

Avis n°2021.0048/AC/SEESP du 8 juillet 2021 du collège de la Haute Autorité de santé concernant l'élargissement de la cible vaccinale du vaccin Janssen aux personnes de moins de 55 ans pour les français de l'étranger et les personnes éloignées du système de santé en France, ainsi que l'efficacité du schéma de vaccination à une dose de ce vaccin

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 8 juillet 2021,

Vu les articles L. 161-37 et suivants du code de la sécurité sociale ;

Vu l'article L. 3111-1 du code de la santé publique ;

Vu la saisine du Directeur général de la Santé du 5 juillet 2021 relative à l'élargissement de la cible vaccinale du vaccin Janssen aux personnes de moins de 55 ans pour les français de l'étranger et les personnes éloignées du système de santé en France, ainsi que sur l'efficacité du schéma de vaccination à une dose de ce vaccin.

ADOpte L'AVIS SUIVANT :

1. Eléments de contexte

Les Français résidant à l'étranger sont actuellement éligibles à des dispositifs de vaccination locaux selon des stratégies vaccinales parfois différentes de celles appliquées en France. Les recommandations vaccinales peuvent en effet varier d'un pays à l'autre dans la mesure où elles tiennent notamment compte des doses des différents vaccins disponibles, de l'accessibilité des professionnels en charge de la vaccination et des capacités du système de santé concerné à faire face à l'épidémie.

S'agissant des vaccins homologués par l'UE pour lesquels une limite d'âge a été fixée en France (vaccins à adenovirus), l'âge au-dessus duquel les personnes peuvent être vaccinées est ainsi variable d'un pays à l'autre, tout en restant conforme aux préconisations de l'EMA (cf tableau en annexe).

La HAS est interrogée sur la pertinence de recommander le vaccin Janssen aux français de moins de 55 ans résidant à l'étranger, en l'absence d'alternative disponible dans le pays concerné.

En effet, le vaccin Janssen a déjà fait l'objet d'envoi au sein de différentes ambassades avec interdiction formelle de les utiliser au bénéfice des moins de 55 ans.

2. Rappel des données transmises par l'ANSM concernant les cas de syndromes thrombotiques thrombocytopeniques (STT) par tranche d'âge avec le vaccin Janssen

En Amérique du Nord, 28 cas de STT ont été identifiés aux USA pour 8,73 millions de doses administrées (au 7 Mai 2021) et sont répartis selon l'âge et le sexe dans le tableau ci-dessous¹ :

Tranches d'âge (ans)	FEMMES			HOMMES			GLOBAL		
	Nb cas	Nb doses admin.	TN/10 ⁶ doses admin.	Nb cas	Nb doses admin.	TN/10 ⁶ doses admin.	Nb cas	Nb doses admin.	TN/10 ⁶ doses admin.
18-29	3	641 510	4,7	2	714 458	2,8	5	1 355 968	3,68

¹ <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>

	FEMMES			HOMMES			GLOBAL		
30-39	8	642 745	12,4	1	728 699	1,4	9	1 371 444	6,56
40-49	7	743 256	9,4	1	775 390	1,3	8	1 518 646	5,27
50-64	4	1 463 416	2,7	2	1 505 505	1,3	6	2 968 921	2,02
65 et +	0	814 947	0	0	697 925	0	0	1 512 872	0

TN : taux de notification

L'âge médian de survenue des STT est de 40 ans [18-59 ans]. Le délai médian de survenue après vaccination est autour de 9 jours [3-15 jours].

Il est noté une prédominance de femmes (ratio H/F : 6/22). 21 cas ont une évolution favorable, 4 sont en cours de traitement et 3 sont décédés. Ainsi, l'ACIP a réaffirmé à la suite de son analyse sa recommandation d'utiliser le vaccin Janssen à partir de l'âge de 18 ans et les CDC ont conclu dans son analyse du 14 mai : « women aged <50 years can receive any FDA-authorized COVID-19 vaccine. However, they should be aware of the rare risk of TTS after receipt of the Janssen COVID-19 vaccine and the availability of other FDA-authorized COVID-19 vaccines (i.e., mRNA vaccines). The highest rates of TTS per vaccine doses administered were identified in women <50 years of age. At the time of ACIP's review TTS reporting rates to VAERS² were 7.0 cases per million Janssen COVID-19 vaccine doses administered to women ages 18–49 years and 0.9 per million to women ages ≥50 years. »

En France, la vaccination avec le vaccin Janssen a démarré le 24 avril 2021, chez les adultes de 55 ans et plus. Au 10/06/2021 plus de 419 000 injections ont été effectuées et aucun cas de STT n'a été rapporté avec le vaccin Janssen.³

Au total : les données américaines montrent des taux de notification des STT plus élevés chez les moins de 50 ans et chez les femmes. Les cas de STT observés après vaccination par Janssen ou par Vaxzevria sont très similaires. L'utilisation encore limitée du vaccin Janssen ne permet pas de reproduire les analyses des bénéfices et des risques en fonction de l'âge effectuées avec Vaxzevria.

3. Rappel des recommandations de la HAS concernant la limite d'âge recommandée pour les vaccins à adénovirus

Concernant le vaccin Vaxzevria

La Haute Autorité de Santé a réévalué, le 12 mai 2021, l'opportunité d'élargir la cible vaccinale avec les deux vaccins à adénovirus au regard des dernières données analysées par l'Agence européenne du médicament et du contexte actuel en France. Au terme de ce travail, elle a réaffirmé la nécessité de recourir à l'ensemble des vaccins disponibles dans un contexte où la circulation du virus reste très active et a maintenu sa recommandation de restreindre l'utilisation du vaccin Vaxzevria d'AstraZeneca aux personnes âgées de 55 ans et plus.

La HAS a pris connaissance des recommandations dans les autres pays et l'utilisation des vaccins à adénovirus diffère d'un pays à l'autre. A ce jour, dans l'Union Européenne, la majorité des États membres recommandent une utilisation du vaccin Vaxzevria assortie d'une limite inférieure d'âge, qui diffère d'un pays à l'autre. A titre d'exemple, elle est de 30 ans pour la Grèce, 40 ans pour le Royaume-Uni, et va jusqu'à 65 ans pour la Suède et la Finlande.

Toutefois, les recommandations de la HAS ont été émises dans le contexte sanitaire français. Ainsi, les modélisations menées par l'unité de Modélisation Mathématique des Maladies Infectieuses de l'Institut Pasteur qui ont permis d'établir le point de basculement du rapport bénéfice/risque individuel à 50/55 ans pour le vaccin Vaxzevria ont été conduites sur la base :

- de l'analyse du bénéfice / risque absolu de l'EMA⁴ ;
- des données relatives à la situation épidémique française ;
- de la disponibilité d'alternatives vaccinales (vaccins à ARNm) en France et de la quantité de doses disponibles.

Concernant le vaccin Janssen

Le vaccin Janssen présente des avantages relatifs par rapport à Vaxzevria (une seule dose et efficacité conservée face au variant Beta).

² Vaccine adverse event reporting system

³ <https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-covid-19-periode-du-04-06-2021-au-10-06-2021>

⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/use-vaxzevria-prevent-covid-19-article-53-procedure-assessment-report_en.pdf

Toutefois, au vu des données de pharmacovigilance disponibles pour le vaccin Janssen (cf. supra), et du fait de la similitude des descriptions cliniques et biologiques des cas de STT observés avec les deux vaccins à adenovirus (amenant à penser qu'il s'agit d'une même entité physiopathologique), **il n'y a pas encore, à ce stade, d'éléments suffisants pour recommander une modification des mesures conservatoires prises par le Gouvernement, limitant l'utilisation du vaccin de Janssen aux plus de 55 ans.**

4. Rappel des données d'efficacité des différents vaccins disponibles sur le variant delta

Les données d'efficacité vaccinale en vie réelle au Royaume-Uni⁵ concernant le variant delta du SARS-CoV-2 montrent une efficacité vaccinale sur les formes graves maintenue à un niveau élevé après un schéma de vaccination complet avec le vaccin Comirnaty et Vaxzevria en comparaison au variant alpha.

Une étude de séroneutralisation publiée en préprint pour le vaccin Janssen⁶ a analysé la capacité de neutralisation du vaccin contre différents variants chez 8 participants de l'étude de phase 3 ENSEMBLE. La réduction de la capacité de neutralisation est plus importante à l'égard du variant beta qu'à l'égard du variant delta. Etant donné que l'efficacité vaccinale du vaccin Janssen est relativement conservée vis-à-vis du variant beta, ces résultats suggèrent que l'efficacité vaccinale contre le variant delta pourrait également être conservée. Il n'y a toutefois pas de données relatives à l'impact du variant delta sur l'immunité cellulaire. Une seconde étude de Dan.H Barouch et al. publiée en préprint⁷ décrit les résultats intermédiaires sur la durée des réponses sur l'immunité humorale et cellulaire et sur les différents dont le variant delta. Elle suggère sur les 8 personnes ayant reçu une dose de vaccin Janssen, une réponse immunitaire persistante bien que légèrement diminuée à 8 mois y compris contre le variant delta. **Ces données préliminaires, bien que rassurantes, sont donc insuffisantes pour conclure formellement sur le niveau d'efficacité vaccinale du vaccin Janssen sur le variant delta.**

5. S'agissant de la situation particulière des Français résidant à l'étranger pour lesquels le vaccin Janssen disponible sur place n'est aujourd'hui pas utilisé chez les personnes âgées de moins de 55 ans.

La HAS tient tout d'abord à souligner l'importance d'assurer à chaque Français une protection vaccinale adaptée au contexte local, quelle que soit sa zone de résidence.

Ainsi, dès lors que des alternatives existent et sont accessibles localement, un choix est possible entre le vaccin Janssen et un vaccin à ARNm. Le rapport bénéfice/risque individuel à considérer est donc nécessairement relatif et conduit à privilégier, comme c'est le cas en France et dans les territoires ultramarins, un vaccin à ARNm plutôt qu'un vaccin à adenovirus pour les personnes de moins de 55 ans. **Aussi, le recours à un vaccin à ARNm® (dont les conditions de conservation permettent désormais un accès facilité en ville) est recommandé, en particulier dans le contexte de la circulation de variant delta, pour les français de moins de 55 ans résidant à l'étranger.**

En revanche, en l'absence d'alternative disponible (vaccins à ARNm) et d'impossibilité d'approvisionnement rapide en vaccin à ARNm dans les pays concernés, le choix se porte entre le vaccin Janssen ou pas de vaccination, le rapport bénéfice/risque individuel à considérer est donc nécessairement absolu.

Aussi, concernant la situation des français de moins de 55 ans résidant à l'étranger, pour lesquels aucune alternative n'est disponible localement, le rapport bénéfice/risque individuel à considérer est celui issu de l'analyse conduite par l'EMA⁸ ; celle-ci ayant conclu en faveur d'un rapport bénéfice/risque individuel et absolu positif pour tous les adultes indépendamment de l'âge pour le vaccin Janssen, tout en indiquant que la stratégie vaccinale devait être adaptée au contexte de chaque état membre.

⁵ Stowe et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against hospital admission with the Delta (B.1.617.2) variant https://media.tghn.org/articles/Effectiveness_of_COVID-19_vaccines_against_hospital_admission_with_the_Delta_B_G6gnnqJ.pdf

⁵ Lopez Bernal et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant medRxiv 2021.05.22.21257658; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.22.21257658>

⁶ Jongeneelen M et al. Ad26.COVS.2 elicited neutralizing activity against Delta and other SARS-CoV2 variants of concern. bioRxiv

⁷ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.05.21259918v1.full.pdf>

⁸ <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-janssen-18-june-2021_en.pdf

Dans le contexte très spécifique des territoires où aucune alternative n'est disponible dans l'immédiat, dès lors que le niveau de circulation virale le justifie, la HAS considère que le vaccin Janssen pourrait être proposé aux français de moins de 55 ans résidant à l'étranger, dans le cadre d'une de décision médicale partagée et après leur avoir apporté une information claire sur la connaissance des risques liés à l'administration de ce vaccin, en particulier, sur la survenue de cas graves de syndrome de thromboses associées à une thrombocytopénie rapportés dans les 3 premières semaines suivant la vaccination, principalement chez les femmes âgées de moins de 50 ans (cf. données américaines).

6. S'agissant de la vaccination des populations de moins de 55 ans éloignées du système de santé et les personnes en situation de grande précarité en France

La HAS considère qu'il n'y a pas à ce stade, d'éléments suffisants pour recommander une modification des mesures conservatoires prises par le Gouvernement, limitant l'utilisation du vaccin de Janssen aux plus de 55 ans.

7. Nécessité d'une seconde dose de vaccin Janssen.

La nécessité d'une seconde dose de ce vaccin n'a pas encore été établie à ce jour, l'étude clinique ENSEMBLE-2 menée par le laboratoire Janssen étant en cours actuellement.

Le présent avis est destiné à éclairer le ministre de la santé en vue de l'élaboration de la politique vaccinale. Il sera publié au Bulletin officiel de la Haute Autorité de Santé.

Fait le 8 juillet 2021.

Pour le collège :
La présidente,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

Annexe

Recommandations concernant l'utilisation du vaccin Janssen en Europe (au 15 juin 2021)

Source : ECDC

Pays	Recommandations d'utilisation
Belgium	≥41 years
Bulgaria	
Denmark	Vaccine not used but can be given to people who want to take the vaccine after consultation with a doctor.
Estonia	No official age-limit recommendation, but recommended to use for vaccinating those people who have difficulty reaching a family doctor or a serious illness due to which they cannot go to a vaccination venue themselves or in a situation where one dose of vaccine is considered optimal (e.g. people moving to elderly care homes, risk group patients in hospitals etc).
Finland	
France	≥55 years
Germany	≥60 years
Greece	
Iceland	
Ireland	≥50-69 years; <50 years if two-dose vaccine not feasible; not recommended for pregnant women.
Italy	≥60 years
Latvia	Not recommended for pregnant women.
Luxembourg	≥30 years
Malta	
The Netherlands	
Norway	Vaccine suspended for use
Poland	
Portugal	≥50 years
Romania	
Spain	Recommended primarily for those > 50 years
Sweden	Janssen vaccine suspended.