

Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 VACCINE MODERNA

AMM européenne conditionnelle délivrée le 06 janvier 2021

Rapport n°6 : période du 05 mars 2021 au 11 mars 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

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 11/03/2021 et transmis le 12/03/2021 par l'ANSM. La période couverte par ce sixième rapport s'étend du 05/03/2021, date d'envoi par l'ANSM de cas de pharmacovigilance avec MODERNA aux 2 CRPV rapporteurs, au 11/03/2021.

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:
 - 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.
 - 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 04/03/2021 et date de validation par l'ANSM du cas jusqu'au 11/03/2021
- 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 05/03/2021 au 16/03/2021.

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

Période	Vaccin	D1	D2	Total
du 05/03/2021 au 11/03/2021	Moderna	38 894	40 535	79 429
Depuis le début de la vaccination au 11/03	Moderna	223 679	99 678	323 357

Nombre de vaccinés par le vaccin Moderna depuis le début de la campagne vaccinale				
Répartition par sexe				
Femmes		Hommes		
176 966		146 167		
Répartition par âge				
16-49 ans	50-64 ans	65-74 ans	75-84 ans	85 et + ans
13 166	23 891	38 403	175 364	72 533

Evolution du nombre de cas

Sur la 6eme période (05/03 au 11/03/2021) :

- ❖ 75 cas initiaux saisis par les CRPV, dont 23 à la deuxième injection (30.6%) et 1 avec une donnée inconnue. Parmi ces cas initiaux, 5 sont avec un antécédent covid-19 dont 2 en D2.
- ❖ 161 effets indésirables
- ❖ 15 mises à jour de cas
- ❖ 1 cas marquant envoyé par le circuit dédié (page 12) portant à un total cumulé de 377 cas initiaux depuis le 22/01/2021, dont 51 cas en D2 (tableaux 1 et 2).

	Cumulatif	Période 05/03/2021 au 11/03/2021
Nombre de cas total	411	90
Nombre de mise à jour	34	15
Nombre de cas initiaux	377	75

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

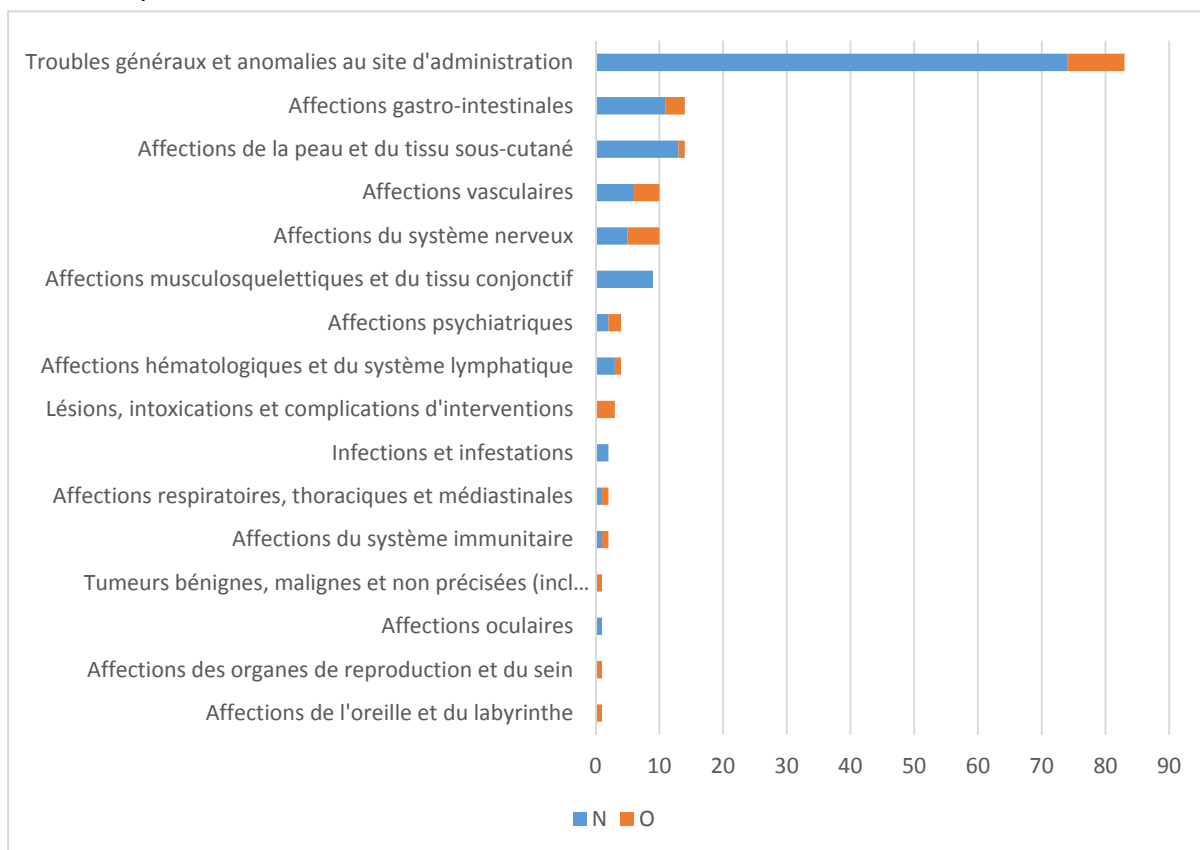
	Cumulatif	Période 05/03/2021 au 11/03/2021
Nombre de cas dans la BNPV	377	75
<i>cas déclarés par les PS</i>	240 (63,7%)	47 (62,7%)
<i>cas déclarés par les patients/usagers</i>	137 (36,3%)	28 (37,3%)
Nombre de cas non graves (n,%)	318 (84,4%)	61 (81,3%)
<i>Répartition Patients pour les cas non graves (n, %)</i>		
Masculin	64 (20,1%)	14 (23%)
Féminin	254 (79,9%)	47 (77%)
16-49	33 (10,4%)	8 (13,1%)
50-64	51 (16,0%)	4 (6,6%)
65-74	27 (8,5%)	8 (13,1%)
75 – 84	154 (48,4%)	32 (52,5%)
≥ 85	49 (15,4%)	9 (14,8%)
Non renseigné	4 (1,3%)	0 (0%)
Nombre de cas graves (n, %)	59 (15,6%)	14 (18,7%)
Hospitalisation	12 (20,3%)	3 (21,4%)
Mise en jeu du pronostic vital	4 (8,4%)	0
Invalidité ou incapacité	3 (5,1%)	0
Décès	3 (5,1%)	1 (7,1%)
Médicalement significatif	37 (62,7%)	10 (71,4%)
<i>Répartition Patients pour les cas graves (n, %)</i>		
Masculin	23 (39%)	4 (28,6%)
Féminin	36 (61,0%)	10 (71,4%)
16-49	9 (15,3%)	2 (14,3%)
50-64	12 (20,3%)	3 (21,4%)
65-74	5 (8,5%)	0
75 – 84	27 (45,8%)	8 (57,1%)
≥ 85	5 (8,4%)	1 (7,1%)
NR	1 (1,6%)	0

Tableau 2 : présentation synthétique de la répartition des cas

Les 75 cas de la période du 05/03 au 11/03/2021 sont survenus à 66.6 % chez les plus de 75 ans et sont à l'origine de la description de 161 effets indésirables (Figure 1 et Tableau 3). Sur la totalité des cas, les femmes sont majoritaires sur le cumulatif ou la période. Parmi ces 161 effets indésirables, 33 sont graves et 128 sont non graves.

Sur cette période 6, plus des $\frac{3}{4}$ des cas graves était classé sur le critère « autre situation médicalement grave ». Sur ces 14 cas, 7 concernaient la D2 (deuxième dose de la vaccination).

Période A : période 05/03 au 11/03/2021



Période B : données cumulées

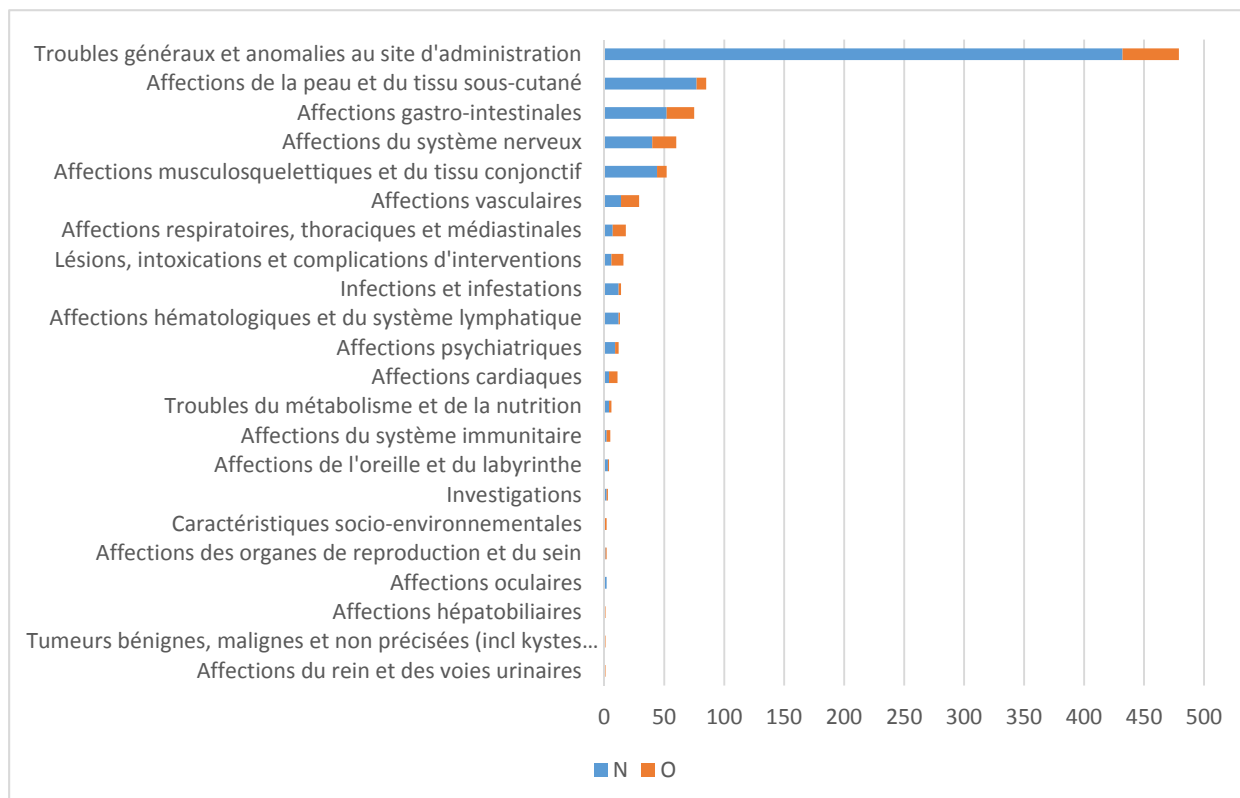


Figure 1 : Répartition des EI graves et non graves par organe (SOC). A : sur la période 05/03 au 11/03 ; B : en cumulé.

Tableau 3 : Répartition des EI graves et non graves par type (High Level Terms, classification MedDRA) en cumulé et sur la période 6.

HLT	Cumulé	Période du 05/03/2021 au 11/03/2021
Grave	168	33
Affections allergiques NCA	1	1
Affections de la pression artérielle NCA	1	
Affections des glandes sudorales apocrines et eccrines	3	
Affections du tissu conjonctif NCA	1	
Affections du trijumeau	1	1
Affections nasales NCA	1	
Affections rénales vasculaires et ischémiques	1	
Allergies aux aliments, additifs alimentaires, médicaments e	1	
Anomalies respiratoires	4	1
Arythmies supraventriculaires	2	
Bronchospasme et obstruction des voies aériennes	1	
Céphalées NCA	6	1
Conditions hygiénodiététiques	1	
Confusion et désorientation	2	1
Congestion et inflammations nasales	1	
Crises convulsives généralisées tonico-cloniques	1	
Crises et troubles convulsifs NCA	2	1
Décès et mort subite	2	1
Diarrhées (excl infectieuses)	2	
Douleur et gêne NCA	3	
Douleur et inconfort musculosquelettiques et du tissu conjonctif	1	
Douleurs dans les muscles	4	
Douleurs dentaires et troubles de sensation	1	1
Douleurs gastro-intestinales et abdominales (excl bouche et gorge)	2	
Embolies et thromboses périphériques	4	1
Erreurs et problèmes de prescription du produit	1	
Erythèmes	1	1
Etats asthéniques	12	2
Fractures et luxations de la cage thoracique	1	
Hémorragies du système nerveux central et accidents vasculaires cérébraux	1	
Infections à Coronavirus	1	
Infections à herpesvirus	1	
Investigations NCA	1	
Lésions de localisation spécifique NCA	2	

Lésions hépatocellulaires et hépatites NCA	1	
Lésions sans localisation spécifique NCA	6	3
Obstruction vasculaire et infarctus gastro-intestinal	1	
Œdèmes NCA	1	
Œdèmes pulmonaires	1	
Paresthésies et dysesthésies	1	1
Pertes de mémoire (excl démence)	1	
Perturbations de la conscience NCA	5	
Perturbations de l'endormissement et du maintien du sommeil	1	1
Problèmes liés au handicap	1	
Purpura et troubles apparentés	1	
Rash, éruptions et exanthème NCA	3	
Réactions au site de vaccination	6	1
Réactions au site d'injection	3	1
Réponses anaphylactiques et anaphylactoïdes	1	
Sentiments et sensations NCA	3	1
Signes et symptômes articulaires	2	
Signes et symptômes de la langue	1	1
Signes et symptômes de l'oreille interne	1	1
Signes et symptômes des voies aériennes supérieures	1	
Signes et symptômes généraux NCA	12	3
Signes et symptômes mammaires	1	1
Signes et symptômes neurologiques NCA	1	
Sténoses et occlusions gastro-intestinale NCA	1	
Symptômes de nausées et vomissements	14	1
Thromboses et embolies pulmonaires	1	
Tonicité musculaire anormale	1	1
Toux et symptômes associés	1	
Troubles atoniques et d'hypomobilité gastro-intestinaux NCA	1	
Troubles de l'appétit	1	
Troubles du rythme et de la fréquence cardiaque NCA	3	
Troubles du rythme ventriculaire et arrêt cardiaque	2	
Troubles du système lymphatique NCA	1	1
Troubles fébriles	5	
Troubles hypertensifs vasculaires NCA	9	3
Troubles hypoglycémiques NCA	1	
Troubles hypotensifs vasculaires	1	
Tumeurs bénignes endocriniennes NCA	1	1
Non grave	723	128
Affections allergiques NCA	2	1

Affections dermiques et épidermiques NCA	26	4
Affections des glandes sudorales apocrines et eccrines	1	1
Affections du nerf crânien facial	1	
Affections exfoliatrices	3	
Affections gastro-intestinales NCA	1	
Affections liées à la faiblesse musculaire	1	
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif NCA	1	
Affections nasales NCA	1	
Affections papulosquameuses	1	1
Altération de la température corporelle	1	
Analyses des gaz du sang et de l'équilibre acidobasique	1	
Anomalies du comportement NCA	1	
Anomalies du tonus musculaire	2	1
Anomalies respiratoires	3	1
Anomalies sensorielles NCA	1	
Céphalées NCA	22	2
Complications liées à une vaccination	1	
Confusion et désorientation	1	
Déficience visuelle et cécité (excl achromatopsie)	1	
Diarrhées (excl infectieuses)	8	2
Douleur et gêne NCA	10	1
Douleur et inconfort musculosquelettiques et du tissu conjonctif	8	1
Douleurs dans les muscles	25	5
Douleurs gastro-intestinales et abdominales (excl bouche et gorge)	3	
Erreurs et problèmes d'administration du produit	2	
Erreurs médicamenteuses, erreurs et problèmes d'utilisation	1	
Erythèmes	12	1
Etats asthéniques	29	3
Explorations de la coagulation et du saignement	1	
Flatulence, ballonnement et distension	1	
Infections à herpesvirus	9	2
Infections des structures de la peau et du tissu mou	2	
Infections streptococciques	1	
Infections, irritations et inflammations de la paupière, des	1	1
Inflammations	2	
Lésions sans localisation spécifique NCA	2	

Oedèmes NCA	4	
Paresthésies et dysesthésies	5	2
Perturbations de l'endormissement et du maintien du sommeil	6	2
Prurit NCA	14	3
Rash, éruptions et exanthème NCA	9	
Réactions au site d'administration NCA	1	
Réactions au site de vaccination	271	42
Réactions au site d'injection	27	6
Sécheresse buccale et anomalies salivaires	2	1
Sentiments et sensations NCA	16	3
Signes et symptômes articulaires	6	2
Signes et symptômes de la langue	3	
Signes et symptômes de l'appareil génital NCA	1	
Signes et symptômes de l'oreille interne	3	
Signes et symptômes des voies aériennes supérieures	2	
Signes et symptômes du tissu mou buccal	1	1
Signes et symptômes généraux NCA	51	14
Signes et symptômes neurologiques NCA	11	1
Symptômes de nausées et vomissements	33	7
Toux et symptômes associés	1	
Troubles de la pensée	1	
Troubles de l'appétit	4	
Troubles du rythme et de la fréquence cardiaque NCA	4	
Troubles du système lymphatique NCA	12	3
Troubles fébriles	20	5
Troubles hypertensifs vasculaires NCA	11	5
Troubles hypotensifs vasculaires	1	
Troubles liés aux articulations NCA	1	
Urticaires	11	2
Vasoconstriction, nécrose et insuffisance vasculaire périphérique	2	1
Total général	891	161

Les délais de survenue de ces 75 cas vont de la réaction immédiate après la vaccination à des effets indésirables survenant jusqu'à 14 jours après la vaccination (tableau 4). Plus de la moitié des cas (n=44, 58.6%) survient dans les 2 jours suivant la vaccination.

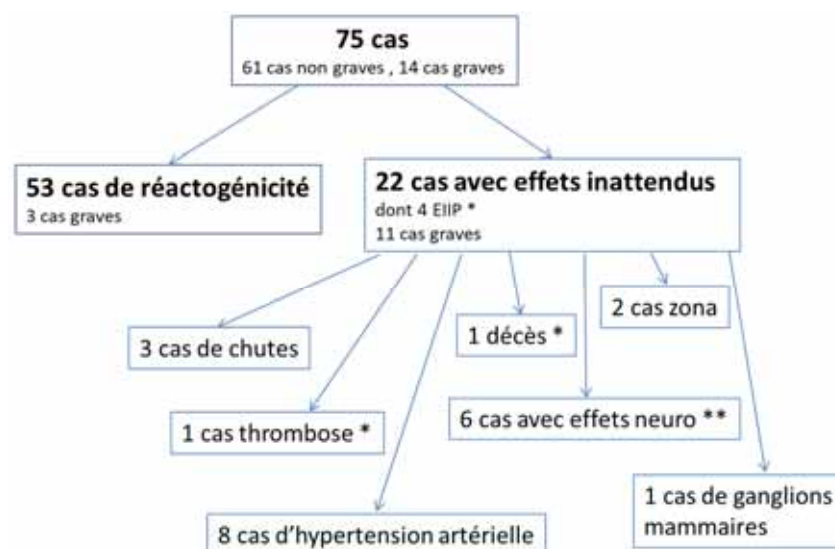
Tableau 4 : Délai de survenue effets / vaccination

délai de survenue	nb de cas
≤ 2 jours	44
de 3 à 5 jours	8
≥ 6 jours	22
inconnu	1
total	75

En termes d'évolution, 55 cas sont résolus ou en cours de résolution (73.3%) ; 18 ne sont pas résolus au moment de la déclaration au CRPV, 1 décès et 1 dont l'évolution est inconnue.

Ces 75 cas correspondent à :

- **53 cas** (dont 3 graves : 1 hospitalisation et 2 médicalement significatifs) qui correspondent à des effets indésirables **de type réactogénicité**, attendus et bien décrits (effets locaux et systémiques) parmi lesquels on identifie :
 - 19 cas de réactions retardées (37.2%), locales au site d'injection en grande majorité, dont le délai de survenue est compris entre 3 et 14 jours après la vaccination.
 - 2 cas de réactions immédiates (<1h après le vaccin) et un œdème lingual 12 h après le vaccin.
 - 15 cas de syndromes grippaux dont 9 à la deuxième injection, de délai de survenue compris entre 24 h et 6 jours et d'évolution favorable (un avec une durée de régression de 15 jours).
- **22 cas** (dont 4 cas d'intérêt (EIIP) selon la liste européenne en annexe 2) **avec effets inattendus** (dont 11 graves : 8 médicalement significatifs, 2 hospitalisations et 1 décès) : outre les cas d'intérêt (1 cas décès, un cas convulsions, un cas thrombose et un cas paralysie oculomotrice), on relève notamment 8 cas d'hypertension artérielle (HTA), 3 cas de chutes, 2 cas de zona (voir flow chart ci-dessous).
- **1 cas marquant** reçu le 15/03/2021, avec **probable accident ischémique transitoire carotidien** droit à J8 d'une D1 du vaccin MODERNA, puis récive chez une personne de près de 80 ans obèse et avec de l'apnée du sommeil.



2/Analyse et expertise des effets indésirables graves (n=14 dont 7 en D2)

Critère de gravité	Nombre de cas
Décès	1
Mise en jeu du pronostic vital	0
Invalidité/incapacité	0
Hospitalisation	3
Médicalement significatif	10

- 3 cas avec hospitalisation, présentant des effets inattendus : un cas de chute, un cas d'HTA et une réaction immédiate : un cas d'œdème lingual 12 heures après la vaccination.
- 1 cas avec décès.
- les 10 cas médicalement significatifs concernent
 - 8 cas avec effets inattendus (un cas névralgie faciale, un cas HTA, deux cas chutes, un cas ganglions mammaires, un cas de convulsions et un cas de paralysie oculomotrice, un cas de thrombose (2 CM du rapport précédent)
 - 2 cas de réactogénicité (une réaction immédiate et un syndrome grippal en D2).

La description des cas graves et inattendus (dont le cas de décès soit 11 cas) a été réalisée dans la rubrique effets inattendus p 16.

Focus particulier sur les effets graves survenus en D2 (13 cas en cumulé ; 7 cas sur la période du rapport)

Le profil des effets survenus chez les personnes en D2 sur la période du 5 au 11 mars correspond en grande majorité à de la réactogénicité, superposable à celui observé en cumulé (51 cas au cumulé dont 13 graves) et en D1 (figure 3 et tableau 5). 2 personnes présentaient des antécédents COVID.

En cumulé, l'âge est supérieur à 75 ans pour 6 cas (46%). Le délai de survenue est de 1 jour pour 12 cas (92.3%) et à 2 jours pour un cas. Trois personnes ont été hospitalisées, les autres sont en médicalement significatif (arrêt de travail).

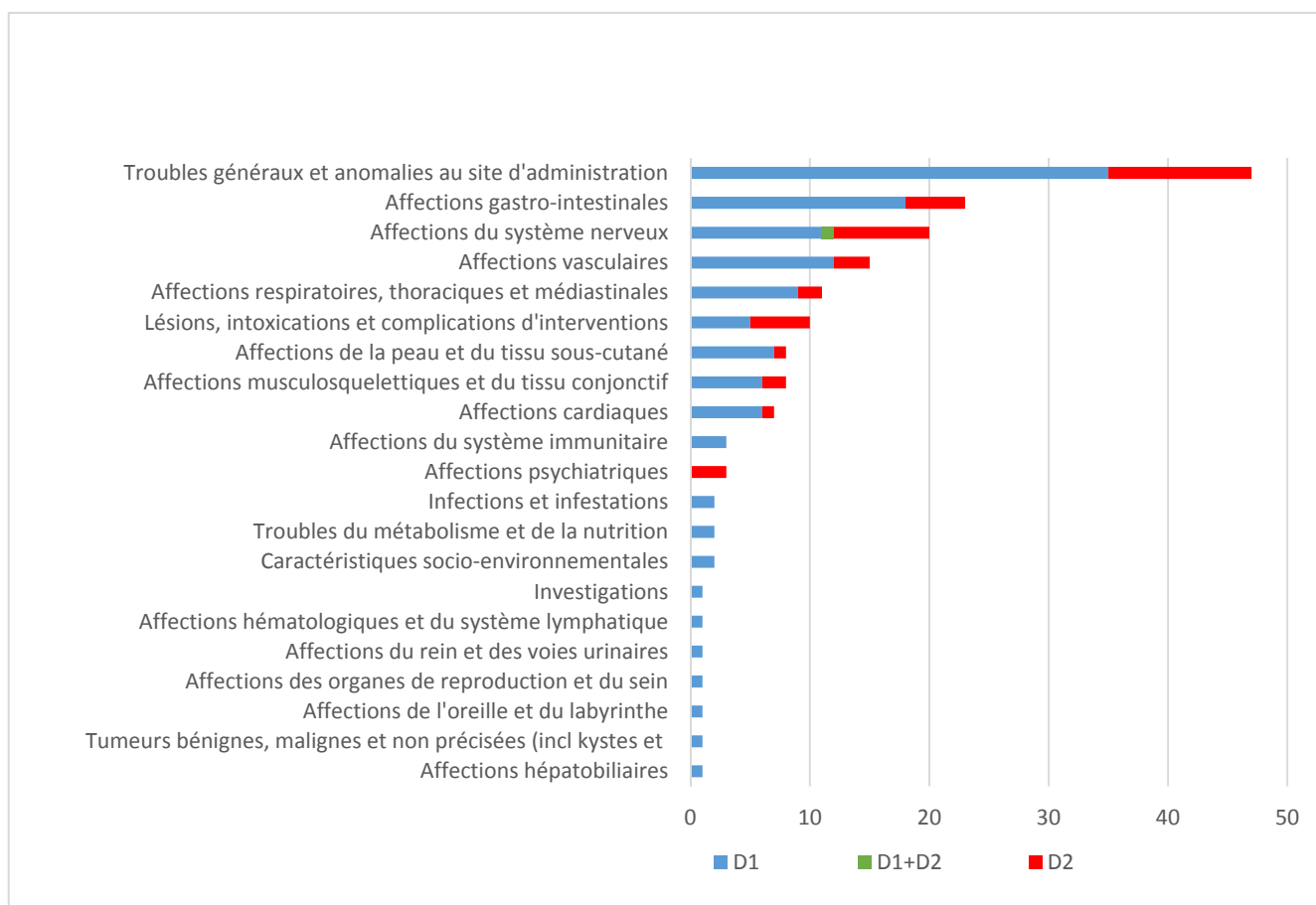


Figure 1 Répartition des EI graves en SOC en fonction du numéro d'injection en cumulé

Tableau 5 : Effets indésirables décrits dans les cas graves D2 en cumulé (N=13)

Nombre de Cas CRPV			
	D1+D2	D2	Total général
Affections cardiaques		1	1
ACFA (arythmie complète par fibrillation auriculaire)		1	1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		1	1
Erythème		1	1
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		2	2
Arthralgie		1	1
Myalgie		1	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		2	2
Dyspnée		1	1
Epistaxis		1	1
Affections vasculaires		3	3
Hypertension artérielle		2	2
Hypotension artérielle		1	1
Affections psychiatriques		3	3
Etat confusionnel		2	2

Insomnie	1	1
Affections gastro-intestinales	5	5
Douleur dentaire	1	1
Langue qui brûle	1	1
Nausée	1	1
Vomissement	2	2
Lésions, intoxications et complications d'interventions	5	5
Chute	4	4
Traumatisme crânien	1	1
Affections du système nerveux	1	8
Amnésie	1	1
Céphalée	2	2
Crise épileptique	1	1
Crise tonico-clonique généralisée	1	1
Dysesthésie	1	1
Hypotonie musculaire	1	1
Névralgie faciale	1	1
Perte de connaissance	1	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	12	12
Asthénie	2	2
Douleur au site d'injection	1	1
Fébricule	1	1
Fièvre	2	2
Gonflement au site d'une vaccination	1	1
Malaise	2	2
Syndrome grippal	3	3
Total général	1	42
		43

Ces effets rapportés en D2 apparaissent plus sévères (en ratio, 13 cas graves sur 51 cas D2 en cumulé (soit 25.5%) versus 46 cas graves en D1 sur 314 cas D1 en cumulé (soit 14.6%) (12 cas de numéro de dose inconnu), et pas seulement de type réactogénicité (8/13 cas soit 61.5% n'en sont pas) à savoir : 3 cas de chutes dans un contexte de malaise, 2 cas d'HTA, sans ATCD chez les personnes ; un cas d'ACFA chez une personne porteuse d'un pace maker et d'une pathologie valvulaire ; 2 cas de convulsions chez deux personnes avec ATCD, dont un avec épisodes à la D1 et à la D2.

3/ Analyse et expertise des effets indésirables d'intérêt (annexe 2) (n=4)

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=4	Nombre d'effets indésirables cumulés n=18
Convulsions	1	4
Troubles du rythme cardiaque		5
Décès	1	3
AVC hémorragique sur hypertension artérielle		1
Thromboembolie	1	3
Réaction anaphylactique grade II et III		1
Paralysie faciale	1	1

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

4/ Analyse et expertise des effets indésirables inattendus (non listés) (n=22)

- **un cas de décès (EIIP)** peu renseigné, survenu le lendemain d'une première vaccination par MODERNA, dans un contexte de carcinome rénal à cellules claires métastatique synchrone actuellement traité par pembrolizumab et axitinib. Le rôle de la vaccination est indéterminé.
- **un cas de thrombophlébite surale superficielle (EIIP)** 48 heures après la vaccination. Le rôle du vaccin est indéterminé.
- **un cas de mastodynie droite et adénopathie axillaire droite** 13 jours après la vaccination (D1). Mammographie normale. Symptômes disparus en une semaine. Le rôle de la vaccination est possible (cadre des lymphadénopathies unilatérales au niveau mammaire ; référence 1).
- **3 cas de chute**, tous en D2 (portant à un total de 7 chutes en cumulé). Pour les 7 cas en cumulé : 4 hommes et 3 femmes, âge moyen de 69 ans (33-94), contexte de malaise, vertiges, vomissements, nausées (5 cas), d'arythmie (1 cas) ou syndrome grippal (1 cas), survenant dans les 24 heures qui suivent la vaccination (5 cas en D2). 6 cas graves (2 D1, 4 D2) dont 2 hospitalisations (et 4 médicalement significatifs).
- **8 cas d'hypertension artérielle / poussée hypertensive**, dont 2 en D2, et 5 chez des patients avec antécédents d'HTA (ce qui amène à 16 cas en cumulé) (tableau 6). Ces cas surviennent surtout chez des patients aux ATCD d'hypertension artérielle (68.7%), dans les 3 jours qui suivent la vaccination (11 cas dont 5 à moins de 24h) et persistent plus de 24 h dans 7 cas. Sept personnes ont nécessité l'instauration ou l'addition d'un traitement antihypertenseur (7 pas de traitement, 2 inconnus). Le rôle de la vaccination ne peut être écarté.

Tableau 6 : Cas d'HTA en cumulé

Cas HTA cumulés au 11/03/2021 N = 16 (4.2%)	
Sexe	
Femme	13
Homme	3
NR	0
Age (ans)	
Moyenne (écart type)	77.9 (52-87)
Médiane	79
Tranche d'âge (ans)	
16-49	0
50-64	1
65-74	1

75-84	10
>= 85	4
Inconnu	0
Délais de survenue	
<=24 h	5
1-3 j	6
4-7 j	3
8-15 j	2
>15 j	0
NR	0
ATCD HTA	11
Evolution	
1j	6
2-3 j	4
4-7j	1
Non résolu ou inconnu	5
Instauration d'un traitement spécifique	7

- **2 cas de zona**, tous après la première vaccination (9 cas au cumulé, dont un en D2). Ces cas surviennent entre 4 et 15 jours après la vaccination pour 7 d'entre eux (77.7%), en particulier chez des sujets de plus de 75 ans (77.7%). Le rôle de la vaccination est indéterminé dans ces cas (tableau 7).

Tableau 7 : Cas de zona en cumulé

Cas zona en cumulé au 11/03/2021, N = 9 (2.4%)	
Sexe	
Femme	5
Homme	4
NR	0
Age (ans)	
Moyenne (écart type)	73.1 (38-85)
Médiane	80
Tranche d'âge (ans)	
16-49	1
50-64	1
65-74	0
75-84	5
>= 85	2
Inconnu	0
Délais de survenue	
<=24 h	0
1-3 j	2
4-7 j	4
8-15 j	3

>15 j	0
NR	
ATCD Zona	2
Réactogénicité systémique associée	2

- **6 cas avec des effets neurologiques**

- un cas de convulsions (EIIIP) 7 jours et 12 jours après la vaccination D1, avec récurrence le lendemain de la D2, chez une personne aux ATCD d'épilepsie, stable depuis 2 ans. Renforcement du traitement. Bilan biologique normal.
- un cas de paralysie du nerf oculomoteur (III) (EIIIP) 9 jours après la première injection (CM du rapport dernier). L'hypothèse d'une augmentation de l'adénome hypophysaire connu est évoquée pour expliquer cette symptomatologie (ptosis œil gauche).
- un cas d'engourdissement de la lèvre droite (comme une anesthésie), à J3 de la vaccination, dans un contexte de douleur et gonflement important au point d'injection le jour de la vaccination.
- un cas de paresthésie de la main gauche touchant les 3 derniers doigts (bras vacciné). Examen neuro normal, pas d'HTA. Evolution sans séquelles.
- Un cas d'irradiation dans les doigts jusqu'au cou (côté vacciné) deux jours après la vaccination (D2) et de douleurs dorsales associées à une gêne respiratoire, pendant 2j.
- Un cas d'hypoesthésie de l'hémiface gauche la nuit de la vaccination.

Le rôle du vaccin dans ces cas est indéterminé.

Analyse et expertise des situations particulières

Pour la période 6, 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

Le laboratoire a envoyé

- Un listing des cas reçus entre le 24/02/2021 et le 02/03/2021 : aucun cas grave.
- Un listing des cas grossesses potentiellement enregistrés entre le 06/01/2021 et le 02/03/2021 : aucun signalement.

6/ Publications

Pas de nouvelles données

7/ Conclusion

Sur la période du 05/03/2021 au 11/03/2021, 75 nouveaux cas ont été déclarés (14 graves, 61 non graves), correspondant pour 53 d'entre eux à des réactions de type réactogénicité, locales et systémiques, sans caractère de gravité pour la grande majorité. Trois cas sont des réactions immédiates à la vaccination, 19 des réactions retardées. Vingt-deux cas rapportent des effets inattendus dont 8 cas de poussées hypertensives (soit 16 au cumulé), 2 cas de zonas (soit 9 cas au cumulé) et 3 cas de chutes (soit un cumulé de 7 cas). Un tiers des cas est survenu à la suite de la 2^{ème} dose (23/75), et représente la moitié des cas graves, avec des cas qui ne sont pas de type réactogénicité mais plutôt cardiovasculaire et neurologique.

A suivre : cas de poussées hypertensives et d'arythmies, cas de zona, et les réactions à la D2.

Références

(1) unilateral lymphadenopathy post covid-19 vaccination : a practical management plan for radiologists across specialties. JACR 2021

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		

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
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					
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