



PUBLIÉ LE 09/12/2021

La grande majorité des effets indésirables sont attendus et non graves



L'essentiel



Un dispositif de surveillance renforcée



Les vaccins contre la COVID-19 sont efficaces

Comment ont-ils été analysés/détectés ? ...par la pharmacovigilance

Nous avons missionné les CRPV pour qu'ils réalisent une enquête de pharmacovigilance dès le début de la campagne de vaccination le 27 décembre 2020.

L'objectif de cette enquête est de surveiller les effets connus et surtout de détecter des effets indésirables nouveaux et/ou graves non identifiés dans les essais cliniques. Cela consiste en une analyse médicale, sémiologique et pharmacologique des effets indésirables déclarés par les professionnels de santé, les personnes vaccinées ou leur entourage.

Qu'est-ce qu'un "cas déclaré" ?

Un "cas déclaré" correspond à une personne vaccinée chez laquelle la survenue d'un ou de plusieurs effets indésirables après l'administration d'un vaccin a donné lieu à une déclaration de pharmacovigilance. "Cas déclaré" ne signifie pas toujours que l'effet est imputable au vaccin ; pour cela il doit faire l'objet d'une expertise médicale. Cette expertise va déterminer si l'effet peut être lié au médicament, au regard de la chronologie d'apparition des symptômes, du mécanisme d'action du médicament, des effets connus et rapportés, y compris dans la littérature.

Les cas déclarés sont classés selon leur gravité et leur caractère inattendu (s'ils n'ont jamais été observés et ne figurent pas dans la notice). Un ou plusieurs cas d'effets indésirables peuvent constituer un signal potentiel de sécurité, ils sont alors immédiatement portés à la connaissance de l'ANSM par les CRPV. Les déclarations de certains événements graves (syndrome de Guillain-Barré, troubles cardiaques, décès, etc.) font l'objet d'une analyse prioritaire des CRPV.

Si un signal de sécurité est identifié, il sera analysé collégialement dans le cadre d'un comité de suivi spécifiquement mis en place par l'ANSM pour la campagne de vaccination contre la Covid-19. Ce comité de suivi est composé d'experts de l'ANSM, des CRPV en charge de l'enquête, et ponctuellement d'experts externes si des compétences médicales additionnelles sont nécessaires. Un croisement des signaux, notamment émanant des essais cliniques, de la littérature scientifique ou d'autres pays est également réalisé et discuté dans le cadre de ce comité.

La pharmacovigilance permet ainsi d'avoir une vision actualisée en quasi temps réel du profil de sécurité des vaccins. Elle n'a cependant pas vocation à rendre compte de l'exhaustivité du nombre de cas réellement survenus en France.

Ce dispositif de pharmacovigilance renforcée est adapté au fur et à mesure de l'évolution des connaissances sur les vaccins et de la campagne de vaccination, notamment pour permettre une surveillance spécifique sur des populations particulières (enfants, adolescents, femmes enceintes, etc.), en complément de la surveillance sur l'ensemble des signalements qui se poursuit.

Pour améliorer la déclaration, en particulier celle des effets indésirables graves et/ou inattendus, l'ANSM a mis à la disposition des professionnels de santé, des personnes vaccinées et de leur entourage, des guides rappelant le principe de la démarche et la marche à suivre.





Effets indésirables liés aux vaccins autorisés contre la COVID-19 : ce qu'il faut savoir

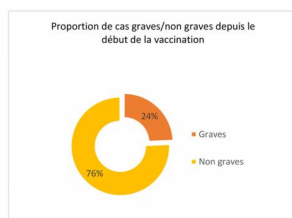
Principaux résultats de l'enquête de pharmacovigilance

Au total, entre le 27 décembre 2020 et le 25 novembre 2021, pour plus de 100 millions de doses administrées, près de 116 000 cas d'effets indésirables ont été déclarés. Environ 40% des déclarations ont été réalisées par des personnes vaccinées ou leurs proches et 60% par des professionnels de santé. Une grande majorité des cas déclarés sont des effets non graves, par exemple des réactions comme de la fièvre, une inflammation locale, de la diarrhée, des vomissements.

« La majorité des effets indésirables déclarés ne sont pas graves et avaient été observés lors des essais cliniques »



111 000 cas
d'effets indésirables déclarés
pour
100 millions
de doses administrées



Les effets indésirables des vaccins à ARNm identifiés à partir des déclarations de pharmacovigilance

Au 25 novembre 2021

- Vaccin Comirnaty du laboratoire Pfizer : 68 000 cas d'effets indésirables sur 80 millions d'injections
- Vaccin Spikevax du laboratoire Moderna : 15 000 cas d'effets indésirables sur 11 millions d'injections

Hypersensibilité immédiate/Anaphylaxie



Lors du lancement de la campagne vaccinale au Royaume-Uni, de rares cas de réactions allergiques graves ont été rapportés après la vaccination. En raison de ce risque survenant rapidement après l'injection, les autorités sanitaires françaises ont mis en place une surveillance d'au moins 15 minutes de chaque personne après l'injection.

Les hypertensions artérielles



La déclaration en France des cas d'hypertension artérielle par les professionnels de santé et les personnes vaccinées a permis d'identifier dès janvier 2021 ce potentiel risque peu fréquent après la vaccination. Ces effets restent d'évolution rapidement favorable en quelques heures à quelques jours, de façon spontanée après une surveillance médicale, ou après initiation ou adaptation du traitement antihypertenseur.

Suite à la confirmation de ce potentiel risque début février 2021, l'ANSM a recommandé qu'un contrôle de la pression artérielle soit envisagé devant tout symptôme évocateur d'une hypertension artérielle (malaise, céphalées, vertiges,

etc.), pour une prise en charge médicale la plus précoce possible, si elle s'avère nécessaire.

L'identification de ce risque a conduit EPI-PHARE à réaliser une étude de pharmaco-épidémiologie sur les risques cardiovasculaires associés au vaccin Comirnaty ([voir plus bas](#)).

Les myocardites et les péricardites



Suite aux signalements de myocardites chez des hommes jeunes en Israël après une deuxième dose du vaccin Comirnaty, une revue des données relatives aux cas de myocardites et péricardites recueillies par les CRPV en France depuis le début de la vaccination avec Comirnaty et Spikevax.

Les myocardites (inflammation du muscle cardiaque) et les péricardites (inflammation de la membrane qui entoure le cœur) sont causées, la plupart du temps, par une infection virale comme la Covid-19. Dans la majorité des cas, l'état de santé des patients s'améliore d'elle-même ou à l'aide d'un traitement.

Le comité de suivi a conclu que des myocardites et des péricardites peuvent très rarement survenir suite à une vaccination par Comirnaty ou Spikevax. Les cas sont principalement survenus dans les 14 jours suivant la vaccination, plus souvent après la deuxième dose et chez des hommes plutôt jeunes. L'évolution est favorable pour la grande majorité des cas. Cette conclusion a également été partagée au niveau européen.

Suite à l'identification de ces risques, l'ANSM recommande à toute personne présentant des symptômes tels qu'un essoufflement (dyspnée), des douleurs dans la poitrine, des palpitations (battements cardiaques forts), ou un rythme cardiaque irrégulier de consulter rapidement un médecin. Ces effets indésirables ont été listés par l'EMA dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) et les notices de ces vaccins. Une lettre a également été envoyée aux professionnels de santé.

L'ANSM maintient une surveillance renforcée des myocardites et péricardites. Des analyses complémentaires menées par les CRPV ont mis en évidence un taux de notification des cas de myocardite chez les hommes de 18 à 29 ans plus important après un schéma complet avec le vaccin Spikevax qu'avec Comirnaty.

Ce signal a conduit EPI-PHARE à réaliser une étude de pharmaco-épidémiologie pour caractériser le risque de myocardite et de péricardite avec les vaccins ARNm chez les sujets âgés de 12 à 50 ans en France ([voir plus bas](#)). Cette étude a confirmé le signal observé par la pharmacovigilance.

Ces données ont été partagées à la Haute Autorité de santé (HAS) au niveau national, qui a recommandé le recours au vaccin Comirnaty chez les moins de 30 ans qu'il s'agisse de primo vaccination ou du rappel.

Des réactions locales retardées avec le vaccin Spikevax



Les réactions au niveau du site d'injection (rougeur, douleur, etc.) est un effet indésirable en grande majorité non grave et bien connu des vaccins en général. La pharmacovigilance a permis d'identifier dès février 2021 que ces types de réaction ont la particularité de survenir dans un délai pouvant être plus long qu'à l'accoutumé pour le vaccin Spikevax avec un délai compris entre 4 et 31 jours après la vaccination (délai moyen à 8 jours).

Surveillance spécifique de certaines populations

La campagne de vaccination contre la Covid-19 est inédite à plus d'un titre, mais tout particulièrement parce qu'elle concerne l'ensemble de la population. D'abord utilisés en priorité chez les personnes âgées, les vaccins ont ensuite été administrés progressivement aux autres classes d'âges, et notamment chez des populations pouvant présenter des caractéristiques physiologiques particulières, comme les adolescents ou encore les femmes enceintes. Ainsi, nous avons mis en place une surveillance spécifique de certaines populations.

La vaccination chez les jeunes de 12 à 18 ans

En règle générale, les jeunes possèdent une réponse immunitaire plus forte. C'est pourquoi ils sont également plus susceptibles de réagir à l'administration d'un vaccin. Nous avons donc décidé d'instaurer une surveillance spécifique des vaccins dans cette population pour détecter d'éventuels nouveaux effets indésirables, ou de mesurer s'ils sont

amplifiés par rapport aux adultes.

Depuis le 15 juin 2021, la vaccination est recommandée chez les plus jeunes (12-18 ans) avec le vaccin Comirnaty, et depuis le 28 juillet avec le vaccin Moderna.

Aucun signal spécifique n'a été identifié chez les sujets les plus jeunes. Le profil des effets indésirables chez les jeunes est globalement semblable à celui des adultes et ne remet donc pas en cause le rapport bénéfice/risque de la vaccination dans cette population

Un suivi particulier des rares cas de myocardite et de péricardite chez les jeunes est effectué par les CRPV et l'ANSM.

La vaccination chez les femmes enceintes

Les femmes enceintes, à partir du 2^e trimestre, ont été prioritaires dès le 3 avril 2021 pour accéder à la vaccination avec un vaccin à ARNm (Comirnaty et Moderna). Depuis le 21 juillet 2021, le conseil d'orientation stratégique de la stratégie vaccinale (COSV) propose que la vaccination pour les femmes enceintes qui le souhaitent soit possible au cours du premier trimestre de la grossesse. L'administration d'un médicament chez les femmes enceintes nécessitant toujours des précautions particulières, un suivi spécifique a été mis en place pour s'assurer de l'innocuité des vaccins dans cette population.

A ce jour, aucun signal de sécurité n'a été identifié quel que soit le vaccin utilisé en France.

Les fausses couches spontanées représentent la majorité des effets indésirables déclarés. Les données actuelles ne permettent pas de conclure que ces événements sont liés au vaccin, d'autant que des facteurs de risques étaient associés dans plusieurs cas et qu'il s'agit d'un événement relativement fréquent en population générale (de 12 à 20% des grossesses selon les études). Par ailleurs, 3 études récentes (Zauche & al, Kharbada & al et Magnus & al) n'ont pas retrouvé de lien entre les fausses couches spontanées et les vaccins à ARNm contre la COVID 19. Ainsi, le lien avec le vaccin ne peut pas être établi.

Événements sous surveillance

Pour l'ensemble de ces vaccins, des événements indésirables déclarés après une vaccination sont toujours en cours d'expertise par les CRPV, mais ils ne constituent pas à ce stade des signaux confirmés. C'est le cas par exemple des troubles menstruels, pour lesquels nous avons reçu quelques centaines de déclarations pour les vaccins Comirnaty et Spikevax. Selon les professionnels de santé consultés et l'analyse de ces déclarations, les troubles sont résolutifs et la plupart du temps de courte durée.

Nous maintenons une surveillance spécifique de ces troubles et invitons les femmes qui présentent des troubles menstruels persistants à consulter leur médecin.

Les effets indésirables des vaccins à vecteur adénoviral identifiés à partir des déclarations de pharmacovigilance

Au 25 novembre 2021 :

- Vaccin Vaxzevria du laboratoire AstraZeneca : 27 000 cas d'effets indésirables sur 8 millions d'injections
- Vaccin Janssen de Johnson & Johnson : 1 000 cas d'effets indésirables pour 1 million d'injections

Les thromboses et troubles de la coagulation



En mars 2021, plusieurs pays européens ont signalé la survenue de troubles de la coagulation tels que des événements thromboemboliques chez des personnes vaccinées avec Vaxzevria. Cela a conduit à la suspension temporaire de l'utilisation de Vaxzevria en France le 15 mars 2021. Une revue des données relatives aux cas troubles de la coagulation recueillis par les CRPV en France depuis le début de la vaccination avec Vaxzevria a donc été réalisée, ainsi qu'une évaluation des données au niveau européen.

Sur la base de ces données, la HAS a recommandé l'utilisation du vaccin Vaxzevria uniquement chez les personnes de plus de 55 ans.

L'ANSM a poursuivi en lien avec les CRPV ses analyses des cas de troubles de la coagulation et a créé un comité scientifique temporaire (CST) spécifiquement sur cette problématique. Composé de scientifiques, de cliniciens,

d'associations d'usagers du système de santé et d'institutions publiques, ce comité a eu pour objectifs d'apporter une expertise complémentaire à celle des comités de suivi de pharmacovigilance sur l'analyse des cas rapportés en France, de contribuer aux réflexions sur le mécanisme possible de ces événements, d'identifier des facteurs de risque potentiels et les éventuelles mesures post-vaccination à mettre en œuvre.

- [Consultez les synthèses du comité d'experts sur les effets thrombotiques](#)

Sur la base de ces travaux, l'ANSM a considéré que l'utilisation du vaccin Vaxzevria chez les plus de 55 ans peut être maintenue. Ils ont également permis d'établir des recommandations pour les professionnels de santé afin d'améliorer la prise en charge des patients.

Ces troubles font l'objet de mention dans le RCP et la notice des vaccins Vaxzevria et Janssen.

Recommandation :

L'ANSM recommande à toute personne présentant des effets indésirables persistants au-delà de 3 jours de type vertiges, maux de tête, troubles visuels, nausées/vomissements, essoufflement, douleurs aiguës dans la poitrine, l'abdomen ou les extrémités ou qui présente des ecchymoses cutanées (pétéchies) au-delà du site de vaccination, de consulter rapidement un médecin.

Les professionnels de santé doivent être attentifs aux signes et symptômes évocateurs de thrombose associée ou non à une thrombopénie chez les personnes vaccinées par les vaccins Vaxzevria et Janssen afin de réaliser les examens biologiques et d'imagerie adéquats pour une prise en charge la plus précoce possible de ces patients.

Ces thromboses rares atypiques ont été observées de 4 à 28 jours après la vaccination et se caractérisent par :

- Thrombose veineuse et/ou artérielle (quelle que soit la localisation) associée à une diminution des plaquettes (< 150 G/L)
- Thromboses veineuses et/ou artérielles de siège inhabituel (localisation, contexte clinique, éventuellement multi-sites, parfois successives), en particulier thrombose veineuse cérébrale et thrombose veineuse splanchnique.

En cas de diagnostic d'une thrombose atypique chez une personne vaccinée, un traitement anticoagulant par des alternatives à l'héparine doit être privilégié, en raison des réactions similaires connues de l'héparine avec le facteur plaquettaire 4.

Une recherche de la présence dans le plasma d'anticorps anti-FP4 devra être réalisée en parallèle de préférence par un test Elisa adapté.

Syndromes pseudo-grippaux pour Vaxzevria



Un nombre important de cas de syndromes pseudo-grippaux ont été signalés par des établissements de santé en France lors de l'ouverture de la vaccination aux personnels soignants.

Cela a permis d'adresser en moins d'une semaine après l'identification de ces cas des recommandations visant à vacciner de façon échelonnée le personnel d'un même service, pour limiter le risque de perturbation du fonctionnement des services de soins.

Nous rappelons qu'en cas de fièvre et/ou de douleurs, nous conseillons de privilégier l'utilisation du paracétamol à la dose efficace la plus faible et le moins longtemps possible.

Par ailleurs, d'autres pays européens ont également identifié les mêmes effets indésirables. La Suède a, comme la France, adapté ses modalités de vaccination dans les établissements de santé.

La surveillance européenne

En cas d'un signal détecté en France ou en Europe susceptible de conduire à une réévaluation des données de sécurité des vaccins, les autorités compétentes des Etats membres de la communauté européenne s'informent mutuellement afin de prendre des dispositions concertées.

Ces échanges permanents ont contribué à l'identification et l'analyse de signaux émergents dans les pays européens.

Pour exemple, certains pays européens ont observé des cas de syndrome de fuite capillaire. L'EMA a conclu que les vaccins à vecteur viral peuvent entraîner de façon extrêmement rare ce syndrome. A ce jour, aucun cas n'a été observé en France.

De même, après une analyse des cas de syndrome de Guillain-Barré déclarés en Europe, l'EMA considère qu'il existe un lien possible avec les vaccins Janssen et Vaxzevria.

...par la pharmacoépidémiologie

EPI-PHARE réalise également des études de pharmaco-épidémiologie qui permettent de quantifier les risques de survenue d'événements indésirables post-vaccinaux graves, c'est-à-dire pour l'essentiel conduisant à une hospitalisation ou un décès, à l'échelle de l'ensemble de la population ciblée par la vaccination en France.

Des travaux spécifiques ciblés sur des problématiques particulières à certaines catégories de la population sont également mis en place. Cela concerne les personnes âgées et/ou hébergées en EHPAD, les personnes atteintes de comorbidités exposant à un risque accru de forme grave de la COVID-19, les femmes enceintes, les adultes jeunes. Les informations issues de ces études basées sur une approche populationnelle comparative sont complémentaires de celles obtenues par le système de pharmacovigilance.

Suite à l'identification d'un possible risque d'hypertension artérielle en pharmacovigilance avec le vaccin Comirnaty (Pfizer-BioNTech) au début de la campagne de vaccination, EPI-PHARE a conduit une large étude de pharmaco-épidémiologie afin d'évaluer le risque d'événements cardiovasculaires graves chez les personnes âgées de 75 ans et plus vaccinées par rapport aux personnes âgées non-vaccinées.

Cette étude montre que le vaccin Comirnaty n'augmente pas le risque d'événements cardiovasculaires graves chez les personnes âgées de 75 ans et plus en France (infarctus du myocarde, AVC ischémique, AVC hémorragique et embolie pulmonaire). Elle a fait l'objet d'une publication dans la revue scientifique Journal of the American Medical Association (JAMA) en novembre 2021.

+ [Consultez l'étude](#)

Depuis juillet 2021, les myocardites et les péricardites sont considérées comme un effet indésirable pouvant survenir rarement suite à une vaccination par Comirnaty (Pfizer) ou Spikevax (Moderna).

De premières analyses menées dans des pays nordiques et aux Etats-Unis suggèrent que chez les hommes jeunes, le risque de myocardite et péricardite serait plus élevé après Spikevax, qu'après vaccination par Comirnaty. En France, les données de pharmacovigilance ont récemment mis en évidence un taux de notification des cas de myocardite chez les hommes de 18 à 29 ans plus important après un schéma complet avec le vaccin Spikevax qu'avec Comirnaty. Une évaluation de ce signal est en cours au niveau européen.

Dans ce contexte, EPI-PHARE a conduit une étude de pharmaco-épidémiologie pour caractériser le risque de myocardite et de péricardite avec les vaccins ARNm chez les sujets âgés de 12 à 50 ans en France.

Cette étude a confirmé l'existence d'un risque peu fréquent de myocardite et péricardite dans les 7 jours suivant une vaccination contre la Covid-19 avec un vaccin ARNm (Comirnaty et Spikevax) chez les personnes âgées de 12 à 50 ans, particulièrement chez les jeunes de 12 à 29 ans. Ce risque est plus élevé avec le vaccin Spikevax. Cette étude a également confirmé l'évolution clinique favorable des cas de myocardite et péricardite suite à la vaccination. Aucun décès n'a été rapporté parmi les personnes hospitalisées pour une myocardite ou une péricardite suite à la vaccination.

Ces données de pharmaco-épidémiologie ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque des vaccins contre la Covid-19 Comirnaty et Moderna, dont l'efficacité contre les formes graves de Covid-19 est de l'ordre de 90%. Elles ont été partagées à la Haute Autorité de santé (HAS) au niveau national qui a recommandé le recours au vaccin Comirnaty chez les moins de 30 ans qu'il s'agisse de primo vaccination ou du rappel.

+ [Consultez l'étude](#)

Conclusions

La surveillance que nous avons mise en place montre que la majorité des effets indésirables déclarés ne sont pas graves et avaient été observés lors des essais cliniques. Elle a aussi permis d'identifier des effets

indésirables rares, tels que les myocardites avec les vaccins à ARNm et les thromboses atypiques avec les vaccins à vecteur adénoviral. Les nouveaux effets indésirables identifiés grâce à notre surveillance ne remettent pas en cause la sécurité des vaccins. Ces nouvelles données ont en revanche permis aux autorités sanitaires de faire évoluer les recommandations au fil de la campagne nationale de vaccination.

Nous poursuivons, en lien avec les CRPV et EPI-PHARE, notre surveillance renforcée pour garantir l'efficacité et la sécurité des vaccins contre la Covid-19. Sur la base des informations issues de notre surveillance et des données internationales, l'Agence européenne du médicament (EMA) a renouvelé pour un an les autorisations de mise sur le marché conditionnelle (AMMc) des vaccins Spikevax et Comirnaty et a autorisé l'administration d'une dose de rappel avec ces vaccins. L'AMMc du vaccin Vaxzevria a également été renouvelé par l'EMA.