

Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 VACCINE MODERNA

AMM européenne conditionnelle délivrée le 06 janvier 2021

Rapport n°3 : période du 12 février 2021 au 18 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 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

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 18/02/2021 et transmis le 19/02/2021 par l'ANSM. La période couverte par ce troisième rapport s'étend du 12/02/2021, date d'envoi par l'ANSM de cas de pharmacovigilance avec MODERNA aux 2 CRPV rapporteurs, au 18/02/2021.

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 11/02/2021 et date de validation par l'ANSM du cas jusqu'au 18/02/2021
- 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 12/02/2021 au 23/02/2021.

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 taux de notification

Sur la période hebdomadaire :

Nombre de personnes vaccinées (source Si-VAC) - D1 = 29 775 / D2= 16 934

Depuis le début de la vaccination au 18/02/2021 :

Nombre de personnes vaccinées (source Si-VAC) - D1 = 129 510 / D2= 17 159

Evolution du nombre de cas

Sur la 3eme période (12/02 au 18/02/2021) :

- ❖ 61 cas saisis par les CRPV, dont 3 à la deuxième injection et 2 avec une donnée inconnue
- ❖ 2 mises à jour de cas
- ❖ Un cas marquant a été envoyé par le circuit dédié (cf paragraphe 2),

portant à un total cumulé de 148 cas initiaux depuis le 22/01/2021 (tableau 1 et 2).

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

	Cumulatif	Période 12/02/2021 au 18/02/2021
Nombre de cas total	155	63
Nombre de mise à jour	7	2
Nombre de cas initiaux	148	61

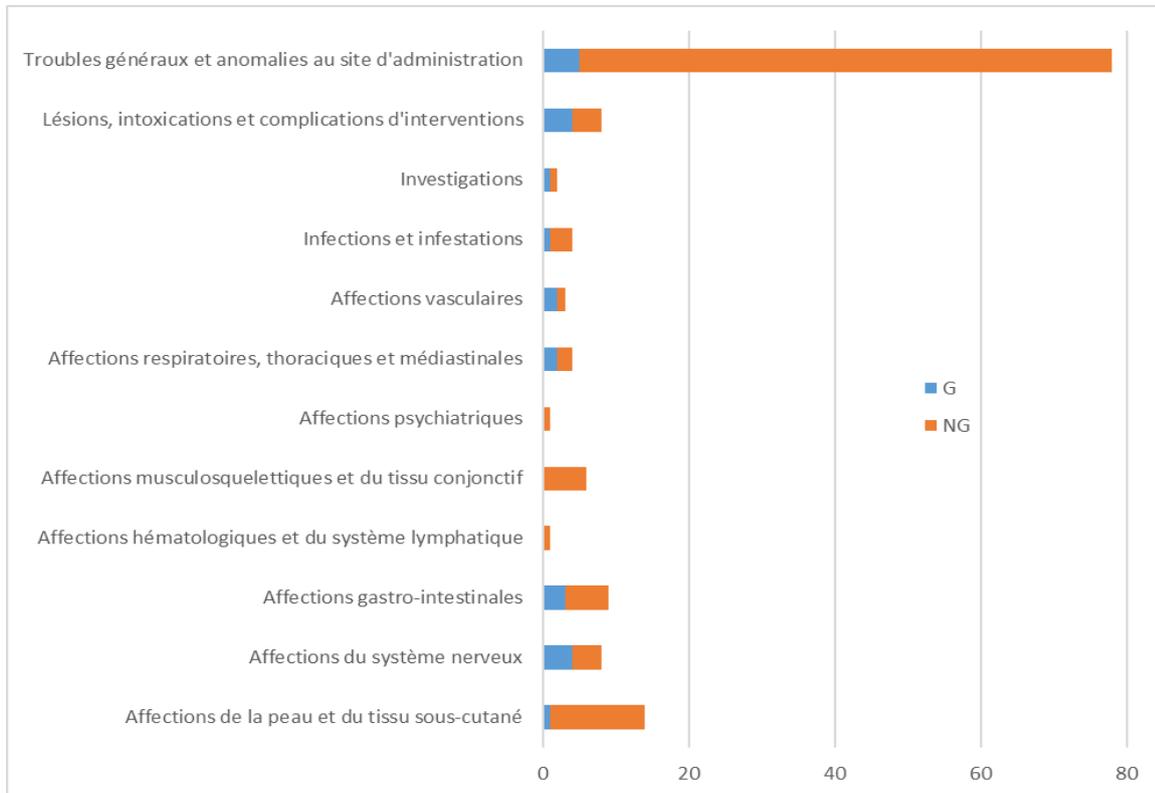
Tableau 2 : présentation synthétique de la répartition des cas

	Cumulatif	Période 12/02/2021 au 18/02/2021
Nombre de cas BNPV	148	61
<i>déclarés par les PS</i>	89	40
<i>déclarés par les patients/usagers</i>	59	21
Nbre cas non graves (n, %)	134 (90.5%)	53 (86.9%)
<i>Répartition Patients (n, %)</i>		
Sexe : Masculin	26 (19.4%)	9 (17%)
Féminin	108 (80.6%)	44 (83%)
Age : 16-49	18 (13.4%)	5 (9.4%)
50-64	29 (21.6%)	12 (22.6%)
65-74	7 (5.3%)	3 (5.7%)
75 – 84	59 (44.1%)	27 (50.9%)
≥ 85	19 (14.1%)	6 (11.4%)
Non renseigné	2 (1.5%)	0
Nbre de cas graves (n, %)	14 (9.4%)	8 (13.1%)
Hospitalisation	2 (14.2%)	2 (25%)
Mise en jeu pronostic vital	3 (21.4%)	3 (37.5%)
Invalidité ou incapacité	0	0
Décès	1 (7.1)	1 (12.5%)
Médicalement significatif	8 (57.1%)	2 (25%)
<i>Répartition Patients (n, %)</i>		
Sexe Masculin	8 (57.2%)	6 (75.0%)
Féminin	6 (42.8%)	2 (25.0%)
Age 16-49	2 (14.3%)	0
50-64	4 (28.6%)	1 (12.5%)
65-74	2 (14.3%)	2 (25%)
75 – 84	5 (35.7%)	4 (50.0%)
≥ 85	1 (7.1%)	1 (12.5%)

Les 61 cas de la période du 12/02 au 18/02/2021 sont survenus à 62.3% chez les plus de 75 ans et sont à l'origine de la description de 138 effets indésirables (Figure 1 et Tableau 3).

Parmi ces 138 effets indésirables, 23 sont graves et 115 sont non graves.

Période A : période 12/02 au 18/02/2021



Période B : données cumulées

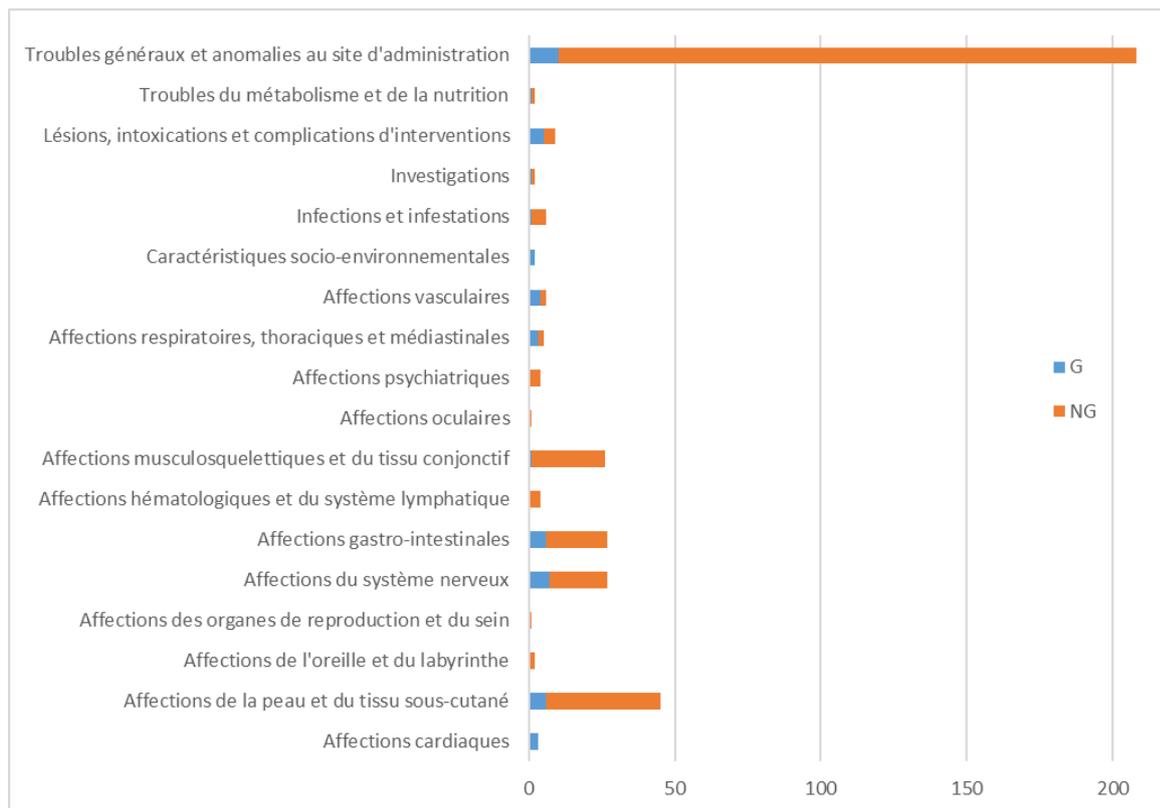


Figure 1 : Répartition des EI graves et non graves par organe (SOC). A : sur la période 12/02 au 18/02 ; B : en cumulé.

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

Étiquettes de lignes	Période cumulée	période du 12/02 au 18/02
EI graves	50	23
Affections de la pression artérielle NCA	1	
Affections des glandes sudorales apocrines et eccrines	3	1
Anomalies respiratoires	1	1
Bronchospasme et obstruction des voies aériennes	1	1
Céphalées NCA	1	
Conditions hygiénodietétiques	1	
Crises et troubles convulsifs NCA	1	
Décès et mort subite	1	1
Diarrhées (excl infectieuses)	1	
Douleurs dans les muscles	1	
Erreurs et problèmes de prescription du produit	1	1
Etats asthéniques	4	2
Fractures et luxations de la cage thoracique	1	1
Hémorragies du système nerveux central et accidents vasculaires	1	1
Infections à Coronavirus	1	1
Investigations NCA	1	1
Lésions de localisation spécifique NCA	1	1
Lésions sans localisation spécifique NCA	2	1

Œdèmes NCA	1	1
Perturbations de la conscience NCA	4	3
Problèmes liés au handicap	1	
Purpura et troubles apparentés	1	
Rash, éruptions et exanthème NCA	2	
Réactions au site de vaccination	1	
Sentiments et sensations NCA	1	
Signes et symptômes des voies aériennes supérieures	1	
Signes et symptômes généraux NCA	1	1
Symptômes de nausées et vomissements	5	3
Troubles du rythme et de la fréquence cardiaque NCA	3	
Troubles fébriles	1	
Troubles hypertensifs vasculaires NCA	3	2
Troubles hypoglycémiques NCA	1	
El non graves	330	115
Affections dermiques et épidermiques NCA	13	5
Affections liées à la faiblesse musculaire	1	
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif NCA	1	
Altération de la température corporelle	1	
Anomalies du comportement NCA	1	
Anomalies du tonus musculaire	1	
Anomalies respiratoires	1	1
Céphalées NCA	13	2
Complications liées à une vaccination	1	1
Confusion et désorientation	1	
Déficience visuelle et cécité (excl achromatopsie)	1	
Diarrhées (excl infectieuses)	3	
Douleur et gêne NCA	6	2
Douleur et inconfort musculosquelettiques et du tissu conjonctif	2	1
Douleurs dans les muscles	17	4
Douleurs gastro-intestinales et abdominales	2	1
Erreurs et problèmes d'administration du produit	2	2
Erreurs médicamenteuses, erreurs et problèmes d'utilisation	1	1
Erythèmes	6	3
Etats asthéniques	16	2
Explorations de la coagulation et du saignement	1	1
Infections à herpesvirus	4	2
Infections des structures de la peau et du tissu mou	1	1
Inflammations	1	
Œdèmes NCA	2	2
Paresthésies et dysesthésies	2	1
Perturbations de l'endormissement et du maintien du sommeil	2	1

Prurit NCA	9	3
Rash, éruptions et exanthème NCA	5	
Réactions au site d'administration NCA	1	
Réactions au site de vaccination	129	48
Réactions au site d'injection	15	8
Sécheresse buccale et anomalies salivaires	1	
Sentiments et sensations NCA	6	1
Signes et symptômes articulaires	2	
Signes et symptômes de la langue	2	1
Signes et symptômes de l'appareil génital NCA	1	
Signes et symptômes de l'oreille interne	2	
Signes et symptômes généraux NCA	15	8
Signes et symptômes neurologiques NCA	5	1
Symptômes de nausées et vomissements	13	4
Toux et symptômes associés	1	1
Troubles de l'appétit	1	
Troubles du système lymphatique NCA	4	1
Troubles fébriles	6	2
Troubles hypertensifs vasculaires NCA	1	
Troubles liés aux articulations NCA	1	1
Urticaires	6	2
Vasoconstriction, nécrose et insuffisance vasculaire périphériques	1	1
Total général	380	138

Ces 61 cas correspondent à :

- ❖ Parmi les non graves (N=53), on distingue :
 - 20 cas (37.7%) sans critère de gravité avec des effets indésirables de type réactogénicité, attendus et bien décrits (effets locaux et systémiques) dont le délai de survenue est compris entre 4 et 10 jours après la vaccination. Les réactions locales sont en particulier décrites de façon retardée après la vaccination (54 cas en cumulé soit 36.5% des observations reçues depuis le 22/01/2021). Décrit comme un effet attendu dans la publication de l'essai clinique COVE study (3), les réactions retardées sont encore à ce jour les EI les plus nombreux déclarés en France (depuis le 22/01/2021, cela représente 54 /148 (36.5%) cas déclarés avec le vaccin Moderna).
 - 20 cas de réactogénicité à type de myalgies, syndromes grippaux, attendus dont le délai de survenue est compris entre 1 jour et 5 jours.
 - 4 cas d'hypersensibilité/anaphylaxie de grade 1 (associant érythème/urticaire, sensation vertigineuse, gêne respiratoire, œdème du visage) survenant moins d'une heure après la vaccination.
 - 9 cas sont inattendus (3 cas d'erreur médicamenteuse, 2 cas de zona, 1 cas d'interaction médicamenteuse, 1 cas de périarthrite, 1 cas de dyspnée et 1 cas de sensation vertigineuse)
- ❖ Parmi les cas graves (N=8)
 - 6 sont inattendus (1 décès, 2 mises en jeu du pronostic vital, 2 hospitalisations et 1 médicalement significatif) (analyse qualitative dans les paragraphes 2 et 3)
 - 2 sont attendus (1 cas d'hypersensibilité/anaphylaxie de grade 1-2 avec mise en jeu du pronostic vital et 1 cas de de perte de conscience/nausées/vomissements/hyperhydrose en

autre situation médicalement grave, chez une patiente aux antécédents de vertiges paroxystiques bénins)

Les délais de survenue de ces 61 cas vont de la réaction immédiate après la vaccination à des effets indésirables jusqu'à 11 jours après la vaccination (tableau 4).

Tableau 4 : Délai de survenue effets / vaccination

Délai de survenue	Nombre de cas
<24h	17
1j	7
2j	3
3j	6
4j	2
5j	2
6j	3
7j	6
8j	7
9j	2
10j	4
11j	1
Inconnu	1

Plus d'un tiers des cas (n=27, 44.2%) survient dans les 2 jours suivant la vaccination. Les délais de survenue tardifs (>6j, n=23) correspondent à 83% à des réactions locales retardées.

En termes d'évolution, 46 cas sont résolus ou en cours de résolution (75.4%) ; 11 non résolus au moment de la déclaration au CRPV, 1 décès et 3 dont l'évolution est inconnue.

2/Analyse et expertise des effets indésirables graves, hors médicalement significatifs (n=6)

Critère de gravité	Nombre de cas
Décès	1
Mise en jeu du pronostic vital	3
Hospitalisation	2

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 « coincidentale »**

- ❖ Le décès concerne une patiente nonagénaire dont les antécédents renseignés sont une hypertension artérielle et un glaucome et sans antécédent de covid-19. Les traitements habituels ne sont pas renseignés. Il est mentionné le décès trois jours après sa vaccination, secondaire à un malaise cardiaque. Aucune information n'est disponible au moment de la rédaction de ce rapport.
 - Ce cas n'est pas suffisamment documenté pour envisager le rôle de la vaccination dans ce décès sur malaise cardiaque.
- ❖ La première situation de mise en jeu du pronostic vital concerne un patient septuagénaire et qui survient dans un contexte d'erreur médicamenteuse. Le patient a bénéficié de la vaccination alors

qu'il était fiévreux depuis 3 jours et non mentionné dans le questionnaire prévaccination. A j+6, la PCR est positive à la COVID-19 et à J+7, il est hospitalisé pour une COVID aggravée. Ce signalement a fait l'objet d'un signalement à l'ARS concernée.

- ❖ La deuxième situation de mise en jeu du pronostic vital concerne un homme septuagénaire aux antécédents de maladie auto-immune non caractérisée, traité par hydrocortisone et ELIQUIS pour des thromboses récidivantes. 40 minutes après la vaccination, il va présenter un œdème du visage et une gêne respiratoire sans bronchospasme avec évolution favorable en 1 heure après traitement par ANAPEN et corticothérapie en IV.
- ❖ La troisième situation de mise en jeu du pronostic vital concerne un patient septuagénaire dont les antécédents renseignés sont une leucémie myéloïde chronique et une hypertension artérielle, pas d'antécédent de maladie COVID. Le traitement habituel comporte bisoprolol, Kardegic, pravastatine, Tadenan et desloratadine. A j+3, il va présenter une dysarthrie et un déficit de l'hémicorps gauche dans un contexte d'hypertension à 249/106 mmHg à l'arrivée aux urgences. Il est clairement indiqué que la tension artérielle est habituellement contrôlée. Il s'agit donc de la survenue d'un AVC hémorragique sur poussée hypertensive à J3 de la vaccination.
 - Parmi ces 3 situations, le dernier mérite une attention particulière au regard des données disponibles sur le vaccin COMIRNATY : « Cet effet fait l'objet d'un suivi particulier avec le vaccin à ARN Comirnaty, et sera remonté à l'EMA dans le cadre de l'évaluation européenne ».
 - Cet évènement dans un contexte de déséquilibre tensionnel post-vaccinal est en faveur d'une contribution possible de l'effet du vaccin à la survenue du tableau clinique. Bien qu'il n'y ait pour le moment qu'un seul cas rapporté avec Moderna dans la BNPV, cet effet est à surveiller.
- ❖ Le premier cas d'hospitalisation concerne un homme septuagénaire aux antécédents d'hypertension habituellement traitée par trithérapie associant un sartan, un diurétique et un inhibiteur calcique. A J10 post vaccination, le sujet va présenter une poussée hypertensive à 200/110 mm Hg qui va nécessiter une prise en charge hospitalière et traitement correcteur. L'évolution finale est favorable. L'évaluation par le CRPV de Nice est en faveur d'une réaction de type 5 au regard des antécédents du patient.
- ❖ Le second cas d'hospitalisation concerne un patient septuagénaire dont les antécédents renseignés sont un AVC, la pose de 3 stents, un rétrécissement aortique de sévérité inconnue et un syndrome d'apnée du sommeil. Son traitement habituel comporte CARDENSIEL, atorvastatine, PLAVIX, KARDEGIC, ramipril, nicorandil, ATARAX et GANFORT. A 48h post vaccination, le patient présente une perte de connaissance isolée, avec chute et traumatisme crânien/fractures de côtes, nécessitant un passage aux urgences. Aucune anomalie à l'ECG, ni au scanner cérébral est décelée. Au regard des antécédents du sujet et de ses traitements, il est difficile de relier cette perte de connaissance à la vaccination.

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

Effets indésirables graves dits « d'intérêt particulier »	Nombre d'effets indésirables sur la période n=2	Nombre d'effets indésirables cumulés n=4
Convulsions	0	1
Troubles du rythme cardiaque	0	1
Décès	1	1
AVC hémorragique sur hypertension artérielle	1	1

Les 2 cas d'effet indésirable d'intérêt ont été décrits dans le paragraphe considérant les cas graves

4/ Analyse et expertise des effets indésirables inattendus (non listés) (n=15)

Parmi les 15 cas inattendus,

6 sont cotés en graves et 5 ont déjà été décrits (1 décès, les 2 cas d'hypertension artérielle, la perte de connaissance avec chute et fractures, l'erreur d'administration chez un sujet fébrile). Le dernier concerne une récurrence de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) chez un sujet de sexagénaire aux antécédents de BPCO et de cancer du poumon.

Les 9 autres cas cotés en non graves concernent

- ❖ 2 cas de **zona**, l'un survenant à 3 jours post vaccination chez une patiente d'une trentenaire sans antécédents de zona et l'autre à 10 jours post vaccination chez une patiente septuagénaire aux antécédents de zona. Les cas de zona post-vaccinaux sont rarement rapportés avec la vaccination en général et la survenue de zona est d'importance importante en population générale : l'incidence globale est de 30/100 000 personnes et de 104/100 000 après 65 ans (2). Il est donc difficile de déterminer le lien entre la vaccination et la survenue du zona.
- ❖ 1 cas documenté en interaction médicamenteuse entre le vaccin et un traitement par PREVISCAN. Il s'agit d'un patient quinquagénaire dont les antécédents renseignés sont un asthme, une obésité morbide, une valve cardiaque, habituellement avec un INR à 2 et pour lequel il y a découverte fortuite d'un INR à 3.8 sans saignement, et sans étiologie évidente retrouvée à J+6 post vaccination. Pas de cas similaire dans la base publique européenne et aucune mention dans le RCP en 4.4.
- ❖ 1 cas de vertige positionnel à 24h post vaccination de résolution spontanée dans la même journée. Pas de bilan.
- ❖ 1 cas de capsulite non confirmée par bilan d'imagerie qui est survenue dans les heures suivantes la vaccination et d'évolution lentement favorable
- ❖ 1 cas de gêne respiratoire isolée survenue à j+5 de la vaccination chez un patient octogénaire sans antécédent pulmonaire. Bilan en cours.
- ❖ 3 cas d'erreurs médicamenteuses détaillés dans le paragraphe suivant

4/ Analyse et expertise des situations particulières

Pour la période 3, 4 cas d'erreurs médicamenteuses ont été signalés :

- ❖ 2 cas d'erreur concernant le schéma vaccinal débuté avec le vaccin COMIRNATY et terminé avec une injection en D2 par MODERNA. Pour l'un des cas, une urticaire à J5 post vaccination est survenue dont l'évolution est favorable.
- ❖ 1 cas d'erreur d'administration non réalisée dans le deltoïde, associée à un hématome (traitement par PREVISCAN au long cours) et une dermohypodermite d'évolution favorable
- ❖ 1 cas d'erreur de vaccination sur sujet fébrile décrit dans les cas graves de mise en jeu du pronostic vital.

	Nombre de cas sur la période 3 N=4	Dont avec EI graves associés N=1	Nombre de cas cumulés N=4	Dont avec EI graves associés N=1
Schéma d'administration inapproprié	<u>2</u>	<u>0</u>	<u>2</u>	<u>0</u>
Erreur de site d'administration	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
Erreur d'indication	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>

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

Un cas reçu le 19/02/2021 correspondait à un cas de la BNPV analysé dans le précédent rapport. Il s'agissait d'un cas de convulsion survenu le lendemain de la vaccination (effet indésirable d'intérêt particulier, annexe 2).

6/ Publications

7/ Conclusion

Sur la période du 12/02/2021 au 18/02/2021, 61 cas ont été déclarés, correspondant pour 40 d'entre eux à des réactions de type réactogénicité, locales et systémiques, sans caractère de gravité. Cinq cas sont à rapprocher de réactions d'hypersensibilité/anaphylaxie. Les autres cas rapportent des effets inattendus (mais décrits avec l'autre vaccin à ARNm Comirnaty), dont deux d'intérêt spécifique avec le décès et l'AVC hémorragique, et qui font écho aux effets surveillés avec le vaccin Pfizer avec troubles cardiaques et poussées hypertensives. Un cas intéressant d'interaction médicamenteuse à surveiller concernant une augmentation d'INR mais sans retentissement clinique.

Par ailleurs, les réactions retardées (36.5% des EI totaux reçus avec Moderna) restent un point saillant de ce rapport et dont la communication auprès des professionnels de santé doit être mise en avant car ces effets retardés suscitent beaucoup d'inquiétudes.

Existence d'un signal potentiel ou confirmé : au total 3 cas de poussées hypertensives : un suivi particulier des troubles vasculaires de type hypertension est proposé.

Références

- (1) <https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-COVID-193>
- (2) https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20131025_vaccadultzonazos_tavax.pdf<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7004e1.htm>
- (3) <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2035389>

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					
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					

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
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					
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, rappel¹

- 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 EI³

- 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