

# ***Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 VACCINE MODERNA***

*AMM européenne conditionnelle délivrée le 06 janvier 2021*

***Rapport n°12 : période du 30 avril au 13 mai 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<sup>ème</sup> 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 11<sup>ème</sup> rapport s'arrêtant au 29<sup>r</sup> avril 2021, ce 12<sup>ème</sup> rapport comprend l'analyse des données de pharmacovigilance pour la période supplémentaire comprise entre le 30 avril et le 13 mai 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](#)

Rappel des situations de décès expertisées :

1/ Cas déclarés d'emblée comme décès:

- a) Mort soudaine ou inexplicée dans les jours suivants la vaccination (différencier moins d'une semaine/ plus d'une semaine de la vaccination) chez une personne qui n'a présenté aucune manifestation nouvelle entre la vaccination et le décès (en dehors d'éventuels effets réactogènes bénins)
- b) Arrêt cardiorespiratoire précédé de manifestations cliniques inaugurales (par ex: douleur thoracique, puis ACR, dyspnée aiguë, manifestations anaphylactiques,...) orientant vers une cause éventuelle du décès
- c) Décès en lien avec l'évolution d'une pathologie chronique déjà présente avant la vaccination (ex : insuffisant respiratoire ou cardiaque connu qui se dégrade après le vaccin).

2/ Cas pour lesquels le décès est l'évolution de l'EI :

- a) Décès après un ou plusieurs jours d'évolution d'une symptomatologie aiguë apparue après la vaccination

### IV- Résultats

#### 1/Données générales sur les cas issus de la BNPV

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

Moderna		D1	D2	Total
		<b>1 538 064</b>	<b>867 425</b>	<b>2 405 489</b>
Sexe	Femme	864 342	499 654	1 363 996
	Homme	670 437	366 226	1 036 663
	NR	3 285	1 545	4 830

Moderna		D1	D2	Total
		<b>1 538 064</b>	<b>867 425</b>	<b>2 405 489</b>
Tranche d'âge	16-49	359 723	132 877	492 600
	50-64	385 607	137 387	522 994
	65-74	388 491	249 398	637 889
	75-84	278 294	240 534	518 828
	85 et +	125 949	107 229	233 178

*Evolution du nombre de cas*

Sur la 12ème période (de deux semaines du 30/04/2021 au 13/05/2021), on dénombre :

- ❖ 618 cas initiaux saisis par les CRPV, dont 209 à la deuxième injection (33.9%) et 47 avec une donnée inconnue. Parmi ces cas initiaux, 24 sont avec un antécédent covid-19
- ❖ 18 mises à jour de cas

portant à un total cumulé de 2185 cas initiaux depuis le 22/01/2021, dont 534 cas en D2 (tableaux 1 et 2).

	Cumulatif	Période 30/04/2021 au 13/05/2021
Nombre de cas total	2292	636
Nombre de mise à jour	107	18
Nombre de cas initiaux	2185	618

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

	Cumulatif
<b>Nombre de cas dans la BNPV</b>	<b>2185</b>
<i>cas déclarés par les PS</i>	1319 (60,4%)
<i>cas déclarés par les patients/usagers</i>	866 (39,6%)
<b>Nombre de cas non graves (n,%)</b>	<b>1672 (76,5%)</b>
<i>Répartition Patients pour les cas non graves (n, %)</i>	
Masculin	350 (20,9%)
Féminin	1322 (79,1%)
16-49	418 (25%)
50-64	289 (17,3%)
65-74	307 (18,4%)
75 – 84	498 (29,8%)
≥ 85	143 (8,6%)
Non renseigné	17 (1%)
<b>Nombre de cas graves (n, %)</b>	<b>513 (23,5%)</b>
Hospitalisation	146 (28,8%)
Mise en jeu du pronostic vital	23 (4,9%)
Invalidité ou incapacité	15 (2,9%)
Décès	29 (4,7%)
Médicalement significatif	300 (58,7%)
<i>Répartition Patients pour les cas graves (n, %)</i>	
Masculin	188 (36,6%)
Féminin	325 (63,4%)
16-49	150 (29,2%)
50-64	100 (19,5%)
65-74	89 (17,3%)
75 – 84	120 (23,4%)
≥ 85	48 (9,4%)
NR	6 (1,2%)

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	<b>4466</b>	<b>1102</b>
Période 30/04/2021 au 13/05/2021	<b>1217</b>	<b>287</b>

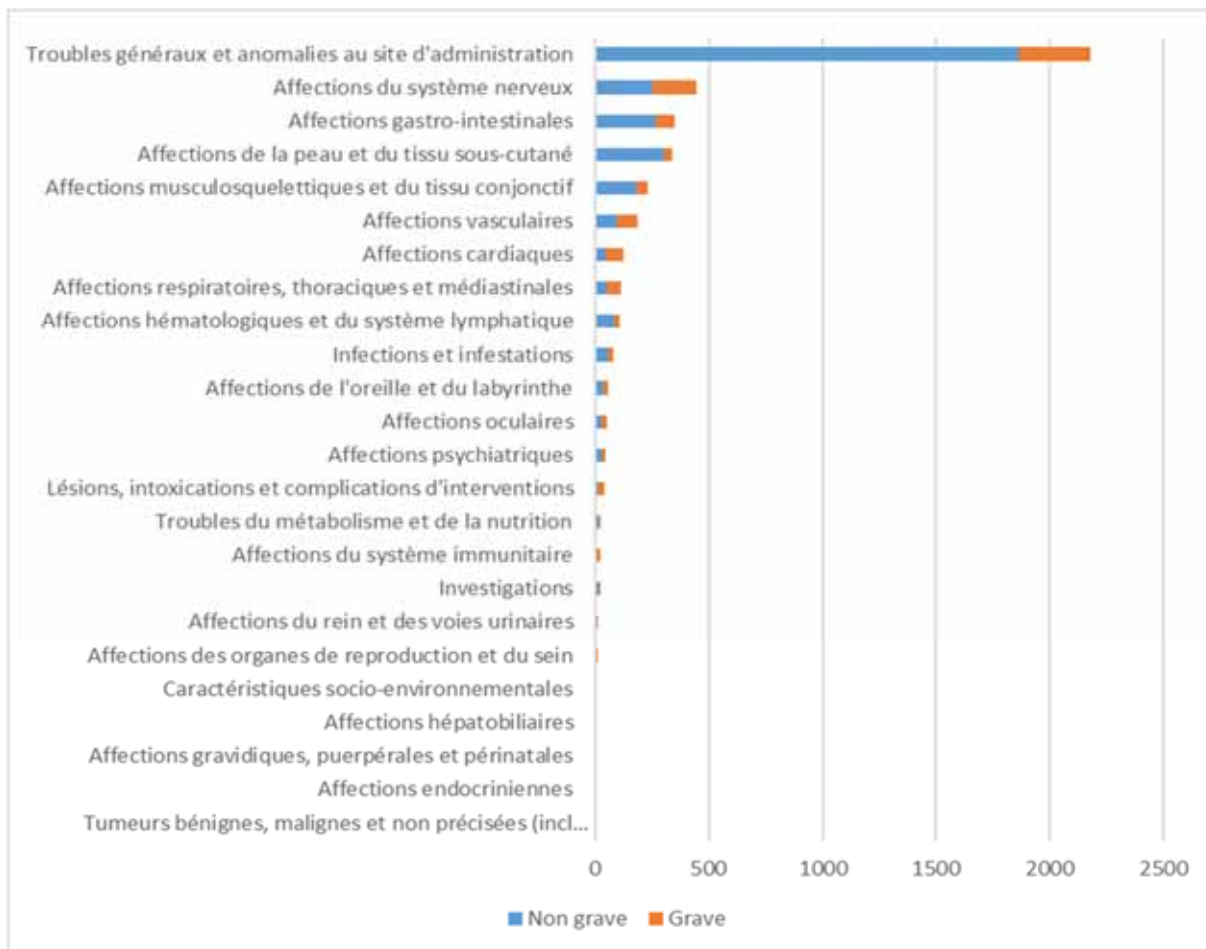


Figure 1 : Répartition des EI graves et non graves par organe (SOC), en cumulé.

El en SOC long	Nombre d'EI
Non grave	3364
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	1866
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	303
Affections gastro-intestinales	263
Affections du système nerveux	254
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	181
Affections vasculaires	94
Affections hématologiques et du système lymphatique	83
Infections et infestations	58
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	51
Affections cardiaques	46
Affections de l'oreille et du labyrinthe	34
Affections oculaires	31
Affections psychiatriques	30
Investigations	17
Troubles du métabolisme et de la nutrition	16
Lésions, intoxications et complications d'interventions	15
Affections des organes de reproduction et du sein	9
Affections du système immunitaire	7

Affections du rein et des voies urinaires	5
Affections endocriniennes	1
<b>Grave</b>	<b>1102</b>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	312
Affections du système nerveux	194
Affections vasculaires	93
Affections gastro-intestinales	87
Affections cardiaques	76
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	65
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	50
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	36
Affections de l'oreille et du labyrinthe	26
Affections hématologiques et du système lymphatique	25
Lésions, intoxications et complications d'interventions	23
Infections et infestations	23
Affections oculaires	23
Affections du système immunitaire	17
Affections psychiatriques	14
Troubles du métabolisme et de la nutrition	8
Affections du rein et des voies urinaires	7
Investigations	6
Caractéristiques socio-environnementales	5
Affections hépatobiliaires	5
Affections des organes de reproduction et du sein	3
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	2
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et	1
Affections endocriniennes	1
<b>Total général</b>	<b>4466</b>

Analyse des cas enregistrés dans la BNPV pour la période du 30/04/20221 au 13/05/2021

Les délais de survenue de ces 618 cas vont de la réaction immédiate après la vaccination à des effets indésirables survenant jusqu'à 59 jours après la vaccination (tableau 4). Plus de la moitié des cas (n=56%) survient dans les 2 jours suivant la vaccination.

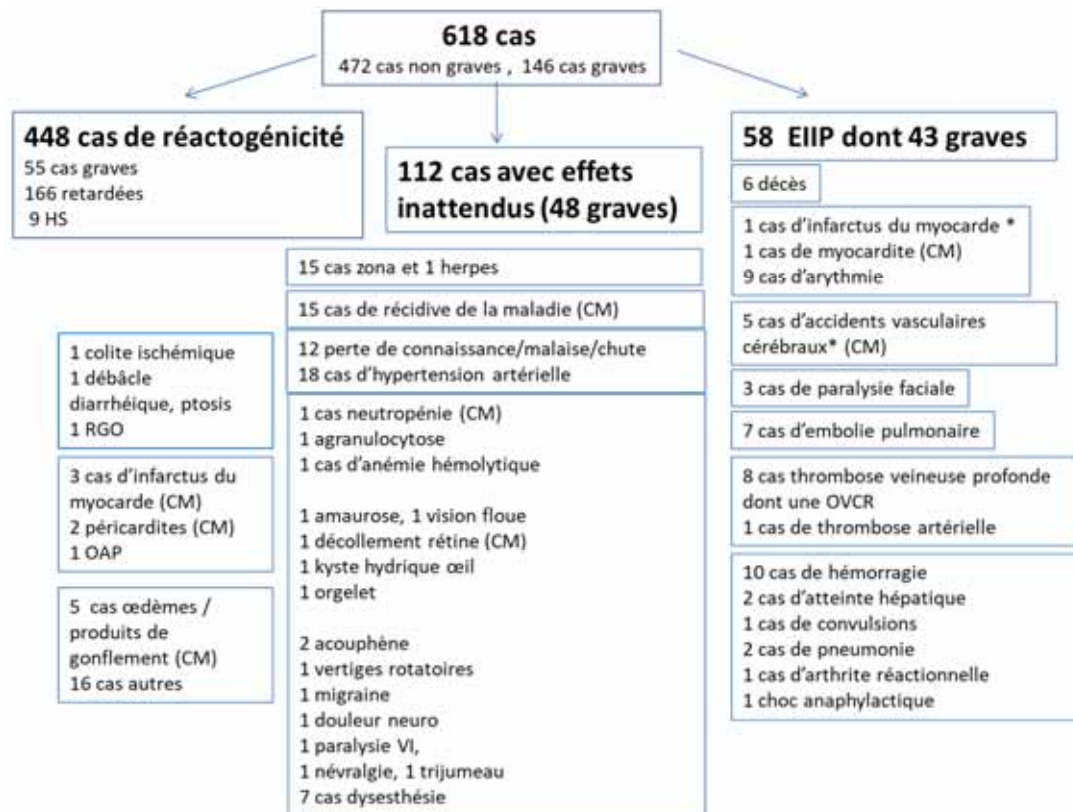
**Tableau 4 : Délai de survenue effets / vaccination**

délai de survenue	nb de cas
≤ 2 jours	345
de 3 à 5 jours	58
≥ 6 jours	197
inconnu	18
total	618

En termes d'évolution, 437 cas sont résolus ou en cours de résolution (70.6%) ; 158 ne sont pas résolus au moment de la déclaration au CRPV, 8 décès et 15 dont l'évolution est inconnue.

Ces 618 cas correspondent à :

- 448 cas (dont 55 graves) d'effets indésirables de type réactogénicité, attendus et bien décrits (effets locaux et systémiques) parmi lesquels on identifie 166 cas de réactions retardées (37% des cas de la période ; 656 au cumulé sur 1590 cas de réactogénicité au cumulé), locales au site d'injection en grande majorité, dont le délai de survenue est compris entre 4 et 59 jours après la vaccination. 25 cas graves en D2; 9 cas d'hypersensibilité de grade 1 ou 2 et un choc anaphylactique survenu à 15 minutes de la D1.
- 112 cas avec effets inattendus
- 58 effets indésirables d'intérêt particulier (EIIP)



\* dont certains d'évolution fatale ; CM : cas marquant

Les cas graves se répartissent comme suit. Le détail des cas graves en cumulé est fourni en annexe 1.

Critère de gravité	Nombre de cas (n= 146)	EIIP ou inattendus (n=91)
Décès	8	8
Mise en jeu du pronostic vital	4	4
Invalidité/incapacité	4	3
Hospitalisation	42	34
Médicalement significatif	88	42

Les EIIP graves se répartissent comme suit et sont décrits, avec les effets inattendus, p 9 :

Effets indésirables graves dits « d'intérêt particulier »	Nombre d'effets indésirables sur la période 12 (30 avril au 13 mai) N=43	Nombre d'effets indésirables cumulés N=196
Convulsions/ myoclonies	2	19
Troubles du rythme cardiaque	3	29
Mort subite / décès inexplicable	6	20
AVC ischémique/hémorragique*	5	31
Thromboembolie	15	45
Réaction anaphylactique grade II et III	1	6
Diabète	0	3
Paralysie faciale	3	15
Insuffisance cardiaque	0	2
Hémorragie	3	15
Echec vaccinal	0	1
Pneumonie	2	3
Myélite cervicale	0	1
Anosmie	0	1
Cardiomyopathie de stress (Tako-Tsubo)	0	1
Thrombocytopénie	1	2
Myocardite	1	1
Atteinte hépatique	1	1

\* dont 1 cas d'évolution fatale

## 2/ Analyse et expertise des décès et des cas marquants :

### 2.1. Décès

Sur la période, nous avons reçu 8 cas de décès (29 cas au cumulé) :

- Mort soudaine ou inexplicée (toutes au-delà d'une semaine après la vaccination)
  - Un cas de mort subite à J18 de la D2, chez une personne de 75-80 ans, aux antécédents cardiovasculaires notoire. Dossier succinct. Le rôle du vaccin est indéterminé.
  - Un cas de mort inexplicée à J10 de la D2, dans un contexte d'altération de l'état général. Dossier succinct. Le rôle du vaccin est indéterminé.
  - Un cas de mort inexplicée à J10 de la D1 chez une personne de 75-80 ans aux antécédents de cardiopathie et diabète. Dossier très succinct. Le rôle du vaccin est indéterminé.
  - Un cas de mort subite à J10 de Moderna® D1 chez un patient nonagénaire autonome mais avec ATCD cardiovasculaires. Pas de plainte particulière après le vaccin. Le rôle du vaccin est indéterminé.
  - Un cas de décès par arrêt cardiorespiratoire brutal chez un homme (60-65 ans) à J3 de la vaccination D1 dans un contexte d'antécédents de tachycardie, hypertension (traitées) et de lésions coronaires d'athérome explorées récemment, sans répercussion cardiaque. Le rôle du vaccin est indéterminé. (cas marquant du rapport 11)
    - Arrêt cardiorespiratoire précédé de manifestations cliniques orientant vers une cause éventuelle du décès
      - Un cas de décès sur probable infarctus du myocarde à J2 de la D2, chez une personne de 80-85 ans ayant un ATCD d'infarctus, et souffrant de diabète et d'HTA notamment. Le rôle du vaccin est indéterminé.



- Décès en lien avec l'évolution d'une pathologie présente avant la vaccination

- Un cas de décès par ischémie mésentérique avec nécrose du côlon et du grêle, un mois après la D2, et 7 semaines après augmentation de posologie du traitement antipsychotique par Tercian à 50 mg/j puis à 75 mg/j 15 jours avant le diagnostic, d'évolution fatale. Le rôle du vaccin est peu probable.

- Décès en lien avec une pathologie ayant débuté après la vaccination

- Un cas de survenue d'un AVC hémorragique 12 jours après la D1, d'évolution fatale, chez un patient de 75-80 ans sans antécédent de maladie à COVID-19 et suivi pour une artériopathie des membres inférieurs post-tabagique. Le rôle du vaccin est indéterminé.

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

## 2.2. Cas marquants

Nous avons reçu 10 cas marquants, dont 8 sont décrits dans les effets de la période. Pour les 2 autres, il s'agit de :

- Un cas de recrudescence des symptômes de rectocolite hémorragique après la première puis la deuxième vaccination, chez une personne de 55-60 ans, malgré le traitement par antiTNF alpha tous les 15 jours depuis plusieurs années, habituellement efficace à 100%. Le rôle du vaccin ne peut être écarté dans la récurrence de la pathologie.

- Un cas de pneumopathie organisée débutant dans la semaine suivant la vaccination anti SARS-Cov2 (fièvre élevée, dyspnée, conduisant à l'hospitalisation) chez une personne de 45-50 ans. Aspect de pneumopathie sur l'imagerie, bilan exhaustif négatif, plusieurs lignes d'antibiothérapie inefficaces, élimination d'une embolie pulmonaire. Mise en route d'un traitement par corticoïdes, avec amélioration de l'état général et respiratoire. Le rôle du vaccin est indéterminé.

## **3/Analyse et expertise des autres effets indésirables faisant l'objet d'un suivi particulier**

### 3.1.Effets cardio-vasculaires

- **16 cas de troubles thromboemboliques** (63 cas au cumulé, 19 en D2):
  - **7 cas d'embolie pulmonaire** (6 cas avec ATCD et/ou facteurs de risque ; 1 associée à une thrombose veineuse profonde, 1 autre avec une thrombose veineuse superficielle). Délai moyen de survenue à J10 de la vaccination (de J1 à J31). 6 cas sont en D2. Age moyen 62 ans (49 – 80).
  - **7 cas de thrombose veineuse profonde.** Délai moyen de survenue à J14 de la vaccination (de J3 à J40). 2 cas sont en D2. Age moyen 75 ans (70 – 90).
  - **1 cas de thrombose veineuse au niveau de la rétine** (5 cas au cumulé). Présence d'un facteur de risque cardio-vasculaire, le délai moyen de survenue est de 38j après la vaccination D2.
  - **1 cas de thrombose artérielle** fémorale superficielle et distale moyenne de la poplitée et des 3 axes jambiers, survenue à J4 de la D2, traitée chirurgicalement chez un personne de 85-90 ans, aux antécédents cardiovasculaires lourds.

**Sur cette période, les cas rapportés d'accidents thromboemboliques graves ne montrent pas de caractéristique particulière en faveur d'un rôle du vaccin, ni ne présentent de caractéristiques atypiques. Ces événements thromboemboliques graves continueront à faire l'objet d'un suivi particulier dans les rapports ultérieurs.**

- **18 cas d'hypertension artérielle / poussée hypertensive** (84 cas en cumulé, 28 graves, 22 cas en D2). Les caractéristiques sont comparables à celles précédemment décrites : délai de survenue moyen à 2.5 jours post vaccination, antécédents d'hypertension pour 11 cas, 5 cas en D2, âge moyen 64 ans (43-86).

**Le nombre de cas observés sur cette période de suivi et leur analyse n'apportent pas d'éléments susceptibles de modifier les conclusions des précédents rapports. Les cas d'HTA continuent de faire l'objet d'une surveillance spécifique et sont partagés au niveau européen.**

- **9 cas d'arythmie** (39 cas en cumulé, dont 25 graves, 13 en D2). Les caractéristiques sont comparables à celles précédemment décrites : délai de survenue moyen à 4 jours post vaccination, sans antécédents d'arythmie pour les 9 cas, âge moyen 54 ans (23-85).

**Aucun élément nouveau par rapport aux troubles du rythme déjà signalés dans les rapports précédents n'est identifié. Ces évènements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.**

- **12 cas de malaise brutal / perte de connaissance**, d'origine indéterminée. Ces nouveaux cas ne modifient pas les conclusions du rapport précédent (réaction en lien possible avec la vaccination pour certains cas). Ces pertes de connaissance surviennent le jour même (pour les 11 cas, 1 inconnu) de la vaccination, brutalement, dans un contexte de malaise le plus souvent. 7 cas sont survenus en D2.

**Le lien avec le vaccin est indéterminé (réactogénicité avec impact cardiaque via les interférons ?). Ces évènements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.**

- **4 cas d'infarctus du myocarde** (1 CM) dont un d'évolution fatale (5 cas en cumulé, 4/5 en D2) ; survenue dans les 2 jours suivant la vaccination pour 3 cas, 10 jours pour 1 cas, 23 jours après pour 1 cas ; âge moyen de 80 ans (73-85) ; antécédents cardiovasculaires pour 4 cas, non renseigné pour 1 cas. **Le lien avec le vaccin est indéterminé.**
- **1 cas de myopéricardite** (CM, premier cas déclaré avec MODERNA): survenue, à J3 d'une seconde dose de vaccin MODERNA, chez une personne de 75-80 ans aux antécédents cardiovasculaires. Le bilan étiologique ne permet pas d'écarter l'origine infectieuse, la patiente étant traitée dans le même temps pour un abcès dentaire. **Le lien avec le vaccin est indéterminé**
- **2 cas de péricardite** (1 CM) : survenue respectivement à J5 (sans antécédent favorisant) et J10 (avec antécédents de cancer) de la vaccination D1, chez des personnes âgées de 18 à 70 ans. **Le lien avec le vaccin est indéterminé.**
- **Un cas d'oedème pulmonaire** chez une personne de 80-85 ans hypertendu et insuffisant cardiaque à J14 de la vaccination D1. **Le lien avec le vaccin est indéterminé**

**Ces évènements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.**

### 3.2.Effets neurologiques

- **5 cas d'AVC** (2 cas en D2): dont 4 AVC ischémiques, ATCD et/ou facteurs de risque (FDR) cardiovasculaires pour 3 cas, non renseigné pour 1 cas ; 1 cas d'AVC hémorragique d'évolution fatale (CM) chez une personne sans antécédent cardiovasculaire notoire.

**Aucun élément nouveau par rapport aux cas d'AVC déjà signalés dans les rapports précédents n'est identifié. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.**

- **1 cas de convulsions** (23 cas en cumulé) chez une personne épileptique dans un contexte de modification de son traitement antiépileptique. **Aucun élément nouveau par rapport aux cas de convulsions/crises d'épilepsie déjà signalés dans les rapports précédents n'est identifié. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.**
- **3 cas de paralysie faciale** (16 cas au cumulé, 2 cas en D2). 1 femme, 2 hommes, âgés de 23 à 72 ans, survenue plus de 15 jours après la vaccination (moyenne à 22 jours), 2 cas en D2. **Le lien avec le vaccin est indéterminé.**

### 3.3. Autres

- **15 cas de zona**, dont un zona ophtalmique, et 1 cas d'herpes (47 cas de zona au cumulé, dont 8 en D2). **Aucun élément nouveau par rapport aux cas de zona déjà signalés dans les rapports précédents n'est identifié. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.**
- **15 cas de déséquilibre/ récurrence de pathologie** (37 cas en cumulé, 7 en D2) dont un CM pour poussée de sclérose en plaque. Personnes aux antécédents variés (neurologiques, autoimmuns, ou cardiaques). Délai de survenue de moins de 48 h pour 12 cas, plus de 10 jours pour 3 cas. **Le rôle du vaccin est indéterminé mais la réaction inflammatoire induite par la vaccination peut potentiellement être un déclencheur de récurrence pour certaines pathologies.**
- **10 cas d'hémorragie** (à type d'hématomes, épistaxis, 1 cas associé avec une augmentation de l'INR). Délai de survenue moyen de 3 jours post vaccinal. Age moyen de 55 ans (21 – 77 ans). 5 cas en D2. **Pour tous ces cas, le rôle du vaccin est indéterminé.**
- **1 cas d'anémie hémolytique** (CM dans le rapport 11). **Le rôle de la vaccination est indéterminé.**
- **2 cas d'agranulocytose/ neutropénie** (1 CM). L'un chez un patient suivi pour un lymphome, à J4 de sa vaccination D1, et à distance de son traitement de chimiothérapie anticancéreuse ; l'autre à J1 de la vaccination D2, et J5 d'un traitement par amoxicilline. **Le rôle de la vaccination est indéterminé.**
- **Un cas de colite ischémique** à J7 de la vaccination; pas d'étiologie retrouvée, bilan de thrombophilie normal. **Le rôle du vaccin est indéterminé.**
- **Un cas de décollement du vitré** à J4 de la vaccination D1 (CM), chez une personne de 70-75 ans, sans antécédents oculaires notoires. **Le rôle du vaccin est indéterminé.**

## 4/ Analyse et expertise de situations particulières

### **4.1. Réactions retardées** (3 cas sur la période)

L'analyse des cas de réactions retardées avec le vaccin MOODERNA, bien décrites, fait état de 15 cas (dont 12 graves) de douleurs au bras vacciné, prolongées qui amènent à une impotence fonctionnelle de plus d'une semaine. Pour certaines personnes, des examens complémentaires ont pu montrer une inflammation au niveau articulaire (bursite, capsulite, tendinite.. ). La question d'un problème du site

d'injection (trop haute dans le deltoïde) peut se poser pour quelques cas. **Ces évènements vont faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.**

**4.2. Oedèmes des lèvres chez des personnes qui utilisent des produits de comblement** (5 cas sur cette période d'étude, CM).

Il existe des publications sur ce sujet (1) : ces œdèmes ont pu être observés en post COVID ou plus rarement après la vaccination par des vaccins à ARNm. Ces réactions sont décrites dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) à Troubles généraux : « Rare, Gonflement du visage\*\*\* ; \*\*\* Deux événements indésirables graves de gonflement du visage ont été observés chez des personnes vaccinées présentant des antécédents d'injection d'agents de comblement cosmétiques. La survenue du gonflement a été signalée 1 et 2 jours après la vaccination, respectivement. ». **A la lumière des 5 cas reçus sur la période, il apparaît que les délais de survenue sont courts après la vaccination (1.5 jours en moyenne) mais sont de délai de survenue variable après l'utilisation des produits de comblement : quelques jours après mais également plus d'une année après (pour 2 cas). Cette dernière information semble importante à connaître.**

## **5/ Analyse et expertise des situations particulières**

### **5.1.Focus sur les effets graves survenus en D2 (164 cas en cumulé (344 EI); 67 cas (111 EI) sur la période du rapport)**

La proportion des cas graves déclarés reste plus importante en D2 qu'en D1 (30% vs 22.2%). 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 30 avril au 14 mai sont à 42% inattendus (18/48 cas) et à 56% sont d'intérêt (24/43) (tableau 5 en cumulé).

Au global, le nombre de cas déclarés en D2 représente 24% des cas déclarés depuis janvier 2021. On relève que pour certains effets, cette proportion est bien plus élevée : c'est le cas notamment des embolies pulmonaires (40% des cas en D2), des pertes de connaissance /malaise (59% des cas en D2) et des infarctus du myocarde (80% des cas en D2). Un suivi spécifique de ces effets est réalisé.

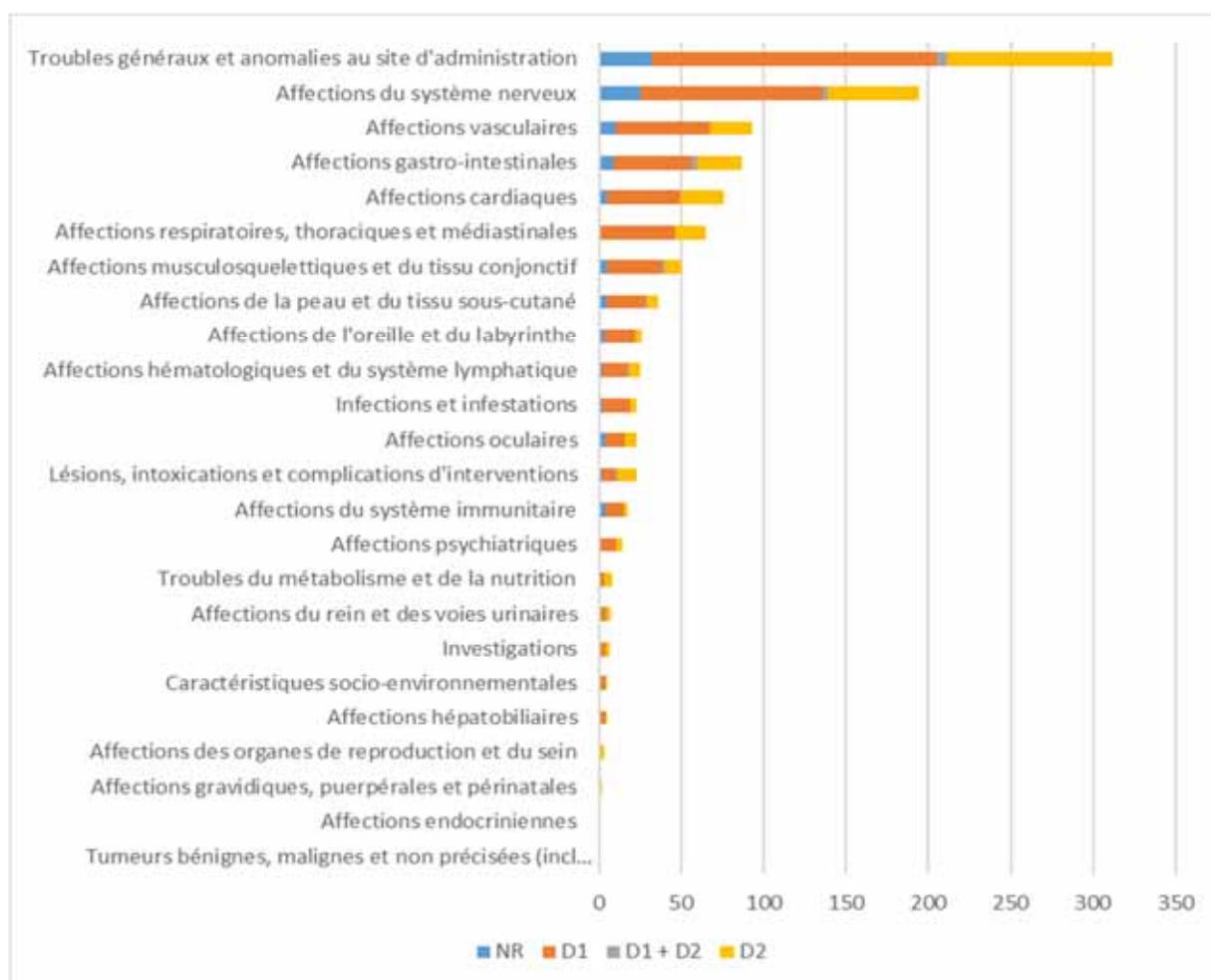


Figure 1 : Répartition des EI graves par SOC en fonction du numéro d'injection en cumulé au 14/05/2021

Tableau 5 : Répartition des EI graves par SOC en fonction du numéro d'injection en cumulé

Étiquettes de lignes	NR	D1	D1 + D2	D2	Total général
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	32	173	6	101	312
Affections du système nerveux	25	111	3	55	194
Affections vasculaires	10	57		26	93
Affections gastro-intestinales	9	47	3	28	87
Affections cardiaques	5	44		27	76
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		46		19	65
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	5	33	2	10	50
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	5	23	1	7	36
Affections de l'oreille et du labyrinthe	3	19		4	26
Affections hématologiques et du système lymphatique	2	15	1	7	25
Lésions, intoxications et complications d'interventions	2	8	1	12	23
Infections et infestations	2	17		4	23
Affections oculaires	4	12		7	23
Affections du système immunitaire	4	11		2	17
Affections psychiatriques	1	9		4	14

Troubles du métabolisme et de la nutrition	3	5	8
Affections du rein et des voies urinaires	4	1	7
Investigations	1	3	6
Caractéristiques socio-environnementales	4	1	5
Affections hépatobiliaires	4	1	5
Affections des organes de reproduction et du sein	1	2	3
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	1	1	2
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et	1		1
Affections endocriniennes		1	1
<b>Total général</b>	<b>110</b>	<b>646</b>	<b>18 328 1102</b>

## 5.2. Erreurs médicamenteuses

Pour la période 12, il y a une situation d'erreur médicamenteuse.

	Nombre de cas sur la période 12 N= 1	Dont avec EI graves associés N=1	Nombre de cas cumulés N=7	Dont avec EI graves associés N=3
Schéma d'administration inapproprié	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>4</u>	<u>1</u>
Erreur de site d'administration	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>2</u>	<u>1</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 28/04/2021 au 04/05/2021: aucun cas grave.

## 7/ Conclusions

Sur la période du 30/04/2021 au 13/05/2021, 618 nouveaux cas ont été déclarés (146 graves, 472 non graves), correspondant :

- pour 448 d'entre eux à des **réactions de type réactogénicité**, locales et systémiques, sans caractère de gravité pour la grande majorité. **Cent soixante-six cas sont des réactions retardées (signal confirmé)**. Parmi ces réactions retardées, il a été relevé quelques cas de douleur prolongée au bras vacciné amenant à une impotence fonctionnelle pouvant durer quelques semaines.
- Les cas rapportés après la D2 confirment la plus grande proportion d'effets graves survenant après la D2, avec des réactions variées, autres que de la réactogénicité. **Ces cas font l'objet d'un suivi spécifique.**

Cent soixante-dix cas rapportent des effets inattendus ou d'intérêt particulier, parmi lesquels :

- 18 cas de **poussées hypertensives** (soit un total de 81) : **signal confirmé**
- 9 cas **d'arythmie** (38 au cumulé qui font l'objet d'un **suivi spécifique**

- 15 cas de **zonas** (47 cas au cumulé), qui font l'objet d'un **suivi spécifique**
- 21 cas **d'accidents thromboemboliques** (5 AVC, 7 embolies pulmonaires, 9 thromboses; 77 au cumulé) ; pas de caractéristiques qui évoquent les problèmes de thromboses des vaccins à adénovirus. **Ces évènements font l'objet d'un suivi spécifique.**

On relève également des cas **d'aggravations/récidives de pathologies**, avec 2 cas marquants cette semaine : une poussée de SEP et une poussée de rectocolite hémorragique, chez des patients stables depuis plusieurs années pour leur maladie. **Ces évènements vont faire l'objet d'un suivi spécifique.**

Enfin, des cas d'œdèmes des lèvres chez des personnes utilisant des produits de comblement, post COVID mais également post vaccination, posent la question de cette population spécifique et des délais entre utilisation des produits de comblement et vaccination.

### **Références**

(1) <https://link.springer.com/article/10.1007/s00403-021-02190-6>

## Annexes

### I. ANNEXE 1. Description des cas graves

<b>Cas graves par type</b>	<b>Nombre de Cas CRPV</b>
Accident ischémique transitoire	3
Accident ischémique cérébral	26
Accident hémorragique cérébral	1
Acouphènes	6
Amaurose	1
Anémie hémolytique	1
Anosmie	1
Arrêt cardiorespiratoire	2
Arythmie	10
Asthme	1
Ataxie	1
Attaque de panique	1
Bloc de branche	1
Céphalées persistantes	1
Cholelécystite	1
Chute	5
Colite ischémique	1
Crise tonicoclonique généralisée	6
Cytolyse hépatique	1
Décollement rétine	1
Détresse respiratoire	1
Diabète déséquilibré	2
Dorsalgie	1
Douleur neuropathique	1
Dyspnée	1
Echec de vaccination	1
Embolie pulmonaire	19
Encéphalopathie	1
Epilepsie	9
Erreur médicamenteuse	2
Eruption cutanée atypique	3
Etat confusionnel	3
Extrasystoles ventriculaires	2
Fibrillation auriculaire	13
Hématome sous dural	1
Hémopneumothorax	1
Hémorragies	7



Hypersensibilité	7
Hypertension artérielle	28
hypoglycémie	1
Ictus amnésique	2
Infarctus du myocarde	5
Insuffisance cardiaque	1
Ischémie intestinale	2
Kyste thyroïdien	1
Lymphadénopathie	1
Malaise brutal	1
Myélite cervicale	1
Myocardite	1
Myosite autoimmune	1
Mort subite/ décès inexplicé	17
Névralgie	3
Neutropénie / agranulocytose	2
Œdèmes	3
Pancréatite	2
Paralysie faciale	13
Paresthésie	5
Péricardite	4
Perte de conscience	17
Pneumopathie	3
Polyarthrite	1
Purpura	1
Réaction anaphylactique	4
Réactogénicité	159
Impotence fonctionnelle persistante	12
Récidive de la maladie	23
Rhinite allergique	1
Sigmoïdite/ ileite	3
Syndrome inflammatoire systémique	1
Surdité	1
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	1
Syndrome de tako tsubo	1
Tendinite	1
Thrombophlébite superficielle	5
Thrombopénie	2
thrombose artérielle	1
Thrombose veineuse cérébrale	1
Thrombose veineuse profonde	13
Thrombose de l'artère mésentérique	2
Thrombose de l'artère centrale de la rétine	1
Thrombose veineuse rétinienne	4
Vertige	4

Uveite	1
Zona/ herpès	10
<b>Total général</b>	<b>513</b>

## 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
<b>Cardiaque</b>					
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		
<b>Cutanée</b>					

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
Erythème polymorphe		10015218			
Lésions type engelures		10022119 10081993	OU		
Vasculite	20000174				
<b>Gastro-intestinale</b>					
Affections hépatiques aiguës	20000006				
<b>Hématologie/Circulation</b>					
AVC	20000061				
Embolie Pulmonaire		10037377			
Maladie hémorragique	20000038				
Ischémie des membres			10034640 OU 10034572		
Thrombocytopénie			10043555		
Thrombose veineuse profonde	20000084				
<b>Immunologie</b>					
Arthrite	20000216				
Réaction anaphylactique	20000021				
Choc anaphylactique	20000071				
Syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant		10023320; 10084767			
Diabète tout confondu	20000041				
<b>Neurologie</b>					
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				

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
<b>Rein</b>					
Insuffisance rénale aiguë	20000003				
<b>Respiratoire</b>					
Syndrome de détresse respiratoire aiguë		10001052			
<b>Autres effets d'intérêt</b>					
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<sup>1</sup>

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

#### Définition du critère « médicalement significatif »<sup>2</sup>

"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<sup>3</sup>

- 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