

Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 VACCINE MODERNA

AMM européenne conditionnelle délivrée le 06 janvier 2021

Rapport n°14 : période du 28 mai 2021 au 01 juillet 2021

CRPV de Lille, CRPV de Besançon



&



Sommaire

Sommaire

Contexte	3
Périmètre et vaccin concerné	3
Période	4
Méthodes	4
Résultats	4
1/Données générales sur les cas issus de la BNPV	4
2/ Analyse et expertise des décès:	9
3/ Analyse et expertise des autres effets/évènements d'intérêt	10
4/Analyse et expertise des effets indésirables faisant l'objet d'un suivi particulier.....	12
4.1. Myocardite et péricardite	12
4.2. Aggravation de pathologies / récurrence de la maladie	14
4.3. Erythème polymorphe, signal à l'Europe	17
4.4. Saignements cutanéomuqueux.....	19
4.5. Glomérulonéphrite / néphropathie à Ig A, signal à l'Europe	21
5/ Analyse et expertise des situations particulières	21
5.1. Erreurs médicamenteuses.....	21
5.2. Troisième injection	22
5.3. Schéma hétérologue	22
5.4. Cas survenus dans la population pédiatrique 12 - 18 ans	22
6/ Conclusions	22
7/ Références	23
Annexes	24
I. ANNEXE 1. Description des cas graves	24
II. ANNEXE 2. Codes concernant les effets de réactogénicité	27
III. ANNEXE 3. Codes concernant les effets d'intérêt particulier	27
IV. ANNEXE 4. Codes concernant les effets graves.....	30

Contexte

Un suivi de pharmacovigilance a pour objectif une analyse médicale et pharmacologique des effets indésirables médicamenteux déclarés par les professionnels de santé ou les patients avec un médicament ou une classe de médicaments survenant en dehors des essais cliniques. Ces déclarations sont analysées puis enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance. Cette analyse prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques. Ce suivi 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 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 collégalement 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.

Périmètre et vaccin concerné

L'analyse des cas déclarés prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques et peut donc conduire à écarter un événement indésirable observé car lié à une autre cause que le vaccin. Aussi ce rapport mensuel présente uniquement les effets indésirables pour lesquels le rôle du vaccin est confirmé ou suspecté et a été validé et enregistré comme tel par le CRPV qui l'a pris en charge (Cf. méthode).

Ce rapport mensuel concerne le vaccin SPIKEVAX de MODERNA, dont les principales caractéristiques sont :

- Dispersion injectable
- Voie intramusculaire
- Flacon multidose, contenant 10 doses de 0,5 ml.
- Une dose (0,5 ml) contient 100 microgrammes d'ARN messager (ARNm) (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques SM-102)
- Composition:
 - ARN messager simple brin, à coiffe en 5', produit par transcription sans cellule in vitro à partir des matrices d'ADN correspondantes, codant la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2.
 - Excipients: Lipide SM-102, cholestérol, 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3 méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG-2000 DMG), Trométhamol, Chlorhydrate de trométhamol, Acide acétique, Acétate de sodium trihydraté, Saccharose et Eau pour préparation injectable
- Conservation à -20°C ± 5°C pendant 6 mois, à 2-8°C à l'abri de la lumière pendant 30 jours, 12h à température ambiante, flacon fermé, ou 6h à température ambiante une fois ouvert.
- Contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients

- Précaution d'emploi en cas d'affection fébrile aiguë sévère ou d'infection aiguë et de thrombopénie ou de troubles de la coagulation notamment en cas de traitement anticoagulant concomitant.

Période

Ce 14^{ème} rapport comprend l'analyse des données de pharmacovigilance pour la période du 28 mai au 1^{er} juillet 2021. Comme pour les rapports précédents, en dehors de la mise à jour des données cumulées, 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, un tableau récapitulatif détaille les signaux potentiels, avérés ou en cours d'expertise depuis le début du suivi.

Méthodes

Critères de requête sur les cas dans la BNPV par l'ANSM :

- Origine des cas : cas enregistrés par les CRPV
- Version : dernière version validée par l'ANSM
- Critère de date : date de saisie de la version initiale du cas postérieure au 27 mai 2021 et date de validation par l'ANSM du cas jusqu'au 02 juillet 2021.
- Critère de gravité : cas graves et non graves

*Critères de requête sur les médicaments : *vaccin MODERNA*

*Critères de requête sur les effets : aucun critère

*Imputabilité OMS : Suspect ou Interaction

Les cas pouvant faire l'objet de mises à jour, les données figurant dans un rapport sont susceptibles d'être modifiées dans les rapports ultérieurs compte tenu des informations figurant dans la mise à jour.

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 01/07/2021				
Moderna		D1	D2	Total
		3 160 957	2 028 218	5 189 175
Sexe	Femme	1 666 785	1 110 000	2 776 785
	Homme	1 484 772	914 283	2 399 055
	NR	9 400	3 935	13 335

Moderna		D1	D2	Total
		3 160 957	2 028 218	5 189 175
Tranche d'âge	0-11	436	0	436
	12-15	2 066	0	2 066
	16-18	37 812	12 473	50 285
	19-25	231 368	103 034	334 402
	26-29	128 608	60 987	189 595
	30-49	1 006 599	511 493	1 518 092
	50-64	800 125	530 482	1 330 607
	65-74	495 313	409 923	905 236
	75-84	313 127	275 634	588 761
	85+	145 503	123 959	269 462

Evolution du nombre de cas

Sur la 14ème période (de 5 semaines du 28/05/2021 au 01/07/2021), on dénombre :

❖ 2655 cas initiaux saisis par les CRPV, dont 384 (14.4%) cas graves et 380 (14.3%) cas inattendus portant à un total cumulé de 5665 cas initiaux depuis le 22/01/2021

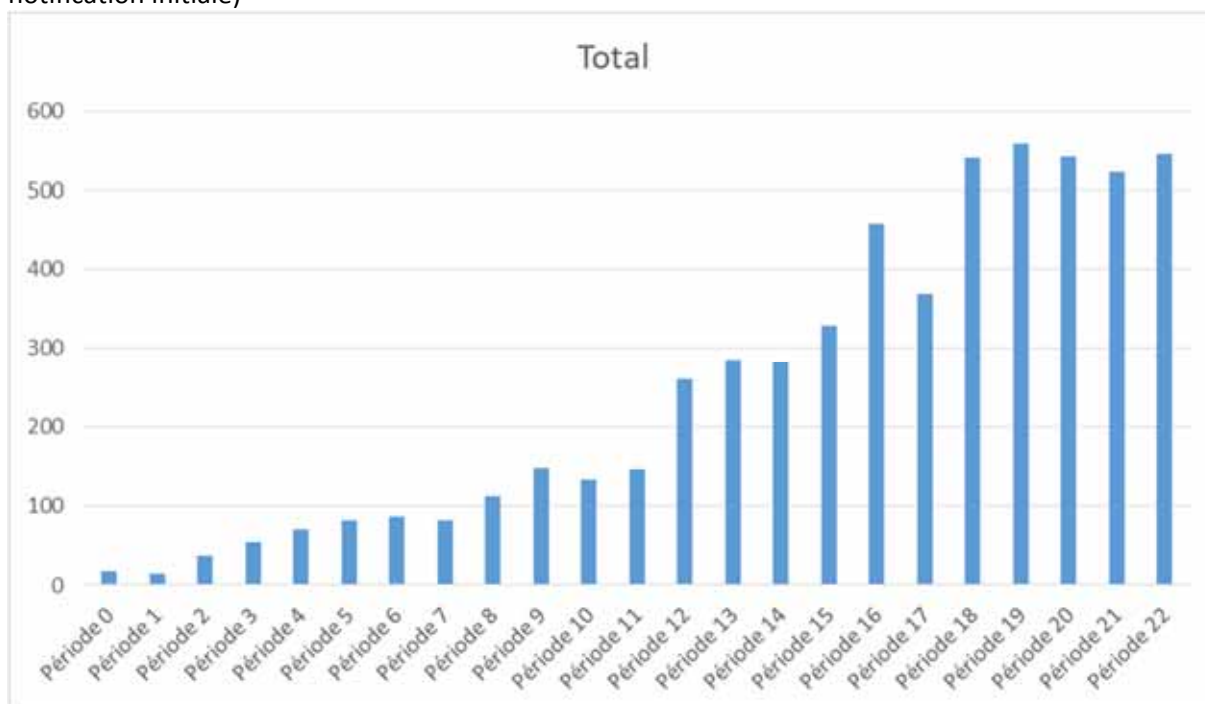
	Cumulatif
Nombre de cas total	5898
Nombre de mise à jour	233
Nombre de cas initiaux	5665

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

Présentation en cumulé depuis le début de l'enquête :

- 5665 cas cumulés pour 5 189 175 nombre de doses administrées soit un taux de notification de 0.22 pour 100 doses
- 64% de D1 ; 29 % de D2 ; 0.09% de D3 (6.9% inconnu)

❖ Figure sur l'évolution du nombre cumulé de cas par semaine (en fonction de la date de notification initiale)



❖ Présentation synthétique de la répartition des cas

	Cumulatif au 01/07/2021
Nombre de cas dans la BNPV	5665
<i>cas déclarés par les PS</i>	3012 (53,2%)
<i>cas déclarés par les patients/usagers</i>	2653 (46,8%)
Nombre de cas non graves (n,%)	4615 (81,5%)
<i>Répartition Patients pour les cas non graves (n, %)</i>	
Masculin	975 (21,1%)
Féminin	3637 (78,8%)
Non renseigné	3 (0,1%)
0-15	1 (0%)
16-49	1665 (36,1%)
50-64	1016 (22%)
65-74	853 (18,5%)
75 – 84	819 (17,7%)
≥ 85	218 (4,7%)
Non renseigné	43 (0,9%)
Nombre de cas graves (n, %)	1050 (18,5%)
Hospitalisation	312 (29,8%)
Mise en jeu du pronostic vital	50 (4,7%)
Invalidité ou incapacité	25 (2,4%)
Décès	44 (4,2%)
Médicalement significatif	619 (58,9%)
<i>Répartition Patients pour les cas graves (n, %)</i>	
Masculin	387 (36,9%)
Féminin	662 (63%)
Non renseigné	1 (0,1%)
0-15	1 (0,1%)
16-49	354 (33,7%)
50-64	232 (22,1%)
65-74	198 (18,9%)
75 – 84	183 (17,4%)
≥ 85	72 (6,9%)
NR	10 (1%)

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

Parmi les 2655 cas analysés de la période, 2091 correspondent à des effets indésirables de réactogénicité (*définition : propriété d'un vaccin de produire des réactions indésirables sous forme d'une réponse immunologique excessive se manifestant par de la fièvre, de la douleur à l'endroit d'injection accompagnée d'un gonflement, une induration et une rougeur attendus, car déjà identifiés et caractérisés dans les essais cliniques*). Parmi ces 2091 effets indésirables de réactogénicité, 141 sont graves, certains amènent à une impotence fonctionnelle ou se prolongent plus d'une semaine.

Les effets indésirables graves se répartissent en tableaux cliniques dont la répartition est représentée par le graphique ci-dessous (figure 1 et tableau 3).

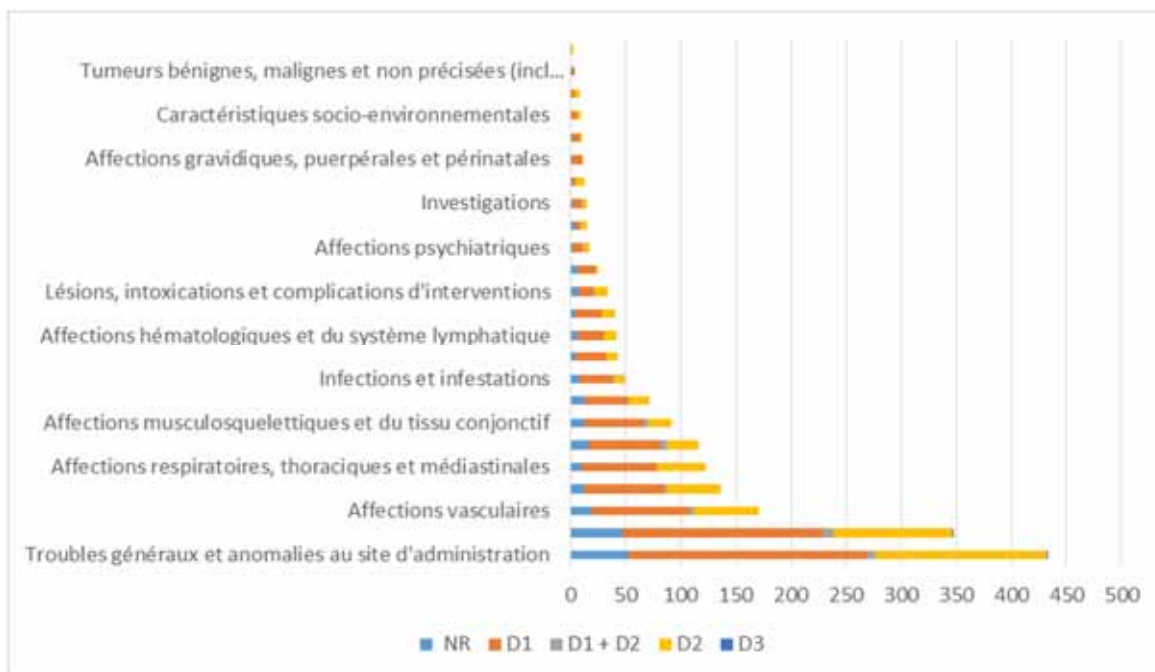


Figure 1 : répartition des effets indésirables graves en cumulé par classe organe

Tableau 3 : effets indésirables graves en cumulé par SOC sur la période du rapport 14

SOC long	Nb d'EI au 01/07
Grave	1824
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	433
Affections du système nerveux	348
Affections vasculaires	171
Affections cardiaques	136
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	123
Affections gastro-intestinales	116
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	92
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	71
Infections et infestations	49
Affections de l'oreille et du labyrinthe	42
Affections hématologiques et du système lymphatique	41
Affections oculaires	40
Lésions, intoxications et complications d'interventions	34
Affections du système immunitaire	25
Investigations	15
Affections psychiatriques	17
Affections du rein et des voies urinaires	15
Troubles du métabolisme et de la nutrition	12
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	11
Affections hépatobiliaires	10

Affections des organes de reproduction et du sein	8
Caractéristiques socio-environnementales	9
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	4
Affections endocriniennes	2

Parmi ces effets indésirables graves, 352 sont des effets indésirables considérés comme d'intérêt particulier (d'après la liste pré-définie avec ANSM/ & Liste ACCESS, harmonisation codage CRPVs).

Les EIIP graves se répartissent comme suit:

	Cas graves du 28/05 au 01/07/2021	Cas cumulés
	Graves, N = 109	Graves, N =352
Cardiaques		
Cardiomyopathie provoquée par le stress	0	1
Insuffisance cardiaque	2	4
Microangiopathie	0	1
Myocardite	3	7
Troubles du rythme cardiaque	12	45
Gastro-intestinaux		
Affections hépatiques aiguës	1	3
Hématologiques -vasculaires		
AVC	17	53
Embolie pulmonaire	20	50
Maladie hémorragique	4	21
Thrombocytopénie	3	5
Thrombose profonde	18	52
Vascularite cutanée	1	1
Immunologiques		
Réactions anaphylactiques (≥grade 2)	0	7
Neurologiques		
Anosmie ou agueusie	1	2
Convulsions généralisées	3	24
Myélite transverse	0	1
Paralysie faciale	15	35
Syndrome de Guillain Barré	1	1

Respiratoires		
Pneumonie	1	5
Autres		
Mort subite/décès inexpliqué	6	28
Erythème polymorphe/ eruption atypique	1	2
Diabète	0	3
Echec de vaccination	0	3

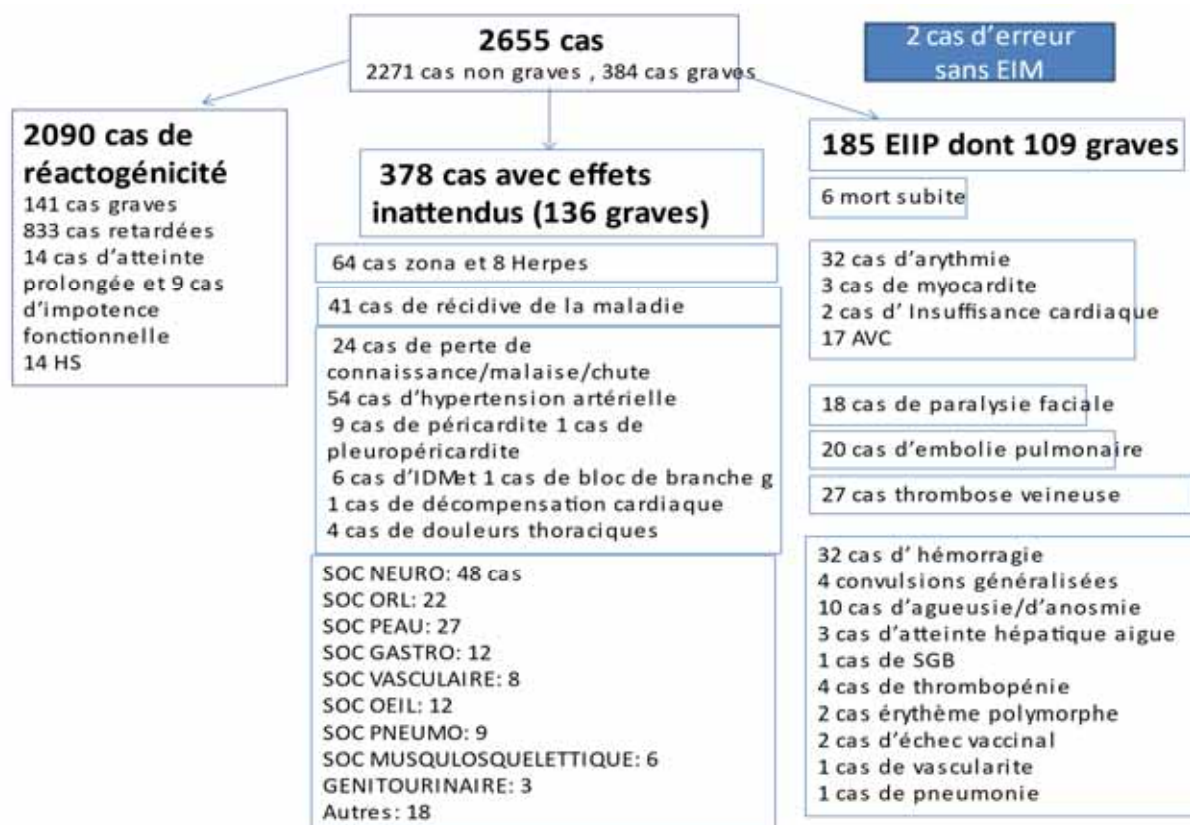
Tableau 4 : répartition des cas graves EEIP en cumulé

Analyse des cas enregistrés dans la BNPV pour la période du 28/05/2021 au 01/07/2021

Ces cas correspondent à 2655 cas dont 384 cas graves (14.4%) et se répartissent comme suit :

- 2090 cas de réactogénicité
- 378 cas inattendus dont 136 graves
- 185 EEIP dont 109 graves.

Le flow chart ci-dessous décrit les données



2/ Analyse et expertise des décès:

Sur la période, nous avons reçu 13 cas de décès (44 cas au cumulé), dont 3 cas de morts fœtales in utero (non décrits dans ce rapport mais repris dans le rapport spécifique grossesse).

	Total	Catégorie 1a	Catégorie 1b	Catégorie 1c	Catégorie 2	Nb de vaccinés
Décès, n	41	17	6	8	10	5 189 175
Age (n=30)						

médiane [extrêmes]	76,2 [50-92]	70 [45-92]	85 [69-92]	74 [64-92]	80.25 [50-97]	
Femme (%)	15 (36.6)	5	3	3	4	2 776 785
Homme (%)	26 (63.4)	12	3	5	6	2 399 055
Facteurs de risque (n=30, 73%)						
Oui		12	5	8	5	
Délagi de survenue des premiers symptômes (n=38)						
≤ 24 heures	1	0	1	0	0	
1 à 2 jours	16	8	2	1	5	
3 à 7 jours	8	2	2	3	3	
8 à 15 jours	7	5	0	1	1	
> 15 jours	6	2	0	3	1	
Rang vaccinal (n=38)						
D1(%)	26 (63.3)	12	4	3	7	3 160 957
D2(%)	13 (31.7)	3	2	5	2	2 028 218

Facteurs de risque : maladie grave en cours (cancer évolutif, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale terminale, ...), antécédents d'infarctus, d'accidents vasculaires cérébraux, ...

Les informations sur ces nouveaux 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.

3/ Analyse et expertise des autres effets/événements d'intérêt

Événement indésirable	Cas graves rapport 14, n	Cas graves cumul, n	Conclusions
Signaux confirmés			
Hypersensibilité / anaphylaxie	8	12	<i>Aucun nouvel élément depuis plusieurs rapports. Listés dans le RCP</i> Suivi uniquement des cas de grade III dans les prochains rapports.
Hypertension artérielle	16	58	<i>Aucun nouvel élément depuis plusieurs rapports. Les cas d'hypertension artérielle ne seront plus détaillés dans les prochains rapports.</i>
Paralysie faciale	15	33	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</i> <i>Listés dans le RCP. Ne seront plus détaillés dans les prochains rapports.</i>
Myocardite	3	7	<i>Suivi des cas level 1/2 Brighton</i>
Péricardite	6	13	<i>Suivi des cas avec critères EDC</i>
Réaction retardée	39	131	<i>= 12% des observations graves. Suivi.</i>
Signaux potentiels			
Événements thromboemboliques veineux			<i>Aucun nouvel élément avec ces observations. Les conclusions demeurent inchangées à savoir qu'aucun des cas transmis n'a à ce jour de caractéristiques comparables à celles associés aux cas des vaccins à support adénoviral.</i>
- embolie pulmonaire	18	49	
- thrombose veineuse profonde	11	27	
- thrombose veineuse cérébrale	1	3	
- occlusion veine rétiné	2	7	

Événement indésirable	Cas graves rapport 14, n	Cas graves cumul, n	Conclusions
- thrombose artérielle intestinale - thrombose artérielle	1	8 1	
Malaise, PC, chute	7	39	<i>Aucun nouvel élément.</i> Les évènements suivis sont ceux survenant après 24h de la vaccination.
Troubles du rythme cardiaque - arythmie sans précision - fibrillation atriale - extrasystoles	3 2	19 19 1	<i>Aucun nouvel élément.</i> Les cas de troubles du rythme cardiaque ne seront plus détaillés dans les prochains rapports.
Zona	10	28	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</i> Les zona ne seront plus détaillés dans les prochains rapports. Seules les infections à VZV plus sévères feront l'objet d'un suivi spécifique dans les prochains rapports. Signal clos à l'Europe
Néphropathies	1	3	Signal potentiel : néphropathies glomérulaires (récidive ou de novo). Réintroduction positive pour deux cas.
Polyarthrites Rhumatoïdes	1	3	Signal potentiel : réintroduction positive pour un cas
<u>EI à suivre</u>			
Ictus	1	5	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</i>
Aggravation de maladies	9	47	<i>Point récapitulatif en rapport 14. Pas de caractéristiques particulières notoires depuis le dernier rapport.</i>
AVC Ischémiques	13	51	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</i>
Convulsions	1	19	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</i> Ne seront plus détaillés dans les prochains rapports.
Vertiges	1	10	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</i> Ne seront plus détaillés dans les prochains rapports.
Réactogénicité D2	17% D2 graves versus 12% D1 graves	28% D2 graves contre 17% D1 graves	<i>Aucun nouvel élément depuis plusieurs rapports.</i> Ne seront plus détaillés dans les prochains rapports
Saignements cutanéomuqueux	2	15	Point récapitulatif en rapport 14. Seuls les troubles menstruels seront suivis dans les prochains rapports.
<u>EI nouvellement analysés</u>			
Colites ischémiques	0	3	Informations limitées à ce jour. Ces événements continueront à faire l'objet d'un suivi
Surdité/ troubles de l'audition	2	4/7 acouphènes	
Erythème polymorphe	1	1	

Tableau 5: récapitulatif des EI ayant fait l'objet d'une analyse qualitative depuis le début du suivi

4/Analyse et expertise des effets indésirables faisant l'objet d'un suivi particulier

4.1. Myocardite et péricardite

Nous avons recueilli le 1^{er} cas de péricardite sur la période 10 (semaine 14) et le 1^{er} cas de myocardite sur la période 14 (semaine 18), puis successivement les cas se sont accumulés, faisant l'objet d'un point en faits marquants au 10/06/2021, puis d'une analyse sur ce rapport 14.

	Myocardite, N=7	Péricardite, N=13
ATCD	Péricardite, N=0 COVID-19, N=1	Péricardite, N=1 COVID-19, N=1
Evolution	En cours de rétablissement	Rétabli ou en cours
<30 ans	2 (D2) 21,5 ans [20-23]	3 (D1) 22,3 ans [18-30]
> 30ans	5 55,6 ans [32-76]	10 53.8 ans [40-77]
H/F	6/1	6/7
D1/D2	3/4	10/3
Délai post D1	2 , 3 et 14 jours	15.5 jours [4-27]
Délai post D2	2,5 jours [1-5]	11.8 jours [9-15]
Confirmé	Brighton : 6 Level 1 et 1 inévaluable	ESC : 5 Acute

Tableau 6 : Descriptif des cas de myocardites et de péricardites depuis le début du suivi

En cumulé, depuis le début de la vaccination, nous avons recueilli :

1. 7 cas de myocardite dont 2 chez les moins de 30 ans, essentiellement chez les hommes et sans distinction sur le rang vaccinal. Le délai de survenue est court (dans la semaine post vaccination). Les bilans étiologiques réalisés pour ces cas de myocardites ne sont pas en faveur d'une cause infectieuse connue telle que une infection à parvovirus B19 ou coxsachie, ni les bilans immunologiques, renforçant le lien avec l'immunisation lors de la vaccination (G.Hékimian et al. 2017). D'autres vaccins sont connus pour être associés à la survenue de myocardite dont les valences DTP (tétanos en particulier), hépatite B et VZV influenza. Le sars Cov-II est largement impliqué dans la survenue de myocardites (Castiello et al,2021)
2. 13 cas de péricardite dont 3 chez les moins de 30 ans, sans distinction de sexe, avec une prédominance en D1. Le délai de survenu est plus tardif que celui des myocardites, mais tendant à se raccourcir en D2.

De nombreuses publications existent sur des séries des cas sur les myocardites et les péricardites font l'objet avec les cas enregistrés dans les différentes agences de régulation d'une analyse approfondie (Montgomery et al, 2021 ; Kim et al, 2021 ; Larsen et al, 2021 ; Rosner et al, 2021 ; Muthukumar et al, 2021 ; Shay et al, 2021 ; Marshall et al, 2021 ; Navar et al, 2021). L'hypothèse physiopathologique reste encore à être déterminée (médiation par le système immunitaire ?) (Shay et al, 2021). En France, à partir des données de la notification spontanée, nous obtenons un taux de notification

- pour les myocardites de 0.26 cas pour 100 000 patients année
- pour les péricardites de 0.45 cas pour 100 000 patients année

Sans tenir compte de la sous notification potentielle, voici les différents rapports entre le nombre de cas attendus et le nombre de cas observés de myocardite et de péricardite pour une fenêtre de temps post vaccination de 7 jours pour les myocardites et de 21 jours pour les péricardites.

Nous observons un ratio de 1.93 pour les myocardites survenant chez les hommes, sans distinction d'âge.

Fenêtre	Incidence en population générale/ 100 000 PA	Exposés	Cas	Attendus	Ratio
MYOCARDITE					
7 jours	4,63	5 189 175	7 (level 1)	4.5	1.55
Par sexe					
7 jours	6,82	2 399 055	6 (Hommes)	3.1	1.93
7 jours	2,59	2 776 785	1 (Femmes)	1.37	0.72
PERICARDITE					
21 jours	13	5 189 175	13	38.8	0.33
Par sexe					
21 jours	16.4	2 399 055	6 (hommes)	22.6	0.26
21 jours	9.8	2 776 785	7 (femmes)	15.6	0.44

Tableau 7 : Ratio des cas observés vs attendus de myocardites et de péricardites depuis le début du suivi

En conclusion, ces données confortent les données européennes récemment publiées (com EMA, lien 2 dans les références) et justifient l'ajout de ces effets dans la rubrique 4.4 et 4.8 du RCP de MODERNA. Nous continuerons à documenter et analyser les cas dans la population des jeunes adultes.

4.2. Aggravation de pathologies / récurrence de la maladie

Quarante-sept cas de déséquilibre/ récurrence de pathologie (91 cas en cumulé, 47 graves, 34 en D2, 8 cas de réintroduction positive (R+)) ont été relevés sur cette période (tableau). Les patients sont relativement jeunes (moyenne d'âge autour de 58 ans et médiane à 57 ans). Les femmes sont plus nombreuses dans cette série. Le délai de survenue est de moins de 72 h pour 61 cas (68%) et plus de 8 jours pour 17 cas (18.7%). Les personnes présentaient des antécédents de maladies variés (neurologiques, cardiaques, respiratoires, autoimmunité,...) mais on peut remarquer que les plus représentés sont les pathologies autoimmunes / inflammatoires (24 cas + 3 cas SEP en neurologie) et les affections neurologiques (en particulier l'épilepsie avec 8 cas). Le déséquilibre de diabète est également bien présent (8 cas). La gravité (nécessité d'une prise en charge particulière, notamment hospitalisation et mise en place d'un traitement spécifique) concerne un peu plus de la moitié des cas. Les effets surviennent à 59% à la première dose et 37,5% à la deuxième dose, ce qui en proportion du cumul total des cas reçus avec Moderna, représente un risque un peu plus important à la deuxième dose (1.4 % des cas cumulés à la première dose versus 2% des cas cumulés à la deuxième dose).

Tableau 8 : cas d'aggravation ou récurrence de la pathologie préexistante en cumulé

Cas aggravation cumulés au 01/07/2021 N = 91 (1,6 % des cas)			
Sexe			
Femme		54	(59%)
Homme		37	(41%)
NR		0	
Age (ans)			
Moyenne (écart type)		58,1	(17,7)
Médiane		57	
Tranche d'âge (ans)			
16-49		26	
50-64		26	
65-74		23	
75-84		11	
>= 85		4	
Inconnu		1	
Délais de survenue			
<=24 h		19	
1-3 j		43	
4-7 j		8	
>8 j		17	
NR		4	
Gravité			
47			
Rang de dose		54 D1, 34 D2, 3 inconnus	
ATCD pathologies		Nature de la pathologie préexistante	
		Nb	Détails
Neurologiques/ psychiatriques : 22 cas, 9D2		vertiges	2 2 D2, 1 R+
		bégaiement	1
		polyneuropathie	1
		épilepsie/myoclonie	8 3 D2, 2 R+
		aphasie	1

	algie vasculaire	1	
	confusion	1	
	sclérose en plaque	3	2 D2
	manie	1	
	migraine	2	
	cervicalgies	1	D2
Cardio-vasculaires : 7 cas, 1D2	hypertension artérielle	1	D2
	tachycardie	1	
	angor	1	
	insuffisance cardiaque	3	
	atteinte des valves	1	
Respiratoires : 10 cas, 4D2	dyspnée	1	D2
	bronchopneumopathie obstructive	5	1 D2
	asthme	3	2 D2
	covid long	1	
Inflammatoires / autoimmuns : 24 cas, 9D2	syndrome de Sjogren	2	1 D2, 1 R+
	angioedème	2	1 D2
	rectocolite hémorragique	2	
	colite ulcéreuse	1	D2, R+
	spondylarthrite	4	3 D2
	polyarthrite rhumatoïde	3	1 D2, 1 R+
	psoriasis	1	
	purpura thrombopénique autoimmun	4	1 D2, 1 R+
	pseudopolyarthrite rhizomélique	1	D2
	maladie de Behçet	1	
	syndrome de Vexas	1	
	néphropathie à IgA	1	R+
	goutte	1	
Autres : 28 cas, 12D2	diabète	8	3 D2, 1 R-
	urticaire	1	
	zona	3	
	lymphome T cutané	1	
	cancer	2	
	arthrose	4	1 D2
	anémie	3	3 D2
	encéphalomyélite myalgique	1	D2
	kystes de Tarlov	1	D2
	lichen scléroatrophique	1	D2
	insuffisance rénale	3	2D2
Evolution			
	Résolu ou en cours de résolution	58	
	Non résolu ou inconnu	33	

D2 : deuxième dose ; R+ reintroduction positive ; R- reintroduction négative

Cas particulier des pathologies rhumatismales et musculo-squelettiques :

Dans la littérature, outre des cas cliniques isolés rapportant la survenue de poussées de maladies préexistantes variées, notamment autoimmunes et inflammatoires (psoriasis, sclérose en plaque, néphropathie à IgA, thrombopénie, purpura thrombopénique idiopathique, maladies rhumatismales et musculosquelettiques, maladies inflammatoires, zona/herpes (voir lien 1 dans les références)), on retrouve quelques publications intéressantes sur le sujet :

- une de Boekel et al, 2021 : à partir d'un questionnaire auprès de patients vaccinés suivis pour maladies autoimmunes et sclérose en plaque. 505 patients ont répondu (dont 204 avec maladies rhumatismales et articulaires et 81 avec sclérose en plaque) versus 203 personnes témoins. Les effets indésirables rapportés entre les deux groupes étaient strictement comparables (réactogénicité locale ou systémique pour la plupart des effets). Il n'y avait pas de poussées de pathologies rapportées. Seule était notoire, chez les patients avec pathologies rhumatismales et articulaires, la déclaration de douleurs articulaires de façon plus importante que dans le groupe témoin (40% versus 3%), dont 5% les considéraient comme une détérioration des conditions habituelles de leur maladie.

- une de Connolly et al, 2021, sur une série de 325 patients suivis pour maladies rhumatismales et musculosquelettiques, qui ne rapporte aucune poussée de pathologie, alors qu'une autre de Cheriau et al, 2021, chez 724 patients suivis pour pathologies rhumatismales et musculosquelettiques, rapporte 4 cas de poussée de pathologie, sous la forme de poussée d'arthrite.

- enfin, une de Barbhuiya et al, 2021, chez 1483 patients vaccinés (dont 654 qui avaient reçus D1 et D2 de vaccins à ARNm) suivis pour maladies rhumatismales systémiques et interrogés sur la survenue d'effets indésirables post vaccination, qui signale 165 patients rapportant 202 aggravations de leur pathologie (15% des effets rapportés). Sur les 654 vaccinés avec plateforme ARNm, 113 ont présenté une poussée/ aggravation de leur pathologie dans les 2 semaines qui suivaient la vaccination, 23% en D1, 42.5 % en D2 et 32.7 % en D1 et D2. Les symptômes étaient « typiques » : douleurs articulaires, œdèmes articulaires, myalgie et fatigue, modérés à sévères, survenant dans les 24 h pour 27.7% des cas et dans la semaine pour 61.4 % des cas, résolus en moins d'une semaine pour 65% des cas (en trois semaines pour 26% des cas et plus e trois semaines pour 9% des cas).

On retrouve donc avec ces publications (qui reposent néanmoins sur des questionnaires d'auto évaluation pour la plupart) des éléments intéressants pour le cas particulier des patients suivis pour pathologies rhumatismales et musculosquelettiques, qui présentent plus de douleurs articulaires après vaccination, certaines étant diagnostiquées après bilan et prise en charge comme poussées de la maladie. On relève notamment dans notre suivi 4 cas de poussée de spondylarthrite ankylosante, un cas de poussée de pseudopolyarthrite rhizomelique et trois cas de poussée de polyarthrite rhumatoïde, dont un avec réintroduction positive à la deuxième dose de vaccin. **Le rôle du vaccin est indéterminé mais la réaction inflammatoire induite par la vaccination peut potentiellement être un déclencheur de récurrence pour certaines pathologies. L'exemple des néphropathies à IgA (détaillé plus bas) et des polyarthrites rhumatoïdes, avec réintroduction positive à la deuxième vaccination, confirme l'attention nécessaire sur cette question de l'aggravation/ récurrence des pathologies préexistantes.**

Ces évènements continueront de faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports. Les cas de poussée de polyarthrite rhumatoïde font l'objet d'un signal potentiel commun aux vaccins à ARNm.

4.3. Erythème polymorphe

Devant le signal européen de survenue d'érythème polymorphe après la vaccination et l'enregistrement de deux cas d'érythème polymorphe dans les suites de la vaccination par MODERNA, une revue du SOC peau a été réalisée sur tous les cas cumulés au 01/07 afin de s'assurer de l'absence d'autre atteinte cutanée grave notoire.

Concernant les deux cas d'érythème polymorphe, ils ont été discutés au point hebdomadaire du 01/07/2021. L'un des cas est compatible avec le diagnostic (cas grave), le second ne contient tous les éléments requis pour affirmer un érythème polymorphe (cas non grave).

Un total de 817 cas est identifié. Seuls les cas graves seront présentés soit 71 cas. Les cas non graves concernent essentiellement des réactions cutanées retardées bien décrites avec MODERNA (N=395) et des atteintes de type érythème/urticaire au site d'injection ou plus étendues, attendues, dont la prise en charge est symptomatique et n'empêche pas la suite du schéma vaccinal.

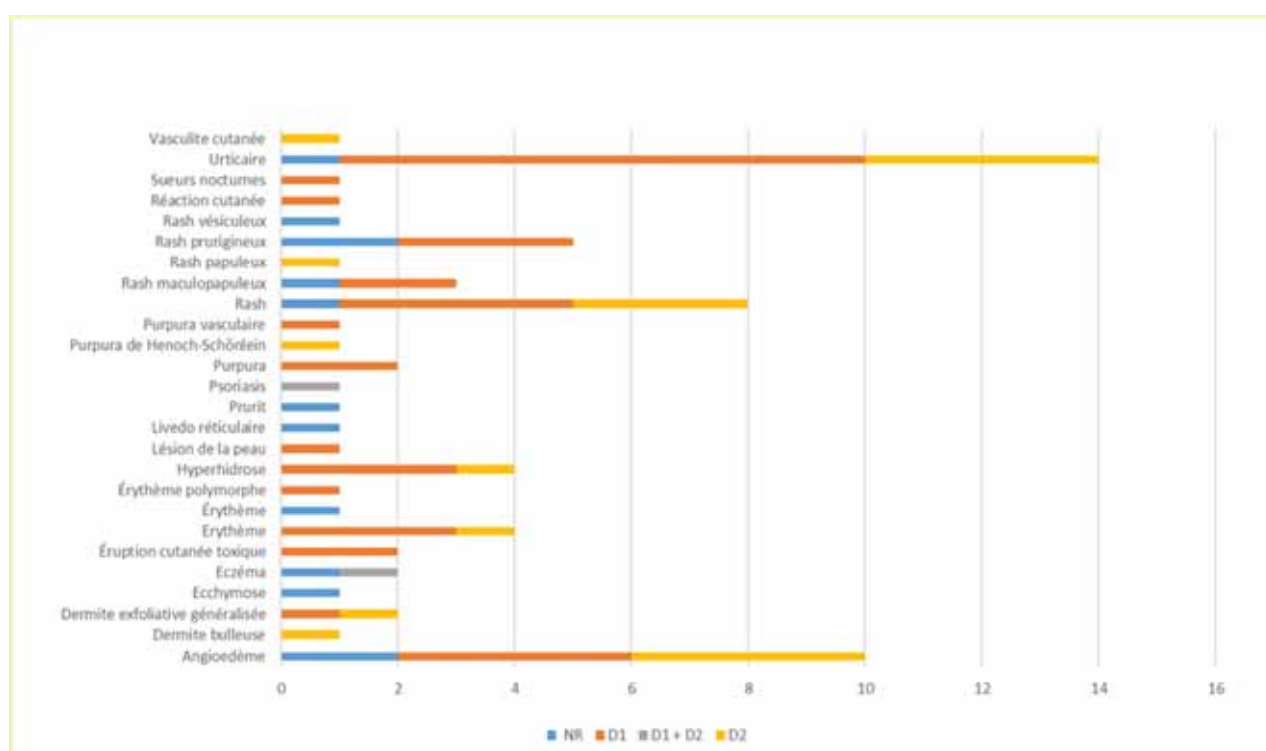


Figure 3 : répartition des cas graves en cumulé dans la classe organe « peau »

Il s'agit de 47 femmes et de 24 hommes avec une moyenne d'âge de 59.2 ans [18-92]. La grande majorité des cas graves surviennent dans les 10 jours suivant la vaccination (tableau 9).

Tableau 9 : âge et délai de survenue des cas graves SOC peau

Tranche d'âge	Nombre d'EI
16-49	20
50-64	21
65-74	15
75-84	10
>=85	4
N/R	1

Total général	71
----------------------	-----------

≤ 2jrs	Nb d'EI
Angioedème	5
Dermite bulleuse	1
Erythème	4
Érythème polymorphe	1
Hyperhidrose	3
Livedo réticulaire	1
Prurit	1
Rash	2
Rash maculopapuleux	1
Rash prurigineux	3
Réaction cutanée	1
Sueurs nocturnes	1
Urticaire	9
Total général	33

3-10 jrs	Nombre d'EI
Angioedème	3
Dermite exfoliative généralisée	1
Eczéma	1
Éruption cutanée toxique	2
Erythème	1
Hyperhidrose	1
Lésion de la peau	1
Purpura de Henoch-Schönlein dans contexte de récurrence de PR	1
Purpura vasculaire	1
Rash	5
Rash maculopapuleux	1
Rash papuleux	1
Rash prurigineux	2
Urticaire	4
Vasculite cutanée	1
Total général	26

11-28 jrs	Nombre d'EI
Angioedème	1
Dermite exfoliative généralisée	1
Eczéma	1
Purpura	1
Rash maculopapuleux	1
Urticaire	1
Total général	6

La plupart des cas graves correspondent à des cas d'urticaire, d'éruption cutanée plus ou moins généralisée dans des contextes de réactogénicité ou de réactions retardées bien décrites avec MODERNA. L'analyse de cas graves issus du SOC affections de la peau ne permet d'identifier d'atteinte cutanée grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients.

On relève néanmoins :

- 1 cas grave d'une femme âgée entre 40 et 50 ans et qui a présenté un angioœdème correspondant à une réaction d'hypersensibilité immédiate.
- 1 cas d'hypersensibilité à MODERNA, confirmé par IDR (pas plus de détail sur les tests allergologiques réalisés)
- 1 cas d'érythème maculopapuleux survenu à la suite de la 1ère dose de vaccin avec un rechallenge positif à la deuxième dose, avec une évolution favorable en quelques jours.
- 1 cas de suspicion de pemphigoïde bulleuse chez un homme âgé entre 70 et 75 ans, atopique dont l'évolution est inconnue au moment de la déclaration et du suivi effectué par le CRPV de territoire.

Au total, au 01 juillet 2021, à partir des données enregistrées par le réseau français des CRPV, nous ne mettons pas en évidence d'atteinte cutanée grave pouvant remettre en cause le rapport bénéfice/risque du vaccin MODERNA.

4.4. Saignements cutanéomuqueux

Les saignements cutanéomuqueux sont au nombre de 62, soit 1.1% de tous les cas enregistrés avec MODERNA pour plus de 5 millions de doses administrées. A 77.4%, ils concernent des femmes, ce qui est identique à la répartition homme/femme des effets indésirables enregistrés avec MODERNA. De même, la gravité est identique à celle enregistrée en cumulée dans tous les rapports d'expertise successifs. La majorité des cas soit 64.5% surviennent dans les 2 jours post dose, quel que soit le rang vaccinal.

Ils ont été regroupés en trois grands types d'atteintes

1. Au niveau genito-urinaire et rectal

Pour les hémorragies génitales, qui sont les plus nombreuses, nous distinguons 6 saignements intermenstruels, 8 cas de saignements menstruels inhabituels et 7 cas de dysménorrhées.

Pour les hématuries, elles sont peu nombreuses et sont toutes d'évolution favorable.

- ##### 2. Au niveau ORL, nous identifions 9 cas d'épistaxis et 12 cas soit d'hématome de la paupière (n=4), soit des hémorragies de l'œil (N=8) et 1 otorragie.
- ##### 3. Au niveau cutané, ce sont 9 cas d'ecchymoses, dont plus de 70% dans des contextes de réaction au site d'injection.

Tableau 10 : récapitulatif des cas de saignements cutaneo muqueux en cumulé.

Total		HEMORAGGIES GENITO-URINAIRE-RECTAL, N=32			ORL, N=21		PEAU, N=9
		Génitales	Hématuries	Rectales	Epistaxis	ŒIL/ Oreilles	Ecchymoses
	62	21	3	8	9	12	9
Age							
<i>médiane [extrêmes]</i>	61.3 [25-87]	42.6 [25-83]	67.6 [59-77]	59.4 [32-79]	77.7 [49-87]	62 [34-86]	59.9 [33-81]
Femme (%)							
	48 (77.4%)	21	1	5	7	8	6
Homme (%)							
	14 (22.6%)	NC	2	3	2	4	3
Gravité							
<i>Oui</i>	15 (24.2%)	5 (24%)	1 [33%]	2 (25%)	4 (44.4%)	1 (8.3%)	2 (22.2%)
Evolution							
<i>favorable</i>		13 (62%)	3 (100%)	5 (62.5%)	8 (88.9%)	8 (66.6%)	7 (77.7%)
Délai de survenue des premiers symptômes							
<i>≤ 24 heures</i>	8	7	0	0	0	1	0
<i>1 à 2 jours</i>	32	5	1	7	6	6	7
<i>3 à 7 jours</i>	9	2	2	1	2	2	0
<i>8 à 15 jours</i>	5	2	0	0	1	1	1
<i>> 15 jours</i>	4	2	0	0	0	2	0
<i>Inconnu</i>	4	3	0	0	0	0	1
Rang vaccinal							
<i>D1(%)</i>	40	12	2	5	6	10	5
<i>D2(%)</i>	20	8	1	3	3	2	3
<i>Inconnu</i>	2	1	0	0	0	0	1

Pour

conclure sur les atteintes de type saignements cutaneo-muqueux, en l'absence de bilan complémentaire des cas déclarés, il est difficile de déterminer un rôle du vaccin dans leur survenue. Néanmoins, devant ce potentiel risque inattendu, seuls les troubles menstruels feront l'objet d'un suivi spécifique (cas les plus surprenants).

4.5. Glomérulonéphrite / néphropathie à Ig A

Devant le risque de survenue de glomérulonéphrite / néphropathie à IgA, une revue du SOC REIN a été réalisée sur tous les cas cumulés au 01/07 afin de s'assurer de l'absence d'autre atteinte rénale grave notoire.

Sur la période, nous relevons trois cas d'intérêt :

- L'un de récurrence d'une néphropathie à IgA préexistante deux jours après la D1 de Moderna, avec réintroduction positive à la D2. Homme de 20-30 ans.
- L'autre d'un syndrome néphrotique, qui a abouti au diagnostic de glomérulonéphrite extra-membraneuse à anticorps anti PLR2 positifs à la D1. Réintroduction positive à la D2. Homme 70-80 ans.
- Le dernier d'une glomérulonéphrite aiguë survenant dans les suites de la 2ème injection de MODERNA (dans la journée suivant la vaccination), bilan étiologique négatif à ce jour, pas d'atcd rénaux, femme de 40-50 ans.

Huit publications (Rahim et al, 2021 ; Hanna et al, 2021 ; Kudose et al ; 2021 ; tan et al, 2021 ; Park et al, 2021 ; Perrin et al, 2021 ; Negrea et al, 2021 ; Shab et al, 2021) rapportent 17 cas de poussée de néphropathie à Ig A avec les vaccins à plateforme ARNm. On relève dans ces publications, deux cas pédiatriques (17 et 13 ans) et 3 cas pour lesquels la vaccination démasquent une néphropathie à Ig A. Pour tous ces cas (sauf 1), les poussées ont lieu après la D2, dans les 24 h, voire les 48 h après la vaccination. Le symptôme d'appel principal est l'hématurie.

Par ailleurs, sur un total de 26 cas (15 cas graves, 28 effets indésirables) dans le SOC REIN transmis au réseau des CRPV depuis le début du suivi, on identifie en plus des trois cas décrits ci-dessus:

- 1 cas d'ischémie rénale, dans un contexte d'ischémie mésentérique ayant présenté une ischémie mésentérique associée à des thromboses veineuses profondes des 2 membres inférieurs, à 24h de la vaccination D1. Femme de 80-90 ans.
- 12 cas de troubles vésicaux et urétéraux, à type de troubles mictionnels surtout.
- 10 cas d'insuffisance rénale aiguë (dont 3 d'aggravation d'une atteinte préexistante).

Les atteintes rénales ne sont pas signalées dans le RCP du vaccin MODERNA. Il n'apparaît pas de signal au niveau rénal après l'étude des cas transmis depuis le début du suivi, mis à part la situation d'aggravation/ récurrence ou démasquage d'un trouble préexistant à type de néphropathie glomérulaire, qui constitue un signal potentiel.

5/ Analyse et expertise des situations particulières

5.1. Erreurs médicamenteuses

Pour la période 14, il y a 10 situations d'erreur médicamenteuse.

	Nombre de cas sur la période N= 10	Dont avec EI graves associés N=0	Nombre de cas cumulés N=18	Dont avec EI graves associés N=4
Schéma d'administration inapproprié	<u>10</u>	<u>0</u>	<u>14</u>	<u>2</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>2</u>	<u>1</u>

10 erreurs de schémas d'administration dont 8 avec effets indésirables non graves : syndromes grippaux d'évolution favorable et 2 cas d'erreur médicamenteuse sans EI.

5.2. Troisième injection

Rien à signaler

5.3. Schéma hétérologue

Rien à signaler

5.4. Cas survenus dans la population pédiatrique 12 - 18 ans

Rien à signaler

6/ Conclusions

Sur la période du 28/05/2021 au 01/07/2021, 2655 nouveaux cas ont été déclarés (384 graves, 2271 non graves), correspondant :

- pour 2090 d'entre eux à des réactions de type réactogénicité, locales et systémiques, sans caractère de gravité pour la grande majorité. 833 cas sont des réactions retardées (signal confirmé). Parmi ces réactions retardées, il a été relevé quelques cas d'impotence fonctionnelle pouvant durer quelques semaines ou de réactions prolongées.
- Les cas rapportés après la D2 confirment la plus grande proportion d'effets graves survenant après la D2 (28% versus 17 % en D1), avec des réactions variées, autres que de la réactogénicité. En l'absence d'élément nouveau depuis plusieurs rapports, ces cas ne feront plus l'objet d'un suivi spécifique.

Analyse des effets d'intérêt :

- Myocardites (7 cas) : les données confortent les données européennes récemment publiées (com EMA, lien 2 dans les références) et justifient l'ajout en 4.4 et 4.8 de cet effet dans le RCP de MODERNA. Nous continuerons à documenter et analyser les cas dans la population des jeunes adultes.
- Aggravation/ récurrence de pathologies préexistantes (91 cas) : On ne retrouve pas avec l'analyse des cas transmis au réseau des CRPV depuis le début du suivi, ni avec les publications de la littérature, d'éléments particuliers en faveur d'un surrisque de poussée de pathologie en dehors du cas particulier, vu la nature des effets de réactogénicité, des patients suivis pour pathologies rhumatismales et musculosquelettiques. Le rôle du vaccin est indéterminé mais la réaction inflammatoire induite par la vaccination peut potentiellement être un déclencheur de récurrence. Ces événements continueront de faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports. Les cas de poussée de polyarthrite rhumatoïde font l'objet d'un signal potentiel commun aux vaccins à ARNm.
- Erythème polymorphe : avec 2 cas dont un au diagnostic affirmé, et fort de l'analyse des données spécifiques de la classe organe « atteintes cutanées et muqueuses » enregistrées par le réseau français des CRPV, nous ne mettons pas en évidence d'atteinte cutanée grave pouvant remettre en cause le rapport bénéfice/risque du vaccin MODERNA. Les érythèmes polymorphes et autres atteintes graves continueront à être suivies spécifiquement.
- Saignements cutanéomuqueux (15 cas graves) : en l'absence de bilan complémentaire des cas déclarés, il est difficile de déterminer un rôle du vaccin dans leur survenue. Néanmoins, devant ce potentiel risque inattendu, les troubles menstruels feront l'objet d'un suivi spécifique (cas les plus surprenants).
- Glomérulonéphrite / néphropathie à IgA (3 cas) : Les atteintes rénales ne sont pas signalées dans le RCP du vaccin MODERNA. L'analyse des cas SOVC rein transmis au réseau des CRPV depuis le début du suivi ne montre pas de caractéristiques particulières mis à part la situation

mis à part la situation d'aggravation/ récidive ou démasquage d'un trouble préexistant à type de néphropathie glomérulaire, qui constitue un signal potentiel. .

Pas de nouveaux signaux potentiels identifiés.

7/ Références

- Lien 1 : poussées de pathologies, cas cliniques isolés
https://scholar.google.com/scholar?start=10&q=covid+vaccine+autoimmune+flare&hl=fr&as_sdt=0,5
- Lien 2 : [Comirnaty and Spikevax: possible link to very rare cases of myocarditis and pericarditis | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/fr/press/news/comirnaty-and-spikevax-possible-link-to-very-rare-cases-of-myocarditis-and-pericarditis)
- Barbhayya, M., Levine, J. M., Bykerk, V. P., Jannat-Khah, D., & Mandl, L. A. (2021). Systemic rheumatic disease flares after SARS-CoV-2 vaccination among rheumatology outpatients in New York City. *Annals of the Rheumatic Diseases*.
- Boekel, L., Hooijberg, F., van Kempen, Z. L., Vogelzang, E. H., Tas, S. W., Killestein, J., ... & Wolbink, G. J. (2021). Perspective of patients with autoimmune diseases on COVID-19 vaccination. *The Lancet Rheumatology*, 3(4), e241-e243.
- Cherian, S., Paul, A., Ahmed, S., Alias, B., Manoj, M., Santhosh, A. K., ... & Shenoy, P. (2021). Safety of the ChAdOx1 nCoV-19 and the BBV152 vaccines in 724 patients with rheumatic diseases: a post-vaccination cross-sectional survey. *Rheumatology international*, 1-5.
- Connolly, C. M., Ruddy, J. A., Boyarsky, B. J., Avery, R. K., Werbel, W. A., Segev, D. L., ... & Paik, J. J. (2021). Safety of the first dose of mRNA SARS-CoV-2 vaccines in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Annals of the rheumatic diseases*.
- Montgomery J, Ryan M, Engler R, et al. Myocarditis Following Immunization With mRNA COVID-19 Vaccines in Members of the US Military. *JAMA Cardiol*. Published online June 29, 2021. doi:10.1001/jamacardio.2021.2833
- Kim HW, Jenista ER, Wendell DC, et al. Patients With Acute Myocarditis Following mRNA COVID-19 Vaccination. *JAMA Cardiol*. Published online June 29, 2021. doi:10.1001/jamacardio.2021.2828
- Kathryn F. Larson et al. [Myocarditis after BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccination](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055913), *Circulation*, Originally published 16 Jun 2021 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055913>
- [Carolyn M. Rosner](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055891) et al, Myocarditis Temporally Associated with COVID-19 Vaccination, *Circulation*, Originally published 16 Jun, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055891>
- [Alagarraju Muthukumar](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056038) et al, [In Depth Evaluation of a Case of Presumed Myocarditis Following the Second Dose of COVID-19 mRNA Vaccine](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056038), *Circulation*, Originally published 16 Jun, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056038>
- Shay DK, Shimabukuro TT, DeStefano F. Myocarditis Occurring After Immunization With mRNA-Based COVID-19 Vaccines. *JAMA Cardiol*. Published online June 29, 2021. doi:10.1001/jamacardio.2021.2821
- Mayme Marshall et al, Symptomatic Acute Myocarditis in Seven Adolescents Following Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccination, *Pediatrics* Jun 2021, e2021052478; DOI: 10.1542/peds.2021-052478
- Navar AM, McNally E, Yancy CW, O'Gara PT, Bonow RO. Temporal Associations Between Immunization With the COVID-19 mRNA Vaccines and Myocarditis: The Vaccine Safety Surveillance System Is Working. *JAMA Cardiol*. Published online June 29, 2021. doi:10.1001/jamacardio.2021.2853
- Perrin P et al. **Gross hematuria following SARS-CoV-2 vaccination in patients with IgA nephropathy**. *Kidney International* (2021)
- Negrea L and Rovin BH. **Gross hematuria following vaccination for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in 2 patients with IgA nephropathy**. *Kidney Int*. 2021 Jun;99(6):1487.
- Shab E Gul Rahim . **A case of gross hematuria and IgA nephropathy flare-up following SARS-CoV-2 vaccination** *Kidney Int* . 2021 Apr 28;100(1):238.
- *G.Hékimian et al. Méd Intensive care 2017, 26 :196-206*
- *Castiello T, Georgiopoulos G, Finocchiaro G, et al. COVID-19 and myocarditis: a systematic review and overview of current challenges. Heart Fail Rev. 2021;1-11.)*
- Rahim, S. E. G., Lin, J. T., & Wang, J. C. (2021). A case of gross hematuria and IgA nephropathy flare-up following SARS-CoV-2 vaccination. *Kidney international*, 100(1), 238.

- Hanna, C., Hernandez, L. P. H., Bu, L., Kizilbash, S., Najera, L., Rheault, M. N., ... & Kouri, A. M. (2021). IgA Nephropathy presenting as macroscopic hematuria in 2 pediatric patients after receiving the Pfizer COVID-19 vaccine. *Kidney International*.
- Kudose, S., Friedmann, P., Albajrami, O., & D'Agati, V. D. (2021). Histologic correlates of gross hematuria following Moderna COVID-19 vaccine in patients with IgA nephropathy. *Kidney International*.
- Tan, H. Z., Tan, R. Y., Choo, J. C. J., Lim, C. C., Tan, C. S., Loh, A. H. L., ... & Woo, K. T. (2021). Is COVID-19 vaccination unmasking glomerulonephritis?. *Kidney international*.
- Park, K., Miyake, S., Tai, C., Tseng, M., Andeen, N. K., & Kung, V. L. (2021). Letter regarding: "A case of gross hematuria and IgA nephropathy flare-up following SARS-CoV-2 vaccination". *Kidney International Reports*.

Annexes

I. ANNEXE 1. Description des cas graves

Cas graves par type	Nombre de Cas graves en cumulé au 01/07/2021
Accident ischémique transitoire	5
Accident ischémique cérébral	47
Accident hémorragique cérébral	1
Accident d'exposition au sang	1
Acouphènes	7
Amaurose	1
Anémie hémolytique	1
Anosmie	2
Anurie	1
Arrêt cardiorespiratoire	2
Arthralgies	3
Arythmie	19
Asthme	1
Ataxie	1
Attaque de panique	1
Bloc de branche	2
Céphalées persistantes	1
Cholescystite	1
Choriorétinite	1
Chute	5

Colite ischémique	3
Contraction grossesse	1
Crise tonico-clonique généralisée	10
Cytolyse hépatique	3
Décollement rétine	2
Décompensation cardiaque	1
Déficit moteur	1
Détresse respiratoire	1
Déséquilibre INR	1
Diarrhées sanglantes	1
Dorsalgie	1
Douleur thoracique	1
Douleur neuropathique	1
Dyspnée	2
Echec de vaccination	3
Embolie pulmonaire	50
Encéphalopathie	2
Engelure	1
Epilepsie	9
Erreur médicamenteuse	2
Eruption cutanée atypique/ toxidermie	8
Etat confusionnel	3
Extrasystoles ventriculaires	3
Fausse couche	1
Fibrillation auriculaire	19
Glomérulonéphrite	2
Hématome sous dural	1
Hémiplégie	3
Hémopneumothorax	1
Hémorragies	14
Choc anaphylactique	8
Hypertension artérielle	58
hypoglycémie	1
Hypotension	1
Ictus amnésique	5
Infarctus du myocarde	14
Insuffisance cardiaque	3
Iridocyclite	1
Ischémie intestinale	3
Jéjunite	1
Kyste thyroïdien	1
Livedo réticulaire	1
Lupus Like	1
Lymphadénopathie	1
Lymphome T	1

Maladie de Horton	1
Malaise brutal	5
MAT	1
Menace d'accouchement prématuré	1
Méningite virale	1
Migraine	2
Myélite cervicale	1
Myocardite	7
Myosite autoimmune	2
Mort in utero	3
Mort subite/ décès inexpliqué	26
Névralgie	7
Nérvite optique	2
Neutropénie / agranulocytose	2
Œdèmes	5
Pancréatite	6
Paralysie faciale	33
Paralysie nerf oculomoteur	1
Paresthésie	8
Péricardite	13
Perte de conscience	29
Pneumopathie	5
Polyarthrite	3
Psoriais	1
Purpura	1
Réaction anaphylactique	4
Réactogénicité	345
Impotence fonctionnelle persistante	14
Récidive de la maladie	48
Rhinite allergique	1
Sigmoïdite/ ileite	4
Syndrome inflammatoire systémique	1
Surdité	4
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	1
Syndrome de EVANS	1
Syndrome de GB	1
Syndrome de tako tsubo	1
Tendinite	1
Thrombophlébite superficielle	9
Thrombopénie	5
thrombose artérielle	1
Thrombose veineuse cérébrale	3
Thrombose veineuse profonde	28
Thrombose de l'artère mésentérique	4
Thrombose de l'artère centrale de la rétine	1

Thrombose veineuse rétinienne	7
Torsion de l'ovaire	1
troubles de la marche	1
Troubles visuels	1
Vertige	10
Uveite	4
Vascularite leucocytoclasique	2
Zona/ herpès	28
Total général	1051

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				
Insuffisance cardiaque	20000004				

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
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			
Encéphalomyélite disséminée aiguë		10012302			

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
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