



Conseil Supérieur de la Santé

VOTRE LETTRE DU: 26/02/2021

VOS RÉF. /

NOS RÉF. 9635/Update Covid-19 Vaccination

DATE 02/03/2021

ANNEXE(S) /

CONTACT Jean-Jacques Dubois

TÉL. 02-524.91.61

FAX

E-MAIL jean-jacques.dubois@health.fgov.be

A l'attention de Mr Frank Vandenbroucke, Ministre
des Affaires sociales et de la Santé publique

et à l'attention de Prof. Dirk Ramaekers Président de
la Taskforce opérationnelle « Stratégie de la
Vaccination Covid-19 »

OBJET Demande urgente d'avis au Conseil Supérieur de la Santé concernant l'adaptation des recommandations existantes en matière de vaccination contre le SARS-CoV-2 des populations fragiles (3 questions).

Mr le Ministre Vandenbroucke,
Mr Ramaekers,

En réponse urgente à votre demande d'avis transmise par courrier le 26-02-2021 concernant l'adaptation des recommandations existantes en matière de vaccination contre le SARS-CoV-2 des populations fragiles (3 questions), un groupe d'experts du CSS a été sollicité pour répondre dans les délais les plus courts possible à votre interrogation.

Vu la situation clinique, il n'est pas aisé de réussir à obtenir la disponibilité d'experts de terrain dans un délai aussi limité. Une rencontre de débats (en ligne) a pu être provoquée le 1 mars fin d'après-midi. La liste des intervenants disponibles est reprise en fin de ce document.

En voici donc la synthèse. Ce document est fourni en aide pour la prise rapide de décisions au niveau opérationnel par les Autorités compétentes.

Il nécessitera éventuellement d'être complété, adapté et éventuellement modifié par les prochaines données épidémiologiques/cliniques.



1. Analyse des informations et données scientifiques du vaccin de Pfizer et/ou d'AstraZeneca (Ecosse, Angleterre, Israël)

1. Pre-print de Vasileiou et al., 2021

Le 22 février 2021, Vasileiou et collaborateurs (Vasileiou et al., 2021) ont publié dans le *British Medical Journal* (BMJ - *preprint*) la première étude de cohorte prospective concernant l'utilisation des vaccins contre la COVID-19 (BNT162b2 mRNA - Pfizer-BioNTech et ChAdOx1 - Oxford-AstraZeneca) chez 5,4 millions d'Écossais en conditions réelles. L'objectif de cette publication était d'estimer l'efficacité clinique de la première dose de ces vaccins sur la diminution des admissions à l'hôpital.

Les résultats montrent en situation réelle, une réduction drastique (du même ordre de grandeur pour les deux vaccins) des hospitalisations (Pfizer : 85 % à 28-34 jours avec un intervalle de confiance [CI] de 76 à 91 / AstraZeneca 94 % - CI : 73 à 99). Au-delà de 34 jours (35-41 ; 42+), la réduction des hospitalisations avec le vaccin de Pfizer a tendance à être moins importante : de 68 % (CI : 53 à 79) et 64 % (CI : 49 à 75) respectivement.

Chez les plus de 80 ans (vaccinés majoritairement avec l'AstraZeneca dans cette étude), cette réduction des hospitalisations est également confirmée (81 % - CI : 65 à 90 à 28-34 jours post-vaccination), ce qui est très encourageant dans une population pour laquelle on aurait pu anticiper sans ces données cliniques, une réactogénicité moindre liée à l'âge avancé par rapport aux populations plus jeunes.

L'efficacité vaccinale augmente progressivement (pour tous les groupes d'âge) avec le temps et présente un pic 28 à 34 jours après la première injection. Cette étude ne donne cependant pas encore d'informations sur la durée de la protection à long terme d'une seule dose (pour les deux vaccins).

2. Pre-print de Bernal et al., 2021

Dans une prépublication du 1^{er} mars du *Public Health England* (PHE), les résultats d'une étude « *test negative case control design* » sur l'impact de la vaccination contre la Covid-19 en Angleterre sont présentés. Ce type d'étude est un outil puissant et fiable, fréquemment utilisé pour estimer l'efficacité clinique sur le terrain (« *effectiveness* ») de différents vaccins, dont celui de la grippe. Elle porte sur des patients de plus de 70 ans qui ont été suivis entre le 8 décembre 2020 et le 19 février 2021. Ces patients ont reçu soit une dose du vaccin d'AstraZeneca, soit une dose ou deux doses du vaccin Pfizer et ont été évalués sur l'apparition d'infection symptomatique, d'hospitalisation pour une partie d'entre eux et du décès. Il faut souligner que cette étude se déroule dans un contexte où le variant dit anglais était largement répandu.



Quant à l'impact de la vaccination sur les infections symptomatiques :

- les patients de ≥ 80 ans vaccinés par le vaccin de Pfizer montrent une protection de 70 % dès 28-34 jours après l'administration de la 1^{ère} dose (suivi d'un plateau stable). Lors de l'administration d'une 2^e dose, la protection s'élève à 89 % à partir de 14 jours après cette administration.
- les patients de ≥ 70 ans présentent quant à eux une protection de 61 % (suivie d'un plateau) également après 28-34 jours après l'administration de la 1^{ère} dose du vaccin de Pfizer ; les patients recevant le vaccin d'AstraZeneca développent une protection de 60 % entre 28-34 jours qui monte à 73 % dès le 35^e jour.

Si l'on considère le risque d'hospitalisation chez les personnes ≥ 80 ans dans les 14 jours après avoir été testées positives, une dose du vaccin de Pfizer diminue ce risque de 43 % alors qu'une dose du vaccin d'AstraZeneca le diminue de 37 %.

3. Etude de Dagan et al., 24.02.2021 (peer-reviewed)

Une étude israélienne observationnelle sur la population globale vaccinée par le vaccin de Pfizer vient d'être publiée dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM). Elle examine toutes les personnes vaccinées entre le 20 décembre et le 1^{er} février 2021 et évalue l'impact sur les infections documentées, les infections symptomatiques, les hospitalisations, les cas sévères et les décès. Le nombre de patients vaccinés évalué frôle les 600.000 personnes.

Si l'on s'intéresse à l'efficacité clinique (*effectiveness*) entre 14-20 jours après l'administration de la 1^{ère} dose, ainsi qu'à celle 7 jours après l'administration de 2^e dose, on observe une protection contre :

- les infections documentées de 46 % après la 1^{ère} dose et 92 % après la 2^e dose ;
- les infections symptomatiques de 57 % après la 1^{ère} dose et 94 % après la 2^e dose ;
- les hospitalisations de 74 % après la 1^{ère} dose et 87 % après la 2^e dose ;
- les infections sévères de 62 % après la 1^{ère} dose et 92 % après la 2^e dose ;
- les décès de 72 % après la 1^{ère} dose.

Pour les personnes ≥ 70 ans, la protection contre une infection symptomatique après la 1^{ère} dose était de 44% entre le 14 - 20 jours alors qu'elle monte à 98% 7 jours après la 2^e dose.

L'administration de la 2^e dose augmente nettement l'efficacité de protection.

Ces trois études permettent maintenant au CSS d'adapter ses précédentes recommandations, notamment pour le vaccin d'AstraZeneca chez les personnes âgées et de rejoindre ainsi, avec une base scientifique plus solide, les recommandations de l'OMS et de l'EMA.



2. Réponses aux trois questions soumises par Mr le Ministre Vandenbroucke

a) Is het mogelijk en verantwoord AstraZeneca toe te dienen aan 55 plussers? Dit zou blijken uit studies opgemaakt in landen waar het vaccin al uitgebreid toegediend is.

Traduction informelle : “*Est-il possible et justifié d'administrer le vaccin d'AstraZeneca aux personnes de plus de 55 ans ? C'est ce qui ressort des études menées dans des pays où le vaccin a déjà été administré à grande échelle*”.

Les premières injections du vaccin d'AstraZeneca ont eu lieu au plus tôt le 4 janvier 2021, ce qui explique l'absence de données liées à la 2^e injection, le délai de 12 semaines pour l'administration de la 2^e dose n'a pas encore été atteint.

Les informations anglaises et écossaises sont de prime abord rassurantes.

Les données à disposition du CSS à ce jour pour le vaccin d'AstraZeneca sont donc les suivantes :

- Les données d'immunogénicité (anticorps neutralisants) sont significativement élevées y compris jusqu'à plus de 75 ans (CSS 9626, 18/02/2021).
- L'étude écossaise (Vasileiou et al., 2021) est encourageante à plusieurs titres :
 - a été réalisée sur un grand nombre de personnes âgées ≥ 55 ans ;
 - présente une efficacité conséquente (81 %) contre le risque d'hospitalisation pour les personnes âgées ≥ 80 ans.
- L'OMS et l'EMA recommandent par ailleurs le vaccin AstraZeneca chez les personnes de ≥ 18 ans (*in-label use*) quelle que soit la pathologie sous-jacente et sans limite d'âge.

Le groupe d'experts du CSS est bien conscient de la prudence à avoir concernant ces données préliminaires non encore publiées.

Sur la base de ces données et des recommandations de l'EMA, le CSS confirme que le vaccin AstraZeneca peut être utilisé chez les personnes **de plus de 18 ans sans limite d'âge supérieure**.



Conseil Supérieur de la Santé

b) Is het mogelijk en verantwoord de 2^{de} dosis van het vaccin Pfizer/Biontech toe te dienen na 42 dagen in plaats van 21 dagen? Vermoedelijk leidt deze verlenging van de tussentijd tot een belangrijke tijdelijke 'winst', die in het zicht van een derde golf echter cruciaal kan zijn. Weegt deze winst op tegen de mogelijke risico's?

Traduction informelle : *“Est-il possible et justifié d'administrer la 2^{ème} dose du vaccin Pfizer/Biontech après 42 jours au lieu de 21 jours ? On peut supposer que cette extension de l'intervalle conduira à un "gain" temporaire important, qui pourrait être crucial face à une troisième vague. Ce gain l'emporte-t-il sur les risques éventuels ?”*

Sur base des données à disposition, le CSS est d'avis que l'administration de la 2^e dose du vaccin de Pfizer doit rester aussi proche que possible des **21 jours recommandés**.

Les données récentes issues de ces études permettent d'envisager un allongement de l'intervalle de temps pour la 2^e injection à 42 jours **mais le CSS recommande de préférence 35 jours**. (par mesure de prudence, sur base de l'étude écossaise et dans l'attente d'autres données).

Cette recommandation doit néanmoins **se décider dans le cadre de circonstances épidémiologiques justifiant une accélération de la vaccination (1^{ère} dose)**.

Par ailleurs, il est indispensable de mettre en balance la protection (efficacité) potentiellement moindre liée au retard d'administration de cette 2^e dose avec **le gain potentiel** d'administration plus précoce d'une 1^{ère} dose à une population à risque. Ces données devront faire l'objet d'une modélisation.

c) Is het mogelijk en verantwoord slechts één dosis toe te dienen van de vaccins van Pfizer/Biontech en/of Moderna, en/of AstraZeneca?

Traduction informelle : *“Est-il possible et responsable de n'administrer qu'une seule dose des vaccins de Pfizer/Biontech et/ou Moderna, et/ou AstraZeneca?”*

Actuellement aucune donnée scientifique ne soutient, comme suffisamment efficace, l'administration d'une dose unique de l'un de ces 3 vaccins.

Le CSS ne souhaite donc pas se positionner sur ce point à ce jour.

Pour terminer, il est nécessaire de rappeler que ces recommandations nécessiteront éventuellement d'être complétées, adaptées et/ou modifiées par les prochaines données épidémiologiques/cliniques.



3. Références et sources diverses

- CSS-HGR 9626 « Vaccins à vecteur viral non répliquatif et stratégie belge de vaccination contre la COVID-19 », 18/02/2021. <https://www.health.belgium.be/fr/avis-9626-administration-du-vaccin-dastraZeneca-oxford-aux-personnes-de-plus-de-65-ans>
- Dagan *et al.* BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. N Engl J Med. 24 feb 2021
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2101765>
- Dehgani-Mobaraki *et al.* Neutralizing antibody responses 10 months after mild and moderately-severe SARS-CoV-2 infection. (preprint)
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.22.21252225v1>
- Ebinger *et al.* Prior COVID-19 Infection and Antibody Response to Single Versus Double Dose mRNA SARS-CoV-2 Vaccination. (pre-print)
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.23.21252230v1>
- Kadire *et al.* Delayed Second Dose versus Standard Regimen for Covid-19 Vaccination. NEJM 01-03-2021. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMclde21019877>
- Lopez Bernal *et al.* Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in the UK: a test negative case control study (pre-print).
- Torjesen. Covid-19: First doses of vaccines in Scotland led to a substantial fall in hospital admissions. <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n523.full>
- Vasileiou E. *et al.* Effectiveness of first dose of COVID-19 vaccines against hospital admissions in Scotland: national prospective cohort study of 5.4 million people (pre-print).
https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3789264



Conseil Supérieur de la Santé

4. Composition du groupe de travail

Parmi les experts sollicités à participer aux débats en vue de l'élaboration de premières recommandations, les experts suivants ont pu se rendre disponibles et participer aux échanges en ligne le 1 mars 2021. Ce groupe de travail a été présidé par **Yves VAN LAETHEM** et le secrétariat scientifique a été assuré par Jean-Jacques DUBOIS, Muriel BALTES et Fabrice PETERS. Ont participé aux débats et à l'approbation de fin de journée, les experts suivants :

BONNELANCE Audrey	Médecine générale	SSMG
CALLENS Steven	Infectiologie, Interne geneeskunde	UZ Gent
CHATZIS Olga	Pédiatrie, vaccinologie	UCL
CORNELISSEN Laura	Epidémiologie, obstétrique, gynécologie	Sciensano
DE LOOF Geert	Huisartgeneeskunde	BCFI
DOGNE Jean- Michel	Pharmacie, pharmacovigilance	UNamur, AFMPS, EMA, Taskforce
HULSTAERT Frank	Vaccinologie	KCE
LEROUX-ROELS Isabel	Vaccinologie, infectiepreventie, microbiologie	UZ Gent
MARCHANT Arnaud	Immunologie	ULB
PELEMAN Renaat	Infectiologie en vaccinologie	UZ Gent
ROBERFROID Dominique	Epidémiologie	KCE,
SOENTJENS Patrick	Interne geneeskunde, tropische infectieziekten	ITG
SMEESTERS Pierre	Pédiatrie, vaccinologie	HUDERF
SWENNEN Béatrice	Epidémiologie et vaccinologie	ULB
VAN DAMME Pierre	Epidemiologie, vaccinologie	UAntwerpen
VAN LAETHEM Yves	Infectiologie, vaccinologie, maladie des voyages	CHU Saint-Pierre, ULB
VANDERMEULEN Corinne	Epidemiologie, vaccinologie	KU Leuven
VEKEMAN Veerle	Adviserend arts	Kind en Gezin
VERHAEGEN Jan	Microbiologie, Bactériologie	UZ Leuven

Au nom du CSS-HGR,
Prof. Jean Nève.
Président du Conseil Supérieur de la
Santé