

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 Véronique HEYMANS

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

**Recommandation du CSMI concernant la 2ème dose de vaccin contre la COVID-19
chez des personnes présentant une contre-indication à l'administration du vaccin
Vaxzevria
Mise à jour du 5 juillet**

En principe, une vaccination entreprise avec un produit est poursuivie avec le même produit, sauf recommandation contraire.

Le CSMI recommande :

- Pour les personnes âgées de 55 ans ou plus, ainsi que les personnes âgées de 30 ans ou plus et appartenant aux catégories 2b, 3b, 4b ou 5b de la stratégie vaccinale, une vaccination entreprise avec Vaxzevria est poursuivie avec le même vaccin, selon un intervalle de 12 semaines (recommandations inchangées par rapport à l'avis du CSMI du 16 avril 2021) ;
- Pour les personnes de moins de 55 ans sans critère de vulnérabilité, une vaccination entreprise avec Vaxzevria est poursuivie par une dose de vaccin à ARN messager (Comirnaty ou Spikevax – anciennement COVID-19 Vaccine Moderna), dans un délai de 4 à 12 semaines ;
- Pour les personnes ayant présenté un syndrome thromboembolique profond avec thrombopénie suite à une première dose de Vaxzevria, et les personnes qui ont des antécédents de thromboembolie avec thrombopénie induite par l'héparine (HITT ou HIT type 2), et chez lesquelles une 2ème dose du même vaccin est contre indiquée, le schéma vaccinal peut être complété par une dose de Comirnaty ou Spikevax, dans un délai de 4 à 12 semaines (ou dès que l'état clinique le permet).

En fonction de l'évolution de la pandémie et de l'apparition de nouvelles souches virales, de leur transmissibilité et de leur agressivité, et en fonction des données concernant la sécurité, l'efficacité et l'effectivité de schémas mixtes de vaccination, ces recommandations sont susceptibles d'être mises à jour.

Contexte

La stratégie vaccinale contre la COVID-19 repose au Luxembourg sur l'utilisation optimale des 4 vaccins disponibles, selon les recommandations suivantes :

Produit vaccinal	Type	Schéma vaccinal recommandé	Population cible
Comirnaty	ARNm	2 doses Intervalle 28 jours	Adultes à partir de 16 ans Adolescents 12-15 ans [°]
Spikevax (COVID-19 Vaccine Moderna)	ARNm	2 doses Intervalle 28 jours	Adultes à partir de 18 ans
Vaxzevria	Vecteur adénoviral	2 doses Intervalle 10-12 semaines	Adultes à partir de 55 ans Adultes avec critère de vulnérabilité à partir de 30 ans*
COVID-19 Vaccine Janssen	Vecteur adénoviral	1 dose	Adultes à partir de 30 ans*

[°] selon avis du CSMI en date du 10 juin 2021

* selon avis du CSMI en date du 16 avril 2021 (Vaxzevria) et du 30 avril 2021 (COVID-19 Vaccine Janssen)

Durant la période allant du 4 février au 16 avril 2021, une 1^{ère} dose de vaccin Vaxzevria avait été administré à 1.764 personnes âgées de moins de 30 ans et à 6.388 personnes âgées de 30 à 54 ans (la proportion de personnes de 30 à 54 ans vaccinées ne présentant pas de critère de vulnérabilité n'est pas connue). Pour ces personnes, la question du produit vaccinal à utiliser pour la 2^{ème} dose du schéma vaccinal restait sans réponse car, en date du 16 avril 2021, le CSMI ne pouvait pas se prononcer sur l'utilisation d'un vaccin à ARNm pour la poursuite d'une vaccination entreprise avec Vaxzevria, faute de données relatives à la sécurité et à l'efficacité d'un tel schéma « mixte ». Pour toutes les personnes chez lesquelles le vaccin Vaxzevria est indiqué (adultes à partir de 55 ans et adultes à partir de 30 ans avec critère de vulnérabilité), les données disponibles à ce jour concernant la sécurité et l'effectivité de ce schéma restent rassurantes et ne motivent pas d'interruption ou de modification du schéma vaccinal entrepris.

Entretemps, et bien que les résumés des caractéristiques des produits concernés ne mentionnent actuellement pas la possibilité d'adopter des schémas mixtes, les premiers résultats d'études portant sur des schémas d'administration vaccinale mixtes sont disponibles et certains pays ont adopté de tels schémas. Certains pays, comme la France ou l'Allemagne, ainsi que la Finlande, la Norvège ou la Suède, ont opté pour des schémas mixtes, sans que ces schémas aient été associés à des signaux inquiétants de pharmacovigilance ou d'efficacité vaccinale sur le terrain depuis leur adoption.

- En France, la Haute autorité de santé (HAS) recommande que les personnes de moins de 55 ans ayant reçu une première dose du vaccin Vaxzevria poursuivent leur schéma vaccinal, avec leur accord, par une dose de vaccin à ARNm (Comirnaty ou Spikevax (anciennement COVID-19 Vaccine Moderna), avec un intervalle de 12 semaines entre les doses ;
- En Allemagne, la Ständige Impfkommission (STIKO) recommande que les personnes de moins de 60 ans vaccinées par une première dose de Vaxzevria reçoivent un vaccin à ARNm comme 2^{ème} dose, avec un intervalle de 9 à 12 semaines entre les doses.
- Divers pays, dont le Canada, laissent le choix du type de vaccin pour la 2^{ème} dose d'un schéma vaccinal entrepris par Vaxzevria.

Le Conseil supérieur des maladies infectieuses propose ici une brève synthèse des informations disponibles en matière de schémas mixtes suite à une première administration de Vaxzevria, et

formule, sur cette base, des recommandations pour la vaccination des personnes ayant entrepris un schéma vaccinal avec ce produit.

Considérations générales sur l'interchangeabilité des schémas vaccinaux

En vaccinologie, l'interchangeabilité des vaccins est régulièrement considérée dans le cadre de programmes vaccinaux. De manière générale, le principe est retenu comme acceptable pour les vaccins dont l'indication est identique et le schéma similaire, pour la même population-cible, qui contiennent des types comparables d'antigènes et dont la sécurité, la réactogénicité, l'immunogénicité et l'efficacité sont comparables. La plupart des vaccins utilisés dans le cadre du programme de vaccination universel (DTaP-IPV-Hib-HepB, ROR-V, MenC) sont interchangeables ; les vaccins antipneumococciques (PCV13 ou Prevenar / PPV23 ou Pneumovax 23), contre la gastroentérite à rotavirus (Rotateq / Rotarix) ou contre le HPV (Gardasil / Cervarix) ne le sont pas.

Des études cliniques comparant des schémas mixtes associant des vaccins contre Ebola basés sur un vecteur adéroviral et un virus modifié ont rapporté des réponses immunitaires similaires à des schémas classiques.

Les deux types de vaccins actuellement disponibles contre la COVID-19 sont différents mais utilisent chacun le même antigène : la protéine spike du SARS-CoV-2, qui est selon les cas produite dans une conformation stabilisée préfusionnelle (Vaccins à ARNm et COVID-19 Vaccine Janssen) ou dans des conformations diverses, y compris préfusionnelle (Vaxzevria). On peut néanmoins considérer que l'antigène utilisé pour ces vaccins est comparable.

L'efficacité et la sécurité des schémas mixtes pour la vaccination contre la COVID-19

Trois études comparent la réactogénocité de schémas mixtes avec celle de schémas utilisant le même produit vaccinal pour la 1^{ère} et la 2^{ème} dose. Alors que l'étude britannique (463 participants, âge médian 57 ans) rapporte une tendance à l'augmentation des réactions locales et systémiques lors de l'administration de schémas mixtes associant les vaccins Vaxzevria et Comirnaty dans diverses combinaisons, par rapport aux schémas utilisant le même produit pour les 2 doses, l'observation allemande (326 professionnels de santé, âge médian 34 ans) fait état de réactions systémiques moins fréquentes après qu'un vaccin Comirnaty ait été administré 12 semaines après une 1^{ère} dose de Vaxzevria qu'après une dose unique de Vaxzevria ou une 2^{ème} dose de Comirnaty. L'étude espagnole (450 participants, âge médian 44 ans) ne détecte pas de différence significative.

Aucun événement indésirable sévère n'a été observé dans le cadre de ces études.

L'immunogénicité des schémas vaccinaux mixtes contre la COVID-19

Deux études (en preprint) décrivent l'immunogénicité de schémas vaccinaux associant le Vaxzevria en 1^{ère} dose et le Comirnaty en 2^{ème} dose. L'étude CombiVacS espagnole, portant sur 663 participants (441 ayant été vaccinés par un schéma mixte et 226 contrôles), démontre que l'administration d'une dose de Comirnaty, 8 à 12 semaines après une 1^{ère} dose de Vaxzevria, induit une réponse immunitaire robuste, tant humorale et cellulaire : les taux d'IgG contre le domaine de liaison du récepteur (IgG-RBD) étaient même plus précoces et significativement plus élevés chez les personnes ayant été vaccinées par un schéma mixte que dans le groupe contrôle, et 100% des participants avaient des anticorps neutralisants mesurables (contre 34,1% avant la 2^{ème} dose) ; la réponse cellulaire, mesurée par IFN-gamma immunoassay, était également multipliée par 4 par rapport aux contrôles.

L'étude allemande ne porte que sur 26 personnes jeunes (âge médian : 30,5 ans), suivies après avoir été vaccinées par un schéma mixte initié par Vaxzevria suivi, 8 semaines plus tard, d'une dose de Comirnaty. Cette étude démontre une réponse que ce schéma induit une réponse immunitaire humorale et cellulaire robuste. Cette étude démontre en outre la production d'anticorps neutralisants chez tous les participants vaccinés par un schéma mixte, y compris contre des variants préoccupants B.1.351 et B.1.617, et suggère que la réponse immunitaire humorale soit meilleure qu'à la suite d'un schéma homologue.

Au total, ces études indiquent qu'un schéma vaccinal mixte entrepris par Vaxzevria et poursuivi par Comirnaty après un intervalle de 8 à 12 semaines induit une réponse immunitaire qui n'est pas inférieure à celle qui est observée après un schéma homologue par l'un de ces vaccins.

Il n'existe à ce jour pas de donnée solide relative à l'immunogénicité d'une vaccination mixte associant Vaxzevria et le Spikevax (anciennement COVID-19 Vaccine Moderna) ou d'une autre combinaison vaccinale permettant à l'Agence européenne du médicament de se prononcer formellement sur les schémas vaccinaux mixtes contre la COVID-19. Cependant, des résultats préliminaires portant sur des personnes vaccinées selon un schéma mixte Vaxzevria – Spikevax sont encourageants, et une étude britannique COM-COV2 comparant un schéma homologue avec un schéma hétérologue dont la 2^{ème} dose est Comirnaty, Spikevax ou Novavax est en cours d'évaluation. Vu la similitude des produits vaccinaux Comirnaty et Spikevax, le CSMI considère qu'un vaccin à ARNm peut être indifféremment utilisé pour poursuivre un schéma vaccinal entrepris par Vaxzevria.

Les premières données de tolérance et d'immunogénicité vaccinale de l'étude COM-COV, comparant divers schémas d'administration homologues et hétérologues (à 4 semaines d'intervalle) au Royaume Uni chez 830 adultes de plus de 50 ans montrent par ailleurs que la tolérance reste bonne, même si la fréquence des réactions post-vaccinales est plus élevée en cas de schéma hétérologue (quelle que soit la séquence d'administration). L'immunogénicité vaccinale du schéma associant le vaccin Vaxzevria en 1^{ère} dose et le vaccin Comirnaty en 2^{ème} dose selon un intervalle de 4 semaines n'est pas inférieure à l'immunogénicité d'un schéma homologue avec un de ces 2 vaccins selon le même intervalle ; les données d'immunogénicité des schémas d'administration à 12 semaines sont actuellement en cours d'analyse.

Considérant par ailleurs que la protection vaccinale acquise après une seule injection est inférieure à celle qui est observée après la 2^{ème} injection, et vu le contexte de circulation soutenue du variant Delta, le CSMI recommande un intervalle de 4 à 12 semaines entre les 2 injections d'un schéma hétérologue.

Recommandations vaccinales en cas de vaccination entreprise par Vaxzevria

En principe, une vaccination entreprise avec un produit est poursuivie avec le même produit, sauf recommandation contraire.

Le CSMI recommande :

- Pour les personnes âgées de 55 ans ou plus, ainsi que les personnes âgées de 30 ans ou plus et appartenant aux catégories 2b, 3b, 4b ou 5b de la stratégie vaccinale, une vaccination entreprise avec Vaxzevria est poursuivie avec le même vaccin, selon un intervalle de 12 semaines (recommandations inchangées par rapport à l'avis du CSMI du 16 avril 2021) ;
- Pour les personnes de moins de 55 ans sans critère de vulnérabilité, une vaccination entreprise avec Vaxzevria est poursuivie par une dose de vaccin à ARN messager (Comirnaty ou Spikevax, anciennement COVID-19 Vaccine Moderna), dans un délai de 4 à 12 semaines ;
- Pour les personnes ayant présenté un syndrome thromboembolique profond avec thrombopénie suite à une première dose de Vaxzevria, et les personnes qui ont des

antécédents de thromboembolie avec thrombopénie induite par l'héparine (HITT ou HIT type 2), et chez lesquelles une 2^{ème} dose du même vaccin est contre indiquée, le schéma vaccinal peut être complété par une dose de vaccin à ARN messager (Comirnaty ou Spikevax), dans un délai de 4 à 12 semaines (ou dès que l'état clinique le permet).

Cette mise à jour a été préparée par le Dr Françoise Berthet. Elle a été soumise aux membres du CSMI et validée par voie électronique en date du 8 juillet 2021, et remplace la recommandation publiée le 18 juin 2021. Elle reflète la position du CSMI sur base des données disponibles à la date de sa validation par ses membres et pourra faire l'objet de modifications en fonction de l'émergence de nouvelles données de sécurité, d'immunogénicité et d'efficacité des schémas vaccinaux.

Références

Shaw RH, Stuart A, Greenland M, Liu X, Van-Tam JSN, Snape MD, et al. Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. Lancet. 2021 May 12. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01115-6

Xinxue Liu et al. Safety and Immunogenicity Report from the Com-COV Study – a Single-Blind Randomised Non-Inferiority Trial Comparing Heterologous And Homologous Prime-Boost Schedules with An Adenoviral Vectored and mRNA COVID-19 Vaccine. Lancet Preprint <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3874014>

Borobia AM, Carcas AJ, Pérez Olmeda MT, Castaño L, Jesús Bertrán M, García-Pérez 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). SSRN Preprints. 2021 May 27. <https://ssrn.com/abstract=3854768>

Hillus D, Tober-Lau P, Hastor H, Helbig ET, Lippert LJ, Thibeault C, et al. Reactogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with BNT162b2 and ChAdOx1- nCoV19: a prospective cohort study. medRxiv. 2021 May 22. doi: 10.1101/2021.05.19.21257334

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. [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 \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medecins-et-pharmaciens/avis/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)

Robert Koch Institut. Stellungnahme der Ständigen Impfkommision zum Zeitpunkt der Gabe eines mRNA-Impfstoffs nach Erstimpfung mit AstraZeneca Vaccine (Vaxzevria) bei <60-Jährigen. 14.04.2021 [RKI - Empfehlungen der STIKO - Stellungnahme der Ständigen Impfkommision zum Zeitpunkt der Gabe eines mRNA-Impfstoffs nach Erstimpfung mit AstraZeneca Vaccine \(Vaxzevria\) bei <60-Jährigen](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/2021/04/STIKO_mRNA_Impfstoff_20210414.html)

Beschluss der STIKO zur 5. Aktualisierung der COVID-19- Impfpfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung. Aktualisierung vom 12. Mai 2021 [Epidemiologisches Bulletin 19/2021 \(rki.de\)](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/2021/05/STIKO_COVID_19_Impfung_20210512.html)

Beschluss der STIKO zur 7. Aktualisierung der COVID-19-Impfpfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. Aktualisierung vom 24.Juni 2021 [Epidemiologisches Bulletin 25/2021 \(rki.de\)](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/2021/06/STIKO_COVID_19_Impfung_20210624.html)

National Advisory Committee on Immunization (NACI). NACI Rapid Response: Interchangeability of authorized COVID-19 vaccines. June 1, 2021. Public Health Agency of Canada. <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/naci-rapid-response-interchangeability-authorized-covid-19-vaccines-en.pdf>

[RKI - Empfehlungen der STIKO - Mitteilung der STIKO zur COVID-19-Impfung: Impfabstand und heterologes Impfschema nach Erstimpfung mit Vaxzevria \(1.7.2021\)](#)