

Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 VACCINE MODERNA

AMM européenne conditionnelle délivrée le 06 janvier 2021

Rapport n°10 : période du 02 au 15 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](#)

Modification apportée

A l'issue du 9^{ème} rapport mis en ligne le 09/04/2021 par l'ANSM, la stabilité des résultats au cours des dernières semaines a conduit à décider, après trois mois de rendu hebdomadaire, d'espacer la publication des rapports détaillés de pharmacovigilance ; Ces derniers seront maintenant publiés de façon bimensuelle. La surveillance de pharmacovigilance rapprochée de la sécurité des vaccins demeurant continue, une fiche de synthèse mettant à jour les données analysées au cours de chaque semaine continuera d'être publiée sur un rythme hebdomadaire.

La période couverte par le 9^{ème} rapport s'arrêtant au 1^{er} avril 2021, ce 10^{ème} rapport comprend l'analyse des données de pharmacovigilance pour la période supplémentaire comprise entre le 2 et le 15 avril 2021. Comme pour les rapports précédents, en dehors de la mise à jour des données, seules les informations marquantes identifiées lors de l'analyse réalisée pour cette nouvelle période sont détaillées, ainsi que les nouvelles conclusions que ces faits ont pu apporter. Par ailleurs et pour permettre une présentation plus synthétique dans un contexte de stabilité des résultats, les descriptions générales sont dorénavant présentées pour l'ensemble des données analysées depuis le

début du suivi, sans description individualisée des données analysées sur la période supplémentaire couverte par le dernier rapport.

III- Méthodes

[Voir rapport précédent](#)

IV- Résultats

1/Données générales sur les cas issus de la BNPV

Evolution du nombre de doses injectées depuis le début de la vaccination

Depuis le début de la vaccination au 15/04/2021				
Moderna		D1	D2	Total
		921 093	302 119	1 223 212
Sexe	Femme	530 075	168 623	698 698
	Homme	388 432	133 096	521 528
	NR	2 586	400	2 986

Moderna		D1	D2	Total
		921 093	302 119	1 223 212
Tranche d'âge	16-49	140 599	16 587	157 186
	50-64	151 160	25 271	176 431
	65-74	264 479	49 078	313 557
	75-84	251 537	146 334	397 871
	85 et +	113 318	64 849	178 167

Evolution du nombre de cas

Sur la 10^{ème} période (de deux semaines du 02/04/2021 au 15/04/2021), on dénombre :

- ❖ 289 cas initiaux saisis par les CRPV, dont 43 à la deuxième injection (14.8%) et 18 avec une donnée inconnue. Parmi ces cas initiaux, 11 sont avec un antécédent covid-19
- ❖ 14 mises à jour de cas portant à un total cumulé de 1019 cas initiaux depuis le 22/01/2021, dont 187 cas en D2 (tableaux 1 et 2).

	Cumulatif	Période 02/04/2021 au 15/04/2021
Nombre de cas total	1085	303
Nombre de mise à jour	66	11
Nombre de cas initiaux	1019	289

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

	Cumulatif
Nombre de cas dans la BNPV	1019
<i>cas déclarés par les PS</i>	647 (63,5%)
<i>cas déclarés par les patients/usagers</i>	372 (36,5%)
Nombre de cas non graves (n,%)	786 (77,1%)
<i>Répartition Patients pour les cas non graves (n, %)</i>	
Masculin	181 (23%)
Féminin	605 (77%)
16-49	117 (14,9%)
50-64	109 (13,9%)
65-74	110 (14%)
75 – 84	337 (42,9%)
≥ 85	104 (13,2%)
Non renseigné	9 (1,1%)
Nombre de cas graves (n, %)	233 (22,9%)
Hospitalisation	63 (27%)
Mise en jeu du pronostic vital	15 (6,4%)
Invalidité ou incapacité	7 (3%)
Décès	13 (5,6%)
Médicalement significatif	135 (57,9%)
<i>Répartition Patients pour les cas graves (n, %)</i>	
Masculin	84 (36,1%)
Féminin	149 (63,9%)
16-49	56 (24%)
50-64	36 (15,5%)
65-74	32 (13,7%)
75 – 84	80 (34,3%)
≥ 85	25 (10,7%)
NR	4 (1,7%)

Tableau 2 : présentation synthétique de la répartition des cas en cumulé

Analyse globale des effets indésirables rapportés dans les cas enregistrés dans la BNPV, en cumulé

Période	Nb d'EI	Nb d'EI graves
Cumulé	2155	536
Période 02/04/2021 au 15/04/2021	540	188

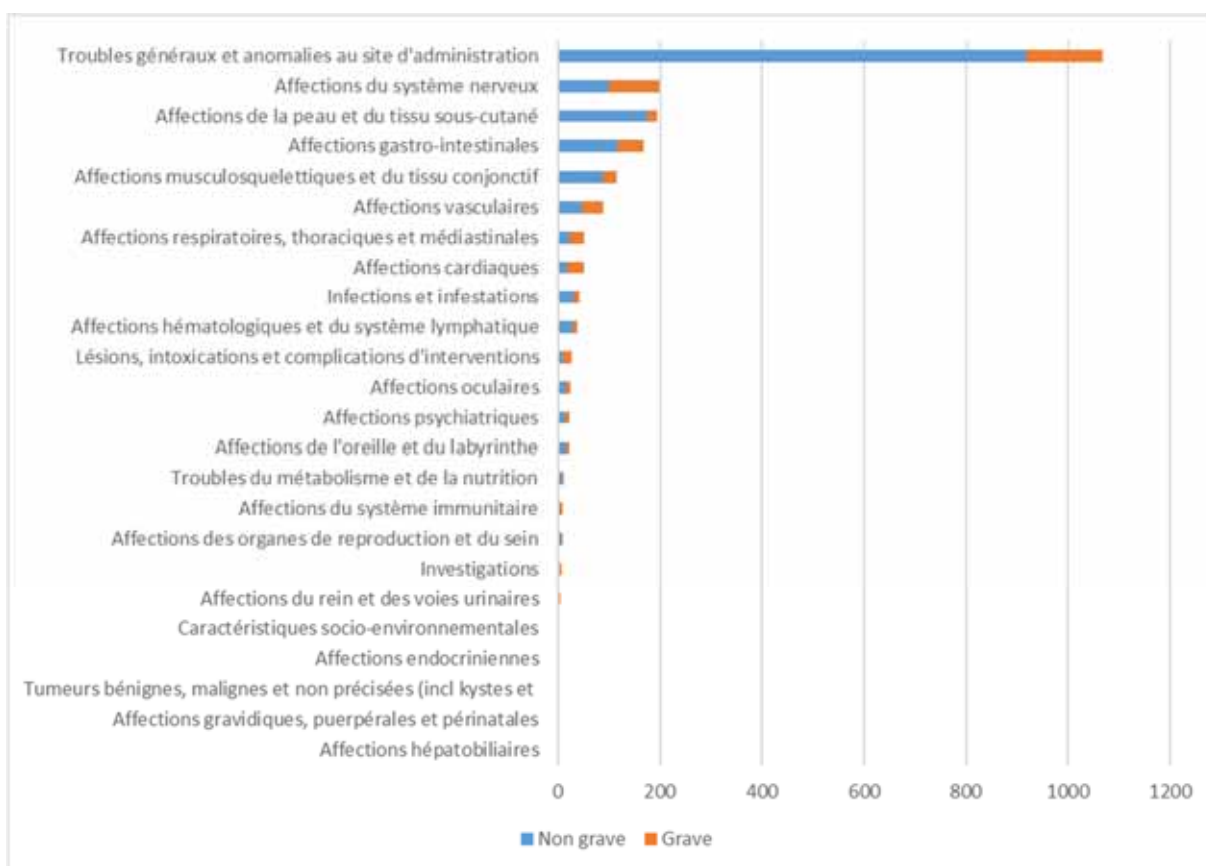


Figure 1 : Répartition des EI graves et non graves par organe (SOC), en cumulé.

SOC	Cumulé
Grave	536
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	150
Affections du système nerveux	98
Affections gastro-intestinales	50
Affections vasculaires	42
Affections cardiaques	33
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	30

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	26
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	20
Lésions, intoxications et complications d'interventions	18
Infections et infestations	12
Affections hématologiques et du système lymphatique	8
Affections oculaires	8
Affections psychiatriques	9
Affections de l'oreille et du labyrinthe	7
Affections du système immunitaire	6
Affections du rein et des voies urinaires	3
Troubles du métabolisme et de la nutrition	4
Investigations	3
Caractéristiques socio-environnementales	3
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	1
Affections des organes de reproduction et du sein	2
Affections endocriniennes	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	1
Affections hépatobiliaires	1
Non grave	1619
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	917
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	175
Affections gastro-intestinales	117
Affections du système nerveux	100
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	89
Affections vasculaires	46
Affections hématologiques et du système lymphatique	29
Infections et infestations	31
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	22
Affections oculaires	16
Affections cardiaques	17
Affections de l'oreille et du labyrinthe	16
Affections psychiatriques	14
Lésions, intoxications et complications d'interventions	8
Troubles du métabolisme et de la nutrition	8
Affections des organes de reproduction et du sein	6
Affections du système immunitaire	4
Investigations	3
Affections du rein et des voies urinaires	1

Tableau 3 : Répartition des EI graves par type (High Level Terms, classification MedDRA) en cumulé

Analyse des cas enregistrés dans la BNPV pour la période du 02/04/2021 au 15/04/2021

Les délais de survenue de ces 289 cas vont de la réaction immédiate après la vaccination à des effets indésirables survenant jusqu'à 31 jours après la vaccination (tableau 4). Plus de la moitié des cas (n=150, 51.9%) survient dans les 2 jours suivant la vaccination.

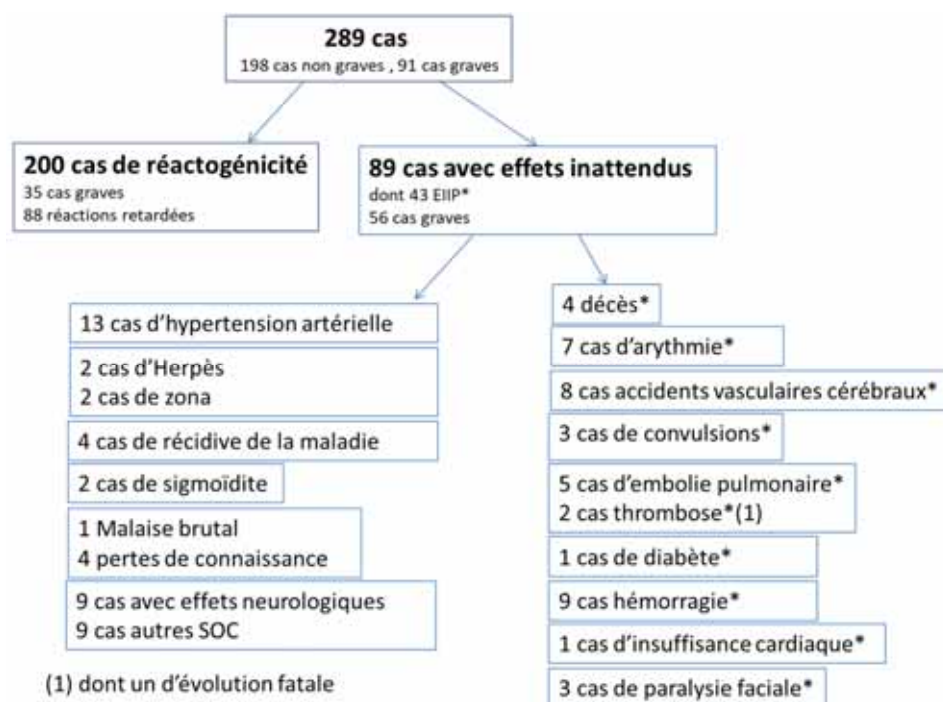
Tableau 4 : Délai de survenue effets / vaccination

délai de survenue	nb de cas
≤ 2 jours	150
de 3 à 5 jours	35
≥ 6 jours	91
inconnu	13
total	289

En termes d'évolution, 182 cas sont résolus ou en cours de résolution (63.3%) ; 88 ne sont pas résolus au moment de la déclaration au CRPV, 5 décès et 14 dont l'évolution est inconnue.

Ces 289 cas correspondent à :

- 200 cas (dont 35 graves) d'effets indésirables de type réactogénicité, attendus et bien décrits (effets locaux et systémiques) parmi lesquels on identifie 88 cas de réactions retardées (44.0% 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. Un cas en D2 (4 cas inconnus);
- 89 cas (dont 43 cas d'intérêt (EIIP)) avec effets inattendus (dont 56 graves : 21 médicalement significatifs, 25 hospitalisations, 2 incapacités/invalidités, 3 mises en jeu du pronostic vital et 5 décès) : voir logigramme.



Par ailleurs, nous avons reçu **6 cas marquants**

- Un syndrome de Tako-Tsubo à J4 de la vaccination (D2), avec une fraction d'éjection ventriculaire (FEVG) très altérée, chez une femme (75-80 ans), aux antécédents non précisés.
- Une occlusion veineuse rétinienne compliquée d'un œdème maculaire important expliquant une acuité visuelle très limitée chez un patient glaucomateux, (65-70 ans), avec facteurs de risque cardiovasculaire, à J1 d'une 1ère dose de vaccin Moderna
- Un syndrome oedémateux (œdème des membres inférieurs) survenu 2 jours après une vaccination par Moderna (D1) chez une patiente de 40-45 ans avec comorbidités, sans autre étiologie retrouvée.
- Un arrêt cardiorespiratoire d'évolution fatale chez un patient cinquantenaire, aux ATCD d'épilepsie pharmaco-résistante, à J1 de la vaccination (D2) dans un contexte de fièvre à 39,5°C, à l'origine d'une crise comitiale tonico-clonique. Survenue de l'arrêt pendant la phase de récupération, cause du décès inconnue.
- Une surdité brusque de l'oreille droite chez un homme de 65-70 ans, quelques heures après la vaccination (D1). Evolution inconnue
- Une anémie hémolytique à J33 de la vaccination chez une femme de 60-65 ans, concomitante à l'introduction de paroxétine, ramipril et hydrochlorothiazide.

2/Analyse et expertise des effets indésirables graves (n=91 dont 18 en D2 ; annexe 1 pour le cumulé)

Critère de gravité	Nombre de cas
Décès	5
Mise en jeu du pronostic vital	3
Invalidité/incapacité	4
Hospitalisation	29
Médicalement significatif	50

- 5 cas de décès (responsabilité de la vaccination indéterminée).
 - Décès après thrombose de l'artère mésentérique supérieure et ischémie mésentérique à J15 de la vaccination (D1) chez une femme de 80-85 ans aux antécédents d'hypertension artérielle. Dossier succinct.
 - Mort inexpliquée à J3 de la vaccination (D1) chez une femme de 80-85 ans avec antécédents cardiovasculaires. Contexte de fièvre post vaccinale à J1.
 - Décès le jour de la vaccination (D2) chez une femme de 65-70 ans avec beaucoup de comorbidités. Douleurs thoracique après la première injection un mois auparavant. Le médecin traitant n'associe pas le décès de la patiente à la vaccination.
 - Décès à J14 de la vaccination (D2) dans un contexte d'altération de l'état général chez une patiente de 65-70 ans dialysée avec de multiples et sévères comorbidités.
 - Mort subite à J9 de la vaccination (D1) chez une femme de 70-75 ans, aux antécédents de fibrose pulmonaire et hypertension artérielle, sans notion de symptômes post vaccinaux ou intercurrents.

Les informations sur ces cas ne conduisent pas à ce jour à identifier un signal de sécurité mais les décès continueront à faire l'objet d'un suivi spécifique dans les rapports ultérieurs

- 3 cas avec mise en jeu du pronostic vital, tous avec des effets inattendus : 3 AVC.
- 4 cas avec incapacité / invalidité : 2 cas de réactogénicité et 2 cas avec effets inattendus (hypertension artérielle (HTA) et hémorragie cérébrale)
- 29 cas avec hospitalisation, dont 25 présentant des effets inattendus, parmi lesquels 5 cas d'AVC, 4 cas d'embolie pulmonaire, un cas d'hémorragie, un cas d'arythmie, un cas d'épilepsie, 3 cas de perte de connaissance, 2 cas d'aggravation de maladie.
- 50 cas médicalement significatifs

- 21 cas avec effets inattendus (dont 2 cas d'arythmie, 3 cas de paralysie faciale, 3 cas d'HTA, 3 cas de zona/herpes, 2 cas de paresthésies)
- 29 cas de réactogénicité.

La description des cas graves et inattendus a été réalisée dans la rubrique effets inattendus p 15.

Focus particulier sur les effets graves survenus en D2 (55 cas en cumulé (132 EI); 17 cas sur la période du rapport)

La proportion des cas graves déclarés reste plus importante en D2 qu'en D1 (29.4% vs 21.3%). La figure 2 représente la répartition des EI graves par SOC en fonction du numéro d'injection. Les effets graves survenus après la D2 sur la période du 2 au 15 avril confirment une majorité de cas avec effets inattendus (12/17 cas) (tableau 5 en cumulé).

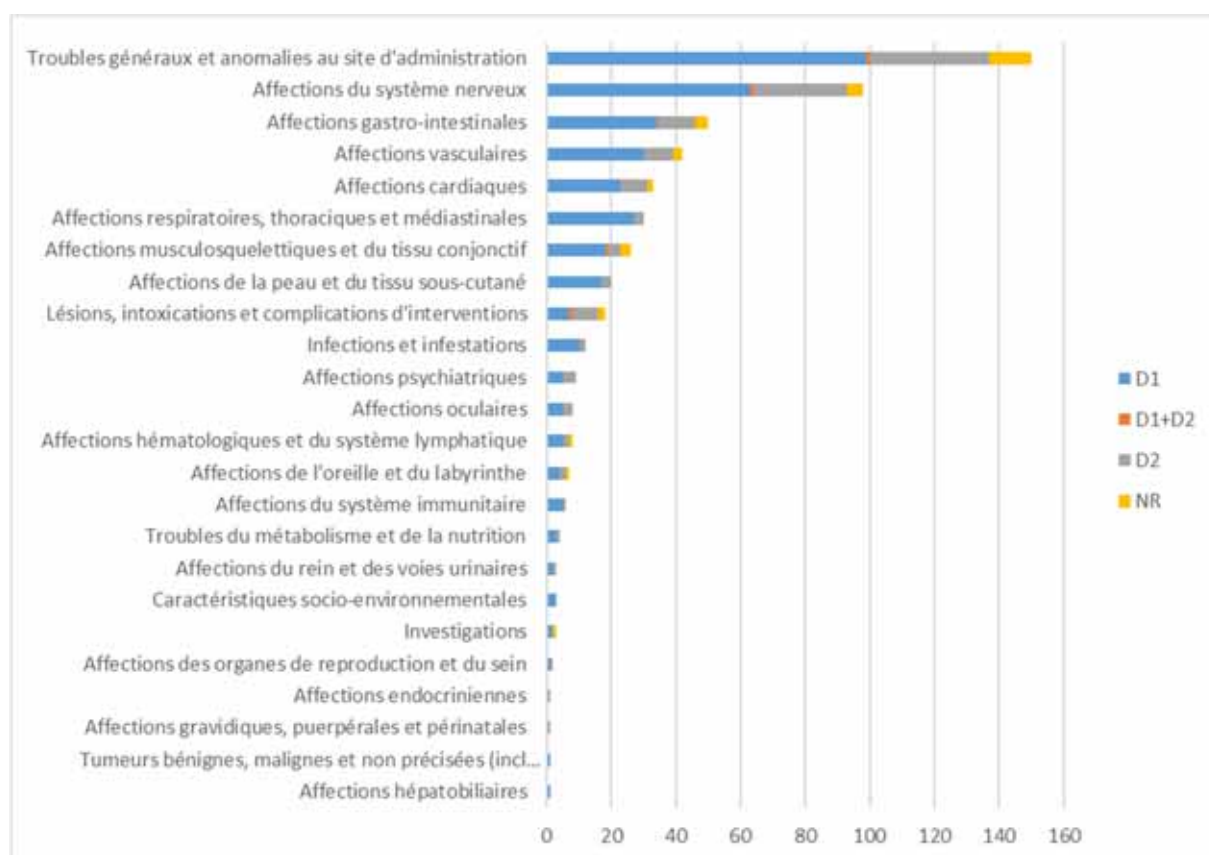


Figure 1 : Répartition des EI graves par SOC en fonction du numéro d'injection en cumulé

Tableau 5 : Effets indésirables décrits dans les cas graves D2 en cumulé au 15/04/2021

PT par SOC	D1	D1+D2	D2	NR	Total général
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	99	0	38	13	150
Syndrome grippal	12	0	12	1	25
Malaise	9	0	8	1	18
Fièvre	8	0	6	2	16
Asthénie	10	0	4	2	16
Douleur au site d'une vaccination	8	0	3	2	13

Affection aggravée	6				6
Mort	2		1	1	4
Mort subite	3				3
Récidive de la maladie	3				3
Oedèmes périphériques	3				3
Douleur thoracique	2		1		3
Détérioration générale de l'état de santé	2			1	3
Douleur axillaire	3				3
Réaction au site d'une vaccination	2				2
Sensation de froid	2				2
Fatigue	1			1	2
Inflammation au site d'injection	2				2
Douleur au site d'injection			1	1	2
Réaction au site d'injection	2				2
Inflammation au site d'une vaccination	2				2
Hypothermie				1	1
Gonflement périphérique	1				1
Inflammation	1				1
Erythème au site de vaccination	1				1
Hypoesthésie au site d'injection	1				1
Faiblesse musculaire au site d'injection	1				1
Tuméfaction	1				1
Frissons	1				1
Paresthésie au site d'une vaccination	1				1
Mobilité de membre injecté diminuée	1				1
Hématome au site d'injection	1				1
Gêne faciale	1				1
Sensation de chaud			1		1
Gêne thoracique	1				1
Sensation d'ébriété	1				1
Oedème de la face	1				1
Troubles de la démarche	1				1
Oedème localisé	1				1
Gonflement au site d'une vaccination			1		1
Induration au site de vaccination	1				1
Affections du système nerveux	63	1	29	5	98
Céphalée	6		8	1	15
Accident ischémique cérébral	11			1	12
Perte de conscience	4		5		9
Paresthésie	5		2		7
Paralysie faciale	4			2	6
Sensation vertigineuse	4		1		5
Epilepsie	2	1	1		4
Crise tonico-clonique généralisée	2		1		3
Accident ischémique transitoire	3				3

Aphasie	2			2
Myoclonie	1	1		2
Paralyse	1	1		2
Somnolence	2			2
Hémorragie cérébrale	2			2
Infarctus cérébral	1	1		2
Etat postictus	1			1
Dysesthésie		1		1
Trouble cognitif	1			1
Hypoesthésie		1		1
Polyneuropathie	1			1
Hypotonie		1		1
Syncope		1		1
Atteinte du nerf trijumeau	1			1
Trouble de l'équilibre	1			1
Migraine		1		1
Altération de l'état de conscience		1		1
Migraine avec aura			1	1
Sensation de brûlure	1			1
Amnésie		1		1
Hémiplégie	1			1
Névralgie faciale		1		1
Thrombose veineuse cérébrale	1			1
Nystagmus	1			1
Trouble de la parole	1			1
Convulsion fébrile	1			1
Atteinte du nerf facial	1			1
Anomalie d'imagerie d'origine amyloïde - œdème/épanchement	1			1
Affections gastro-intestinales	34	12	4	50
Nausée	10	4	1	15
Vomissement	7	4		11
Diarrhée	6	1	1	8
Pancréatite aiguë	1		1	2
Thrombose de l'artère mésentérique	2			2
Douleur abdominale haute	2			2
Douleur abdominale			1	1
Occlusion intestinale	1			1
Constipation	1			1
Vomissement en jet	1			1
Colite	1			1
Gêne linguale		1		1
Colite ulcéreuse	1			1
Hémorroïdes thrombosées		1		1
Ascite	1			1

Douleur dentaire		1		1	
Affections vasculaires	30	9	3	42	
Hypertension	17	7	2	26	
Thrombose veineuse profonde	5			5	
Hypotension	2	1		3	
Thrombose d'une artère périphérique	2			2	
Thrombophlébite superficielle	2			2	
Bouffée congestive			1	1	
Variation de la pression artérielle	1			1	
Pâleur		1		1	
Phlébite	1			1	
Affections cardiaques	23	8	2	33	
Tachycardie	8		1	9	
Fibrillation auriculaire	3	4	1	8	
Arythmie	5			5	
Insuffisance cardiaque	2	1		3	
Palpitations		2		2	
Arrêt cardiorespiratoire	2			2	
Extrasystoles ventriculaires	1			1	
Péricardite	1			1	
Extrasystoles	1			1	
Flutter cardiaque		1		1	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	27	3		30	
Embolie pulmonaire	7	1		8	
Dyspnée	6	1		7	
Epistaxis	2	1		3	
Tachypnée	2			2	
Toux	1			1	
Rhinite allergique	1			1	
Détresse respiratoire	1			1	
Douleur oropharyngée	1			1	
Dyspnée de repos	1			1	
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	1			1	
Bronchopneumopathie chronique obstructive	1			1	
Trouble pulmonaire	1			1	
Infarctus pulmonaire	1			1	
Oedème pulmonaire	1			1	
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	18	1	4	3	26
Myalgie	8		2	2	12
Arthralgie	2		2		4
Syndrome de Sjögren	1				1
Raideur musculosquelettique	1				1
Dorsalgie	1				1
Gonflement musculaire	1				1

Syndrome de la coiffe des rotateurs	1			1
Bursite	1			1
Tendinite	1			1
Trismus	1			1
Polyarthrite		1		1
Périarthrite			1	1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	17	3		20
Hyperhidrose	3	1		4
Erythème	2	1		3
Purpura	2			2
Rash	2			2
Urticaire	2			2
Rash maculopapuleux	1			1
Angioedème	1			1
Rash prurigineux	1			1
Dermite bulleuse		1		1
Sueurs nocturnes	1			1
Acné	1			1
Lésion de la peau	1			1
Lésions, intoxications et complications d'interventions	7	9	2	18
Chute	3	4	1	8
Lésion de la tête	1	1		2
Rupture d'un tendon		1		1
Hémothorax traumatique	1			1
Erreur d'administration du produit		1		1
Prescription de produit contre-indiqué	1			1
Fracture de côte	1			1
Echec de la vaccination		1		1
Site d'administration du produit inapproprié		1		1
Hématome sous-dural			1	1
Infections et infestations	10	2		12
Zona	3	2		5
Infection de l'oreille	1			1
Infection	1			1
Covid-19	1			1
Infection des voies urinaires	1			1
Dermohypodermite	1			1
Cellulite	1			1
Herpès buccal	1			1
Affections psychiatriques	5	4		9
Etat confusionnel	2	2		4
Insomnie		2		2
Désorientation	2			2
Comportement régressif	1			1

Affections hématologiques et du système lymphatique	5	2	1	8
Lymphadénopathie	5	1	1	7
Thrombopénie		1		1
Affections oculaires	5	3		8
Vision trouble	1	1		2
Occlusion de la veine rétinienne		1		1
Augmentation de la sécrétion lacrymale	1			1
Défauts visuels		1		1
Thrombose veineuse rétinienne	1			1
Gonflement palpébral	1			1
Hémorragie du vitré	1			1
Affections de l'oreille et du labyrinthe	4	2	1	7
Acouphène	1	1	1	3
Vertige	2	1		3
Syndrome vestibulaire aigu	1			1
Affections du système immunitaire	5	1		6
Réaction anaphylactique	1	1		2
Hypersensibilité	2			2
Réaction allergique à l'excipient	1			1
Maladie auto-inflammatoire	1			1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	3	1		4
Hypoglycémie	1			1
Hyperglycémie		1		1
Appétit diminué	1			1
Diabète sucré déséquilibré	1			1
Affections du rein et des voies urinaires	2	1		3
Impériosité mictionnelle		1		1
Ischémie rénale	1			1
Insuffisance rénale de cause prérénale	1			1
Investigations	2		1	3
Amplification en chaîne par polymérase positive	1			1
Propeptide cérébral natriurétique N-terminal augmenté			1	1
Gaz du sang anormaux	1			1
Caractéristiques socio-environnementales	3			3
Capacité de travail altérée	2			2
Jeûne	1			1
Affections des organes de reproduction et du sein	1	1		2
Douleur mammaire	1			1
Douleur dans l'annexe utérine		1		1
Affections endocriniennes		1		1
Kyste thyroïdien		1		1

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et	1				1
Tumeur bénigne de l'hypophyse	1				1
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales			1		1
Travail arrêté			1		1
Affections hépatobiliaires	1				1
Lésion hépatocellulaire	1				1
Total général	365	2	134	35	536

3/ Analyse et expertise des effets indésirables d'intérêt (annexe 2) (n=43)

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 10 (02 au 15 avril) n=43	Nombre d'effets indésirables cumulés n=105
Convulsions/ myoclonies	3	12
Troubles du rythme cardiaque	7	19
Mort subite / décès inexplicable	4	10
AVC ischémique	8	17
Thromboembolie*	7	16
Réaction anaphylactique grade II et III	0	4
Diabète	1	3
Paralysie faciale	3	8
Insuffisance cardiaque	1	2
Hémorragie	9	11
Echec vaccinal	0	1
Pneumonie	0	1
Myélite cervicale	0	1

* dont 1 cas d'évolution fatale

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

4/ Analyse et expertise des effets indésirables inattendus (non listés) (n=89)

- 4 cas de décès et un cas de thrombose artérielle d'évolution fatale : descriptif p 8.
- 15 cas de troubles thromboemboliques (33 cas au cumulé, 5 en D2): AVC (8 cas, tous avec ATCD et/ou facteurs de risque), embolie pulmonaire (5 cas, tous avec ATCD et/ou facteurs de risque ; 3 associées à une thrombose veineuse profonde) ; un cas de thrombose artérielle mésentérique d'évolution fatale ; 1 cas de thrombose veineuse hémorroïdaire (thrombose veineuse superficielle). Au cumulé, les patients sont âgés en moyenne de 75 ans (médiane à 77 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 10/17 cas, avec ou sans antécédent cardio vasculaire) et plus long pour les thromboses veineuses (>3 jours pour 10/14 cas). Les deux cas de thromboses de l'artère mésentérique sont survenus à J15 et J2 de la D1. On ne trouve pas de mention de thrombopénie associée dans tous ces cas. Cinq cas sont survenus en D2. Le rôle de la vaccination est indéterminé dans tous ces cas (tableau 6).

A ce stade, les cas rapportés de troubles thromboemboliques graves ne montrent pas de spécificité particulière en faveur d'un rôle du vaccin, ni ne présentent pour les thromboses veineuses, les caractéristiques mises en évidence avec le Vaxzevria. Ces événements continueront à faire l'objet d'un suivi particulier dans les rapports ultérieurs.

Tableau 6 : cumul des cas thromboses et AVC (tous graves)

Cas Ev Thrombo cumulés au 15/04/2021		
N = 33 (3,2% des cas déclarés)		
	Thromboses (16 cas)	AVC (17 cas)
Nature	Embolie pulmonaire 8 TVP/ TVS 6 Thrombose artérielle 2	Ischémique 17 Hémorragique 0
Sexe		
Femme	7	9
Homme	9	8
NR		0
Age (ans)		
Moyenne (écart type)	78,4 (5,0)	75,0 (11,6)
Médiane	77	77,5
Tranche d'âge (ans)		
16-49	0	0
50-64	0	3
65-74	4	2
75-84	11	8
>= 85	1	4
Inconnu		0
Délais de survenue		
<=24 h	1	5
1-3 j	4	5
4-7 j	4	3
> 8 j	7	3
NR	0	1
ATCD cardiovasculaire	10	14
Facteur de risque*	6	8
Evolution		
Résolu ou en cours	11	11
Non résolu ou inconnu	4	5
Décès	1	1

TVP : thrombose veineuse profonde / TVS : thrombose veineuse superficielle ;

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

- **13 cas d'hypertension artérielle / poussée hypertensive** (43 cas en cumulé, 16 graves, 14 cas en D2). Les caractéristiques sont comparables à celles précédemment décrites : augmentation marquée le plus souvent transitoire (quelques heures ou quelques jours) des chiffres tensionnels, avec parfois des signes associés (céphalées, sensation de malaise, asthénie, épistaxis, etc.) chez des patients hypertendus bien équilibrés ou sans antécédent d'hypertension, amenant pour plus de la moitié à une prise en charge médicale (Urgences, Hospitalisation, instauration ou ajustement d'un traitement antihypertenseur).

Le nombre de cas observés sur cette période de suivi et leur analyse confortent la nécessité de remonter ce signal de poussées hypertensives symptomatiques au décours de la vaccination, identifié également avec le vaccin à ARNm Comirnaty.

Tableau 7 : cumul des cas hypertension artérielle (HTA) (dont 16 graves)

Cas HTA cumulés au 15/04/2021 N = 43 (4.2%)	
Sexe	
Femme	34
Homme	9
NR	0
Age (ans)	
Moyenne (écart type)	73,5 (12,7)
Médiane	77
Tranche d'âge (ans)	
16-49	4
50-64	3
65-74	8
75-84	21
>= 85	7
Inconnu	0
Délais de survenue	
<=24 h	11
1-3 j	21
4-7 j	7
>8 j	2
NR	2
ATCD HTA	20
Evolution	
Résolu ou en cours de résolution	33
Non résolu ou inconnu	10
Instauration ou modification d'un traitement spécifique	20

- **7 cas d'arythmie (20 cas en cumulé, dont 6 en D2).** Six cas surviennent au décours immédiat ou légèrement différé, par rapport à la vaccination chez des patients avec ou sans antécédentes et évoquent une réaction à la vaccination. Le reste (14 cas) survient après 24h (et jusqu'à une semaine après) de la vaccination, et justifie pour 10 d'entre eux l'introduction d'un traitement. **Aucun élément nouveau par rapport à ces troubles du rythme déjà signalés dans les rapports précédents n'est identifié. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.**

Tableau 8 : cumul des cas d'arythmie (dont 14 graves)

Cas arythmie cumulés au 15/04/2021	
N = 20 (1,9%)	
Sexe	
Femme	13
Homme	7
NR	0
Age (ans)	
Moyenne (écart type)	68,6 (18,3)
Médiane	75
Tranche d'âge (ans)	
16-49	4
50-64	3
65-74	2
75-84	7
>= 85	3
Inconnu	1
Délais de survenue	
<=24 h	6
1-3 j	8
4-7 j	5
>8 j	0
NR	1
Nature des troubles	
Fibrillation atriale	8
Arythmie	3
Extrasystoles	4
Tachycardie	4
Flutter	1
ATCD arythmie	6
Facteurs de risque	8
Evolution	
Résolu ou en cours de résolution	12
Non résolu ou inconnu	8

Instauration ou modification d'un traitement spécifique	12 (5 inconnus)
--	-----------------

* HTA, dysthyroïdie, anémie, diabète, obésité

- **2 cas de zona et 2 cas d'herpes** (26 cas de zona au cumulé (2 nouveaux diagnostics en suivi), dont 4 en D2). Les cas de zona surviennent pour la plupart après 4 jours de la vaccination, en particulier chez des sujets de plus de 75 ans (76.9%). **Le rôle de la vaccination est indéterminé dans ces cas mais ces cas peuvent faire évoquer une potentielle réactivation virale en lien avec les modifications immunitaires post-vaccinales.** Une publication vient de paraître sur les cas de zona avec les vaccins à ARNm qui ne permet pas de clarifier un lien mais montre plus de cas chez les patients avec maladies auto-immunes vaccinés que chez les patients témoins (voir publications p 22). **Aucun élément nouveau par rapport à ces cas de zona déjà signalés dans les rapports précédents n'est identifié. Ces évènements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.**

Tableau 9 : cumul des cas zona (dont 5 graves)

Cas zona cumulés au 15/04/2021	
N = 26 (2,5% des cas)	
Sexe	
Femme	13
Homme	13
NR	0
Age (ans)	
Moyenne (écart type)	76,5 (11,2)
Médiane	78
Tranche d'âge (ans)	
16-49	1
50-64	1
65-74	4
75-84	15
>= 85	5
Inconnu	0
Délais de survenue	
<=24 h	1
1-3 j	6
4-7 j	9
>8 j	10
NR	0
ATCD zona herpes	4
Evolution	
Résolu ou en cours de résolution	14
Non résolu ou inconnu	12
Réactogénicité associée	12

- **Effets neurologiques**

- 3 cas de convulsions (11 cas en cumulé). Il s'agit de patients jeunes, pour la plupart avec ATCD d'épilepsie. Un contexte de réactogénicité au vaccin (fièvre en particulier) est associé pour 6/11 cas.

Tableau 10 : cumul des cas convulsions/ epilepsie

Cas convulsions cumulés au 15/04/2021	
N = 11 (1,0% des cas)	
Sexe	
Femme	5
Homme	6
NR	0
Age (ans)	
Moyenne (écart type)	50,7 (14,2)
Médiane	78
Tranche d'âge (ans)	
16-49	4
50-64	6
65-74	1
75-84	0
>= 85	0
Inconnu	0
Délais de survenue	
<=24 h	0
1-3 j	7
4-7 j	3
>8 j	1
NR	0
ATCD epilepsie	8
Evolution	
Résolu ou en cours de résolution	11
Non résolu ou inconnu	0
Réactogénicité associée	6

- 3 cas de paralysie faciale (EIIP) (8 cas au cumulé). Un cas chez un homme de 70-75 ans, le lendemain de la vaccination ; un cas chez une femme de 50-55 ans, 23 jours après la vaccination ; un cas chez un homme de 50-55 ans, à 11j de la vaccination. Dossiers succincts.
- 9 cas divers : vertige (2 cas), trouble visuel, paresthésie (4 cas), hypoacousie transitoire, trouble de la mémoire. Ces cas ne présentent pas de caractéristiques particulières. Le rôle du vaccin y est indéterminé.

- 9 cas d'hémorragies, de localisation et de gravité variées (épistaxis ; hématurie ; hématome orbitaire, conjonctivale, cervical, au site de vaccination, sous-dural ; hemothorax). Le rôle de la vaccination est indéterminé mis à part au site d'administration.
- 4 cas de déséquilibre/ récurrence de pathologie (17 cas en cumulé) : personnes aux antécédents variés (neurologiques, auto-immuns, ou en post AVC /IDM). Le rôle du vaccin est indéterminé.
- 5 cas de malaise brutal / perte de connaissance, d'origine indéterminée (neurologique ou cardiologique). Ces cas sont à l'origine de chutes (11 cas au cumulé), qui surviennent le jour même, voire dans les quelques jours suivant la vaccination. Le rôle du vaccin est indéterminé.
- 12 cas autres : 2 cas de sigmoïdites, 1 cas d'insuffisance cardiaque sur infection non documentée, un cas de diabète chez une personne aux ATCD de diabète, un cas de pancréatite, un cas de péricardite, un cas de dermohypodermite, un cas de dorsalgies, deux cas d'éruption cutanée, un cas de polyarthrite, un cas de tremblements. Le rôle de la vaccination est indéterminé.
- 1 cas de rupture des tendons (erreur d'administration du vaccin ?). Femme septuagénaire. Douleur immédiate au site de vaccination, gênant la conduite Douleur très invalidante pendant 48 h amenant à des examens complémentaires révélant une rupture tendineuse, dans un contexte d'omarthrose évoluée et ostéophytose marginale hypertrophique.

5/ Analyse et expertise des situations particulières

Pour la période 10, il n'y a une situation d'erreur médicamenteuse.

	Nombre de cas sur la période 11 N= 1	Dont avec EI graves associés N=1	Nombre de cas cumulés N=6	Dont avec EI graves associés N=2
Schéma d'administration inapproprié	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>3</u>	<u>0</u>
Erreur de site d'administration	<u>1</u>	<u>1*</u>	<u>2</u>	<u>1</u>
Erreur d'indication	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>1</u>

*Cas décrit dans les effets inattendus (rupture tendineuse)

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

Le laboratoire a envoyé

- Un listing des cas reçus entre le 24/03/2021 et le 06/4/2021 : aucun cas grave.
- Un listing des cas grossesses potentiellement enregistrés entre le 06/01/2021 et le 06/4/2021 : aucun signalement.

7/ Publications

Une publication est retrouvée sur le risque de zona chez des personnes avec antécédents de maladies rhumatismales inflammatoires auto-immunes (491 personnes) versus un groupe de personnes témoins (99 personnes), toutes vaccinées par des vaccins à ARNm. L'étude rapporte 6 cas de zona (5 en D1 et 1 en D2, délai court, de quelques jours après la vaccination) chez les patients avec ATCD versus aucun chez le groupe témoin. La deuxième dose chez les 5 patients en D1 s'est déroulée sans

complications. Les auteurs plaident pour des études complémentaires afin d'évaluer la réalité du lien entre vaccination et zona chez des patients aux ATCD de pathologies auto-immunes (1).

8/ Conclusions

Sur la période du 02/04/2021 au 15/04/2021, 289 nouveaux cas ont été déclarés (91 graves, 198 non graves), correspondant pour 200 d'entre eux à des réactions de type réactogénicité, locales et systémiques, sans caractère de gravité pour la grande majorité. Quatre-vingt-huit cas sont des réactions retardées. Leurs survenues est souvent associée à la question de la D2. **Ces réactions retardées sont remontées depuis le début du suivi du vaccin en France et constituent désormais un signal à remonter afin de mieux informer sur ces effets de réactogénicité, pas toujours bien identifiées par les professionnels de santé et les personnes vaccinés, et non spécifiées dans le RCP du Moderna.**

Quatre-vingt-neuf cas rapportent des effets inattendus, parmi lesquels :

- 13 cas de **poussées hypertensives** (soit un total de 43) : **signal à remonter**
- 15 cas **d'accidents thromboemboliques** (8 AVC, 5 embolies pulmonaires, 2 thromboses; 33 au cumulé) ; **pas de caractéristiques qui évoquent les problèmes des vaccins à adenovirus**
- 7 cas **d'arythmie** (20 au cumulé), **suivis**
- 2 cas de **zonas** (26 cas au cumulé), **suivis**

Les 17 **cas graves rapportés après la D2** confirment la plus grande proportion d'effets graves et inattendus survenant après la D2, avec des réactions variées, autres que de la réactogénicité. **Ces cas sont suivis.**

Références

- (1) https://academic.oup.com/rheumatology/advance-article/doi/10.1093/rheumatology/keab345/622501_5

Annexes

I. ANNEXE 1. Description des cas graves

Cas graves par type	Nombre de Cas CRPV
Accident ischémique transitoire	3
Accident ischémique cérébral	14
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	8
Epilepsie	7
Epistaxis	1
Erreur médicamenteuse	2
Eruption cutanée atypique	2
Etat confusionnel	3
Extrasystoles ventriculaires	2
Fibrillation auriculaire	7
Hématome sous dural	1
Hémopneumothorax	1
Hémorragie du vitré	1
Hypersensibilité	5
Hypertension artérielle	17
Insuffisance cardiaque	1
Kyste thyroïdien	1
Lymphadénopathie	1
Malaise brutal	1
Myélite cervicale	1
Mort subite	9
Oedème de la face	1
Pancréatite	2
Paralysie faciale	6
Paresthésie	3
Péricardite	1
Perte de conscience	8
Pneumopathie	1

Polyarthrite	1
Purpura	1
Réaction anaphylactique	1
Réactogénicité	69
Récidive de la maladie	10
Rhinite allergique	1
Sigmoïdite	2
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	1
Tendinite	1
Thrombophlébite superficielle	3
Thrombose veineuse cérébrale	1
Thrombose veineuse profonde	1
Thrombose de l'artère mésentérique	2
Thrombose de l'artère centrale de la rétine	1
Thrombose veineuse rétinienne	1
Vertige	2
Zona/ herpès	6
Total général	233

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				

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
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					
Arthrite	20000216				
Réaction anaphylactique	20000021				
Choc anaphylactique	20000071				
Syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant		10023320; 10084767			
Diabète tout confondu	20000041				

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
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				

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 apparete 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