

Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 VACCINE MODERNA

AMM européenne conditionnelle délivrée le 06 janvier 2021

Rapport n°11 : période du 16 au 29 avril 2021

CRPV de Lille, CRPV de Besançon



&



Contexte

Une enquête de pharmacovigilance a pour objectif une analyse médicale et pharmacologique des effets indésirables médicamenteux (EI) déclarés par les professionnels de santé ou les patients avec un médicament ou une classe de médicaments survenant en dehors des essais cliniques. Ces déclarations sont analysées puis enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance. Cette analyse prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques. Cette enquête a pour objectif d'identifier des effets indésirables inattendus (en terme de nouveauté ou de gravité) afin d'émettre des signaux en vue de prendre des mesures de réduction du risque pertinentes, ce qui explique sa périodicité rapprochée.

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de BESANCON et le CRPV de LILLE assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin COVID-19 Vaccine Moderna.

En complément, s'il est observé un nombre conséquent de cas d'Effets / événements Indésirables d'intérêt particulier (EIIP) nécessitant une discussion approfondie, le(s)expert(s) CRPV nommé(s) sur l'analyse de cet(s) EIIP pourra faire un rapport d'expertise spécifique pouvant être annexé au rapport, sur demande directe du CRPV rapporteur de l'enquête en concertation avec l'ANSM.

Les résultats de cette évaluation et de ce suivi sont présentés et discutés collégialement de façon hebdomadaire au sein d'un comité spécifique de l'ANSM avec les CRPV, afin d'identifier des signaux potentiels, d'envisager les mesures à prendre et d'alerter, le cas échéant, l'EMA, les professionnels de santé et les patients.

I- Périmètre et vaccin concerné

[Voir rapport précédent](#)

II- Organisation et calendrier

[Voir rapport précédent](#)

Modification apportée

A l'issue du 9^{ème} rapport mis en ligne le 09/04/2021 par l'ANSM, la stabilité des résultats au cours des dernières semaines a conduit à décider, après trois mois de rendu hebdomadaire, d'espacer la publication des rapports détaillés de pharmacovigilance ; Ces derniers seront maintenant publiés de façon bimensuelle. La surveillance de pharmacovigilance rapprochée de la sécurité des vaccins demeurant continue, une fiche de synthèse mettant à jour les données analysées au cours de chaque semaine continuera d'être publiée sur un rythme hebdomadaire.

La période couverte par le 10^{ème} rapport s'arrêtant au 15^{er} avril 2021, ce 11^{ème} rapport comprend l'analyse des données de pharmacovigilance pour la période supplémentaire comprise entre le 16 et le 29 avril 2021. Comme pour les rapports précédents, en dehors de la mise à jour des données, seules les informations marquantes identifiées lors de l'analyse réalisée pour cette nouvelle période sont détaillées, ainsi que les nouvelles conclusions que ces faits ont pu apporter. Par ailleurs et pour permettre une présentation plus synthétique dans un contexte de stabilité des résultats, les descriptions générales sont dorénavant présentées pour l'ensemble des données analysées depuis le

début du suivi, sans description individualisée des données analysées sur la période supplémentaire couverte par le dernier rapport.

III- Méthodes

[Voir rapport précédent](#)

Rappel des situations de décès expertisées :

1/ Cas déclarés d'emblée comme décès:

- Mort soudaine ou inexpliquée dans les jours suivant la vaccination (délai à fixer) chez une personne qui n'a présenté aucune manifestation nouvelle entre le vaccin et le décès (les effets réactogènes ne sont pas pris en compte ici)
- Décès par un arrêt cardiorespiratoire d'emblée mais associé ou précédé par des manifestations (par ex: douleur thoracique puis ACR sur EP massive, manifestations anaphylactiques,...)
- Décès en lien avec l'évolution d'une pathologie présente avant la vaccination

2/ Cas pour lesquels le décès est l'évolution de l'EI :

Décès après un ou plusieurs jours d'évolution d'une symptomatologie aiguë apparue après la vaccination et possiblement attribuable au vaccin

IV- Résultats

1/Données générales sur les cas issus de la BNPV

Evolution du nombre de doses injectées depuis le début de la vaccination

Depuis le début de la vaccination au 29/04/2021				
Moderna		D1	D2	Total
		1 180 814	589 180	1 769 994
Sexe	Femme	678 373	337 310	1 015 683
	Homme	499 625	251 005	750 630
	NR	2 816	865	3 681

Moderna		D1	D2	Total
		1 180 814	589 180	1 769 994
Tranche d'âge	16-49	196 829	63 893	260 722
	50-64	251 832	73 750	325 582
	65-74	343 372	148 024	491 396
	75-84	267 912	209 961	477 873
	85 et +	120 869	93 552	214 421

Evolution du nombre de cas

Sur la 11 ème période (de deux semaines du 16/04/2021 au 29/04/2021), on dénombre :

- ❖ 548 cas initiaux saisis par les CRPV, dont 137 à la deuxième injection (25%) et 53 avec une donnée inconnue. Parmi ces cas initiaux, 24 sont avec un antécédent covid-19
- ❖ 24 mises à jour de cas et 1 cas doublon

portant à un total cumulé de 1567 cas initiaux depuis le 22/01/2021, dont 325 cas en D2 (tableaux 1 et 2).

	Cumulatif	Période 16/04/2021 au 29/04/2021
Nombre de cas total	1657	572
Nombre de mise à jour	90	24
Nombre de cas initiaux	1567	548

Tableau 1. Nombre de cas reçus sur la période du rapport et en cumulé depuis le 22/01/2021

	Cumulatif
Nombre de cas dans la BNPV	1567
<i>cas déclarés par les PS</i>	991 (63,2%)
<i>cas déclarés par les patients/usagers</i>	576 (36,8%)
Nombre de cas non graves (n,%)	1200 (76.6%)
<i>Répartition Patients pour les cas non graves (n, %)</i>	
Masculin	254 (21.2%)
Féminin	946 (78.8%)
16-49	255 (21.2%)
50-64	196 (16.3%)
65-74	183 (15.3%)
75 – 84	427 (35.6%)
≥ 85	126 (10.5%)
Non renseigné	13 (1.1%)
Nombre de cas graves (n, %)	367 (23.4%)
Hospitalisation	104 (28.3%)
Mise en jeu du pronostic vital	19 (5.2%)
Invalidité ou incapacité	11 (3%)
Décès	21 (5.7%)
Médicalement significatif	212 (57.8%)
<i>Répartition Patients pour les cas graves (n, %)</i>	
Masculin	129 (35,1%)
Féminin	238 (64,9%)
16-49	97 (26.5%)
50-64	66 (18%)
65-74	56 (15.2%)
75 – 84	103 (28%)
≥ 85	40 (10,9%)
NR	5 (0.5%)

Tableau 2 : présentation synthétique de la répartition des cas en cumulé

Analyse globale des effets indésirables rapportés dans les cas enregistrés dans la BNPV, en cumulé

Période	Nb d'EI	Nb d'EI graves
Cumulé	3249	815
Période 16/04/2021 au 29/04/2021	1085	272

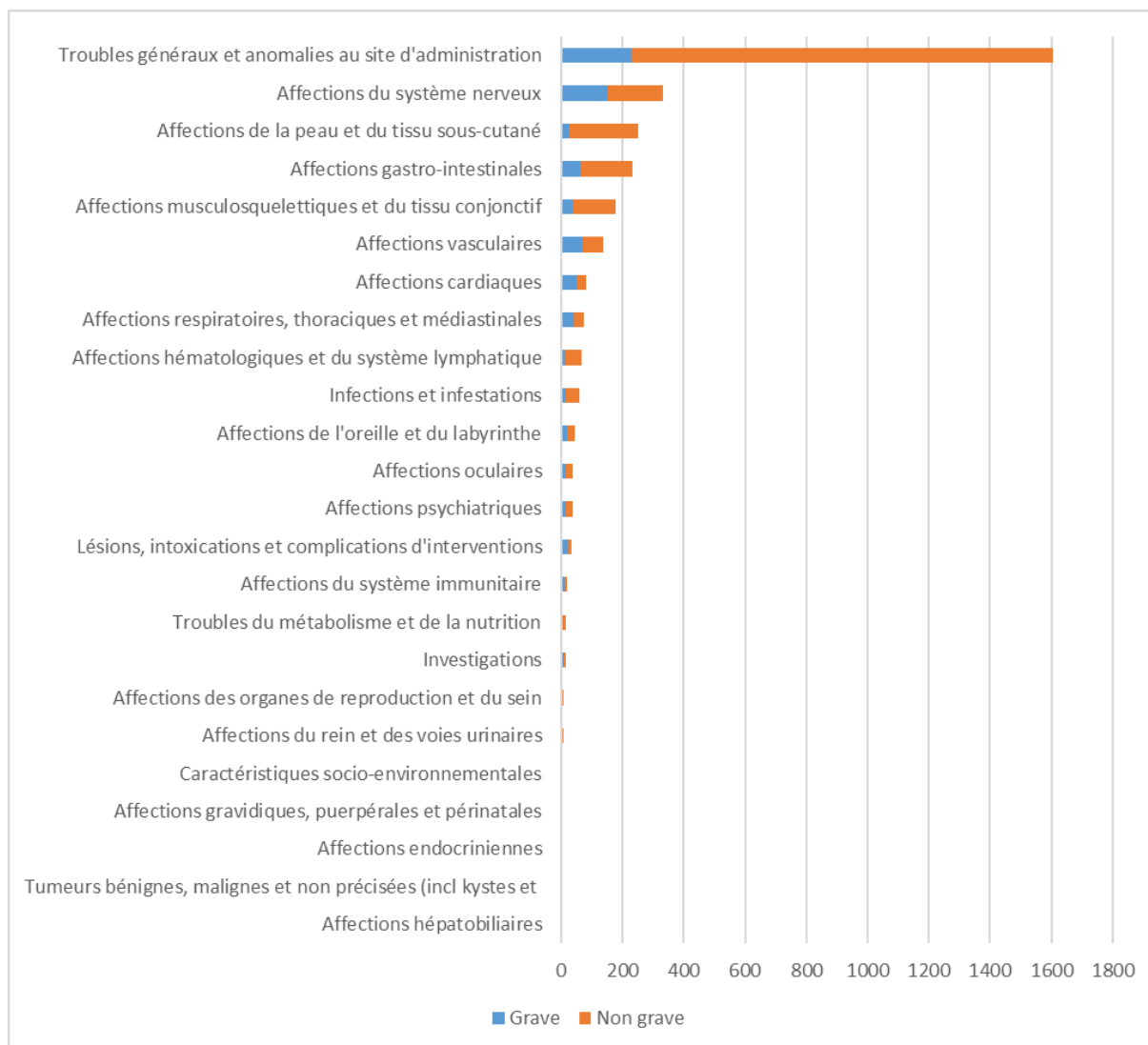


Figure 1 : Répartition des EI graves et non graves par organe (SOC), en cumulé.

Effet indésirable en SOC	Nombre d'EI cumulé
Non grave	2434
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	1376
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	225
Affections du système nerveux	182
Affections gastro-intestinales	168
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	140
Affections vasculaires	64
Affections hématologiques et du système lymphatique	55

Infections et infestations	43
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	34
Affections cardiaques	27
Affections de l'oreille et du labyrinthe	26
Affections psychiatriques	24
Affections oculaires	22
Lésions, intoxications et complications d'interventions	13
Troubles du métabolisme et de la nutrition	12
Investigations	9
Affections des organes de reproduction et du sein	6
Affections du système immunitaire	5
Affections du rein et des voies urinaires	2
Affections endocriniennes	1
Grave	815
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	230
Affections du système nerveux	150
Affections vasculaires	72
Affections gastro-intestinales	64
Affections cardiaques	53
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	41
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	39
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	26
Lésions, intoxications et complications d'interventions	21
Affections de l'oreille et du labyrinthe	19
Affections oculaires	17
Infections et infestations	16
Affections psychiatriques	14
Affections hématologiques et du système lymphatique	13
Affections du système immunitaire	13
Investigations	6
Troubles du métabolisme et de la nutrition	5
Caractéristiques socio-environnementales	5
Affections du rein et des voies urinaires	4
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	2
Affections des organes de reproduction et du sein	2
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et	1
Affections endocriniennes	1
Affections hépatobiliaires	1
Total général	3249

Analyse des cas enregistrés dans la BNPV pour la période du 16/04/20221 au 29/04/2021

Les délais de survenue de ces 548 cas vont de la réaction immédiate après la vaccination à des effets indésirables survenant jusqu'à 33 jours après la vaccination (tableau 4). Plus de la moitié des cas (n=56%) survient dans les 2 jours suivant la vaccination.

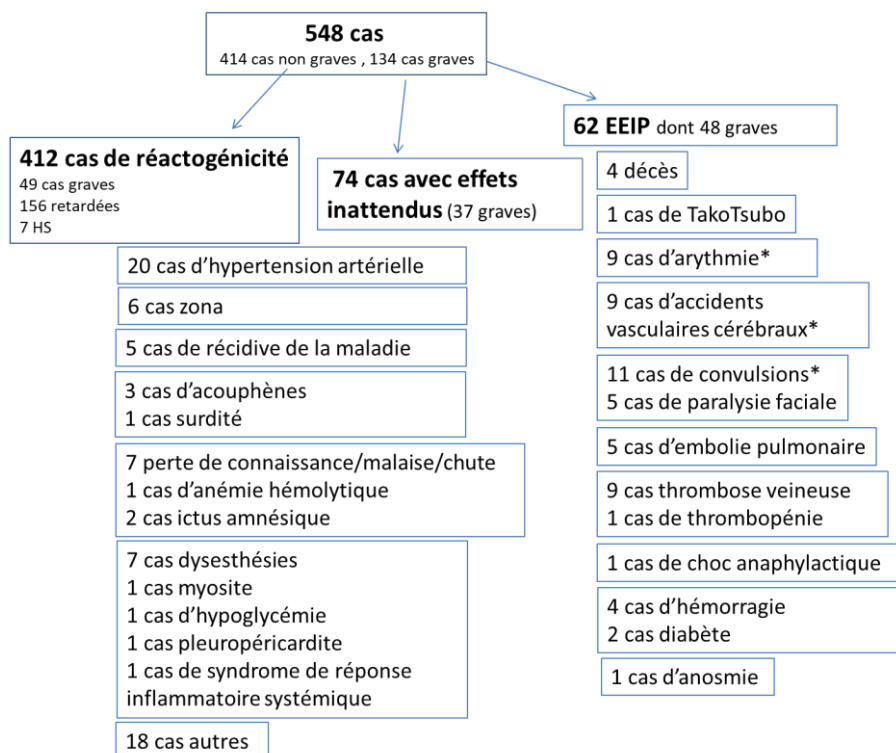
Tableau 4 : Délai de survenue effets / vaccination

délai de survenue	nb de cas
≤ 2 jours	307
de 3 à 5 jours	44
≥ 6 jours	160
inconnu	37
total	548

En termes d'évolution, 376 cas sont résolus ou en cours de résolution (68.8%) ; 140 ne sont pas résolus au moment de la déclaration au CRPV, 7 décès et 25 dont l'évolution est inconnue.

Ces 548 cas correspondent à :

- 412 cas (dont 49 graves) d'effets indésirables de type réactogénicité, attendus et bien décrits (effets locaux et systémiques) parmi lesquels on identifie 156 cas de réactions retardées (37.8% des cas de la période), 490 au cumulé sur 1142 cas de réactogénicité au cumulé), locales au site d'injection en grande majorité, dont le délai de survenue est compris entre 4 et 32 jours après la vaccination. 11 cas en D2 (13 cas inconnus); 7 cas d'hypersensibilité de grade 1 ou 2 et un choc anaphylactique (décrit dans les graves inattendus p 10).
- 74 cas avec effets inattendus (dont 37 graves : 20 médicalement significatifs, 13 hospitalisations, 1 incapacité/invalidité, 3 mises en jeu du pronostic vital)
- 62 EEIP dont 48 graves



* dont un cas d'évolution fatale

Par ailleurs, nous avons reçu **12 cas marquants** dont 8 sont décrits dans les cas reçus sur la période. Pour les autres, il s'agit de :

- Un cas de décès par arrêt cardiorespiratoire brutal chez un homme (60-65 ans)   J3 de la vaccination D1 dans un contexte d'antécédents de tachycardie, hypertension (traitées) et de lésions coronaires d'athérome explorées récemment, sans répercussion cardiaque. Le rôle de la vaccination est indéterminé.
- Deux cas de gonflement des lèvres dans un contexte de r actog n cit  (syndrome grippal et asthénie, douleur au site d'injection) chez 2 femmes de 55 -60 ans, à respectivement J1 et J2 de la vaccination (D1). Pour ces deux personnes, on note l'injection d'acide hyaluronique dans les lèvres l'année précédente. Le rôle de la vaccination ne peut être écarté (cf avis PRAC).
- Un cas d'anémie hémolytique auto-immune (premiers signes à J7 de la vaccination D1, diagnostic à J21) chez une personne de 70-75 ans. L'anémie hémolytique auto-immune est atypique car non régénérative. Une atteinte hépatique de profil cytolytique est survenue sans associée d'étiologie à ce jour indéterminée à ce jour. Le rôle de la vaccination est indéterminé.

2/Analyse et expertise des effets indésirables graves (n=134 dont 43 en D2 ; annexe 1 pour le cumulé)

Critère de gravité	Nombre de cas
Décès	7
Mise en jeu du pronostic vital	5
Invalidité/incapacité	3
Hospitalisation	42
Médicalement significatif	77

Sur la période, nous avons reçu 7 cas de décès (21 cas au cumulé) :

1/ Mort soudaine ou inexpliquée

- Un décès à J1 de la vaccination en D1, dans un contexte de confusion, somnolence et anorexie (post-vaccinal ?) chez un patient de 90-95 ans, avec antécédents cardiovasculaires lourds.

- Une mort subite inexpliquée chez un patient de 70-75 ans, aux lourds antécédents cardiovasculaires, le lendemain de la vaccination (D1).

2/Décès en lien avec l'évolution d'une pathologie présente avant la vaccination

- Un décès survenu à J7 de la vaccination (D2) chez un homme de 65-70 ans, aux lourds antécédents (insuffisance rénale terminale dialysée notamment), alors qu'il avait présenté dans l'heure suivant l'injection, une hypotension artérielle avec malaise et troubles de la conscience, évolution en quelques jours vers un état de choc associant acidose respiratoire, troubles de la vigilance et insuffisance cardiaque droite congestive . Décès en état de choc par hypoperfusion globale.
- Un décès à J4 de la vaccination D1, chez une femme de 85-90 ans, compliquant une dégradation de l'état respiratoire à J3 du vaccin chez une patiente insuffisante respiratoire chronique sous oxygénothérapie avec troubles cognitifs. Contexte de fièvre et d'anorexie le lendemain de la vaccination.

3/Décès en lien avec une pathologie ayant débuté après la vaccination

- Un décès survenu à J15 de la vaccination (D2) chez une femme de 85-90 ans, alors qu'elle présentait depuis le jour de la vaccination, asthénie avec fièvre, douleurs et sensation de malaise général, justifiant quelques jours plus tard une hospitalisation avec mise en évidence d'une fibrillation atriale.
- Un décès survenu à J7 de la vaccination D1 chez une femme de 85-90 ans, hypertendue, dans un contexte d'hématome intraparenchymateux pontique. Pas de signes particuliers relevés dans les jours précédents.
- Un arrêt cardiorespiratoire d'évolution fatale chez un patient cinquantenaire, aux ATCD d'épilepsie pharmaco-résistante, à J1 de la vaccination (D2) dans un contexte de fièvre à 39,5°C, à l'origine d'une crise comitiale tonico-clonique. Survenue de l'arrêt pendant la phase de récupération, cause du décès inconnue (cas marquant du rapport 10).

Les informations sur ces cas ne conduisent pas à ce jour à identifier un signal de sécurité. Les décès continueront à faire l'objet d'un suivi spécifique dans les rapports ultérieurs.

Par ailleurs, parmi les effets graves nous relevons :

- 5 cas avec mise en jeu du pronostic vital, tous avec des effets inattendus : un cas d'HTA perte de connaissance, un cas de syndrome de Tako Tsubo (CM du rapport 10), un cas d'asthme, un cas de bloc de branche, et un cas d'AVC hémorragique.
- 3 cas avec incapacité/handicap dont un cas d'acouphène (les deux autres sont des douleurs au site d'administration du vaccin)
- 42 cas avec hospitalisation, dont 33 présentant des effets inattendus, parmi lesquels 7 cas d'AVC, 5 cas d'embolie pulmonaire, 4 cas de thrombose veineuse profonde (TVP), 2 cas d'arythmie, 2 cas d'hypertension artérielle (HTA), un cas d'anémie hémolytique (CM du rapport 10).
- 77 cas médicalement significatifs

- 38 cas avec effets inattendus (dont 5 cas de TVP, 4 cas d'arythmie, 4 cas de paralysie faciale, 3 cas d'HTA, 2 cas de convulsions, un cas d'anosmie, un cas de thrombopénie, un cas d'attaque de panique (CM), un cas d'acouphène (CM))
- 39 cas de réactogénicité.

La description des cas graves et inattendus a été réalisée dans la rubrique effets inattendus p 15.

Focus particulier sur les effets graves survenus en D2 (97 cas en cumulé (219 EI); 43 cas (80 EI) sur la période du rapport)

La proportion des cas graves déclarés reste plus importante en D2 qu'en D1 (29.9% vs 21.6%). La figure 2 représente la répartition des EI graves par SOC en fonction du numéro d'injection. Les effets graves survenus après la D2 sur la période du 16 au 29 avril confirment une majorité de cas avec effets inattendus (21/43 cas) et 16 cas d'intérêt/22 (tableau 5 en cumulé).

Figure 1 : Répartition des EI graves par SOC en fonction du numéro d'injection en cumulé au 29/04/2021

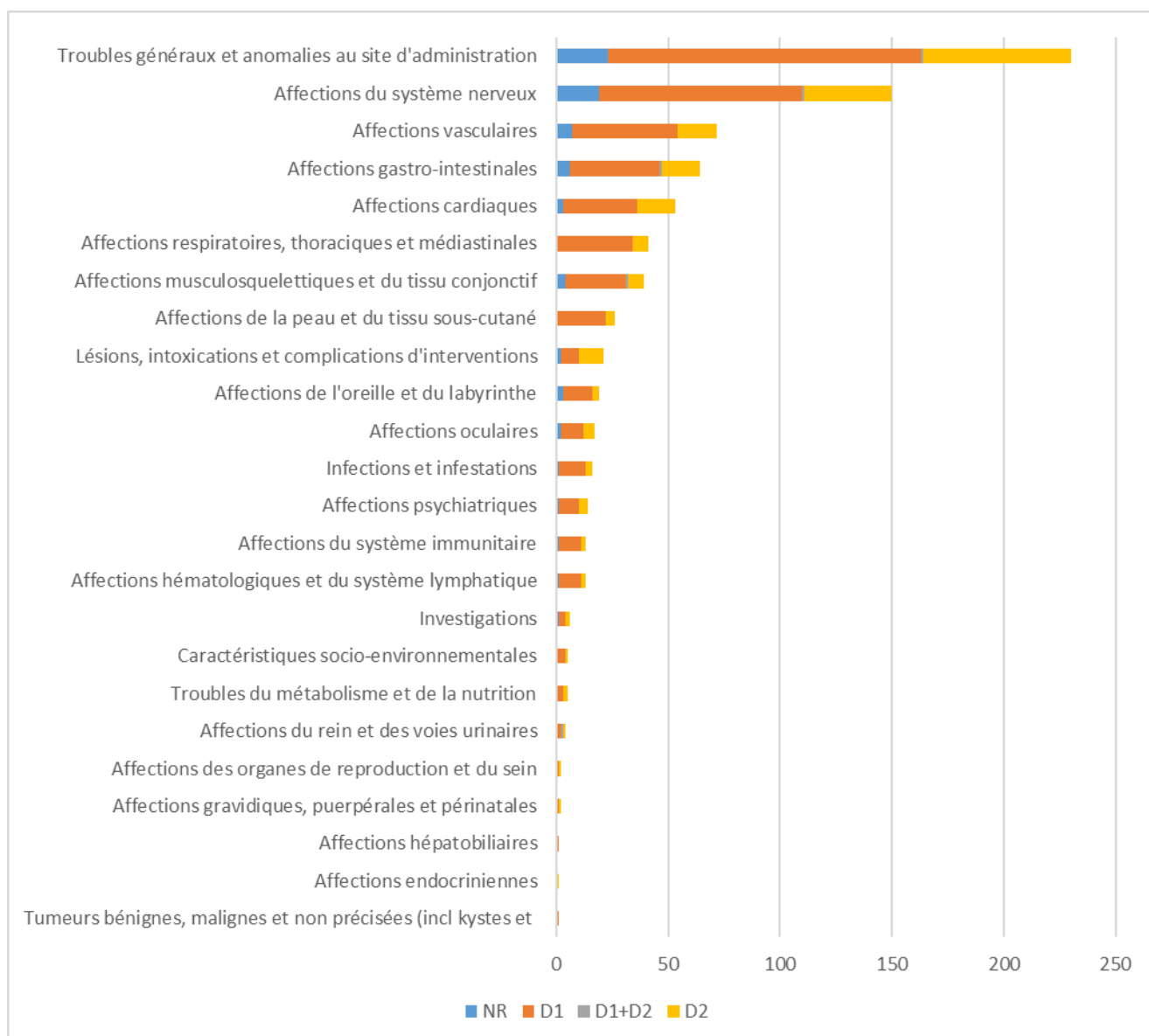


Tableau 5 : Effets indésirables décrits dans les cas graves D2 en cumulé au 29/04/2021

Effet indésirable en SOC	NR	D1	D1+D2	D2	Total général
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	23	140	1	66	230
Affections du système nerveux	19	91	1	39	150
Affections vasculaires	7	47		18	72
Affections gastro-intestinales	6	40	1	17	64
Affections cardiaques	3	33		17	53
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		34		7	41
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	4	27	1	7	39
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		22		4	26
Lésions, intoxications et complications d'interventions	2	8		11	21
Affections de l'oreille et du labyrinthe	3	13		3	19
Affections oculaires	2	10		5	17
Infections et infestations	1	12		3	16
Affections psychiatriques	1	9		4	14
Affections hématologiques et du système lymphatique	1	10		2	13

Affections du système immunitaire	1	10	2	13
Investigations	1	3	2	6
Troubles du métabolisme et de la nutrition		3	2	5
Caractéristiques socio-environnementales		4	1	5
Affections du rein et des voies urinaires		2	1	4
Affections des organes de reproduction et du sein		1	1	2
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales		1	1	2
Affections endocriniennes			1	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et		1		1
Affections hépatobiliaires		1		1
Total général	74	522	5 214	815

3/ Analyse et expertise des effets indésirables d'intérêt (annexe 2) (n=61 dont 48 graves)

Pour certains cas, une expertise cardiologique par le CRPV de Nice a été demandée. La grille des effets, utilisées est celle définie par l'Organisation Mondiale de la Santé :

- **1 Réaction en lien avec les propriétés du produit vaccin**
- **2 Réaction en lien avec un défaut de qualité du vaccin**
- **3 Réaction en lien avec une erreur d'administration**
- **4 Réaction découlant de l'anxiété du sujet**
- **5 Réaction considérée comme « coïncidentale »**

Effets indésirables graves dits « d'intérêt particulier »	Nombre d'effets indésirables sur la période 11 (16 au 29 avril) n=48	Nombre d'effets indésirables cumulés n=153
---	---	---

Convulsions/ myoclonies	5	17
Troubles du rythme cardiaque	7	26
Mort subite / décès inexpliqué	4	14
AVC ischémique/hémorragique	6/3	26
Thromboembolie*	14	30
Réaction anaphylactique grade II et III	1	5
Diabète	0	3
Paralysie faciale	4	12
Insuffisance cardiaque	0	2
Hémorragie	1	12
Echec vaccinal	0	1
Pneumonie	0	1
Myélite cervicale	0	1
Anosmie	1	1
Cardiomyopathie de stress (Tako-Tsubo)	1	1
Thrombocytopénie	1	1

* dont 1 cas d'évolution fatale

Ces cas sont décrits dans les effets inattendus ci-après.

4/ Analyse et expertise des effets indésirables inattendus (non listés) (n=135 dont 85 graves)

Effets cardio-vasculaires

- **14 cas de troubles thromboemboliques** (47 cas au cumulé, 11 en D2):
 - **5 cas d'Embolie pulmonaire** (tous avec ATCD et/ou facteurs de risque ; 1 associée à une thrombose veineuse profonde)
 - **7 cas de thrombose veineuse profonde** (pas de caractéristiques particulières)
 - **2 cas de thrombose veineuse au niveau de la rétine** (4 cas concernant une thrombose veineuse rétinienne au cumulé). Présence d'antécédents ou de facteurs de risques cardio-vasculaires pour tous les patients, les délais sont variables de un jour (n=1) à plusieurs jours (> 4 jours, n=3).

A ce stade, les cas rapportés d'accidents thromboemboliques graves ne montrent pas de spécificité particulière en faveur d'un rôle du vaccin, ni ne présentent de caractéristiques atypiques. Ces événements continueront à faire l'objet d'un suivi particulier dans les rapports ultérieurs.

- **20 cas d'hypertension artérielle / poussée hypertensive** (63 cas en cumulé, 25 graves, 19 cas en D2). Les caractéristiques sont comparables à celles précédemment décrites.

Le nombre de cas observés sur cette période de suivi et leur analyse n'apportent pas d'éléments susceptibles de modifier les conclusions des précédents rapports. Les cas d'HTA continuent à faire l'objet d'un signal potentiel.

- **9 cas d'arythmie (29 cas en cumulé, dont 9 en D2).** Un des cas (fibrillation atrial) est d'évolution fatale (voir cas décès).
Aucun élément nouveau par rapport aux troubles du rythme déjà signalés dans les rapports précédents n'est identifié. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.

- **7 cas de malaise brutal / perte de connaissance**, d'origine indéterminée. Ces cas ont été analysés dans leur ensemble (17 cas au cumulé, 6 cas en D2) par l'expert cardiologue du CRPV de Nice qui a retenu pour tous (sauf deux retenus en coïncidence), une réaction en lien possible avec la vaccination (type 4 de la classification p 10). Ces pertes de connaissance surviennent le jour même, voire dans les quelques jours suivant la vaccination, brutalement, dans un contexte de malaise le plus souvent.

Le lien avec le vaccin est indéterminé (réactogénicité avec impact cardiaque via les interférons ?). Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.

- **Un cas de syndrome de Tako-Tsubo** (CM du rapport 10). Rôle du vaccin indéterminé.
- **Aucun cas de myocardite** n'est relevé, sur la période comme en cumulé. Un cas de pleuropéricardite à J6 de la vaccination, dans un contexte de syndrome grippal à J2 avec fièvre, frissons, courbatures, puis dans un second temps d'une douleur thoracique.

Effets neurologiques

- **9 cas d'AVC** : dont 6 AVC ischémiques, ATCD et/ou facteurs de risque (FDR) chez toutes les personnes; 3 cas d'AVC hémorragique dont un d'évolution fatale chez une personne sans antécédent particulier. FDR pour les deux autres personnes.
Aucun élément nouveau par rapport aux cas d'AVC déjà signalés dans les rapports précédents n'est identifié. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.
- **11 cas de convulsions/ crises d'épilepsie** (22 cas en cumulé) dont un d'évolution fatale (CM, voir décès p8). Il s'agit de patients jeunes, pour la plupart avec ATCD d'épilepsie (77.3%). Un contexte de réactogénicité au vaccin (fièvre en particulier) est associé pour la moitié des cas.
Aucun élément nouveau par rapport aux cas de convulsions/crises d'épilepsie déjà signalés dans les rapports précédents n'est identifié. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.
- **5 cas de paralysie faciale** (13 cas au cumulé). 2 femmes, 3 hommes, âgés de 26 à 82 ans, dans la semaine qui suit la vaccination (<3j n=3 ; 4-7j n=2). Dossiers succincts.
- **un cas de surdité brutale** (CM) avec perte de 50 db sur toutes les fréquences 4 heures après l'injection D1 et **3 cas d'acouphènes** (dont un CM). 2 des cas d'acouphènes sont associés à une hypoacousie.
- **2 cas d'ictus amnésique** (premiers cas avec Moderna) : le premier chez une femme de 65-70 ans, hypertendue : survenue d'un ictus amnésique et d'une hypertension artérielle de grade III, 2 h après une 1ère vaccination ; l'autre chez une femme de 65-70 ans, qui a présenté le lendemain de la première dose, un ictus amnésique, résolu en 24 h.
- **7 cas de paresthésies/ dysesthésies** (7 dans les 24 heures de la vaccination, 2 à une semaine de la vaccination).
- **Un cas d'anosmie** à J1 de la D2 ; dans un contexte de syndrome grippal.

Pour tous ces cas, le rôle du vaccin est indéterminé.

Autres

- **6 cas de zona**, dont un zona ophtalmique et 2 cas d'herpes (32 cas de zona au cumulé, dont 5 en D2).

Aucun élément nouveau par rapport aux cas de zona déjà signalés dans les rapports précédents n'est identifié.

- **4 cas d'hémorragie** (rectorragies à J2 de la vaccination, dans un contexte de radiothérapie prostate, 2 hémorragie conjonctivales, l'une à J2 avec céphalées associées, l'autre à J18 et un cas d'hématome périorbitaire à J4). Pour tous ces cas, le rôle du vaccin est indéterminé.
- **1 cas d'anémie hémolytique (CM dans le rapport 10)** qui amène à deux cas en cumulé. Le rôle de la vaccination est indéterminé.
- **Un cas de thrombopénie** (premier cas avec Moderna) chez une patiente de 85-90 ans, suivie pour carcinome de l'ovaire, dernière chimiothérapie par cyclophosphamide 3 semaines auparavant. Survenue à 3.5 semaines après D1 MODERNA (et de la chimiothérapie) et 11 jours après INNOHEP et périndopril, d'une thrombopénie à 1000/mm³ avec anémie à 6,5 g/dl. Clinique : hématome cuisse, épistaxis, méléna et quelques pétéchies. Sur le plan sémiologique, pas de thrombopénie induite par l'Héparine, pas de microangiopathie thrombotique, pas de CIVD, pas d'hémolyse. Evolution favorable sous corticothérapie. Le rôle du vaccin est peu évocateur.
- **5 cas de déséquilibre/ récurrence de pathologie** (22 cas en cumulé) : personnes aux antécédents variés (neurologiques, autoimmuns, ou en post AVC /IDM). Le rôle du vaccin est indéterminé.
- **2 cas de déséquilibre de diabète** : hyperglycémie à J7 de la vaccination D1 chez une femme avec diabète de type I, et hypoglycémie le jour même de la vaccination D1 chez une femme avec diabète de type II. Le rôle du vaccin est indéterminé.
- **1 cas d'hypoglycémie majeure (CM)** à J1 de la vaccination D2. Resucrage alimentaire non efficace, puis une ampoule de G30 per os sans efficacité. Nécessité d'une perfusion avec remplissage par 2 poches de NaCl 250 mL et 2 ampoules de G30. Amélioration des symptômes après ces traitements. Reprise de l'activité l'après-midi. Rôle du vaccin indéterminé.
- **Un cas d'attaque de panique (CM)** avec angoisse à J5 jours de la D1 chez une patiente sans antécédents psychiatriques, nécessitant arrêt de travail. Le rôle du vaccin est indéterminé.
- **1 cas de myosite autoimmune (CM)** apparue à J5 d'une D2 du vaccin COVID MODERNA. Le médecin interroge sur le rôle de la vaccination au vu de la chronologie. Le patient n'a pas de terrain dysimmunitaire mais ce type de myosite auto-immune peut survenir indépendamment d'un terrain dysimmunitaire ou du contexte post vaccinal. Le rôle du vaccin est indéterminé.
- **Un cas de syndrome de réponse inflammatoire systémique** débutant à J2 (fièvre > 40°C, avec quelques selles liquides) de la vaccination D2 chez une personne de 70-75 ans, aux antécédents d'embolies pulmonaires, hypertension artérielle pulmonaire, syndrome des antiphospholipides, cirrhose exogénique. Hospitalisé à J12 pour altération de l'état général et persistance de fièvre. Syndrome inflammatoire biologique avec CRP à 93mg/l, NFS normale, PCR Covid-19 négative, hémocultures négatives, bilan auto-immun négatif, complément C3/C4/CH50 normal, sérologies VHB, VHC, VHI et CMV négatives, EBV en attente. Aucun foyer infectieux profond retrouvé. Régression de la fièvre à partir du 07/04. Discrète baisse de la CRP à 64mg/l le 09/04, mais apparition d'une hyperleucocytose le 08/04 à 16.9G/L, avec PNN à 13G/L. Les cliniciens suspectent un syndrome de réponse inflammatoire systémique secondaire au vaccin.

5/ Analyse et expertise des situations particulières

Pour la période 11, il n'y a une situation d'erreur médicamenteuse.

	Nombre de cas sur la période 11 N= 0	Dont avec EI graves associés N=0	Nombre de cas cumulés N=6	Dont avec EI graves associés N=2
--	---	-------------------------------------	------------------------------	-------------------------------------

Schéma d'administration inapproprié	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>3</u>	<u>0</u>
Erreur de site d'administration	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>2</u>	<u>1</u>
Erreur d'indication	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>1</u>

6/Données générales sur les cas graves survenus en France issus des laboratoires

Le laboratoire a envoyé

- Un listing des cas reçus entre le 07/04/2021 et le 20/4/2021 : aucun cas grave.
- Un listing des cas grossesses potentiellement enregistrés entre le 06/01/2021 et le 20/4/2021 : aucun signalement.

7/ Publications

Une publication est retrouvée sur le risque de thrombopénie chez les patients vaccinés par les vaccins ARNm (1) qui fait écho à une publication de février 2021 (rapport 4 Moderna) sur les thrombopénies dans le cadre particulier des purpuras thrombopéniques auto-immuns (PTI) avec les vaccins à ARNm, de délai d'apparition compris entre 1 et 23 jours, (délai médian de 5 jours), difficile à distinguer d'un PTI coïncidental. Les auteurs soulignent que les vaccins à ARNm semblent avoir le potentiel, comme d'autres vaccins (varicelle par exemple) d'induire des PTI très rarement (2).

8/ Conclusions

Sur la période du 16/04/2021 au 29/04/2021, 548 nouveaux cas ont été déclarés (134 graves, 414 non graves), correspondant pour 413 d'entre eux à des réactions de type réactogénicité, locales et systémiques, sans caractère de gravité pour la grande majorité. Cent cinquante-six cas sont des réactions retardées. Les **cas graves rapportés après la D2** confirment la plus grande proportion d'effets graves survenant après la D2, avec des réactions variées, autres que de la réactogénicité. **Ces cas sont l'objet d'un suivi.**

Cent-trente six cas rapportent des effets inattendus, parmi lesquels :

- 20 cas de **poussées hypertensives** (soit un total de 63) : font l'objet d'un signal potentiel
- 23 cas **d'accidents thromboemboliques** (9 AVC, 5 embolies pulmonaires, 9 thromboses; 56 au cumulé) ; **pas de caractéristiques qui évoquent les problèmes de thromboses des vaccins à adénovirus.** qui font l'objet d'un suivi
- 9 cas **d'arythmie** (29 au cumulé qui font l'objet d'un suivi 6 cas de **zonas** (32 cas au cumulé), qui font l'objet d'un suivi
- **Un cas de syndrome d'inflammation systémique, à suivre.**

Références

(1) <https://doi.org/10.2147/JBM.S307047> (1 cas report)

(2) <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.26132>

Annexes

I. ANNEXE 1. Description des cas graves

Cas graves par type	Nombre de Cas CRPV
Accident ischémique transitoire	3
Accident ischémique cérébral	23
Acouphènes	4
Anosmie	1
Arrêt cardiorespiratoire	1
Arythmie	8
Asthme	1
Ataxie	1
Attaque de panique	1
Bloc de branche	1
Chute	4
Crise tonicoclonique généralisée	4
Détresse respiratoire	1
Diabète déséquilibré	2
Dorsalgie	1
Dyspnée	1
Echec de vaccination	1
Embolie pulmonaire	13
Encéphalopathie	1
Epilepsie	9
Epistaxis	1
Erreur médicamenteuse	2
Eruption cutanée atypique	2
Etat confusionnel	3
Extrasystoles ventriculaires	2

Fibrillation auriculaire	12
Hématome sous dural	1
Hémopneumothorax	1
Hémorragies	2
Hypersensibilité	6
Hypertension artérielle	26
Hypoglycémie	1
Ictus amnésique	2
Infarctus du myocarde	1
Insuffisance cardiaque	1
Kyste thyroïdien	1
Lymphadénopathie	1
Malaise brutal	1
Myélite cervicale	1
Myosite autoimmune	1
Mort subite/ décès inexpliqué	13
Œdèmes	2
Pancréatite	2
Paralysie faciale	10
Paresthésie	3
Péricardite	2
Perte de conscience	14
Pneumopathie	1
Polyarthrite	1
Purpura	1
Réaction anaphylactique	4
Réactogénicité	115
Récidive de la maladie	12
Rhinite allergique	1
Sigmoïdite/ iléite	3
Syndrome inflammatoire systémique	1
Surdité	1
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	1
Syndrome de tako tsubo	1
Tendinite	1
Thrombophlébite superficielle	3
Thrombopénie	1
Thrombose veineuse cérébrale	1
Thrombose veineuse profonde	8
Thrombose de l'artère mésentérique	2
Thrombose de l'artère centrale de la rétine	1
Thrombose veineuse rétinienne	3
Vertige	3
Uvéite	1

Zona/ herpès	6
Total général	367

II. ANNEXE 2. Codes concernant les effets de réactogénicité

Effet	HLGT	HLT	PT
Locaux			
<i>Réactions au site d'administration</i>	10001316		
Généraux			
<i>Complications liées à une vaccination</i>		10068755	
<i>Fièvre</i>		10016286	
<i>Céphalées</i>	10019231		
<i>Diarrhée</i>		10012736	
<i>Douleur articulaire</i>			10003239
<i>Asthénie/Fatigue/Malaise</i>		10003550	
<i>Frissons</i>			10008531
<i>Douleur et inconfort musculosquelettiques et du tissu conjonctif</i>		10068757	
<i>Myalgies</i>			
<i>Nausée/Vomissement</i>		10028817	

III. ANNEXE 3. Codes concernant les effets d'intérêt particulier

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
Cardiaque					
Arythmie	20000051				
Cardiomyopathie provoquée par le stress		10066286			
Maladie coronarienne (Cardiopathie ischémique)	20000043				
Insuffisance cardiaque	20000004				
Microangiopathie		10054044 OU 10067466 OU 10062198 OU 10043645			
Myocardite			10029548		
Cutanée					
Erythème polymorphe		10015218			

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
Lésions type engelures		10022119 OU 10081993			
Vasculite	20000174				
Gastro-intestinale					
Affections hépatiques aigues	20000006				
Hématologie/Circulation					
AVC	20000061				
Embolie Pulmonaire		10037377			
Maladie hémorragique	20000038				
Ischémie des membres			10034640 OU 10034572		
Thrombocytopénie			10043555		
Thrombose veineuse profonde	20000084				
Immunologie					
Arthrite	20000216				
Réaction anaphylactique	20000021				
Choc anaphylactique	20000071				
Syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant		10023320; 10084767			
Diabète tout confondu	20000041				
Neurologie					
Anosmie ou agueusie		10002653; 10001480			
Convulsions généralisées	20000212				
Narcolepsie		10028714			
Encéphalomyélite disséminée aiguë		10012302			
Méningoencéphalite		10014581			
Méningite aseptique		10027201			
Myélite transverse		10028527			
Paralysie faciale		10016062			
Syndrome de Guillain-Barré	20000131				
Rein					

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
Insuffisance rénale aiguë	20000003				
Respiratoire					
Syndrome de détresse respiratoire aiguë		10001052			
Autres effets d'intérêt					
Mortalité toute cause*				10053 172	DECES dans champs évolution OU gravité
Mort subite		10042434			
COVID-19	20000237				

IV. ANNEXE 4. Codes concernant les effets graves

HARMONISATION CODAGE GRAVITE



Problématique :

L'information du critère de gravité des cas patients tel qu'apparent sur le portail des signalements des événements indésirables du ministère de la santé ne reprend pas les termes ci-dessus.

Par ailleurs, certains cas actuellement codés en « médicalement significatif » n'ont pas une « gravité » clinique avérée et peut conduire à surestimer la sévérité des effets indésirables rapportés avec les vaccins.

Critères de gravité en pharmacovigilance, rappel ¹

- Décès
- Mise en jeu (immédiate) du pronostic vital
- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
- Incapacité / invalidité
- Anomalie congénitale
- Médicalement significatif

Définition du critère « médicalement significatif » ²

"Medical and scientific judgment should be exercised in deciding whether other situations should be considered serious such as important medical events that might not be immediately life-threatening or result in death or hospitalisation but might jeopardise the patient or might require intervention to prevent one of the other outcomes listed in the definition above. Examples of such events are intensive treatment in an emergency room or at home for allergic bronchospasm, blood dyscrasias or convulsions that do not result in hospitalization, or development of drug dependency or drug abuse. "

Critères de sévérité des EI ³

- Grade 1 : Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement
- Grade 2 : Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne (cf ci-dessous)
- Grade 3 : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne (cf ci-dessous)
- Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
- Grade 5 : Décès lié à l'EI

Activités de la vie quotidienne :

- **Les activités instrumentales** de la vie quotidienne font référence à la capacité à préparer ses repas, faire les courses (alimentation, vêtements), utiliser un téléphone, gérer son argent...
- **Les activités élémentaires** de la vie quotidienne font référence à la capacité de faire sa toilette, de s'habiller et se déshabiller, manger seul, aller aux toilettes, prendre ses médicaments et ne pas rester alité.

Propositions

Les critères de gravité suivants seront codés dans la BNPV si l'information est clairement apparente dans les précisions apportées dans la déclaration ou au cours de la documentation du cas :

- Décès
- Mise en jeu (immédiate) du pronostic vital
- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation pour l'EI
- Incapacité / invalidité (importante ou durable)
- Anomalie congénitale