80% au cours de la semaine 12 (le variant B.1.351 représente 18.1% des échantillons séquencés et le variant B1 représente 1,6% des échantillons séquencés) ;
- Dans la tranche d'âge de 45-60 ans, sur l'ensemble de l'année 2020, l'incidence de l'infection a été de 8148/100.000 personnes de cet âge, l'incidence de l'hospitalisation a été de 405/100.000 personnes (68/100.000 personnes aux soins intensifs) et 46 décès liés à la COVID-19/100.000 personnes ont été enregistrés. Pour les adultes de 16 à 44 ans, les incidences sont respectivement de 8341/100.000, 112/100.000 (11/100.000 en soins intensifs) et 0.77 décès/100.000 ; le variant B.1.1.7, dominant actuellement, évolue de manière plus sévère dans toutes les tranches d'âge ;
- La COVID-19 constitue un risque significatif de complication thromboembolique chez les personnes à risque ainsi que chez les personnes sans facteur de risque identifié.

Le Conseil supérieur des maladies infectieuses considère cependant que d'autres éléments doivent être pris en compte, et en particulier :

- Le tableau clinique de ces phénomènes thromboemboliques avec thrombopénie, qui, bien que très rare, présente une évolution stéréotypée, laissent peu de doute sur le lien de causalité entre la vaccination et la survenue de cette complication ;
- Les données publiées par le Paul Ehrlich Institut, qui indiquent que la fréquence observée des thromboses du sinus veineux cérébral au cours des 4 à 16 jours suivant la vaccination par Vaxzevria (38 cas sur 2,27 millions de doses de vaccin au 30 mars 2021) excède largement la fréquence attendue de telles thromboses, chez les femmes comme chez les hommes, avec un rapport standardisé de morbidité pour cette complication de 23.1 (95%CI 15.3-33.3) chez les femmes de 20 à 55 ans et de 27.2 (95%CI 10.9-56.0) chez les hommes de 20 à 59 ans ;
- La fréquence rapportée dans le cadre d'une publication décrivant 5 cas observés au sein d'une population de 132.686 personnes vaccinées âgées de moins de 65 ans (principalement des soignants) en Norvège
- L'éventualité d'une sous-déclaration initiale de ces phénomènes, en l'absence de définition de cas pour la pharmacovigilance ;
- La survenue, au cours des dernières 48h au Luxembourg, de cas de thromboembolies profondes après vaccination par Vaxzevria, actuellement en cours d'investigations.

En termes de santé publique, le CSMI considère en outre que la balance bénéfico-risque de la vaccination doit être appréciée en tenant compte des éléments suivants :

- Au Luxembourg, partir de la tranche d'âge de 55-59 ans, et pour l'année 2020 (données agrégées en annexe) :
  - o La mortalité liée à la COVID-19 a dépassé 20/100.000 personnes de cette tranche d'âge, les admissions à l'hôpital ont dépassé les 500/100.000 personnes de cette tranche d'âge (dont au moins 84/100.000 en soins intensifs) ;
  - o le risque d'hospitalisation en soins intensifs en cas d'infection a dépassé le seuil de 1% et le risque de décès a dépassé le seuil de 0,1% ;
- Le déroulement de la campagne vaccinale au Luxembourg, qui entame actuellement la phase 5 (55-64 ans : 77.000 personnes environ selon le STATEC en 2020 ; personnes avec diabète, hypertension, obésité et femmes enceintes : estimation chiffrée non-disponible) permettra de protéger efficacement cette population du risque d'admission en soins intensifs et de décès et d'alléger le fardeau de la COVID-19 pour le système de santé et de soins, pour autant que les vaccins soient disponibles en quantités suffisantes ;
- L'estimation de la balance bénéfico-risque réalisée par l'Université de Cambridge et le Winton Centre for Risk and Evidence Communication sur base de données britanniques montre que, pour une incidence hebdomadaire de la COVID-19 de 200/100.000, en considérant une efficacité vaccinale de 80% contre l'admission en soins intensifs et en limitant le risque vaccinal au risque thrombo-embolique (exclusion des anaphylaxies), le rapport bénéfico-risque est de l'ordre de 30 fois supérieur en faveur du vaccin Vaxzevria pour la catégorie d'âge de 30-39 ans (graphique en annexe), avec 24,9 admissions en soins intensifs pour COVID-19 évitées contre 0,8 thrombo-embolies sévères avec thrombopénie pour 100.000 personnes vaccinées ; ce rapport bénéfico-risque augmente avec l'âge. Par contre, pour les personnes âgées de 20-29 ans, il n'est que de 6x supérieur au risque d'effet secondaire sévère lié à l'exposition au vaccin. Ces estimations doivent cependant être appréciées avec prudence, en raison de la possibilité d'une sous-déclaration de ces complications post-vaccinales dans la période initiale de la vaccination au Royaume-Uni (voir ci-dessus les fréquences plus élevées de thromboembolies avec thrombopénies relevées en Norvège et en Allemagne) ;
- Les estimations de la balance bénéfico-risque en fonction des catégories d'âge ne tenant pas compte des facteurs de risque additionnels liés à un état de santé préexistant, le bénéfice de la vaccination des personnes vulnérables doit être considéré comme supérieur au risque statistiquement lié à l'âge.

Enfin, le CSMI a considéré les arguments qui ont étayé le recours préférentiel à un vaccin à ARNm (Comirnaty, COVID-19 Vaccine Moderna) pour la 2ème dose après une 1ère dose de Vaxzevria ou dans certaines communautés :

- L'efficacité d'un tel schéma d'administration « mix-and-match » est présumée sur de solides bases immunologiques mais ni la sécurité ni l'efficacité de ce schéma n'a été confirmée lors d'essais cliniques ; de tels essais sont en cours, et permettront au cours des prochaines semaines de prendre une décision fondée ;
- En raison de l'absence d'efficacité de Vaxzevria contre le variant B.1.351, il peut être justifié de recourir préférentiellement à d'autres vaccins ; cependant, l'efficacité des vaccins à ARNm n'a pas été formellement documentée contre ce variant et une étude publiée avec comité de lecture a montré que la production d'anticorps neutralisants après Comirnaty était 6.8 fois inférieurs contre ce variant que contre le variant initial et le variant B.1.1.7.

Au total, et après avoir observé les restrictions d'usage du Vaxzevria décidées en fonction de l'âge par l'Allemagne (60 ans), la France (55 ans), la Belgique (entre 50 et 60 ans, selon disponibilités d'alternatives vaccinales) et le Royaume-Uni (30 ans) au cours des derniers jours, par précaution, de manière temporaire et dans l'attente de données supplémentaires concernant la sécurité de ce vaccin, le CSMI émet l'opinion suivante :

- poursuivre l'utilisation du Vaxzevria pour la vaccination de toutes les personnes âgées de 55 ans et plus
- suspendre l'utilisation du Vaxzevria pour la vaccination
  - o des personnes de moins de 30 ans, avec ou sans critère de vulnérabilité
  - o des personnes de 30 à 54 ans sans critère de vulnérabilité
- privilégier la vaccination des personnes de 30 à 54 ans avec critère de vulnérabilité à la COVID-19 en raison d'un état de santé préexistant (phases 2b, 3b, 4b et 5b) avec un produit vaccinal à ARNm (Comirnaty ou COVID-19 vaccine Moderna) ; pour cette tranche d'âge cependant, en raison de l'importance de déployer la vaccination et d'atteindre une couverture vaccinale la plus large possible dans les meilleurs délais, la vaccination par Vaxzevria doit être proposée comme alternative vaccinale en l'absence d'autres produits ;
- procéder à la vaccination des femmes enceintes avec un produit vaccinal à ARNm (selon la recommandation déjà émise à ce sujet).

Le CSMI recommande d'administrer la 2ème dose du vaccin Vaxzevria selon un intervalle de 12 semaines (et pas de 8 à 12 semaines) après la 1ère dose chez toutes les personnes chez lesquelles la vaccination est initiée avec ce produit.

Le CSMI ne peut pas se prononcer le recours à un vaccin à ARNm (Comirnaty, COVID-19 Vaccine Moderna) pour la 2ème dose après une 1ère dose de Vaxzevria.

Le CSMI recommande par ailleurs de communiquer clairement vis-à-vis du public et des professionnels de la santé:

- Que le risque général de thrombose veineuse après vaccination par Vaxzevria n'est pas plus élevé que dans la population générale (ou après une vaccination par un autre vaccin contre la COVID-19) ; seul un lien de causalité entre ce vaccin et des événements thromboemboliques très inhabituels dans les semaines qui suivent l'administration du vaccin Vaxzevria a été établi ;
- Ces événements thromboemboliques sont très rares (à ce jour, 222 cas sur un total de 34 million de personnes vaccinées)
- Qu'aucun facteur de risque ou maladie prédisposante n'a été identifié à ce jour en relation avec ces effets secondaires; en particulier, les thromboses veineuses profondes avec thrombopénies ne sont pas survenues chez des personnes ayant des antécédents thromboemboliques ou des facteurs de risque thromboembolique connus ;
- Qu'en conséquence, il n'est médicalement pas justifié de recommander l'usage d'un autre vaccin aux personnes ayant des antécédents de maladie thromboembolique ou une coagulopathie ;
- Qu'aucun traitement préventif des effets secondaires thromboemboliques ne peut être recommandé lors de la vaccination par Vaxzevria, en l'absence de mécanisme physiopathogénique identifié ; un traitement préventif (par aspirine ou anticoagulant par exemple) pourrait d'ailleurs se révéler plus dangereux qu'utile, dans la mesure où le phénomène thromboembolique est accompagné d'une thrombopénie et de saignements ;
- Qu'une vigilance accrue est indiquée, avec information et éducation des professionnels de la santé et des personnes vaccinées quant aux signes d'alerte à surveiller au décours d'une vaccination par Vaxzevria, afin d'initier une prise en charge rapide et adéquate.

Le CSMI rappelle que tout cas d'événement indésirable survenant après vaccination contre la COVID-19 doit faire l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance et demande au Service national d'hémo-oncologie d'émettre dans les meilleurs délais une guidance à l'attention des cliniciens pour la reconnaissance et la prise en charge des syndromes thromboemboliques avec thrombopénie suite à une vaccination contre la COVID-19.

*Cet avis a été discuté de manière préliminaire lors d'une visioconférence extraordinaire en date du 7 avril 2021, puis rédigé à la suite d'échanges multiples entre les membres du CSMI, entre le 8 et le 12 avril 2021. Il a été mis en forme par le Dr Françoise Berthet et validé par voie électronique en date du 12 avril 2021.*

## Annexes

**Tableau 1.** Incidence des infections, des hospitalisations (dont hospitalisations en soins intensifs) et décès par 100.000 personnes de chaque catégorie d'âge, depuis le début de la pandémie COVID-19 jusqu'au 31 décembre 2021

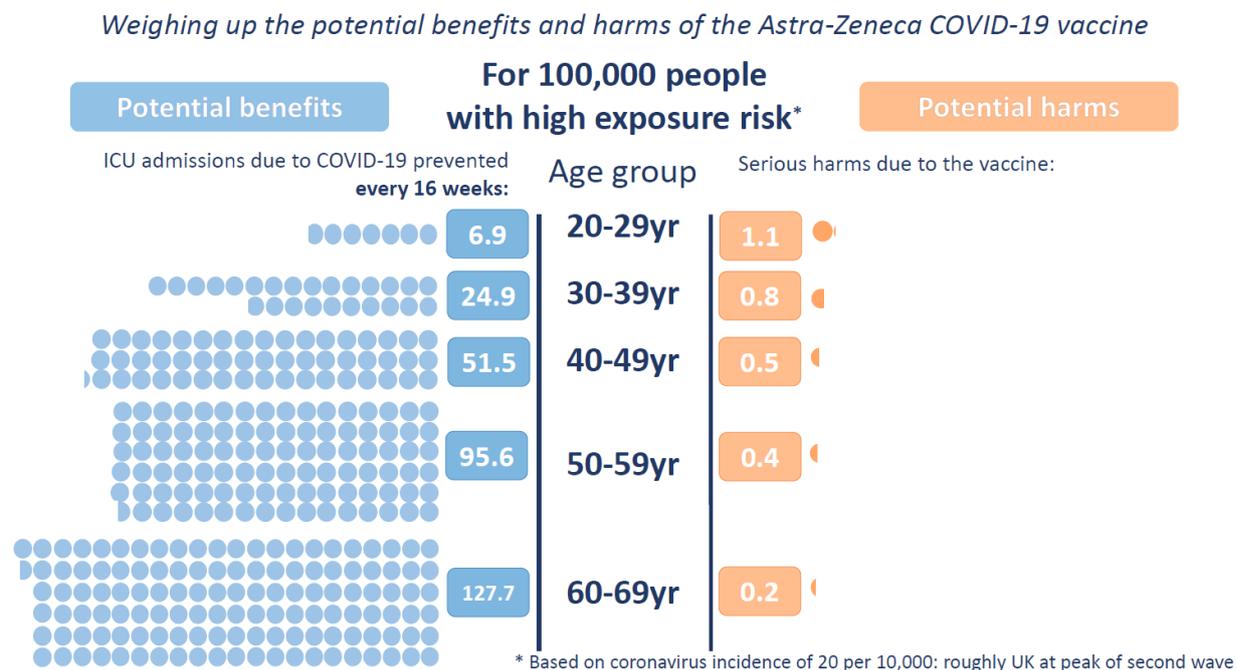
Classe d'age	Infections par 100 000 habitants	Nombre décès* par 100 000 habitants	Hospitalisations par 100 000 habitants	Patients soins intensifs par 100 000 habitants
0 - 4 ans	3359.41	0	112.18	9.10
5 - 9 ans	5695.12	0	11.77	0.00
10 - 14 ans	7749.01	0	30.21	3.02
15 - 19 ans	9186.64	0	27.00	6.00
20 - 24 ans	8816.81	0	98.60	2.59
25 - 29 ans	8683.50	0	79.88	4.20
30 - 34 ans	8281.92	0	89.01	10.11
35 - 39 ans	7631.58	4	130.21	16.28
40 - 44 ans	7803.14	0	206.13	23.38
45 - 49 ans	8607.53	7	309.97	56.36
50 - 54 ans	8306.38	9	372.34	63.83
55 - 59 ans	7476.09	24	542.90	84.61
60 - 64 ans	6181.29	46	542.42	101.52
65 - 69 ans	5183.57	95	701.56	163.58
70 - 74 ans	5149.59	195	1 029.01	222.12
75 - 79 ans	5481.22	411	1 540.63	288.49
80 - 84 ans	6828.23	750	2 099.78	181.56
85 - 89 ans	10367.22	1 461	3 072.70	87.43
90 - 94 ans	15107.07	2 669	3 637.43	146.67
95 ans et plus	19833.73	3 919	5 225.65	0.00

\*concerne tous les décès en 2020 (hôpital, ESC, domicile,...)

**Tableau 2.** Incidence des hospitalisations (dont hospitalisations en soins intensifs) et de décès pour 100 cas d'infection, pour chaque catégorie d'âge, depuis le début de la pandémie COVID-19 jusqu'au 31 décembre 2021

Classe d'age	Hospitalisations (% des cas positifs)	Hospitalisations en SI (% des cas positifs)	Décès (% des cas positifs)
0 - 4 ans	3.34%	0.27%	0.00%
5 - 9 ans	0.21%	0.00%	0.00%
10 - 14 ans	0.39%	0.04%	0.00%
15 - 19 ans	0.29%	0.07%	0.00%
20 - 24 ans	1.12%	0.03%	0.00%
25 - 29 ans	0.92%	0.05%	0.00%
30 - 34 ans	1.07%	0.12%	0.00%
35 - 39 ans	1.71%	0.21%	0.05%
40 - 44 ans	2.64%	0.30%	0.00%
45 - 49 ans	3.60%	0.65%	0.08%
50 - 54 ans	4.48%	0.77%	0.10%
55 - 59 ans	7.26%	1.13%	0.31%
60 - 64 ans	8.78%	1.64%	0.75%
65 - 69 ans	13.53%	3.16%	1.82%
70 - 74 ans	19.98%	4.31%	3.79%
75 - 79 ans	28.11%	5.26%	7.50%
80 - 84 ans	30.75%	2.66%	10.98%
85 - 89 ans	29.64%	0.84%	14.10%
90 - 94 ans	24.08%	0.97%	17.67%
95 ans et plus	26.35%	0.00%	19.76%
*concerne tous les décès en 2020 (hôpital, ESC, domicile,...)			

**Graphique 1.** Bénéfices et effets néfastes du vaccin Vaxzevria, représentés par l'Université de Cambridge et le Winton Centre for Risk and Evidence Communication (présentation le 8 avril 2021 lors d'une conférence en ligne des NITAGs organisée par l'ECDC, accessible sous [PowerPoint Presentation \(publishing.service.gov.uk\)](https://publishing.service.gov.uk))



*Statistical Notes and Data Sources*

Potential benefits:

- Incidence rates were based on the Covid-19 Infection Survey, ONS, 1 April 2021.
- The proportion of hospitalisations in a cohort was calculated using the estimates of COVID-19 hospitalisation rates associated with the 10-year age cohorts studied. These estimates were taken from Table 1 of the 29 July 2020 report of the Scientific Pandemic Influenza Group on Modelling, Operational sub-group (SPI-M-O).
- The proportion of ICU cases to hospitalisations was calculated using the PHE Benefit Estimation for COVID-19 Report from 3 April 2021. The 10-year age cohorts were determined by weighted averages if not directly available.
- A fixed vaccine efficacy of 80% for all age groups for ICU reduction was used.

Potential harms:

- Very few cases of severe allergic reaction (anaphylaxis) have been reported for the Astra-Zeneca vaccine in the UK – too few to illustrate. This may be because precautions have been taken to protect those likely to suffer such a reaction. The harms illustrated are therefore only the blood clots.
- Numbers of cases of the blood clot reactions provided by MHRA up to March 31st in five-year age-bands. Observed rates smoothed using a Poisson regression on age, with log-link.

## Références

Vaxzevria. Résumé des caractéristiques du produit (mise à jour du 7 avril 2021). [Vaxzevria, COVID-19 Vaccine \(ChAdOx1-S \[recombinant\]\) \(europa.eu\)](#)

StiKo [Epidemiologisches Bulletin 16/2021 \(rki.de\)](#)

Conseil Supérieur de la Santé. Lettre urgente 3 (Opinion d'experts) : Réallocation provisoire de la vaccination avec AstraZeneca suite à la position de l'*European Medicines Agency (EMA)* du 8 avril 2021. [UW BRIEF VAN 20 \(belgium.be\)](#)

Haute Autorité de Santé – Covid-19 : avis du 9 mars 2021. Place du vaccin AstraZeneca dans la stratégie vaccinale. [avis n2021.0018 ac seesp du 19 mars 2021 du college de la has sur la place du vaccin astrazeneca dans la strategie vaccinale.pdf \(has-sante.fr\)](#)

[Haute Autorité de Santé - Covid-19 : quelle stratégie vaccinale pour les moins de 55 ans ayant déjà reçu une dose d'AstraZeneca ? \(has-sante.fr\)](#). 9 avril 2021

Haute Autorité de Santé – Covid-19 : [Stratégie vaccinale contre la Covid-19 : impact potentiel de la circulation des variants du SARS-CoV-2 sur la stratégie \(has-sante.fr\)](#). 11 avril 2021

JCVI. JCVI statement on use of the AstraZeneca COVID-19 vaccine: 7 April 2021. [JCVI statement on use of the AstraZeneca COVID-19 vaccine: 7 April 2021 - GOV.UK \(www.gov.uk\) UK Gouvernement](#). Communicating the potential benefits and harms of the Astra-Zeneca COVID-19 vaccine. [PowerPoint Presentation \(publishing.service.gov.uk\)](#)

[Shultz NH. et al.](#) Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. NEJM. April 9, 2021. [DOI: 10.1056/NEJMoa2104882](#)

Greynacher A. et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. NEJM. April 9, 2021. [DOI: 10.1056/NEJMoa2104840](#)

Kuzmina A. et al. SARS-CoV-2 spike variants exhibit differential infectivity and neutralization resistance to convalescent or post-vaccination sera. Cell Host & Microbe, 2021. [doi.org/10.1016/j.chom.2021.03.008](#).

BSTH. [Microsoft Word - BSTH COVID-19 vaccination FR 20210331.docx](#)