

Accidents vasculaires cérébraux suivant l'administration d'un vaccin contre la COVID-19

MANIFESTATIONS CLINIQUES INDÉSIRABLES SURVENUES À LA SUITE DE LA VACCINATION CONTRE LA COVID-19

Août 2023

Sommaire

Contexte	2
Méthodes	3
Résultats	4
Discussion	10
Conclusion	11

Faits saillants

- ▶ Le 13 janvier 2023, les autorités sanitaires américaines annonçaient avoir détecté une augmentation potentielle du risque d'AVC ischémiques chez les personnes de 65 ans et plus ayant reçu le vaccin bivalent Comirnaty^{MD}. Le risque était présent seulement lorsqu'il y avait administration simultanée d'un vaccin antigrippal à haute dose ou adjuvanté.
- ▶ En réponse à ce signal de sécurité, une investigation de signal a été réalisée à partir des données clinico-administratives québécoises de consultation à l'urgence et d'hospitalisation.
- ▶ Vaccin bivalent seul : Selon ces données, le risque d'AVC ischémiques dans les 21 jours suivant l'administration seule d'un vaccin bivalent n'est pas plus élevé que durant la période témoin (jours 22 à 42), tant pour le vaccin Comirnaty^{MD} (RT : 0,94 [0,64-1,38]) que le Spikevax^{MD} (RT : 0,64 [0,32-1,27]).
- ▶ Vaccin bivalent + vaccin antigrippal : Le risque dans les 21 jours suivant la vaccination n'est pas augmenté lorsqu'un vaccin antigrippal est administré simultanément au vaccin bivalent Comirnaty^{MD} (RT : 0,79 [0,51-1,24]) ou Spikevax^{MD} (RT : 1,02 [0,63-1,67]).
- ▶ Bien que les preuves d'une telle association soient limitées, la majorité des études épidémiologiques tendent à rejeter l'existence d'un risque accru d'AVC à la suite de l'administration des vaccins à ARNm contre la COVID-19.

Contexte

Le 13 janvier 2023, les autorités sanitaires américaines annonçaient avoir détecté une augmentation potentielle du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique (AVCi) chez les personnes de 65 ans et plus ayant reçu une dose de rappel avec le vaccin bivalent Comirnaty^{MD} (BNT-162b2, Pfizer/BioNTech)¹. Ce signal de sécurité avait été identifié par le *Vaccine Safety Datalink* (VSD), un système de surveillance des effets indésirables de la vaccination regroupant les données clinico-administratives de plusieurs organismes de soins de santé intégrés.

L'évaluation de ce signal réalisée par le VSD portait sur une cohorte de personnes de 65 ans et plus ayant reçu un vaccin à ARNm bivalent comme dose de rappel avant le 8 janvier 2023². À ce moment, près de 836 000 doses de vaccin bivalent avaient été administrées dans ce groupe d'âge, dont 549 943 doses de Comirnaty^{MD} (66 %) et 285 706 doses de Spikevax^{MD} (33 %). Les résultats préliminaires étaient compatibles avec une augmentation de l'incidence d'AVC ischémique dans les 21 jours suivant l'administration d'un vaccin bivalent, relativement à celle observée durant la période témoin (jours 22-42). Cette augmentation du risque n'était statistiquement significative que pour le vaccin Comirnaty^{MD} (RT : 1,47 [1,11-1,95]) et l'augmentation non significative observée avec le Spikevax^{MD} (RT: 1,12 [0,75-1,67]) n'a pas fait l'objet d'une évaluation approfondie.

Des analyses supplémentaires comparant les personnes ayant reçu un rappel de Comirnaty^{MD} bivalent à celles d'un groupe de témoins non vaccinés et appariés sur la date de vaccination ont aussi été réalisées. L'incidence d'AVCi dans la période considérée à risque, soit dans les 21 jours suivant la vaccination (ou l'appariement, pour les témoins) était comparable entre les vaccinés et les témoins non vaccinés (RT : 1,07 [0,89-1,28]). L'incidence d'AVCi durant la période de comparaison, soit aux jours 22 à 42 suivant la vaccination (ou l'appariement) était quant à elle *inférieure* chez les vaccinés par rapport à celle des non-vaccinés (RT : 0,76 [0,60-0,95]).

Les résultats de l'analyse stratifiée selon l'administration simultanée ou non d'un vaccin antigrippal suggéraient que l'augmentation du risque serait limitée aux personnes ayant reçu simultanément le vaccin Comirnaty^{MD} bivalent et un vaccin antigrippal à haute dose ou adjuvanté (RT : 2,00 [1,18-3,48]), alors qu'aucune augmentation significative n'était observée lorsque le Comirnaty^{MD} bivalent était administré seul (RT : 1,03 [0,72-1,49]) ou simultanément à l'administration d'un vaccin antigrippal standard (RT : 0,75 [0,14-3,63]).

Le signal émis par le VSD a aussi été évalué par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine, qui utilise une méthodologie similaire à celle du VSD. Au moment de l'analyse, 4,3 millions de doses du vaccin bivalent Comirnaty^{MD} avaient été administrées aux personnes de 65 ans et plus, mais aucune augmentation du risque d'AVC ischémiques n'a été identifiée par la FDA³.

En réponse à ce signal, nous avons réalisé une évaluation du risque d'AVC ischémique chez les personnes de 65 ans et plus ayant reçu une dose de rappel supplémentaire ($\geq 4^{\text{e}}$ dose) avec un vaccin à ARNm bivalent entre le 15 décembre 2022 et le 15 janvier 2023. Le risque d'AVC ischémiques a été évalué séparément pour chacun des vaccins à ARNm Comirnaty^{MD} et Spikevax^{MD} et ajusté selon l'administration simultanée d'un vaccin quadrivalent contre la grippe saisonnière (2022-2023).

Méthodes

Population source

Le risque d'AVC ischémiques a été évalué parmi l'ensemble des personnes de 65 ans et plus ayant reçu une dose de rappel supplémentaire ($\geq 4^{\text{e}}$ dose) avec un vaccin à ARNm bivalent entre le 15 décembre 2022 et le 15 janvier 2023. Les analyses ont été limitées aux personnes ayant reçu le vaccin bivalent Comirnaty^{MD} (BNT-162b2, Pfizer/BioNTech) ou le vaccin bivalent Spikevax^{MD} (mRNA-1273, Moderna) avec ou sans l'administration des vaccins antigrippaux (2022-2023).

Les vaccins antigrippaux quadrivalents ont été classés en fonction de leur dosage en hémagglutinine. Les vaccins quadrivalents standards comprennent les vaccins Fluzone^{MD} (Sanofi) et FluLaval Tetra^{MD} (GlaxoSmithKline) contiennent 15 μg d'hémagglutinine pour chacune des quatre composantes comparativement à 60 μg par souche pour le vaccin Fluzone^{MD} Haute dose (Sanofi). Les personnes ayant reçu tout autre vaccin antigrippal ($< 1\%$), incluant un nombre limité de doses de vaccin antigrippal adjuvanté (N = 214) ont été exclues de l'analyse.

Les personnes ayant reçu un vaccin antigrippal (2022-2023) avant l'administration du vaccin contre la COVID-19 ou dans les 42 jours suivant la vaccination ont été exclues des analyses spécifiques aux vaccins contre la COVID-19. Les personnes ayant reçu un vaccin contre la COVID-19 dans les 42 jours précédant ou suivant l'administration du vaccin antigrippal ont été exclues des analyses spécifiques aux vaccins antigrippaux.

Le risque d'AVC ischémiques chez les personnes de 65 ans et plus ayant reçu un vaccin monovalent pour la vaccination de base contre la COVID-19 (doses 1 à 3) a été évalué parmi les personnes vaccinées entre le 14 décembre 2020 et le 15 janvier 2023, sans tenir compte de l'administration simultanée de vaccins contre la grippe (non recommandée durant la période d'administration).

Consultations à l'urgence et hospitalisations

Les consultations à l'urgence et hospitalisations pour AVC ischémiques ont été identifiées de façon séquentielle à partir du Système d'information de gestion des départements d'urgence⁴ et du fichier *Maintenance et Exploitation des Données pour l'Étude de la Clientèle Hospitalière*⁵. Le fichier MED-ÉCHO a été bonifié par l'ajout de données intérimaires non validées provenant des transactions électroniques saisies en temps réel par les établissements (MED-ÉCHO transactionnel).

La définition de cas d'AVC ischémique a été adaptée à partir de celle du *Vaccine Safety Datalink (VSD)*² (tableau 1). Elle comprend les hospitalisations avec un diagnostic d'admission ou un diagnostic principal d'accident ischémique cérébral transitoire (CIM-10 : G45.8, G45.9), d'infarctus cérébral (CIM-10 : I63) ou d'accident vasculaire cérébral, sans autre indication (I64.*) ainsi que les consultations à l'urgence avec un diagnostic d'ischémie cérébrale transitoire (CIM-10 : G45.9). Afin de pallier au délai de saisie des codes diagnostiques dans les données d'hospitalisations, les consultations à l'urgence pour accident vasculaire cérébral sans autre indication (I64.*) ont été ajoutées à la liste des diagnostics éligibles.

Seul le premier épisode de soins (consultation ou hospitalisation) ayant eu lieu après l'administration d'un vaccin bivalent contre la COVID-19 a été retenu pour analyse. Les personnes ayant consulté à l'urgence ou été hospitalisées pour un AVC ischémique dans les six mois précédant l'administration de la première dose d'un vaccin contre la COVID-19 ont été exclues, ainsi que tout épisode de soins survenu plus de 84 jours suivant la vaccination.

Tableau 1 Codes diagnostiques permettant d'identifier les cas d'AVC ischémiques (AVC_i) dans les banques de données clinico-administratives

Code (CIM-10)	Équivalent au VSD	Consultations à l'urgence (Diagnostic principal au départ)	Hospitalisations (Diagnostic à l'admission ou Diagnostic principal)
G45.8	Oui	-	Autres accidents ischémiques cérébraux transitoires et syndromes apparentés
G45.9	Oui	Ischémie cérébrale transitoire	Accident ischémique cérébral transitoire, sans précision
I63.*	Oui	-	Infarctus cérébral
I64.*	Non	Accident vasculaire cérébral	Accident vasculaire cérébral, SAI

Statut vaccinal et estimation du nombre de doses administrées

Le statut vaccinal contre la COVID-19 et l'influenza saisonnière (2022-2023) ayant servi au calcul des durées de suivi et de l'incidence ont été extraites du *Système d'information pour la protection en maladies infectieuses, volet immunisation* (Registre de vaccination)⁶ et appariées par l'Infocentre le 17 janvier 2023 (Vaccination contre la COVID-19) et le 26 janvier 2023 (Vaccination antigrippale).

Analyses

La durée de la période d'observation suivant l'administration d'une dose de vaccin de 42 jours a été divisée en deux intervalles. La période considérée à risque d'AVC ischémiques comprend les 21 jours suivant la vaccination (jour 1 au jour 21) et est suivie d'une période de comparaison, ou période témoin, de 21 jours (jour 22 au jour 42).

Pour chaque intervalle, l'incidence d'AVC ischémiques est calculée en divisant le nombre de cas (consultation ou hospitalisation) par le nombre de personnes-jours de suivi cumulés par l'ensemble des personnes vaccinées entre le 15 octobre 2022 et le 15 janvier 2023. La durée de suivi a été censurée au terme des 42 jours d'observation, ou le jour précédant l'administration d'une dose subséquente de vaccin contre la COVID-19, ou à la fin de la période à l'étude (15 janvier 2023).

Les taux d'incidence, les intervalles de confiance à 95 % (IC₉₅) et les rapports de taux (comparant la période à risque à la période témoin) ont été calculés suivant la loi de Poisson, puis stratifiés par type de vaccin administré, rang de dose, sexe et groupe d'âge. Pour chacun des vaccins à ARNm, les rapports de taux d'incidence ont été estimés séparément parmi les personnes ayant reçu (a) un vaccin bivalent administré seul, (b) un vaccin bivalent administré simultanément avec un vaccin antigrippal standard et (c) un vaccin bivalent administré simultanément avec un vaccin antigrippal à haute dose.

Résultats

Caractéristiques des personnes vaccinées

Entre le 15 octobre 2022 et le 15 janvier 2023, 373 134 personnes âgées de 65 ans et plus ont reçu un vaccin à ARNm bivalent contre la COVID-19 seul (36 %) ou simultanément avec un vaccin antigrippal (64 %) et 311 501 personnes avaient reçu un vaccin antigrippal administré seul (tableau 1).

Dans l'ensemble, le vaccin bivalent Comirnaty^{MD} a été plus souvent administré que le Spikevax^{MD} (62 % c. 38 %, respectivement). La proportion de personnes ayant reçu le Spikevax^{MD} est légèrement plus élevée parmi les personnes de 85 ans et plus que chez les plus jeunes (48 % c. 37 %) et chez celles ayant reçu un vaccin antigrippal à haute dose plutôt que standard (46 % c. 39 %). Les personnes ayant reçu uniquement le vaccin contre la COVID-19 étaient moins souvent âgées de 85 ans ou plus (6 %) que celles ayant reçu uniquement le vaccin antigrippal (19 %) ou ayant reçu les deux vaccins simultanément (10 %).

Parmi les personnes ayant reçu uniquement le vaccin antigrippal, 92 % avaient reçu un vaccin quadrivalent standard (67 % Fluzone^{MD} et 39 % FluLaval Tetra^{MD}). Les vaccins antigrippaux à haute dose représentaient 8 % des doses administrées, mais cette proportion est plus faible lorsque le vaccin antigrippal est administré simultanément à un vaccin bivalent contre la COVID-19 (2 %). Le nombre de personnes ayant reçu un vaccin antigrippal à haute dose simultanément à l'administration d'un vaccin contre la COVID-19 est faible (N = 4 930) et relativement comparable pour le Comirnaty^{MD} (N = 2 659) et le Spikevax^{MD} (N = 2 264).

Tableau 2 Nombre de doses de rappel supplémentaires (≥ 4^e dose) d'un vaccin à ARNm bivalent contre la COVID-19 ou l'influenza administrées parmi les personnes de 65 ans et plus entre le 15 octobre 2022 et le 15 janvier 2023, selon le(s) vaccin(s) administré(s)

	ARNm administré seul		ARNm + antigrippal (standard)		ARNm + antigrippal (haute dose)		Antigrippal administré seul	
	Comirnaty ^{MD}	Spikevax ^{MD}	Comirnaty ^{MD}	Spikevax ^{MD}	Comirnaty ^{MD}	Spikevax ^{MD}	Standard	Haute dose
	N = 135 046		N = 233 165		N = 4 923		N = 311 501	
Hommes	40 642 (64 %)	23 087 (36 %)	71 416 (62 %)	43 922 (38 %)	1 023 (56 %)	801 (44 %)	124 374 (94 %)	8 258 (6 %)
65-74 ans	27 812 (68 %)	15 794 (68 %)	44 069 (62 %)	25 451 (58 %)	398 (39 %)	216 (27 %)	60 998 (49 %)	1 662 (20 %)
75-85 ans	11 030 (27 %)	6 047 (26 %)	22 624 (32 %)	14 170 (32 %)	354 (35 %)	306 (38 %)	46 901 (38 %)	3 249 (39 %)
≥ 85 ans	1 800 (4 %)	1 246 (5 %)	4 723 (7 %)	4 301 (10 %)	271 (27 %)	279 (35 %)	16 475 (13 %)	3 347 (41 %)
Femmes	46 008 (65 %)	25 309 (35 %)	71 089 (60 %)	46 738 (40 %)	1 636 (53 %)	1 463 (47 %)	161 476 (90 %)	17 393 (10 %)
65-74 ans	29 874 (65 %)	15 816 (62 %)	42 700 (60 %)	24 712 (53 %)	404 (25 %)	255 (17 %)	75 085 (47 %)	2 034 (12 %)
75-85 ans	12 921 (28 %)	7 113 (28 %)	22 152 (31 %)	15 569 (33 %)	581 (36 %)	491 (34 %)	57 856 (36 %)	5 771 (33 %)
≥ 85 ans	3 213 (7 %)	2 380 (9 %)	6 237 (9 %)	6 457 (14 %)	651 (40 %)	717 (49 %)	28 535 (18 %)	9 588 (55 %)
Total	86 650 (64 %)	48 396 (36 %)	142 505 (61 %)	90 660 (39 %)	2 659 (54 %)	2 264 (46 %)	285 850 (92 %)	25 651 (8 %)
65-74 ans	57 686 (67 %)	31 610 (65 %)	86 769 (61 %)	50 169 (55 %)	802 (30 %)	471 (21 %)	136 083 (48 %)	3 696 (14 %)
75-85 ans	23 951 (28 %)	13 160 (27 %)	44 776 (31 %)	29 739 (33 %)	935 (35 %)	797 (35 %)	104 757 (37 %)	9 020 (35 %)
≥ 85 ans	5 013 (6 %)	3 626 (7 %)	10 960 (8 %)	10 758 (12 %)	922 (35 %)	996 (44 %)	45 010 (16 %)	12 935 (50 %)

Caractéristiques des cas d'AVC ischémiques

Parmi les personnes de 65 ans et plus ayant reçu une dose de rappel supplémentaire (≥ 4^e dose) avec un vaccin à ARNm bivalent entre le 15 octobre 2022 et le 15 janvier 2023, 664 consultations à l'urgence (93 %) ou 48 hospitalisations (7 %) pour AVC ischémiques sont survenues durant la période d'observation de six semaines (42 jours) suivant l'administration d'un vaccin contre la COVID-19 ou contre la grippe. De ce nombre, 104 sont survenues suivant l'administration du vaccin bivalent seul, 461 suivant l'administration d'un vaccin antigrippal seul et 147 suivant l'administration simultanée des deux vaccins (tableau 3).

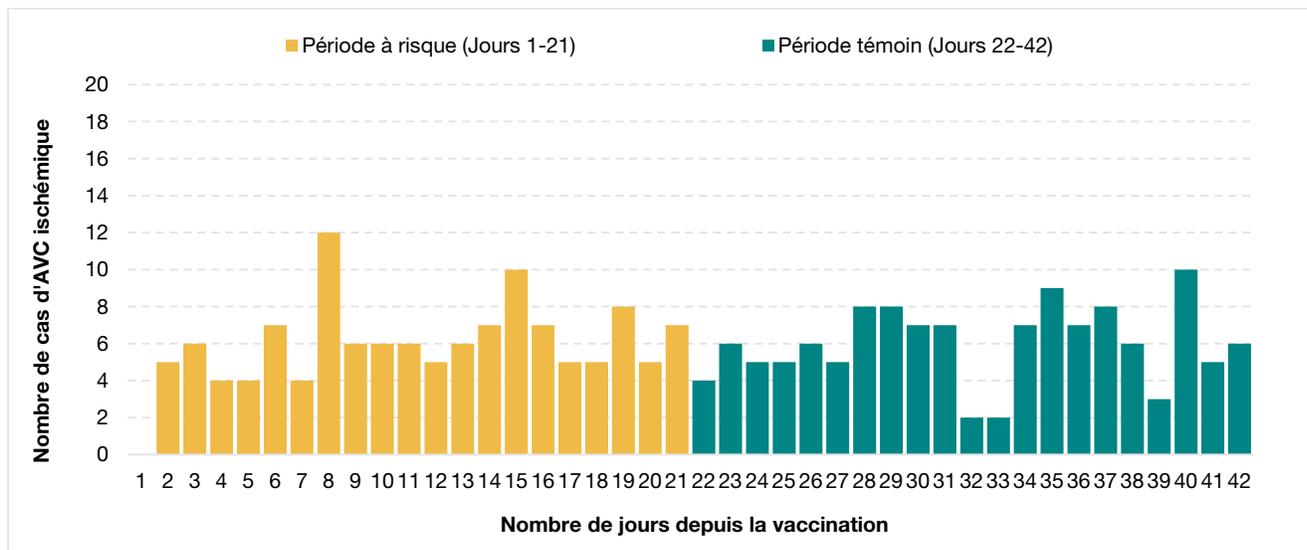
Parmi ceux-ci, 354 (50 %) consultations ou admissions ont eu lieu dans les 21 jours suivant la vaccination (période à risque) et 358 (50 %) durant la période témoin (jours 22 à 42).

Parmi les personnes ayant reçu un vaccin contre la COVID-19 (N = 221), on ne note pas d'évidence d'agrégation temporelle des consultations ou admissions pour AVC ischémiques durant la période d'observation (figure 1)

Tableau 3 Nombre de consultations ou admissions pour AVC ischémiques dans les 42 jours suivant l'administration d'une dose de rappel supplémentaire (≥ 4^e dose) d'un vaccin à ARNm bivalent contre la COVID-19 ou d'un vaccin antigrippal, selon le(s) vaccin(s) administré(s)

	Total	ARNm administré seul		ARNm + antigrippal		Antigrippal administré seul	
	Comirnaty ^{MD}	Comirnaty ^{MD}	Spikevax ^{MD}	Comirnaty ^{MD}	Spikevax ^{MD}	Standard	Haute dose
	N = 712	N = 70	N = 34	N = 80	N = 37	N = 390	N = 71
Sexe							
Masculin	352 (49 %)	41 (59 %)	16 (47 %)	44 (55 %)	30 (45 %)	195 (50 %)	26 (37 %)
Féminin	360 (51 %)	29 (41 %)	18 (53 %)	36 (45 %)	37 (55 %)	195 (50 %)	45 (63 %)
Groupe d'âge							
65-74 ans	177 (25 %)	28 (40 %)	7 (21 %)	24 (30 %)	18 (27 %)	95 (24 %)	5 (7 %)
75-85 ans	287 (40 %)	26 (37 %)	17 (50 %)	34 (43 %)	20 (30 %)	164 (42 %)	26 (37 %)
≥ 85 ans	248 (35 %)	16 (23 %)	10 (29 %)	22 (28 %)	29 (43 %)	131 (34 %)	40 (56 %)
Délai d'apparition							
Période à risque (J1-21)	354 (50 %)	38 (54 %)	14 (41 %)	38 (48 %)	35 (52 %)	30 (42 %)	199 (51 %)
Période témoin (J22-42)	358 (50 %)	32 (46 %)	20 (59 %)	42 (53 %)	32 (48 %)	41 (58 %)	191 (49 %)

Figure 1 Distribution temporelle du nombre de cas et du taux d'AVC ischémiques suivant l'administration d'une dose de rappel supplémentaire (≥ 4^e dose) avec un vaccin à ARNm bivalent seul ou simultanément avec un vaccin antigrippal, selon le nombre de jours écoulés depuis la vaccination



Administration du vaccin bivalent contre la COVID-19

Globalement, le taux d'AVC ischémiques dans les 21 jours suivant l'administration d'une dose de rappel supplémentaire (\geq dose 4) d'un vaccin à ARNm bivalent administré seul est de 1,91 [1,44-2,49] par 100 000 personnes-jours. Ce taux s'élève à 2,19 [1,56-2,98] avec l'utilisation du vaccin Comirnaty^{MD} et à 1,42 [0,80-2,33] par 100 000 personnes-jours avec le Spikevax^{MD}. On ne note aucune différence statistiquement significative de taux entre les deux vaccins.

L'administration seule d'un vaccin à ARNm bivalent en dose de rappel supplémentaire ne semble pas associée à une augmentation significative de la fréquence des consultations ou admissions pour AVC ischémiques dans les 21 jours suivant la vaccination (RT : 0,94 [0,64-1,38]), tant pour le vaccin Comirnaty^{MD} (RT : 0,85 [0,54-1,37]) que pour le vaccin Spikevax^{MD} (RT : 0,64 [0,32-1,27]) (figure 2). On ne note pas de variations significatives du risque en fonction de l'âge, peu importe le vaccin administré.

Administration simultanée du vaccin bivalent contre la COVID-19 et l'influenza

Parmi les personnes ayant reçu simultanément un vaccin à ARNm bivalent et un vaccin antigrippal, le taux d'AVC ischémiques dans les 21 jours suivant la vaccination s'élève à 1,89 [1,49-2,38] par 100 000 pour les personnes ayant reçu un vaccin à dose standard et à 4,87 [1,78-10,79] pour les personnes ayant reçu un vaccin à haute dose.

On ne note aucune différence statistiquement significative de taux entre les deux vaccins, qu'ils aient été administrés avec un vaccin antigrippal standard ou avec un vaccin antigrippal à haute dose (figures 2 et 3). Parmi les personnes ayant reçu simultanément un vaccin antigrippal standard, le taux d'AVC ischémiques dans les 21 jours suivant la vaccination s'estime à 1,18 [0,84-1,62] avec le vaccin Comirnaty et à 1,75 [1,22-2,42] avec le vaccin Spikevax^{MD}. Parmi les personnes ayant reçu simultanément un vaccin antigrippal à haute dose, le taux d'AVC ischémiques dans les 21 jours suivant la vaccination s'estime à 5,39 [1,37-14,67] avec le vaccin Comirnaty^{MD} et à 4,25 [0,71-14,03] avec le vaccin Spikevax^{MD}.

L'administration simultanée d'un vaccin antigrippal standard et d'un vaccin à ARNm bivalent n'est pas associée à une augmentation significative des consultations ou admissions pour AVC ischémiques dans les 21 jours suivant la vaccination. On n'observe aucune augmentation du risque pour l'administration simultanée d'un vaccin antigrippal standard à celle du Comirnaty^{MD} (RT : 0,79 [0,51-1,24]), ni à celle du Spikevax^{MD} (RT : 1,02 [0,63-1,67]).

Aucune augmentation significative du risque d'AVC ischémiques n'est observée avec l'administration simultanée d'un vaccin à ARNm et d'un vaccin antigrippal à haute dose (RT : 4,84 [0,57-41,4]). Les taux d'AVC ischémique dans les 21 jours suivant la vaccination tendent toutefois à être plus élevés que ceux de la période témoin, tant pour les personnes ayant reçu un vaccin antigrippal haute dose simultanément avec le Comirnaty^{MD} bivalent (5,39 c. 0,00 par 100 000) ou avec le Spikevax^{MD} bivalent (4,25 c. 2,19 par 100 000). Le nombre de personnes ayant reçu un vaccin antigrippal à haute dose et un vaccin bivalent contre la COVID-19 est toutefois trop faible estimer de façon précise le risque associé à l'administration simultanée des vaccins bivalents contre la COVID-19 et les vaccins antigrippaux à haute dose, comme en témoignent les larges intervalles de confiance autour du rapport de taux.

Figure 2 Taux et rapport de taux d'AVCi parmi les personnes de 65 ans ayant reçu un Comirnaty^{MD} bivalent contre la COVID-19 en dose de rappel supplémentaire (≥ 4^e dose), avec ou sans vaccin antigrippal (2022-2023)

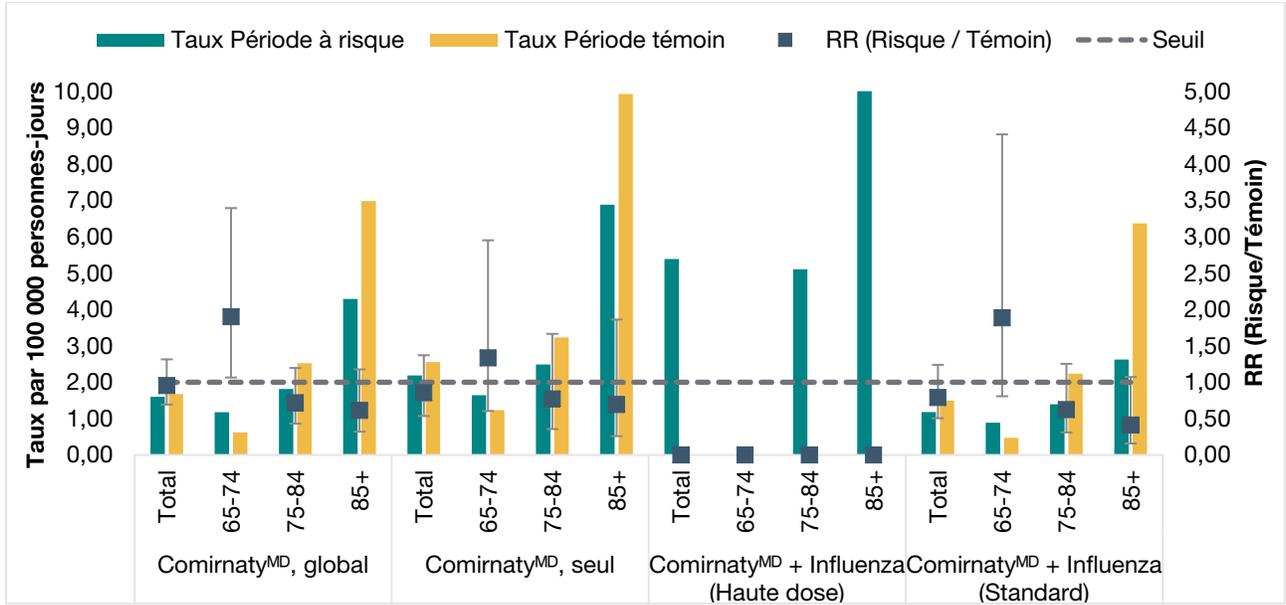
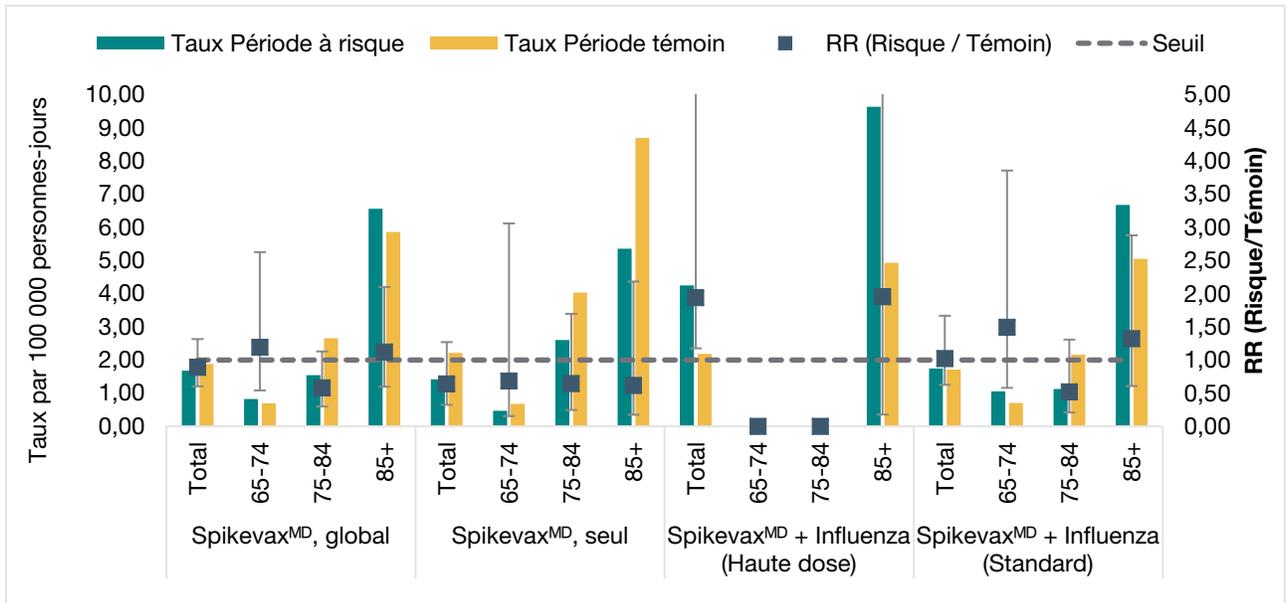


Figure 3 Taux et rapport de taux d'AVCi parmi les personnes de 65 ans ayant reçu un Spikevax^{MC} bivalent contre la COVID-19 en dose de rappel supplémentaire (≥ 4^e dose), avec et sans vaccin antigrippal (2022-2023)

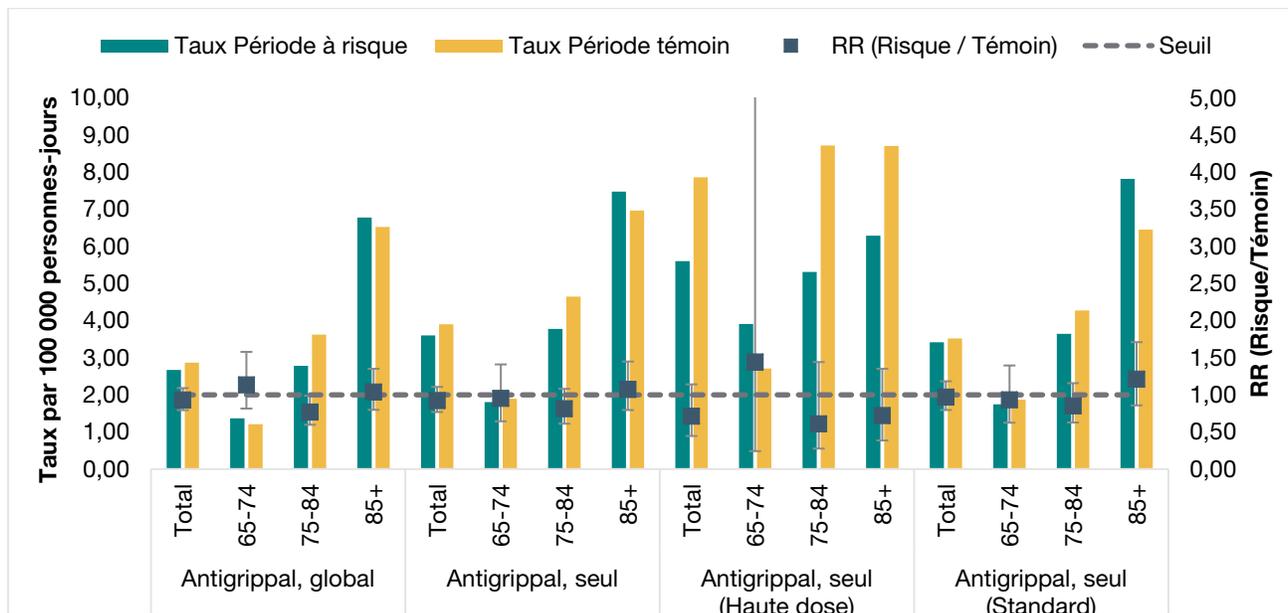


Administration du vaccin contre l'influenza saisonnière

Le taux d'AVC ischémiques dans les 21 jours suivant l'administration seule d'un vaccin à dose standard (3,41 [2,97-3,92]) n'est pas statistiquement plus bas que celui du vaccin à haute dose (5,61 [3,85-7,90]). Toutefois, ces taux sont plus élevés que ceux observés pour les vaccins bivalents contre la COVID-19 administrés seuls (1,91 [1,44-2,49]).

Néanmoins, l'administration seule d'un vaccin antigrippal n'est pas associée à une augmentation du risque d'AVC ischémiques dans les 21 jours suivant la vaccination (RT : 0,92 [0,77-1,11]). On n'observe pas d'augmentation du risque ni après l'administration des vaccins influenza à dose standards (RT : 0,97 [0,80-1,18]), ni après l'administration d'un vaccin à haute dose (RT : 0,71 [0,45-1,14]).

Figure 4 Taux et rapport de taux d'AVCi parmi les personnes de 65 ans et plus ayant reçu un vaccin antigrippal avec ou sans vaccin bivalent contre la COVID-19

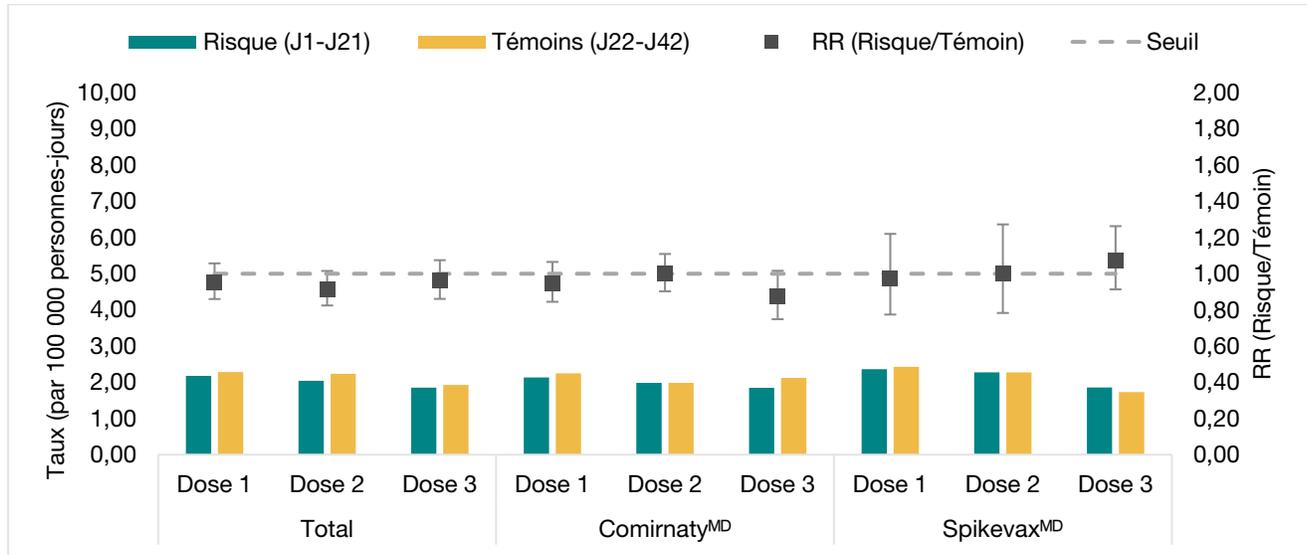


Administration des vaccins monovalents contre la COVID-19

Entre le 20 décembre 2020 et le 16 janvier 2023, on dénombre 4 111 consultations à l'urgence ou hospitalisation pour AVC ischémiques dans les six semaines (42 jours) suivant l'administration d'un vaccin à ARNm monovalent. Parmi ceux-ci, 71 % sont survenus après l'administration du vaccin monovalent Comirnaty^{MD} et 29 % après l'administration du Spikevax^{MD}. Les cas se répartissent relativement également entre la première dose (35 %), la deuxième (35 %) ou la troisième (30 %). Environ la moitié des cas sont survenus dans la période à risque de 21 jours suivant la vaccination (49 %).

L'administration des trois premières doses de vaccins à ARNm monovalents ne démontre pas d'augmentation du risque d'AVC dans les 21 jours suivant la vaccination, tant pour le vaccin Comirnaty^{MD} que pour le Spikevax^{MD} (figure 5).

Figure 5 Taux et rapport de taux d'AVCi parmi les personnes de 65 ans et plus ayant reçu un vaccin à ARNm monovalent pour la vaccination de base contre la COVID-19, par vaccin et rang de dose



Discussion

À la suite de l'homologation des vaccins bivalents à ARNm contre la COVID-19, un signal de sécurité provisoire a été émis par les CDC américains après qu'ils aient identifié un potentiel risque accru d'AVC ischémiques chez les personnes de 65 ans et plus ayant reçu ces vaccins. Les données préliminaires américaines des CDC américains suggéraient une augmentation du risque marquée parmi les personnes ayant reçu le vaccin bivalent Comirnaty^{MD} simultanément avec un vaccin antigrippal à haute dose ou adjuvanté, mais celles de la FDA n'observaient pas ce phénomène¹.

L'investigation de ce signal réalisée à partir des données clinico-administratives québécoises ne démontre pas d'évidence d'augmentation du risque d'AVC ischémiques parmi les personnes ayant reçu un vaccin bivalent contre la COVID-19 entre le 15 octobre 2022 et le 16 janvier 2023. On ne note aucune augmentation du risque associée à l'administration d'un vaccin bivalent, d'un vaccin antigrippal ou à l'administration simultanée des deux vaccins. Les données sur l'administration des vaccins à ARNm monovalents pour la vaccination de base contre la COVID-19 ($\leq 3^{\text{e}}$ dose) n'a pas non plus démontré d'évidence d'augmentation du risque d'AVC ischémiques dans ce groupe d'âge.

Au niveau international, les données sur le risque d'AVC ischémiques à la suite de l'administration des vaccins à ARNm contre la COVID-19 sont relativement limitées. Whiteley et coll. ont estimé l'incidence et les rapports de taux d'incidence d'AVC ischémiques dans les 28 jours suivant l'administration d'une première dose de vaccin à ARNm à partir de banques de données clinico-administratives anglaises⁷. Comparativement à l'incidence observée avant l'administration du vaccin Comirnaty^{MD} monovalent (BNT-162b2), les personnes de 70 ans et plus n'avaient pas un risque plus élevé d'AVC ischémiques dans les 28 jours suivant la vaccination (RT : 0,71 [0,68-0,75]), ni au-delà de 28 jours (RT : 0,69 [0,66-0,73]). Bien que leurs analyses aient utilisé une période pré-vaccination comme période témoin, l'absence de différence significative entre les rapports de taux estimés dans les 28 premiers jours et les jours suivants suggèrent qu'il n'y aurait pas de différence significative entre les deux périodes post-vaccinales. Les données américaines portant sur

l'administration des deux premières doses de vaccin, réalisées par le Vaccine Safety Datalink, arrivent à des résultats similaires⁸. Le risque d'AVC ischémiques dans les 21 jours suivant l'administration d'un vaccin à ARNm monovalent n'était pas significativement plus élevé que celui observé durant les jours 22 à 42 (RT : 0,97 [0,87-1,08]) et n'était pas significativement plus élevé que celui observé parmi un groupe témoin apparié (RT : 0,91 [0,84-0,99]).

Notre analyse comporte certaines limites. Premièrement, l'introduction récente des vaccins bivalents au Québec et la faible utilisation des vaccins antigrippaux à haute dose limitent la puissance statistique de l'étude. Le faible nombre de doses administrées, en particulier pour évaluer l'administration simultanée avec un vaccin antigrippal à haute dose, ne nous permet pas d'évaluer adéquatement le risque lié à l'administration simultanée des deux vaccins. De plus, les cas d'AVC ischémiques ont été identifiés à partir des banques de données clinico-administratives dans lesquels les diagnostics cliniques n'ont pas été validés au dossier médical. L'identification des hospitalisations récentes (< 4 mois) pour AVC ischémiques pourrait être biaisée par un délai de saisie du code diagnostic dans les banques de données clinico-administratives, mais le recours aux données d'urgence permet de diminuer l'impact de ce biais. Les codes diagnostiques disponibles dans les données de consultations à l'urgence sont toutefois moins spécifiques que ceux provenant des données d'hospitalisations, ce qui pourrait biaiser nos résultats.

Conclusion

Le signal de sécurité préliminaire émis par les CDC américains concernant un risque accru d'AVC ischémiques chez les personnes de 65 ans et plus à la suite de l'administration du vaccin bivalent n'a pas été observé par leurs homologues de la FDA et n'a pas été observé non plus au Québec. Bien que les preuves scientifiques d'une telle association soient limitées, la majorité des études épidémiologiques tendent aussi à rejeter l'existence d'un risque accru d'AVC à la suite de l'administration des vaccins à ARNm contre la COVID-19.

Références

1. Centers for Disease Control and Prevention. CDC & FDA Identify Preliminary COVID-19 Vaccine Safety Signal for Persons Aged 65 Years and Older. Published January 13, 2023. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/bivalent-boosters.html>
2. Klein N. Preliminary Analyses of Ischemic Stroke after Pfizer Bivalent Booster Dose. Presented at: 178th Meeting of the Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee; January 26, 2023; Food and Drug Administration (FDA), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). <https://www.fda.gov/media/164811/download>
3. Forshee, Robert. Update on Original COVID-19 Vaccine and COVID-19 Vaccine, Bivalent Effectiveness and Safety. Presented at: 178th Meeting of the Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee; January 26, 2023; Food and Drug Administration (FDA), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). <https://www.fda.gov/media/164815/download>
4. Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS). Système d'information et de gestion des urgences (SIGDU). Ressources de l'information, des technologies et des installations. Published June 23, 2022. <https://msss.gouv.qc.ca/professionnels/soins-et-services/guide-urgences-ressources-information-technologies-et-installations/>
5. Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS). MED-ÉCHO. Sources de données et métadonnées. Published July 26, 2016. <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/documentation-sources-de-donnees-et-indicateurs/sources-de-donnees-et-metadonnees/med-echo/>
6. Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Système d'information pour la protection en maladies infectieuses (SI-PMI). <https://www.inspq.qc.ca/systeme-d-information-pour-la-protection-en-maladies-infectieuses>
7. Whiteley WN, Ip S, Cooper J, *et al.* Association of COVID-19 vaccines ChAdOx1 and BNT162b2 with major venous, arterial, or thrombocytopenic events: A population-based cohort study of 46 million adults in England. *PLoS Medicine*. 2022;19(2):e1003926. doi:10.1371/journal.pmed.1003926
8. Klein NP, Lewis N, Goddard K, *et al.* Surveillance for Adverse Events After COVID-19 mRNA Vaccination. *Jama*. Published online 2021. doi:10.1001/jama.2021.15072

Accidents vasculaires cérébraux suivant l'administration d'un vaccin contre la COVID-19

RÉDACTEURS

Isabelle Rouleau
Gaston De Serres
Direction des risques biologiques

AVEC LA COLLABORATION ET LA RÉVISION DU GROUPE CENTRAL ESPRI :

Frédérique Armellin-Ducharme, conseillère en vigie sanitaire
Direction générale adjointe de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

Madeleine Duclos, médecin-conseil
Direction de santé publique, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Centre

Martine Fortier, infirmière-conseil en protection
Direction générale adjointe de la protection de la santé publique, Ministère de la Santé et des Services sociaux

Jean-Luc Grenier, médecin-conseil
Direction de santé publique, Centre intégré de santé et de services sociaux des Laurentides

Philip Joliot, conseiller en soins infirmiers
Direction de la santé publique, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

Marilou Kiely, conseillère scientifique spécialisée
Unité Immunisation et infections nosocomiales, Direction des risques biologiques
Institut national de santé publique du Québec

Monique Landry, médecin-conseil
Direction de santé publique, Centre intégré de santé et de services sociaux des Laurentides

Renee Roussel, médecin-conseil
Direction de la santé publique, Centre intégré de santé et de services sociaux du Bas-Saint-Laurent

Eveline Toth, directrice de la vigie sanitaire
Direction générale adjointe de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

MISE EN PAGE

Marie-France Richard
Direction des risques biologiques

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.

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

© Gouvernement du Québec (2023)

N° de publication : 3399

**Institut national
de santé publique**

Québec 