

Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 VACCINE MODERNA

AMM européenne conditionnelle délivrée le 06 janvier 2021

Rapport n°9 : période du 26 mars 2021 au 01 avril 2021

CRPV de Lille, CRPV de Besançon



&



Contexte

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

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

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

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

I- Périmètre et vaccin concerné

[Voir rapport précédent](#)

II- Organisation et calendrier

[Voir rapport précédent](#)

III- Méthodes

[Voir rapport précédent](#)

IV- Résultats

1/Données générales sur les cas issus de la BNPV

Evolution du nombre de doses injectées

Période du 26/03/2021 au 01/04/2021				
Moderna		D1	D2	Total
		150361	29249	179610
Sexe	Femme	89367	16463	105830
	Homme	60504	12732	73236
	NR	490	54	544

Moderna		D1	D2	Total
		150361	29249	179610
Tranche d'âge	16-49	30389	1091	31480
	50-64	26894	1759	28653
	65-74	56896	4490	61386
	75-84	24838	14728	39566
	85 et +	11344	7181	18525

Depuis le début de la vaccination au 01/04/2021				
Moderna		D1	D2	Total
		620714	180447	801161
Sexe	Femme	355830	98674	454504
	Homme	263576	81581	345157
	NR	1308	192	1500

Moderna		D1	D2	Total
		620714	180447	801161
Tranche d'âge	16-49	71961	7294	79255
	50-64	80117	13059	93176
	65-74	154994	21110	176104
	75-84	216276	97829	314105
	85 et +	97366	41155	138521

Evolution du nombre de cas

Sur la 9eme période (26/03 au 01/04/2021) :

- ❖ 153 cas initiaux saisis par les CRPV, dont 39 à la deuxième injection (25.5%) et 3 avec une donnée inconnue. Parmi ces cas initiaux, 8 sont avec un antécédent covid-19 dont 1 seul en D2.
- ❖ 10 mises à jour de cas portant à un total cumulé de 730 cas initiaux depuis le 22/01/2021, dont 142 cas en D2 (tableaux 1 et 2).

	Cumulatif	Période 26/03/2021 au 01/04/2021
Nombre de cas total	782	163
Nombre de mise à jour	52	10
Nombre de cas initiaux	730	153

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

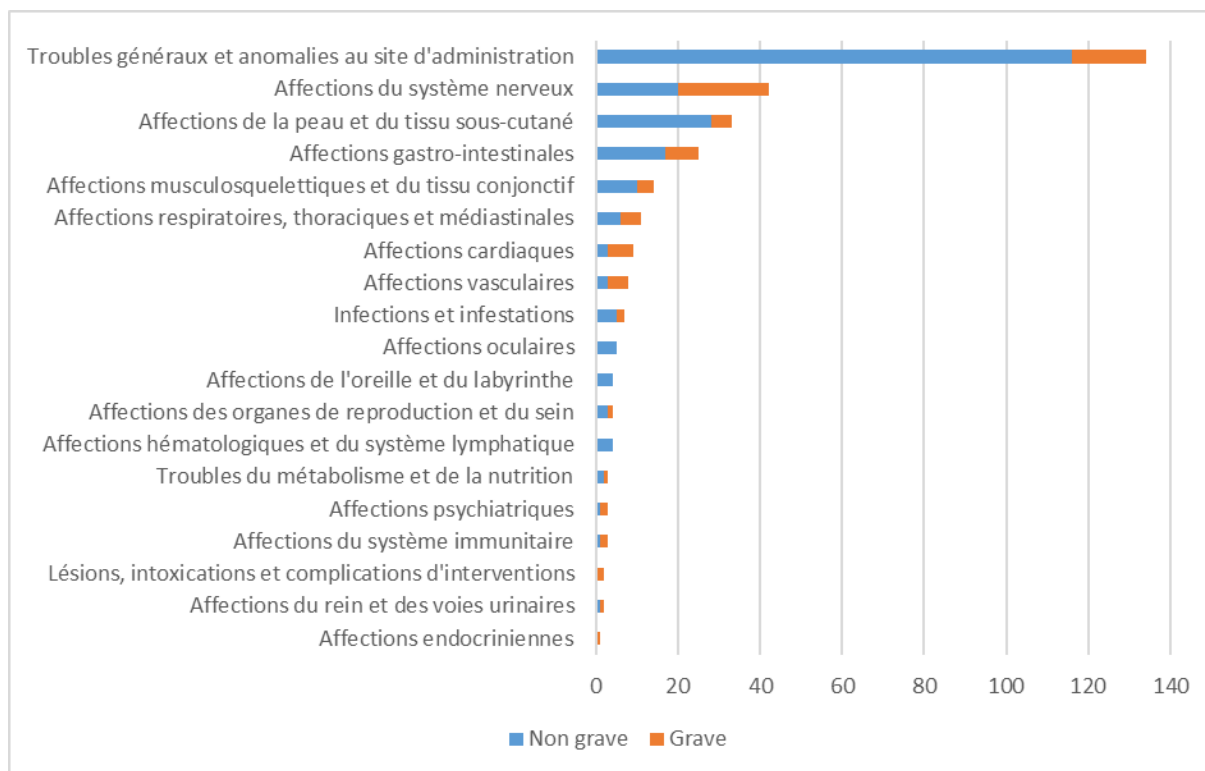
	Cumulatif	Période 26/03/2021 au 01/04/2021
Nombre de cas dans la BNPV	730	153
<i>cas déclarés par les PS</i>	477 (65,3%)	102 (66,7%)
<i>cas déclarés par les patients/usagers</i>	253 (34,7%)	51 (33,3%)
Nombre de cas non graves (n,%)	588 (80,5%)	111 (72,5%)
<i>Répartition Patients pour les cas non graves (n, %)</i>		
Masculin	141 (24%)	30 (27%)
Féminin	447 (76%)	81 (73%)
16-49	64 (10,9%)	17 (15,3%)
50-64	84 (14,3%)	15 (13,5%)
65-74	62 (10,5%)	14 (12,6%)
75 – 84	284 (48,3%)	48 (43,2%)
≥ 85	85 (14,5%)	14 (12,6%)
Non renseigné	9 (1,5%)	3 (2,7%)
Nombre de cas graves (n, %)	142 (19,5%)	42 (27,5%)
Hospitalisation	34 (23,9%)	14 (33,3%)
Mise en jeu du pronostic vital	12 (8,5%)	4 (9,5%)
Invalidité ou incapacité	3 (2,1%)	0
Décès	8 (5,6%)	2 (4,8%)
Médicalement significatif	85 (59,9%)	22 (52,4%)
<i>Répartition Patients pour les cas graves (n, %)</i>		
Masculin	58 (40,8%)	20 (47,6%)
Féminin	84 (59,2%)	22 (52,4%)
16-49	23 (16,2%)	9 (21,4%)
50-64	20 (14,1%)	4 (9,5%)
65-74	17 (12%)	6 (14,3%)
75 – 84	56 (39,4%)	15 (35,7%)
≥ 85	22 (15,5%)	6 (14,3%)
NR	4 (2,8%)	2 (4,8%)

Tableau 2 : présentation synthétique de la répartition des cas

Les 153 cas de la période du 26/03 au 01/04/2021 sont survenus à 54.2% chez les plus de 75 ans et sont à l'origine de la description de 314 effets indésirables (Figure 1 et Tableau 3). Sur la totalité des cas, les femmes sont majoritaires sur le cumulatif ou la période. Parmi ces 314 effets indésirables, 85 sont graves et 229 sont non graves.

Sur cette période 9, près de la moitié des cas graves étaient classés sur le critère « autre situation médicalement grave ». Sur les 42 cas graves, 15 concernaient la D2 (deuxième dose de la vaccination).

Période A : période 26/03 au 01/04/2021



Période B : données cumulées

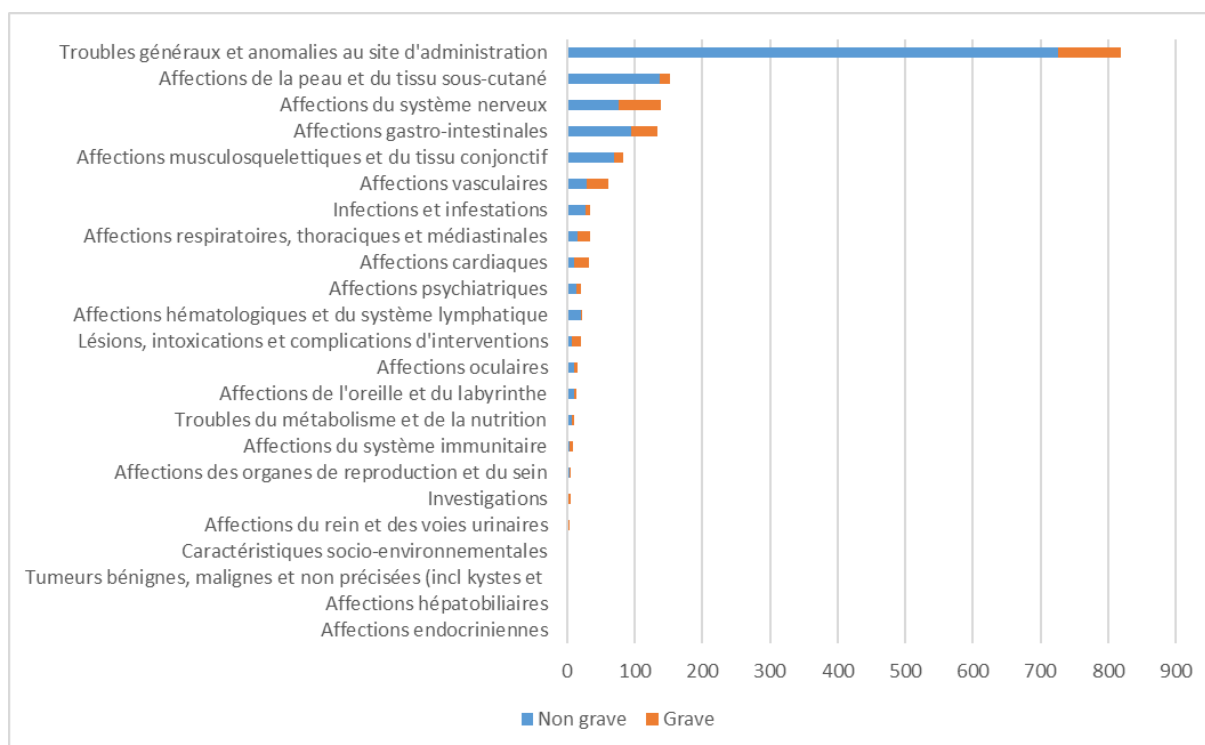


Figure 1 : Répartition des EI graves et non graves par organe (SOC). A : sur la période 26/03 au 01/04 ; B : en cumulé.

Tableau 3 : Répartition des EI graves par type (High Level Terms, classification MedDRA) en cumulé et sur la période 9.

HLT	Cumulé	Période du 26/03/2021 au 01/04/2021
Grave	348	85
Signes et symptômes généraux NCA	28	6
Etats asthéniques	23	5
Symptômes de nausées et vomissements	22	5
Troubles hypertensifs vasculaires NCA	20	3
Céphalées NCA	11	3
Réactions au site de vaccination	10	1
Troubles fébriles	9	2
Troubles du rythme et de la fréquence cardiaque NCA	8	3
Perturbations de la conscience NCA	8	2
Lésions sans localisation spécifique NCA	8	1
Hémorragies du système nerveux central et accidents vasculaires cérébraux	8	3
Arythmies supraventriculaires	7	2
Embolies et thromboses périphériques	7	1
Douleur et gêne NCA	6	2
Sentiments et sensations NCA	6	2
Douleurs dans les muscles	6	1
Anomalies respiratoires	6	2
Confusion et désorientation	5	1
Diarrhées (excl infectieuses)	5	2
Affections des glandes sudorales apocrines et eccrines	5	1
Crises et troubles convulsifs NCA	4	1
Paresthésies et dysesthésies	4	1
Affections du nerf crânien facial	4	2
Réactions au site d'injection	4	
Rash, éruptions et exanthème NCA	4	1
Décès et mort subite	4	
Infections à herpesvirus	4	1
Evénements cérébrovasculaires transitoires	3	2
Thromboses et embolies pulmonaires	3	2
Signes et symptômes neurologiques NCA	3	1
Crises convulsives généralisées tonico-cloniques	3	1
Troubles du rythme ventriculaire et arrêt cardiaque	3	1
Douleurs gastro-intestinales et abdominales (excl bouche et gorge)	3	
Paralysies et parésies (excl d'un nerf crânien)	3	1
Affections du trijumeau	2	1
Saignement et troubles vasculaires de la rétine (excl rétinopathie)	2	
Purpura et troubles apparentés	2	1
Douleur et inconfort musculosquelettiques et du tissu conjonctif	2	1

Signes et symptômes cardiaques NCA	2	
Erythèmes	2	
Perturbations de l'endormissement et du maintien du sommeil	2	1
Insuffisances cardiaques NCA	2	
Réponses anaphylactiques et anaphylactoïdes	2	1
Lésions de localisation spécifique NCA	2	
Signes et symptômes articulaires	2	
Oedèmes NCA	2	
Signes et symptômes de l'oreille interne	2	
Troubles hypotensifs vasculaires	2	
Affections nasales NCA	2	
Perturbations de la coordination et de l'équilibre	2	2
Oedèmes pulmonaires	2	
Analyses des gaz du sang et de l'équilibre acidobasique	1	
Anomalies du tonus musculaire	1	1
Tests métaboliques NCA	1	
Tumeurs bénignes endocriniennes NCA	1	
Affections de la pression artérielle NCA	1	
Urticaires	1	1
Hémorragies et troubles vasculaires de la choroïde et du cor	1	
Affections péritonéales et rétropéritonéales	1	
Troubles vasculaires de localisation spécifique NCA	1	1
Investigations NCA	1	
Affections rénales vasculaires et ischémiques	1	
Affections respiratoires NCA	1	1
Fractures et luxations de la cage thoracique	1	
Lésions hépatocellulaires et hépatites NCA	1	
Bronchospasme et obstruction des voies aériennes	1	
Angioedème	1	1
Céphalées migraineuses	1	1
Maladies auto-inflammatoires	1	1
Tonicité musculaire anormale	1	
Neuropathies périphériques NCA	1	
Anomalies du comportement NCA	1	
Obstruction vasculaire et infarctus gastro-intestinal	1	
Affections des tendons	1	1
Douleurs dentaires et troubles de sensation	1	
Allergies aux aliments, additifs alimentaires, médicaments e	1	
Troubles atoniques et d'hypomobilité gastro-intestinaux NCA	1	
Affections du tissu conjonctif NCA	1	
Troubles de l'appétit	1	
Signes et symptômes de la langue	1	
Déficiência mentale (excl démence et perte de mémoire)	1	
Signes et symptômes des voies aériennes supérieures	1	
Colites (excl infectieuse)	1	

Signes et symptômes mammaires	1	
Complications liées à une vaccination	1	1
Sténoses et occlusions gastro-intestinale NCA	1	
Congestion et inflammations nasales	1	
Symptômes vésicaux et urétraux	1	1
Dysfonction corticale NCA	1	1
Infections à Coronavirus	1	
Affections vasculaires périphériques NCA	1	
Toux et symptômes associés	1	
Problèmes liés au handicap	1	
Erreurs et problèmes de prescription du produit	1	
Affections du pelvis et du ligament large NCA	1	1
Pancréatites aiguë et chronique	1	1
Troubles du système lymphatique NCA	1	
Conditions hygiéno-diététiques	1	
Troubles hyperglycémiques NCA	1	
Anomalies de la parole et du langage	1	
Troubles hypoglycémiques NCA	1	
Pertes de mémoire (excl démence)	1	
Diabète sucré (incl sous-types)	1	1
Anomalies de la sécrétion lacrymale	1	
Tumeurs de la thyroïde	1	1
Infections du système nerveux central et de la moelle épinière	1	1
Affections allergiques NCA	1	
Infections, irritations et inflammations de la paupière, des	1	

Les délais de survenue de ces 153 cas vont de la réaction immédiate après la vaccination à des effets indésirables survenant jusqu'à 53 jours après la vaccination (tableau 4). Près de la moitié des cas (n=69, 45.1%) survient dans les 2 jours suivant la vaccination.

Tableau 4 : Délai de survenue effets / vaccination

délai de survenue	nb de cas
≤ 2 jours	69
de 3 à 5 jours	13
≥ 6 jours	39
inconnu	32
total	153

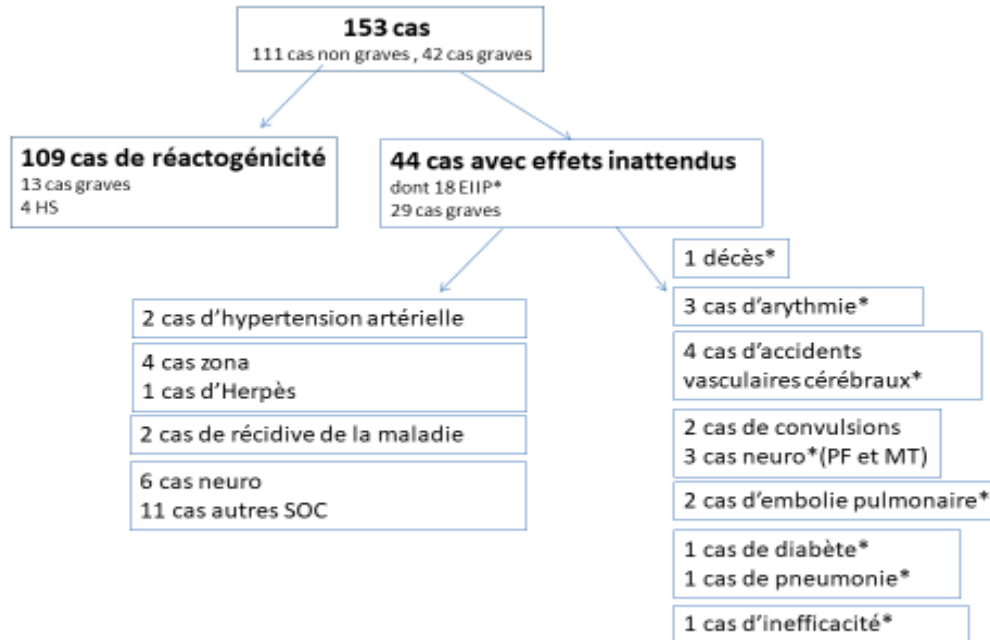
En termes d'évolution, 105 cas sont résolus ou en cours de résolution (68.6%) ; 40 ne sont pas résolus au moment de la déclaration au CRPV, 2 décès et 6 dont l'évolution est inconnue.

Ces 153 cas correspondent à :

- **109 cas** (dont 13 graves) d'effets indésirables **de type réactogénicité**, attendus et bien décrits (effets locaux et systémiques) parmi lesquels on identifie 53 cas de réactions retardées (48.6% des cas de la période), locales au site d'injection en grande majorité, dont le délai de survenue

est compris entre 4 et 31 jours après la vaccination et 7 en D2 ; 4 cas de d'hypersensibilité immédiate, dont 3 cas de grade II et 1 cas de grade I.

- **44 cas** (dont 18 cas d'intérêt (EIIP)) **avec effets inattendus** (dont 29 graves : 12 médicalement significatifs, 12 hospitalisations, 3 mises en jeu du pronostic vital et 2 décès) : voir logigramme.



2/Analyse et expertise des effets indésirables graves (n=42 dont 15 en D2 ; annexe 1 pour le cumulé)

Critère de gravité	Nombre de cas
Décès	2
Mise en jeu du pronostic vital	4
Invalidité/incapacité	0
Hospitalisation	14
Médicalement significatif	22

- 1 cas de décès par arrêt cardiorespiratoire à J2 de la vaccination sur possible infarctus chez un patient aux antécédents cardiovasculaires lourds et 1 cas de décès à J53 post vaccination sur un échec de vaccination avec pneumopathie à Covid-19.
- 4 cas avec mise en jeu du pronostic vital, dont trois avec des effets inattendus : détresse respiratoire aiguë et deux cas d'arythmie. Le dernier cas est celui d'une hypersensibilité immédiate grade I.
- 14 cas avec hospitalisation, dont 12 présentant des effets inattendus : 4 cas d'AVC, un cas d'épilepsie, deux cas de paralysie faciale, un cas de myélite cervicale, un cas de perte de connaissance, un cas de pancréatite, une embolie pulmonaire, et une aggravation de maladie.
- 22 cas médicalement significatifs
 - 12 cas avec effets inattendus (un cas d'arythmie, un cas de diabète, un cas d'HTA, un cas de zona, un cas d'embolie pulmonaire, un cas de perte de connaissance, un cas d'épilepsie, un cas d'ataxie, un cas de purpura, un cas de tendinite, un cas de pneumonie et un cas de kyste thyroïdien)
 - 10 cas de réactogénicité.

La description des cas graves et inattendus a été réalisée dans la rubrique effets inattendus p 12.

Focus particulier sur les effets graves survenus en D2 (38 cas (101 EI) en cumulé ; 15 cas (34 EI) sur la période du rapport)

La proportion des cas graves est plus importante en D2 qu'en D1 (26.7% vs 17.8%). Le profil des effets graves survenus chez les personnes en D2 sur la période du 26 mars au 01 avril correspond pour la plupart à des effets inattendus (tableau 5). La figure 3 représente les répartitions des EI graves par SOC en fonction du numéro d'injection. Les effets graves en D2 sont plus nombreux qu'en D1 (31% vs 19%).

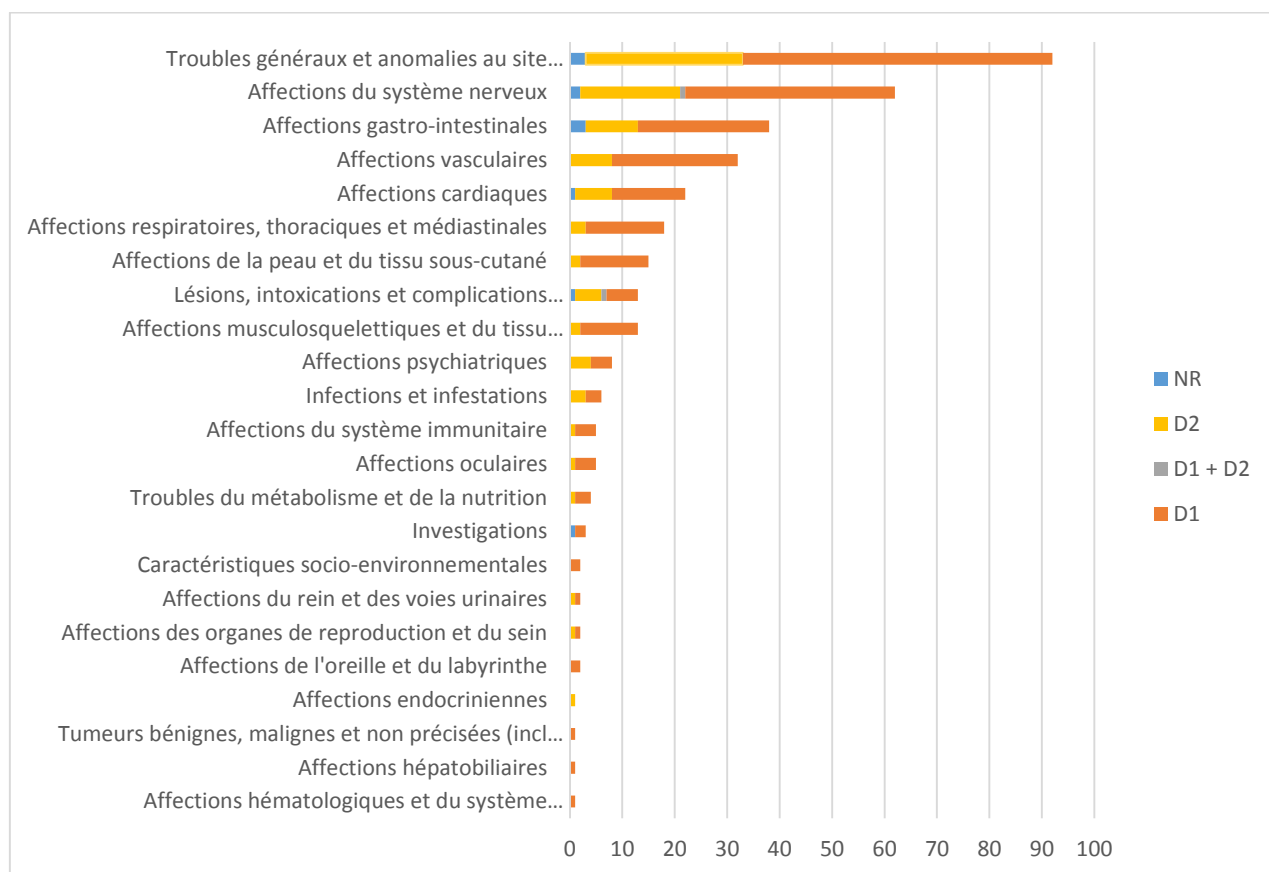


Figure 1 Répartition des EI graves par SOC en fonction du numéro d'injection en cumulé

Tableau 5 : Effets indésirables décrits dans les cas graves D2 pour la période (N=15 et 34 EI)

El par SOC et PT sur la période 26/03/2021 au 01/04/2021	Total général
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	10
Malaise	3
Syndrome grippal	2
Fièvre	2
Douleur au site d'une vaccination	1
Asthénie	1
Sensation de chaud	1
Affections du système nerveux	7
Céphalée	2
Epilepsie	1
Accident ischémique cérébral	1
Migraine	1

Perte de conscience	1
Paralyse	1
Affections gastro-intestinales	4
Nausée	2
Vomissement	1
Diarrhée	1
Infections et infestations	2
Myélite	1
Zona	1
Affections vasculaires	2
Hypertension	1
Pâleur	1
Affections psychiatriques	1
Insomnie	1
Affections du système immunitaire	1
Réaction anaphylactique	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	1
Embolie pulmonaire	1
Affections du rein et des voies urinaires	1
Impériosité mictionnelle	1
Lésions, intoxications et complications d'interventions	1
Echec de la vaccination	1
Affections des organes de reproduction et du sein	1
Douleur dans l'annexe utérine	1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	1
Hyperhidrose	1
Affections cardiaques	1
Fibrillation auriculaire	1
Affections endocriniennes	1
Kyste thyroïdien	1
Total général	34

Ces 15 cas graves de la période sont pour 10 d'entre eux des cas inattendus. Ces cas sont décrits dans les cas inattendus p 12. Par comparaison avec les données cumulées en D1, pour certains SOC suffisamment représentés, nous observons :

	NR	D2	D1	Total général
	/101 EI		/236EI	
EI par SOC et PT sur la période cumulée				
Infections et infestations		3	3	6
Covid-19			1	1
Myélite		1		1
Zona		2	2	4
Affections psychiatriques		4	4	8

Comportement régressif		1		1	
Désorientation			2	2	
Etat confusionnel		2	1	3	
Insomnie		2		2	
Lésions, intoxications et complications d'interventions	1	6	6	13	
Chute	1	4	3	8	
Affections cardiaques	1	7	14	22	
Arrêt cardiorespiratoire			2	2	
Arythmie			4	4	
Extrasystoles ventriculaires			1	1	
Fibrillation auriculaire	1	4	2	7	
Insuffisance cardiaque		1	1	2	
Palpitations		2		2	
Tachycardie			4	4	
Affections du système nerveux	2	20	40	62	
Accident ischémique cérébral			1	4	5
Accident ischémique transitoire				3	3
Amnésie			1		1
Aphasie				1	1
Ataxie				1	1
Atteinte du nerf facial				1	1
Atteinte du nerf trijumeau				1	1
Céphalée			6	5	11
Crise tonico-clonique généralisée			1	2	3
Dysesthésie			1		1
Epilepsie			2	2	4
Hémi-parésie				1	1
Hémorragie cérébrale	1			1	2
Hypotonie			1		1
Infarctus cérébral				1	1
Migraine			1		1
Myoclonie				1	1
Névralgie faciale			1		1
Paralysie			1	1	2
Paralysie faciale				3	3
Paresthésie			1	2	3
Perte de conscience	1		3	2	6
Polyneuropathie				1	1
Sensation vertigineuse				2	2
Somnolence				2	2
Trouble cognitif				1	1
Trouble de la parole				1	1
Trouble de l'équilibre				1	1

Ces données tendent à confirmer le caractère inattendu des effets indésirables graves survenant en D2.

3/ Analyse et expertise des effets indésirables d'intérêt (annexe 2) (n=18 + 3 réactions d'anaphylaxie)

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=21	Nombre d'effets indésirables cumulés n=62
Convulsions/ myoclonies	2	9
Troubles du rythme cardiaque	3	12
Mort subite	1	6
AVC ischémique	4	9
Thromboembolie	2	9
Réaction anaphylactique grade II et III	3	4
Diabète	1	2
Paralysie faciale	2	5
Insuffisance cardiaque	0	1
Hémorragie	0	2
Echec vaccinal	1	1
Pneumonie	1	1
Myélite cervicale	1	1

Pour trois cas il s'agit d'EIIP attendus (réactogénicité immédiate) et pour les 18 autres, d'effets inattendus. Ces cas sont décrits dans les effets inattendus ci-après.

4/ Analyse et expertise des effets indésirables inattendus (non listés) (n=44)

- **un cas de décès (EIIP)** : décès constaté le matin à J2 de la vaccination, sur probable infarctus du myocarde, chez un patient nonagénaire aux lourds antécédents cardiaques. Pas de notion de réaction post-vaccinale dans ce cas. Le rôle de la vaccination est indéterminé.
- **6 cas de troubles thromboemboliques (18 cas au cumulé, 1 en D2)**: AVC (4 cas, délai J24, J1 et J15 pour trois cas en D2) et embolie pulmonaire (2 cas : délai J1 / D2 et J2/ D1, toutes deux sur thrombose veineuse profonde). Au cumulé, les patients sont âgés en moyenne de 80 ans, avec antécédents cardiovasculaires pour la majorité d'entre eux, ainsi que des facteurs de risques. Le délai de survenue est rapide pour les AVC (<3j pour 7/9 cas, avec ou sans antécédent cardio vasculaire) et plus long pour les thromboses (>3 jours pour 5/9 cas). Trois cas sont survenus en D2. Le rôle de la vaccination est indéterminé dans tous ces cas (tableau 6).

Tableau 6 : cumul des cas thromboses et AVC

Cas Ev Thrombo cumulés au 01/04/2021		
N = 18 (2,5%)		
	Thromboses (9 cas)	AVC (9 cas)
Nature	Embolie pulmonaire 3 TVP/ TVS 5 Thrombose artérielle 1	Ischémique 9 Hémorragique 0
Sexe		
Femme	4	6
Homme	5	3
NR		0
Age (ans)		
Moyenne (écart type)	79	80,7 (8,2)
Médiane	81,5 (5,3)	78
Tranche d'âge (ans)		
16-49	0	0
50-64	0	0
65-74	2	1
75-84	7	5
>= 85	0	3
Inconnu		0
Délais de survenue		
<=24 h	0	4
1-3 j	4	3
4-7 j	2	1
> 8 j	3	1
NR	0	0
ATCD cardiovasculaire	5	6
Facteur de risque*	4	6
Evolution		
Résolu ou en cours	5	6
Non résolu ou inconnu	4	2
Décès	0	1

TVP : thrombose veineuse profonde / TVS : thrombose veineuse superficielle

*Obésité, troubles de l'hémostase, contraception, antécédents personnels / familiaux, cancer

- **2 cas d'hypertension artérielle / poussée hypertensive** dont les caractéristiques ne modifient pas les conclusions du rapport précédent (30 cas en cumulé, 9 cas en D2) Le rôle de la vaccination est indéterminé dans ces cas.
- **4 cas de zona et 1 cas d'herpes**, 4 après la première vaccination et 1 après la seconde injection (22 cas de zona au cumulé, dont deux en D2). Les cas de zona surviennent entre 4 et 16 jours après la vaccination pour 11 d'entre eux, en particulier chez des sujets de plus de 75 ans (83.3%). Le rôle de la vaccination est indéterminé dans ces cas

- **11 cas avec des effets neurologiques**

- 2 cas de convulsions (EIIP), l'un survenant à J16 en D1, sans antécédents (ATCD) ni contexte de réactogénicité mais contexte de stress et fatigue ; le second à J4 de la D2 dans un contexte de fièvre post vaccinal survenu à J2 et ATCD d'épilepsie bien équilibrée. Le rôle de la vaccination est possible pour le cas avec contexte de réactogénicité, indéterminé pour l'autre (contexte personnel favorisant).
- 2 cas de paralysie faciale (EIIP) (5 cas au cumulé)
- 1 cas de myélite transverse, à J21 de la D2, chez une personne quinquagénaire, aux antécédents de manifestations cutanées compatibles avec un syndrome de Raynaud, et d'uncodiscarthrose de C3 à C7. L'IRM médullaire injecté est sans prise de contraste sur la plaque hypersignale en C4-C5. Après expertise, le rôle du vaccin n'est pas retenu.
- 6 cas divers : un cas vertige, un cas trouble visuel, un cas ataxie (diagnostic neurologique), et trois cas de perte de connaissance. Ces cas ne présentent pas de caractéristiques particulières. Le rôle du vaccin y est indéterminé.

- **2 cas de déséquilibre/ récurrence de pathologie** : l'un dans un contexte de syndrome de VEXAS, l'autre dans un contexte de bégaiement. Le rôle du vaccin est indéterminé.
- **3 cas avec effets cardiovasculaires** : 3 cas d'arythmie (2 cas d'ACFA, une arythmie à H6, J2 et J5). Prise en charge cardiologique pour les trois cas, 13 cas au cumulé). Le rôle de la vaccination est indéterminé.
- **1 cas de diabète** : personne aux ATCD de diabète : déséquilibre à H4, persistant 10 jours.
- **1 cas de pneumopathie**, chez une personne octogénaire, à J7 de la D1, PCR négative.
- **1 cas d'inefficacité vaccinale**, à J32 de la D2, chez une personne nonagénaire, décédée dans les suites de la maladie COVID.
- **11 cas autres** : 2 cas de métrorragies, un cas de pancréatite (avec ATCD), un granulome annulaire, un kyste thyroïdien, un cas de nodules sous cutanés, une oppression thoracique dans un contexte de stress, un cas de purpura sans autre information, un cas de tendinite, un cas d'épistaxis récidivantes, un cas de détresse respiratoire aiguë sans étiologie retrouvée. Le rôle de la vaccination est indéterminé.

5/ Analyse et expertise des situations particulières

Pour la période 9, il n'y a pas de situation d'erreur médicamenteuse.

	Nombre de cas sur la période 9 N=	Dont avec EI graves associés N=0	Nombre de cas cumulés N=5	Dont avec EI graves associés N=1
Schéma d'administration inapproprié	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>3</u>	<u>0</u>
Erreur de site d'administration	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
Erreur d'indication	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>1</u>

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

Le laboratoire a envoyé

- Un listing des cas reçus entre le 17/03/2021 et le 23/03/2021 : aucun cas grave.
- Un listing des cas grossesses potentiellement enregistrés entre le 06/01/2021 et le 23/03/2021 : aucun signalement.

7/ Conclusion

Sur la période du 26/03/2021 au 01/04/2021, 153 nouveaux cas ont été déclarés (42 graves, 111 non graves), correspondant pour 109 d'entre eux à des réactions de type réactogénicité, locales et systémiques, sans caractère de gravité pour la grande majorité. Cinquante-trois sont des réactions retardées et 4 sont des réactions d'hypersensibilité immédiates.

Quarante-quatre cas rapportent des effets inattendus dont 2 cas de poussées hypertensives (soit un total de 30), 6 cas d'accidents thromboemboliques (4 AVC et 2 embolies pulmonaires ; 18 au cumulé), 3 cas d'arythmie (soit 13 au cumulé), 4 cas de zonas (soit 22 cas au cumulé) et 2 cas de déséquilibre de maladie (syndrome de VEXAS, bégaiement ; 13 au cumulé). Les 15 cas graves rapportés après la D2 confirment la plus grande proportion d'effets graves inattendus survenant après la D2, avec des réactions variées, autres que de la réactogénicité. Un cas de myélite transverse a été reçu survenant à J21 post deuxième injection et pour laquelle la cause vaccinale est peu envisageable.

Il n'y a pas de signal particulier de pharmacovigilance qui émerge de ces données. Une attention particulière est portée sur certains effets : poussées hypertensives, arythmies, zona, réactions survenant après la D2 et thromboses/ accidents vasculaires cérébraux.

Références

Annexes

I. ANNEXE 1. Description des cas graves

Cas graves par type	Nombre de Cas CRPV
Accident ischémique transitoire	3
Accident ischémique cérébral	6
Acouphènes	1
Arrêt cardiorespiratoire	1
Arythmie	6
Ataxie	1
Chute	3
Crise tonicoclonique généralisée	1
Détresse respiratoire	1
Diabète déséquilibré	2
Dorsalgie	1
Dyspnée	1
Echec de vaccination	1
Embolie pulmonaire	3
Epilepsie	6
Erreur médicamenteuse	1
Etat confusionnel	2
Extrasystoles ventriculaires	1
Fibrillation auriculaire	5
Hémorragie du vitré	1
Hypersensibilité	5
Hypertension artérielle	13
Kyste thyroïdien	1
Lymphadénopathie	1
Myélite cervicale	1
Mort subite	5
Oedème de la face	1
Pancréatite	1
Paralysie faciale	3
Paresthésie	1
Perte de conscience	5
Pneumopathie	1
Purpura	1
Réaction anaphylactique	1
Réactogénicité	33
Récidive de la maladie	8

Rhinite allergique	1
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	1
Tendinite	1
Thrombophlébite superficielle	2
Thrombose veineuse profonde	1
Thrombose de l'artère mésentérique	1
Thrombose de l'artère centrale de la rétine	1
Thrombose veineuse rétinienne	1
Vertige	1
Zona	4
Total général	142

II. ANNEXE 2. Codes concernant les effets de réactogénicité

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

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

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
Cardiaque					
Arythmie	20000051				
Cardiomyopathie provoquée par le stress		10066286			
Maladie coronarienne (Cardiopathie ischémique)	20000043				

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
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					
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			

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
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				

IV. ANNEXE 4. Codes concernant les effets graves

HARMONISATION CODAGE GRAVITE



Problématique :

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

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

Critères de gravité en pharmacovigilance, rappel ¹

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

Définition du critère « médicalement significatif » ²

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

Critères de sévérité des EI ³

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

Activités de la vie quotidienne :

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

Propositions

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

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