

Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 VACCINE MODERNA

AMM européenne conditionnelle délivrée le 06 janvier 2021

Rapport n°4 : période du 19 février 2021 au 25 février 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 collégalement 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

L'analyse des cas déclarés prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques et peut donc conduire à écarter un événement indésirable observé car lié à une autre cause que le vaccin. Aussi ce rapport hebdomadaire présente uniquement les effets indésirables pour lesquels le rôle du vaccin est suspecté ou confirmé et a été validé et enregistré comme tel par le CRPV qui l'a pris en charge (Cf. méthode).

Ce rapport reprend l'ensemble des cas d'effets indésirables saisies et validées par les CRPV dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) jusqu'au 25/02/2021 et transmis le 26/02/2021 par l'ANSM. La période couverte par ce quatrième rapport s'étend du 19/02/2021, date d'envoi par l'ANSM de cas de pharmacovigilance avec MODERNA aux 2 CRPV rapporteurs, au 25/02/2021.

Ce rapport hebdomadaire concerne le vaccin COVID-19 Vaccine Moderna dont les principales caractéristiques sont :

- Dispersion injectable
- Voie intramusculaire
- Flacon multidose, contenant 10 doses de 0,5 ml.
- Une dose (0,5 ml) contient 100 microgrammes d'ARN messenger (ARNm) (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques SM-102)
- Composition:
 - o ARN messenger simple brin, à coiffe en 5', produit par transcription sans cellule in vitro à partir des matrices d'ADN correspondantes, codant la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2.
 - o Excipients: Lipide SM-102, cholestérol, 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3 méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG-2000)

DMG), Trométhamol, Chlorhydrate de trométhamol, Acide acétique, Acétate de sodium trihydraté, Saccharose et Eau pour préparation injectable

- Conservation à -20°C ± 5°C pendant 6 mois, à 2-8°C à l'abri de la lumière pendant 30 jours, 12h à température ambiante, flacon fermé, ou 6h à température ambiante une fois ouvert.
- Contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Précaution d'emploi en cas d'affection fébrile aiguë sévère ou d'infection aiguë et de thrombopénie ou de troubles de la coagulation notamment en cas de traitement anticoagulant concomitant.

II- Organisation et calendrier

- Transmission quotidienne par l'ANSM des cas extraits de la BNPV aux 2 CRPV rapporteurs (cas graves et cas non graves, cas initiaux et suivis)
- Transmission des cas marquants par chaque CRPV à l'ANSM en mettant en copie les 2 CRPV rapporteurs.
- Transmission des cas graves laboratoires une fois par semaine le vendredi.

L'analyse des cas en vue de l'élaboration du rapport hebdomadaire reprend tous les cas saisis par les CRPV et validés par l'ANSM jusqu'au jeudi inclus, avec envoi au CRPV rapporteur le vendredi. Le rapport hebdomadaire doit être envoyé au plus tard le mardi en vue de la réunion spécifique comité de suivi ANSM-CRPV du jeudi suivant.

Ce calendrier et cette organisation peuvent être adaptés en fonction de la volumétrie des cas reçus.

III- Méthodes

III.a- Critères de requête sur les cas concernant le vaccin COVID-19 VACCINE MODERNA dans la BNPV par l'ANSM :

- Origine des cas : cas enregistrés par les CRPV
- Version : dernière version validée par l'ANSM
- Critère de date : date de saisie de la version initiale du cas postérieure au 18/02/2021 et date de validation par l'ANSM du cas jusqu'au 25/02/2021
- Critère de gravité : cas graves et non graves- Critères de requête sur les effets : aucun critère
- Concernant le vaccin COVID-19 VACCINE MODERNA avec imputabilité OMS : Suspect ou Interaction

Les cas pouvant faire l'objet de mises à jour, les données figurant dans un rapport sont susceptibles d'être modifiées dans les rapports ultérieurs compte tenu des informations figurant dans la mise à jour.

Les annexes 1 et 2 incluent tous les termes et les codes utilisés pour l'identification des cas de réactogénicité et d'intérêt particulier (définis ci-après) à partir des données de la Base Nationale de Pharmacovigilance.

III.b- Analyses

L'analyse descriptive des caractéristiques des cas est réalisée en termes d'effectifs et de pourcentages. L'analyse des délais de survenue et des délais de résolution est réalisée en estimant la médiane et l'intervalle Inter-Quartile (IIQ) en jours de ces deux délais.

Les **cas sont considérés comme graves** s'ils rapportent au moins :

- un effet ayant entraîné : décès ; mise en jeu du pronostic vital ; hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ; incapacité ou handicap importants ou durables ; anomalie ou malformation congénitale ;

- ou un effet considéré comme « médicalement significatif » comme défini par le réseau des CRPV : arrêt de travail, interruption de scolarité, consultation dans un service d'urgence si EI grade 3 et plus (cf Annexe 3), réalisation d'un examen invasif ou une imagerie pour explorer l'effet/événement indésirable déclaré, un EI « sévère » et un terme inclus dans la liste « designed medical events » de l'EMA (annexe 3).

Sont considérés comme effets de réactogénicité, ceux en lien avec la réaction du système immunitaire de la personne vaccinée aux antigènes présents dans le vaccin. Ces effets se divisent en effets locaux (incluant réaction au point d'injection à type de douleur, rougeur ou gonflement) et effets systémiques (pouvant comprendre fièvre, fatigue, maux de tête, frissons, vomissements, diarrhée, douleur musculaire, douleur articulaire). Ces effets indésirables sont attendus, bien identifiés et caractérisés dans les essais cliniques. Ils sont transitoires, réversibles et régressent habituellement en 2 à 4 jours. Le syndrome pseudo grippal, non mentionné comme tel dans le RCP, a cependant été considéré comme effet de réactogénicité attendu.

Les événements indésirables d'intérêt correspondent aux événements dits d'intérêts spécifiques (AESI) retenus au niveau européen. L'annexe 2 inclut tous les termes et les codes utilisés pour cette enquête.

Les effets ont été considérés comme inattendus si le CRPV qui a évalué le cas a donné un score d'imputabilité bibliographique de B0, B1 ou B2. Néanmoins, lorsque l'effet s'intègre dans un tableau multiple d'effets, l'analyse s'est attachée à caractériser le tableau général présenté par le patient et ne s'est pas systématiquement arrêté au seul effet inattendu (analyse par cas d'intérêt et non toujours par effet d'intérêt).

Les erreurs médicamenteuses sont identifiées par le champ « type de cas » (=« erreur ») ou par l'HLGT (High Level Group Terms du dictionnaire MedDRA) « Erreurs médicamenteuses ainsi qu'autres erreurs et problèmes ».

Les cas d'inefficacité sont considérés uniquement si une infection au SARS-CoV-2 est rapportée avec un délai minimal de 14 jours suivant la dose de rappel. Ces cas sont identifiés s'ils incluent au moins un terme de la SMQ (Standardized MedDRA query) « COVID-19 » (SMQ n°20000237) ou l'un des PT (Preferred Term du dictionnaire MedDRA) « inefficacité médicamenteuse » ou « Échec de la vaccination ». En dehors de ces conditions, l'infection à COVID-19 est considérée sans rapport avec une inefficacité vaccinale. La confirmation d'un cas de COVID-19 doit comprendre une confirmation clinique (symptomatologie de l'infection COVID-19) et biologique (recherche par PCR souche virale sur prélèvement buccal ou nasal).

Les cas marquants sont analysés sur la période qui court de la date d'analyse du dernier rapport à la date du rendu du rapport suivant, le mardi précédent le comité de suivi, soit pour ce rapport du 19/02/2021 au 02/03/2021.

Les cas graves, les cas marquants et les cas d'intérêt spécifique font l'objet d'une analyse qualitative spécifique. L'objectif de cette analyse est d'identifier les cas potentiellement en lien avec des effets / événements indésirables non encore identifiés du vaccin et qui constitueraient des signaux potentiels.

IV- Résultats

1/Données générales sur les cas issus de la BNPV

Evolution du nombre de doses injectées

Sur la période hebdomadaire

Vaccination avec MODERNA	Dose 1	Dose 2
Du 19/02 au 25/02	23 071	20 160
Depuis le début de la vaccination au 25/02	152 924	37 389

Evolution du nombre de cas

Sur la 4eme période (19/02 au 25/02/2021) :

- ❖ 72 cas initiaux saisis par les CRPV, dont 10 à la deuxième injection et 4 avec une donnée inconnue
- ❖ 6 mises à jour de cas v1 et 1 mise à jour v2
- ❖ 1 cas marquant envoyé par le circuit dédié, qui correspond à un cas CRPV de thromboses artérielles multiples (p 11), portant à un total cumulé de 220 cas initiaux depuis le 22/01/2021, dont 13 cas en D2 (tableaux 1 et 2).

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

	Cumulatif	Période 19/02/2021 au 25/02/2021
Nombre de cas total	234	79
Nombre de mise à jour	14	7
Nombre de cas initiaux	220	72

Tableau 2 : présentation synthétique de la répartition des cas

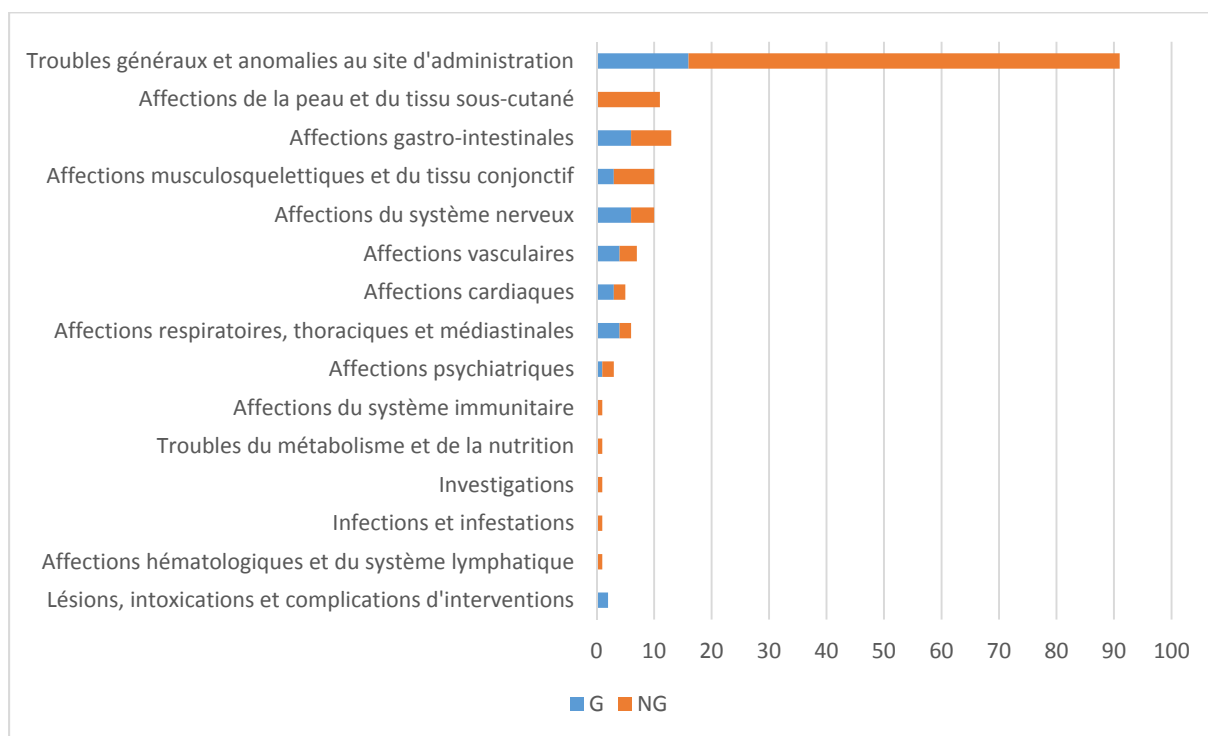
	Cumulatif	Période 19/02/2021 au 25/02/2021
Nombre de cas BNPV	220	72
<i>déclarés par les PS</i>	142 (64,5%)	53 (73,6%)
<i>déclarés par les patients/usagers</i>	78 (35,5%)	19 (26,4%)
Nbre cas non graves (n, %)	187 (85,0%)	54 (75,0%)
<i>Répartition Patients (n, %)</i>		
Sexe : Masculin	32 (17,1%)	6 (11,1%)
Féminin	155 (82,9%)	48 (88,9%)
Age : 18-49	21 (11,2%)	3 (5,6%)
50-64	37 (19,8%)	8 (14,8%)
65-74	11 (5,9%)	4 (7,4%)
75 – 84	89 (47,6%)	31 (57,4%)
≥ 85	26 (13,9%)	7 (12,9%)
Non renseigné	3 (1,6%)	1 (1,9%)
Nbre de cas graves (n, %)	33 (15,0%)	18 (25,0%)
Hospitalisation	6 (18,2%)	3 (16,7%)
Mise en jeu pronostic vital	3 (9,1%)	0
Invalidité ou incapacité	1 (3,0%)	1 (5,55%)
Décès	2 (6,1%)	1 (5,55%)
Médicalement significatif	21 (63,6%)	13 (72,2%)
<i>Répartition Patients (n, %)</i>		
Sexe Masculin	15 (45,5%)	7 (38,9%)
Féminin	18 (54,5%)	11 (61,1%)
Age 18-49	4 (12,1%)	2 (11,1%)
50-64	9 (27,3%)	5 (27,8%)
65-74	3 (9,1%)	1 (5,6%)
75 – 84	14 (42,4%)	8 (44,4%)
≥ 85	3 (9,1%)	2 (11,1%)

Les 72 cas de la période du 19/02 au 25/02/2021 sont survenus à 66.7 % chez les plus de 75 ans et sont à l'origine de la description de 163 effets indésirables (Figure 1 et Tableau 3).

Parmi ces 163 effets indésirables, 45 sont graves et 118 sont non graves.

Sur cette période 4, nous observons en proportion des déclarations enregistrées, une augmentation des cas graves (18 patients soit 25% des cas de la période versus 8 cas (13.1%) sur la période précédente), essentiellement sur le critère de gravité « autre situation médicalement grave » (72.2% des cas graves). Sur ces 18 patients, 4 sont en D2 et un patient a un antécédent de COVID.

Période A : période 19/02 au 25/02/2021



Période B : données cumulées

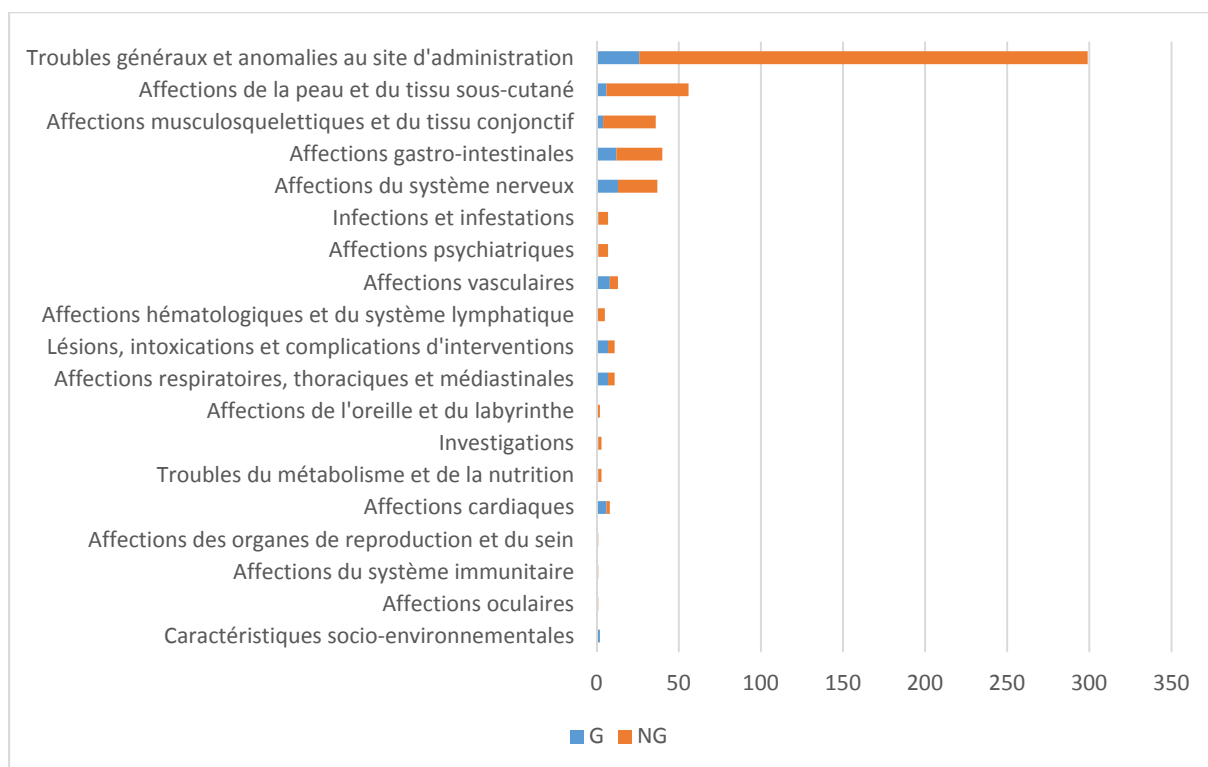


Figure 1 : Répartition des El graves et non graves par organe (SOC). A : sur la période 19/02 au 25/02 ; B : en cumulé.

Tableau 3 : Répartition des EI graves et non graves par type (High Level Terms, classification MedDRA) en cumulé et sur la période 4.

HLT	Cumulé	Période du 19 au 25/02/2021
Grave	95	45
Affections de la pression artérielle NCA	1	
Affections des glandes sudorales apocrines et eccrines	3	
Affections du tissu conjonctif NCA	1	1
Anomalies respiratoires	3	2
Arythmies supraventriculaires	1	1
Bronchospasme et obstruction des voies aériennes	1	
Céphalées NCA	3	2
Conditions hygiéno-diététiques	1	
Confusion et désorientation	1	1
Congestion et inflammations nasales	1	1
Crises convulsives généralisées tonico-cloniques	1	1
Crises et troubles convulsifs NCA	1	
Décès et mort subite	1	
Diarrhées (excl infectieuses)	1	
Douleur et gêne NCA	2	2
Douleurs dans les muscles	2	1
Douleurs gastro-intestinales et abdominales	1	1
Embolies et thromboses périphériques	2	2
Erreurs et problèmes de prescription du produit	1	
Etats asthéniques	8	4
Fractures et luxations de la cage thoracique	1	
Hémorragies du système nerveux central et accidents vasculaires	1	
Infections à Coronavirus	1	
Investigations NCA	1	
Lésions de localisation spécifique NCA	2	1
Lésions sans localisation spécifique NCA	3	1
Obstruction vasculaire et infarctus gastro-intestinal	1	1
Oedèmes NCA	2	1
Pertes de mémoire (excl démence)	1	1
Perturbations de la conscience NCA	5	1
Problèmes liés au handicap	1	
Purpura et troubles apparentés	1	
Rash, éruptions et exanthème NCA	2	
Réactions au site de vaccination	2	1
Sentiments et sensations NCA	2	1
Signes et symptômes articulaires	1	1
Signes et symptômes des voies aériennes supérieures	1	
Signes et symptômes généraux NCA	6	5
Signes et symptômes neurologiques NCA	1	1
Symptômes de nausées et vomissements	9	4
Toux et symptômes associés	1	1
Troubles du rythme et de la fréquence cardiaque NCA	3	
Troubles du rythme ventriculaire et arrêt cardiaque	2	2
Troubles fébriles	3	2

Troubles hypertensifs vasculaires NCA	5	2
Troubles hypoglycémiques NCA	1	
NG	448	118
Affections allergiques NCA	1	1
Affections dermiques et épidermiques NCA	18	5
Affections exfoliatrices	3	3
Affections gastro-intestinales NCA	1	1
Affections liées à la faiblesse musculaire	1	
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif NCA	1	
Altération de la température corporelle	1	
Analyses des gaz du sang et de l'équilibre acidobasique	1	1
Anomalies du comportement NCA	1	
Anomalies du tonus musculaire	1	
Anomalies respiratoires	2	1
Céphalées NCA	15	2
Complications liées à une vaccination	1	
Confusion et désorientation	1	
Déficience visuelle et cécité (excl achromatopsie)	1	
Diarrhées (excl infectieuses)	3	
Douleur et gêne NCA	7	1
Douleur et inconfort musculosquelettiques et du tissu conjonctif	3	1
Douleurs dans les muscles	21	4
Douleurs gastro-intestinales et abdominales	3	1
Erreurs et problèmes d'administration du produit	2	
Erreurs médicamenteuses, erreurs et problèmes d'utilisation	1	
Erythèmes	7	1
Etats asthéniques	22	6
Explorations de la coagulation et du saignement	1	
Infections à herpesvirus	5	1
Infections des structures de la peau et du tissu mou	1	
Inflammations	1	
Oedèmes NCA	2	
Paresthésies et dysesthésies	3	1
Perturbations de l'endormissement et du maintien du sommeil	4	2
Prurit NCA	9	
Rash, éruptions et exanthème NCA	7	2
Réactions au site d'administration NCA	1	
Réactions au site de vaccination	180	51
Réactions au site d'injection	17	2
Sécheresse buccale et anomalies salivaires	1	
Sentiments et sensations NCA	10	4
Signes et symptômes articulaires	4	2
Signes et symptômes de la langue	3	1
Signes et symptômes de l'appareil génital NCA	1	
Signes et symptômes de l'oreille interne	2	
Signes et symptômes des voies aériennes supérieures	1	1
Signes et symptômes généraux NCA	21	6
Signes et symptômes neurologiques NCA	6	1
Symptômes de nausées et vomissements	17	4
Toux et symptômes associés	1	
Troubles de l'appétit	2	1

Troubles du rythme et de la fréquence cardiaque NCA	2	2
Troubles du système lymphatique NCA	5	1
Troubles fébriles	11	5
Troubles hypertensifs vasculaires NCA	4	3
Troubles liés aux articulations NCA	1	
Urticaires	6	
Vasoconstriction, nécrose et insuffisance vasculaire périphériques	1	
Total général	543	163

Ces 72 cas correspondent à :

- 51 cas (dont 5 médicalement significatifs) qui correspondent à des effets indésirables de type réactogénicité, attendus et bien décrits (effets locaux et systémiques). On identifie 22 cas de réactions retardées, locales au site d'injection en grande majorité, dont le délai de survenue est compris entre 4 et 16 jours après la vaccination.
- 4 cas de réactions immédiates (<1h après le vaccin) dont deux avec dysesthésies/paresthésies (un cas avec picotements de la langue sans autre symptôme associé (résolu en <24h), un cas avec paresthésie de l'hémicorps gauche à 5 minutes de la vaccination, sensation de chaleur diffuse, poussée hypertensive à 16/10, tachycardie régulière et céphalées occipitales (examen neurologique normal), spontanément résolutif en 10 minutes). Un cas d'érythème avec pic tensionnel (résolu en 3 minutes), et un cas d'œdème facial (résolu en 1 heure).
- 8 cas d'intérêt (6 graves dont 3 médicalement significatifs) : 3 cas d'arythmie dont une arythmie ventriculaire et une fibrillation atriale, 2 cas de convulsions, un cas de thromboses artérielles multiples, un cas de réaction anaphylactique grade II et un arrêt cardiorespiratoire avec décès (voir analyse qualitative p 12).
- 9 cas avec effets inattendus (dont 6 graves: 4 médicalement significatifs, 2 hospitalisations) : un cas de poussée de maladie de Gougerot-Srögren, un cas de zona, un cas de vertige positionnel paroxystique, un cas de douleur thoracique avec oppression, un cas de perte de connaissance avec traumatisme crânien associé, 2 cas de poussées hypertensives, un cas de fièvre avec confusion et un cas d'essoufflement persistant à 3 semaines de la vaccination (voir analyse qualitative p 13).

Les délais de survenue de ces 72 cas vont de la réaction immédiate après la vaccination à des effets indésirables survenant jusqu'à 16 jours après la vaccination (tableau 4). Plus de la moitié des cas (n=38, 52.7%) survient dans les 2 jours suivant la vaccination.

Tableau 4 : Délai de survenue effets / vaccination

délai de survenue	nb de cas
≤ 2 jours	38
de 3 à 5 jours	8
≥ 6 jours	22
inconnu	4
total	72

En termes d'évolution, 57 cas sont résolus ou en cours de résolution (79.1%) ; 13 non résolus au moment de la déclaration au CRPV, 1 décès et 1 dont l'évolution est inconnue.

2/Analyse et expertise des effets indésirables graves(n=18)

Critère de gravité	Nombre de cas
Décès	1
Mise en jeu du pronostic vital	0
Invalidité/incapacité	1
Hospitalisation	3
Médicalement significatif	13

- ❖ Un cas d'arrêt cardiorespiratoire avec décès, chez un patient (tranche d'âge 70-80 ans) ayant comme antécédent un cancer du rein avec nodule pulmonaire. Quatre jours après la première vaccination, apparition dans la nuit d'une douleur thoracique. Arrêt cardio respiratoire le lendemain en fin d'après-midi et décès malgré les soins du SAMU. Les données disponibles ne permettent pas d'envisager le rôle de la vaccination dans ce décès sur douleur thoracique.
- ❖ Un cas de thromboses artérielles multiples, survenant chez une patiente (tranche d'âge 80-90 ans), aux antécédents de cancer du sein (en rechute, en cours de traitement). Le lendemain de la vaccination, diagnostic de thromboses artérielles multiples (mésentérique supérieure et des 2 artères poplitées et iliaques) sur douleurs abdominales violentes. Dans le contexte de rechute de cancer en cours de chimiothérapie et du délai de survenue, on ne peut pas établir la responsabilité de la vaccination dans la survenue de ce tableau de thromboses artérielles multiples.
- ❖ Un cas de vertiges positionnels paroxystiques, chez une patiente (tranche d'âge 80-90 ans), aux antécédents d'hypertension artérielle traitée. Deux heures après la vaccination, la patiente se plaint de vertiges, nausées, vomissements et de gastralgies. Pas d'autres symptômes à l'examen. Deux jours après, persistance de la sensation vertigineuse, calmée par TANGANIL. Diagnostic de vertige positionnel paroxystique bénin, privilégié par les médecins. Quelques cas de vertiges ont été décrits avec les deux vaccins à ARNm (Pfizer et Moderna), mais les données ne permettent pas de se prononcer sur un effet propre du vaccin.
- ❖ Un cas de crises tonico-cloniques, chez un patient (tranche d'âge 60-70 ans) aux antécédents d'épilepsie post traumatisme traitée par 3 antiépileptiques. Le patient a présenté 4 crises tonico-cloniques généralisées le lendemain d'une deuxième injection du vaccin. Pas de notion de fièvre associée. Prescription d'URBANYL. Les antécédents du patient ne permettent pas de déterminer le rôle propre de la vaccination dans la survenue de ces crises convulsives.
- ❖ Un cas de confusion et d'amnésie dans un contexte de fièvre à 38.1° C, chez un patient (tranche d'âge 70-80 ans) avec antécédent d'encéphalite herpétique, le lendemain d'une deuxième injection du vaccin MODERNA. Le rôle du vaccin via une fièvre qui peut expliquer un état confusionnel, ne peut être écarté.
- ❖ Pour information, les 13 cas médicalement significatifs concernent pour 6 d'entre eux des effets de réactogénicité, 2 cas de réactions immédiates à la vaccination (p 10), et pour les autres, on note deux cas d'arythmies et une réaction anaphylactique grade II décrits dans les EI d'intérêt (décrits p 12), et 3 cas inattendus décrits p 13.

3/ Analyse et expertise des effets indésirables d'intérêt (annexe 2) (n=8)

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 n=8	Nombre d'effets indésirables cumulés n=11
Convulsions	2	3
Troubles du rythme cardiaque	3	4
Décès	1	2
AVC hémorragique sur hypertension artérielle	0	1
Thromboembolie	1	1
Réaction anaphylactique grade II et III	1	1

Ont été décrits dans les EI graves (p 12) le cas de thromboses artérielles multiples, un cas de convulsions et le décès.

Restent :

- ❖ Un cas d'extrasystoles ventriculaires bigéminées chez un patient (tranche d'âge 80-90 ans), porteur d'un pace maker avec une fréquence cardiaque basse. Consultation de cardiologie 15 jours après la première vaccination pour des palpitations: mise en évidence d'extrasystoles ventriculaires bigéminées, dans un contexte de fibrillation auriculaire chronique connue et d'une stimulation ventriculaire droite. Pas d'argument pour une insuffisance cardiaque décompensée. Avis cardiologique du CRPV Nice : il est possible que la fréquence de base soit trop basse, ainsi que la kaliémie (pas d'information, traitement chronique par furosémide), ce qui pourrait expliquer l'apparition d'une extrasystolie ventriculaire. Ce serait alors une réaction coïncidentale type 5 avec la vaccination. Si la kaliémie était >3,5 meq au moment des ESV, et la fréquence de déclenchement correcte du pace maker, il est possible d'envisager une réaction de type 4, en lien avec la vaccination plutôt qu'avec le vaccin, mais la relation temporelle est douteuse.
- ❖ Un cas de fibrillation atriale, révélée par une dyspnée et des œdèmes des membres inférieurs survenant 5-6 jours après la vaccination chez une patiente (tranche d'âge 80-90 ans) aux antécédents de cardiopathie valvulaire. Consultation une semaine après le début des symptômes avec mise en évidence d'une ACFA. Avis cardiologique du CRPV Nice : Patiente octogénaire, avec une cardiopathie valvulaire, déclarant une décompensation cardiaque gauche contemporaine d'une ACFA paroxystique. Les antécédents de FA, la cardiopathie sous-jacente évoquent une relation de type 5 avec la vaccination.
- ❖ Un cas de tachycardie à 100bpm, 36 heures après la vaccination, accompagnée d'un malaise vagal avec perte de connaissance durant environ 20 secondes ainsi que des vomissements et une asthénie durant 24 heures. ECG et échographie cardiaque normaux. Rôle de la vaccination indéterminé.

- ❖ Un cas de myoclonies chez une patiente de moins de soixante ans, aux antécédents de myoclonies sur épilepsie, survenant 2 jours après la première vaccination, dans un contexte de fièvre et désaturation. Rôle de la fièvre post-vaccinale possible dans la survenue des myoclonies.
- ❖ Un cas de réaction anaphylactique grade II, apparu 6 heures après la vaccination associant une hypertension artérielle, une froideur, des céphalées intenses, un gonflement (cou, mains), associée à une gêne respiratoire pendant une demi-heure.

4/ Analyse et expertise des effets indésirables inattendus (non listés) (n=9)

Parmi les 9 cas inattendus, 2 sont cotés en graves et ont déjà été décrits (l'épisode confusionnel et le cas de vertiges p 12). Les 7 autres cas concernent :

- Un cas de poussée d'une maladie de Gougerot-Srögren, chez une patiente (tranche d'âge 70-80 ans), suivie pour une maladie de Gougerot avec polyarthralgies sévères, en évolution depuis 6 mois malgré la corticothérapie. Un épisode de poussée 15 j après la vaccination antigrippale en octobre 2020. Stable en janvier. Un mois plus tard et deux jours après la vaccination contre la COVID, grosse poussée inflammatoire douloureuse aux articulations habituelles. Amélioration après augmentation de la corticothérapie. Le rôle de la vaccination ne pourra être écarté dans cette poussée.
- Un cas d'essoufflement persistant à 3 semaines de la vaccination, chez une patiente de moins de soixante ans. Rôle de la vaccination indéterminé.
- Un cas de zona typique peu étendu au niveau dorsal gauche 4 jours après la vaccination dans le bras gauche. Le rôle de la vaccination ne pourra être écarté dans cette poussée.
- Un cas de douleur thoracique, sans élévation de troponine, dans la nuit après la deuxième vaccination, associé à des myalgies. Rôle de la vaccination indéterminé.
- Un cas de perte de connaissance avec traumatisme crânien à 12 heures de la deuxième vaccination, dans un contexte d'asthénie et de nausées post-vaccinales. Rôle des nausées et de l'asthénie post-vaccinaux possible dans la survenue de la perte de connaissance.
- Deux cas d'hypertension artérielle /poussée hypertensive (ce qui amène à 5 cas en cumulé) : l'un dès la vaccination (160/80 mmHg), persistant à trois jours, pas d'information sur les antécédents (diagnostic d'une HTA méconnue au moment de la vaccination ?); l'autre survenant 5 jours après la première vaccination, chez une patiente hypertendue traitée, normalisation en une semaine. Rôle de la vaccination indéterminé dans le premier cas, ne pouvant être écarté pour le deuxième cas.

4/ Analyse et expertise des situations particulières

Pour la période 4, il n'y a pas de situation d'erreurs.

	Nombre de cas sur la période 4 N=0	Dont avec EI graves associés N=0	Nombre de cas cumulés N=4	Dont avec EI graves associés N=1
Schéma d'administration inapproprié	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>2</u>	<u>0</u>
Erreur de site d'administration	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
Erreur d'indication	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>1</u>

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

Deux cas reçus du laboratoire le 25/02/2021 correspondant à deux cas de la BNPV analysés dans le rapport 3 (un cas de perte de connaissance et un cas d'hypertension artérielle).

6/ Publications

Une publication fait état de 20 cas de thrombocytopenie après la vaccination anti-Covid avec les vaccins Comirnaty (9 cas) et **Moderna (11 cas)**, chez des patients sans antécédents de thrombocytopenie pour 18 d'entre eux. Les cas ont été identifiés lors d'une revue de données issues du Centers for Disease Control and Prevention (CDC), de la FDA, des agences américaines Health and Human Services (HHS), de cas rapportés, et d'échanges directs avec des patients et des médecins (1). Les 20 patients ont été hospitalisés pour des pétéchies, ecchymoses, et saignements muqueux (gingival, vaginal, épistaxis). Le délai de survenue était de 1 à 23 jours (moyenne à 5 jours) avec un taux moyen de plaquettes à $2 \times 10^9/L$ (intervalle $1-36 \times 10^9/L$). Une hypothèse auto-immune est évoquée par les auteurs.

Pas de cas identifié à ce jour en France dans le suivi MODERNA.

7/ Conclusion

Sur la période du 19/02/2021 au 25/02/2021, 72 cas ont été déclarés, correspondant pour 51 d'entre eux à des réactions de type réactogénicité, locales et systémiques, sans caractère de gravité. Quatre cas sont des réactions immédiates à la vaccination, dont deux rapportent des dysesthésies/paresthésies. Neuf cas rapportent des effets inattendus (dont deux cas de poussées hypertensives et une poussée de maladie auto-immune), décrits pour la plupart avec l'autre vaccin à ARNm (Comirnaty). Huit cas rapportent des effets d'intérêt dont un décès, 3 cas d'arythmie, un cas de thromboses artérielles multiples, une réaction anaphylactique grade II et deux cas de convulsions chez des patients avec antécédents. Il n'y a pas de cas particulier à relever sur cette période de suivi si ce n'est les cas d'hypertension artérielle ou d'arythmie cardiaque qui font écho aux cas décrits avec le vaccin à ARNm Comirnaty. Par ailleurs, on relève un deuxième cas (en cumulé) de perte de connaissance brutale compliquée d'une chute avec traumatisme crânien quelques heures après la vaccination (12h pour le cas de la période 4 ; 48 h pour le cas de la période 3).

A suivre : cas de poussées hypertensives et d'arythmies

Références

(1) doi: [10.1002/ajh.26132](https://doi.org/10.1002/ajh.26132)

Annexes

I. ANNEXE 1. 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	

II. ANNEXE 2. 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			
Lésions type engelures		10022119 OU 10081993			
Vasculite	20000174				
Gastro-intestinale					

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
Affections hépatiques aiguës	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					
Insuffisance rénale aiguë	20000003				
Respiratoire					

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
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				

III. ANNEXE 3. 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