

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

***AMM européenne conditionnelle délivrée le 06 janvier
2021***

***Rapport n°15 : période du 02 juillet au 09 septembre
2021***

CRPV de Lille, CRPV de Besançon



&



Centre Régional de
Pharmacovigilance
de Franche-Comté

Sommaire

Sommaire

Contexte	3
Périmètre et vaccin concerné.....	3
Période	4
Méthodes	4
Résultats	5
1/Données générales sur les cas issus de la BNPV	5
2/ Analyse et expertise des décès:	10
3/ Analyse et expertise des autres effets/événements d'intérêt	11
4/Analyse et expertise des effets indésirables faisant l'objet d'un suivi particulier.....	13
4.1. Myocardite et péricardite.....	13
4.2. Aggravation de pathologies / récurrence de la maladie	15
4.3. Erythème polymorphe.....	18
4.4. Troubles menstruels.....	19
4.5. Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique	21
4.6 Syndrome de Parsonage Turner et impotence fonctionnelle	22
4.7. Les rhabdomyolyses	24
4.8. Purpura thrombopénique immunitaire (PTI)	24
4.9 Affections hépatiques.....	24
5/ Analyse et expertise des situations particulières	24
5.1. Erreurs médicamenteuses.....	24
5.2. Troisième injection	25
5.3. Schéma hétérologue.....	25
5.4. Cas survenus dans la population pédiatrique 12 - 18 ans	25
6/ Conclusions	29
7/ Références	29
Annexes	31
I. ANNEXE 1. Description des cas graves	31
II. ANNEXE 2. Codes concernant les effets de réactogénicité	34
III. ANNEXE 3. Codes concernant les effets d'intérêt particulier	35
IV. ANNEXE 4. Codes concernant les effets graves.....	37

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 évènement 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 15^{ème} rapport comprend l'analyse des données de pharmacovigilance pour la période du 2^{er} juillet 2021 au 9 septembre 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 03 juillet 2021 et date de validation par l'ANSM du cas jusqu'au 10 septembre 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

Somme de Nb Injections	1ère Injection	2è Injection	3è Injection	Total général
Moderna	5223102	4312404	31514	9567020
<10	796	265		1061
10-11	1241	398		1639
12-15	73036	22797	7	95840
16-17	43442	19122	16	62580
18-19	148444	109869	56	258369
20-24	351568	265816	161	617545
25-29	348036	263479	270	611785
30-34	402061	308593	412	711066
35-39	441545	347517	590	789652
40-44	467608	379425	763	847796
45-49	531025	441392	990	973407
50-54	545699	470060	1454	1017213
55-59	365792	322074	1898	689764
60-64	321021	285550	2442	609013
65-69	304229	279078	3020	586327
70-74	322598	297806	3547	623951
75-79	209727	191436	6149	407312
80-84	162065	146715	4957	313737
85+	183169	161012	4782	348963
Total général	5223102	4312404	31514	9567020

Evolution du nombre de cas

Sur la 15ème période (de 10 semaines du 02/07/2021 au 09/09/2021), on dénombre :

- ❖ 4925 cas initiaux saisis par les CRPV, dont 935 (19%) cas graves, portant à un total cumulé de 10586 cas initiaux depuis le 22/01/2021

	Cumulatif
Nombre de cas total	10971
Nombre de mise à jour	385
Nombre de cas initiaux	10586

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 :

- 10586 cas cumulés pour 9 567 020 doses administrées soit un taux de notification de 110 cas déclarés pour 100000 doses.

- 6056 (57,2%) de D1 ; 3317 (31,3 %) de D2 ; 185 (1,7%) de D1 et D2 ; 15 (0.14%) de D3 ; 1010 (9,66% inconnu)

❖ Présentation synthétique de la répartition des cas

	Cumulatif
Nombre de cas dans la BNPV	10586
<i>cas déclarés par les PS</i>	5739 (54.2%)
<i>cas déclarés par les patients/usagers</i>	4847 (45.8%)
Nombre de cas non graves (n,%)	8602 (81.3%)
<i>Répartition Patients pour les cas non graves (n, %)</i>	
Masculin	1923 (22.4%)
Féminin	6672 (77.6%)
Non renseigné	7 (0.1%)
12-15	6 (0.1%)
16-49	3847 (44.7%)
50-64	1987 (23.1%)
65-74	1439 (16.7%)
75 – 84	990 (11.5%)
≥ 85	259 (3%)
Non renseigné	74 (0.9%)
Nombre de cas graves (n, %)	1984 (18.7%)
Hospitalisation	622 (31.4%)
Mise en jeu du pronostic vital	85 (4.4%)
Invalidité ou incapacité	53 (2.7%)
Décès	77 (3.6%)
Médicalement significatif	1147 (57.9%)
<i>Répartition Patients pour les cas graves (n, %)</i>	
Masculin	779 (39.3%)
Féminin	1204 (60.7%)
Non renseigné	1 (0.1%)
12-15	2 (0.2%)
16-49	884 (44.6%)
50-64	440 (22.2%)
65-74	304 (15.3%)
75 – 84	239 (12%)
≥ 85	100 (5%)
NR	15 (0.8%)

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

Parmi les 4925 cas analysés de la période, 3401 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 3401 cas d'effets de réactogénicité, 265 sont graves, certains amènent à une impotence fonctionnelle ou se prolongent plus d'une semaine.

Les cas se répartissent en 21132 effets indésirables dont la répartition est représentée par le graphique ci-dessous (figure 1 et tableau 3).

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

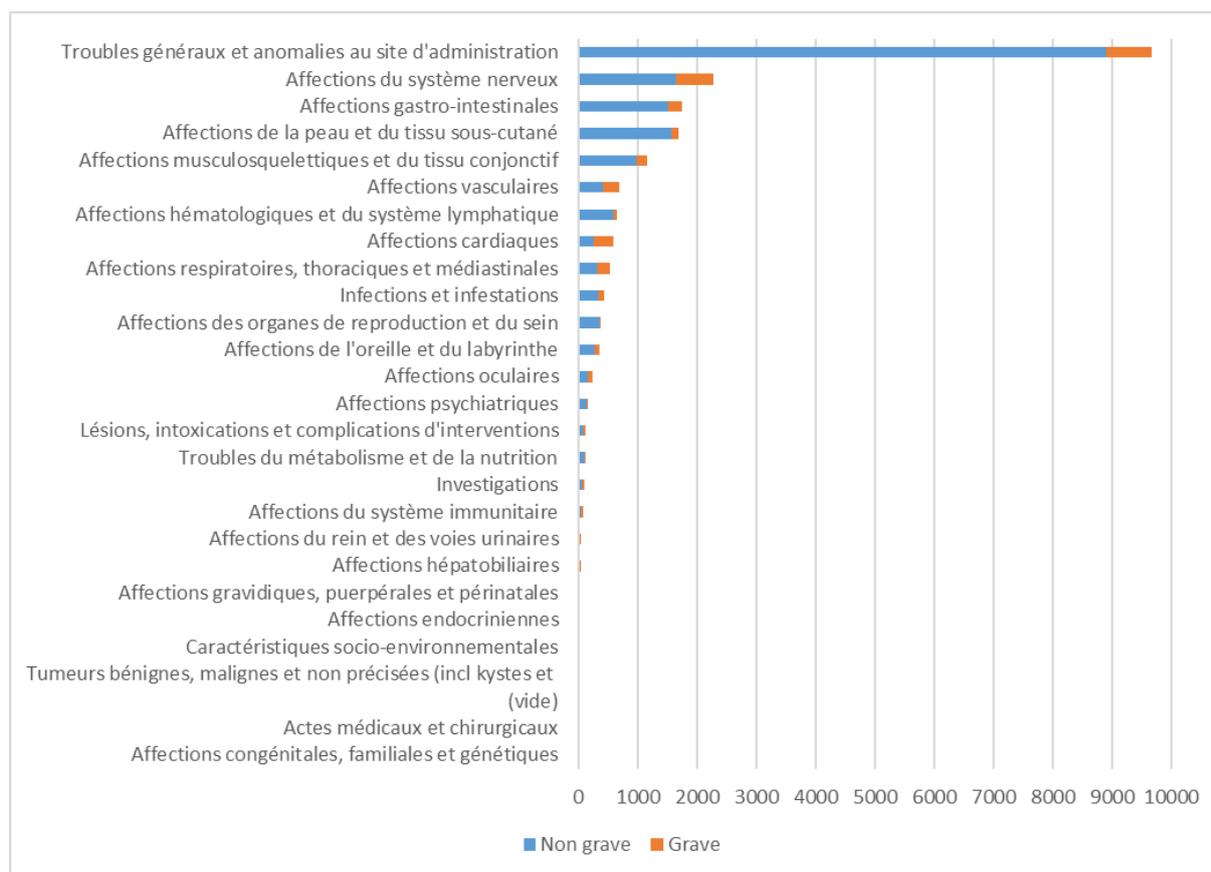
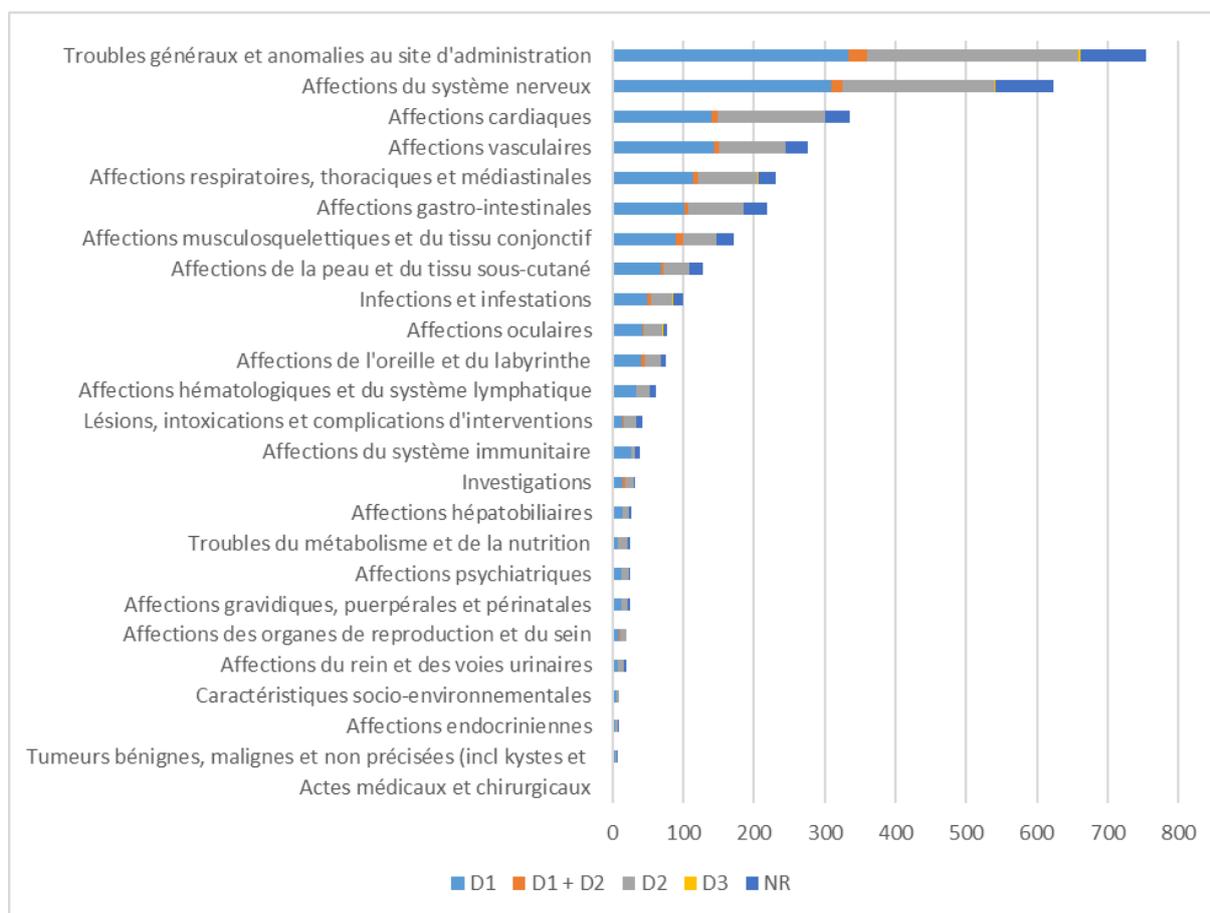


Tableau 3 : effets indésirables graves en cumulé par SOC sur la période du rapport 15

SOC long	Cumulé
Grave	3327
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	754
Affections du système nerveux	623
Affections cardiaques	335
Affections vasculaires	276
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	230
Affections gastro-intestinales	218
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	172
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	128
Infections et infestations	100
Affections de l'oreille et du labyrinthe	76
Affections oculaires	77
Affections hématologiques et du système lymphatique	61
Lésions, intoxications et complications d'interventions	42
Affections du système immunitaire	39
Investigations	32
Affections hépatobiliaires	26
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	24
Affections psychiatriques	25

Troubles du métabolisme et de la nutrition	25
Affections des organes de reproduction et du sein	20
Affections du rein et des voies urinaires	20
Caractéristiques socio-environnementales	9
Affections endocriniennes	8
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	6
Actes médicaux et chirurgicaux	1

Figure 2 : Répartition des EI graves par SOC en fonction du numéro d'injection en cumulé



Parmi les cas graves, 330 sont considérés comme d'intérêt particulier (*d'après la liste pré-définie avec ANSM/ & Liste ACESS, harmonisation codage CRPVs*).

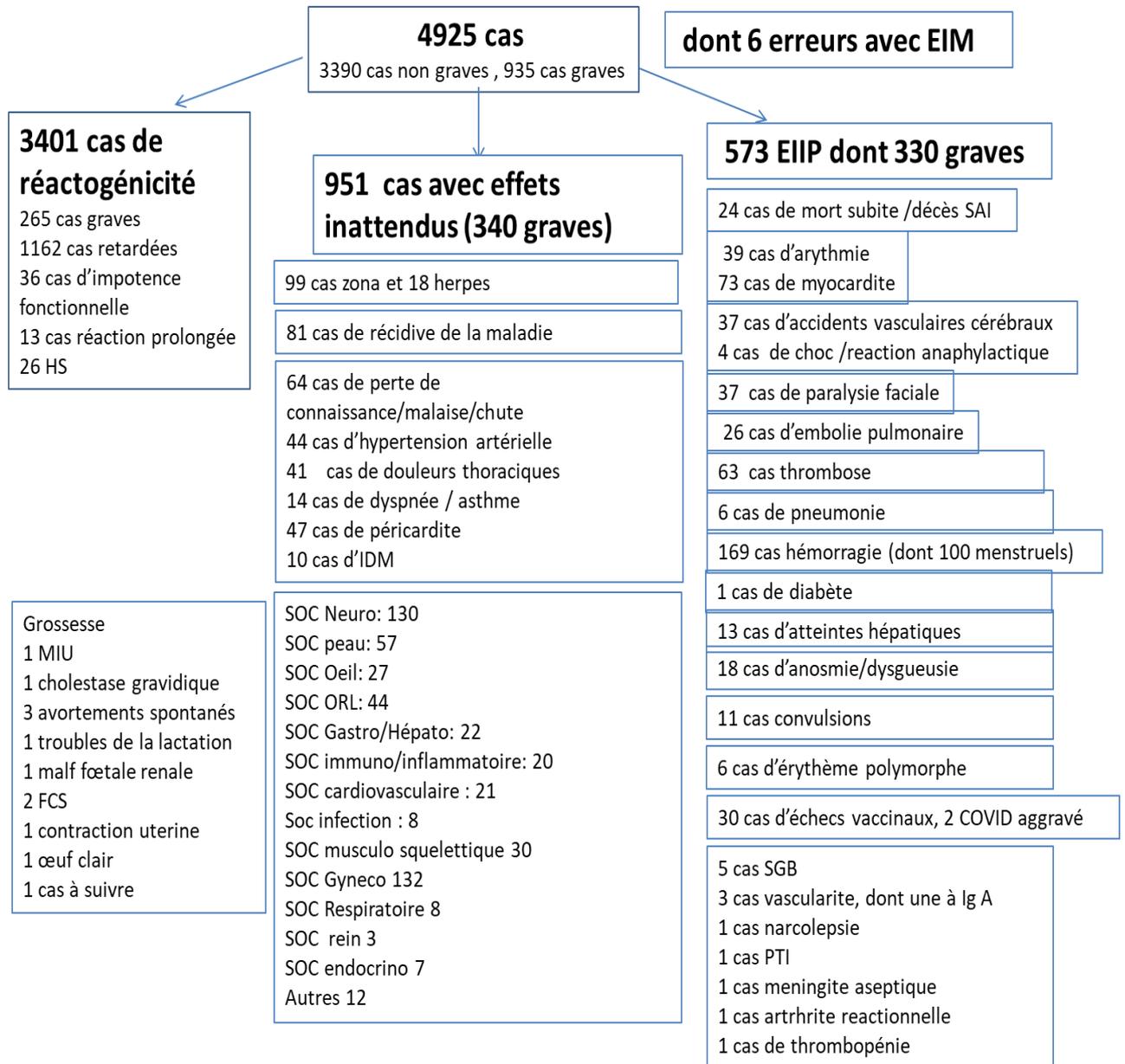
Les EIIP graves se répartissent comme suit:

Effets indésirables rapportés	Cas cumulés au 09/09/2021	Cas graves du 02/07 au 9/09/2021
	Graves, N = 683	Graves, N = 330
Cardiaques		
Cardiomyopathie provoquée par le stress	1	0
Insuffisance cardiaque	4	0
Microangiopathie	1	0
Myocardite	79	72
Troubles du rythme cardiaque	64	19
Gastro-intestinaux		
Affections hépatiques aiguës	13	9
Hématologiques -vasculaires		
AVC	87	35
Embolie pulmonaire	75	25
Symptômes hémorragiques	36	15
Thrombocytopénie	3	0
Thrombose (profonde, superficielle, retinienne, splénique, cérébrale...)	106	55
Vascularite cutanée	4	3
Immunologiques - immunitaires		
Purpura thrombopenique immunologique	5	1
Choc anaphylactique (grade ≥ 3)	11	4
Syndrome de réponse inflammatoire systémique	1	
Neurologiques		
Anosmie ou agueusie	2	0
Convulsions généralisées	34	10
Myélite transverse	1	0
Paralysie faciale	59	24
Syndrome de Guillain Barré	6	5
Respiratoires		
Pneumonie	11	6
Covid aggravé	2	2
Autres		
Méningite aseptique	1	1
Mort subite/décès inexplicé	52	24
Erythème polymorphe	3	2
Diabète	4	1
Echec de vaccination	20	17

Tableau 4 : répartition des cas graves EEIP en cumulé

Analyse des cas enregistrés dans la BNPV pour la période du 02/07/2021 au 09/09 /2021

Ces cas correspondent à 4925 cas dont 935 cas graves (19%) et se répartissent comme suit (flow-chart ci-dessous):



2/ Analyse et expertise des décès:

Un total de 77 cas de décès a été transmis depuis le début du suivi, dont 1 MIU et 4 COVID (non présentés dans le tableau 5).

	Total	Catégorie 1a	Catégorie 1b	Catégorie 1c	Catégorie 2	Nb de vaccinés
Décès, n	72	29	17	10	16	9 567 020
Age						
<i>médiane [extrêmes]</i>	74 [28-94]	71 [28-92]	83 [31-92]	72 [33-92]	77 [42-97]	
Sexe						
Femme (%)	27 (37,5)	11	7	3	6	4 876 881
Homme (%)	45 (62,5)	18	10	7	10	4 664 037
Facteurs de risque						
Oui	56 (77%)	22	15	10	9	
Délai de survenue des premiers symptômes (n=67)						
≤ 24 heures	5	0	3	0	2	
1 à 2 jours	22	12	4	1	5	
3 à 7 jours	16	2	5	5	4	
8 à 15 jours	11	7	1	1	2	
> 15 jours	13	5	2	3	3	
Rang vaccinal (n=66)						
D1 (%)	43 (65.1)	19	11	3	10	5 223 102
D2 (%)	22 (33.3)	8	4	5	5	4 312 404
D3 (%)	1 (1.6)		1			31 514

Tableau 5 : répartition des cas de décès rapportés depuis le début du suivi, hors mort in utero. Facteurs de risque : maladie grave en cours (cancer évolutif, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale terminale, ...), antécédents d'infarctus, d'accidents vasculaires cérébraux, ...

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

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 15, n	Cas graves cumul, n	Conclusions
<u>Signaux confirmés</u>			
Hypersensibilité / anaphylaxie	8	20	<i>Aucun nouvel élément depuis plusieurs rapports. Listés dans le RCP. Suivi uniquement des cas de grade III et plus dans les prochains rapports.</i>
Hypertension artérielle	18	76	<i>Aucun nouvel élément depuis plusieurs rapports. Ne seront plus détaillés dans les prochains rapports.</i>
Paralysie faciale	24	59	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports. Listés dans le RCP. Ne seront plus détaillés dans les prochains rapports.</i>
Réaction retardée	73	204	<i>Listé dans le RCP. Ne seront plus suivis dans les prochains rapports.</i>
<u>Signaux potentiels</u>			
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. En cours à l'Europe. Suivi.</i>
- embolie pulmonaire	25	75	
- thrombose veineuse profonde	36	64	
- thrombose veineuse cérébrale	1	4	
- occlusion veine rétine	4	11	
- thrombose veineuse intestinale	2	2	
- thrombose artérielle	2	8	
Malaise, PC, chute	27	66	<i>Aucun nouvel élément. Ne seront plus suivis dans les prochains rapports.</i>
Paresthésie	9	17	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports. Signal clos à l'Europe. Ne seront plus détaillés dans les prochains rapports.</i>
Troubles du rythme cardiaque			<i>Aucun nouvel élément. Ne seront plus détaillés dans les prochains rapports.</i>
- arythmie sans précision	10	29	
- fibrillation atriale	9	28	
- extrasystoles	2	3	
Zona	11	39	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports. 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</i>
Myocardite	72	79	<i>Aucun nouvel élément par rapport au précédent rapport. Ne seront plus détaillés dans les prochains rapports mais restent suivis dans le cadre du point jeunes.</i>
Péricardite	43	56	<i>Aucun nouvel élément par rapport au précédent rapport. Ne seront plus détaillés dans les prochains rapports restent suivis dans le cadre du point jeunes.</i>
Polyarthrite rhumatoïde	4	5	<i>Suivi. Signal remonté à l'Europe, en cours.</i>
Troubles menstruels	15	238	<i>Suivi particulier des troubles menstruels. Point récapitulatif p 19.</i>

Événement indésirable	Cas graves rapport 15, n	Cas graves cumul, n	Conclusions
Glomérulonéphrite/néphropathie	0	3	Pas de nouvel élément par rapport au rapport précédent. Suivi
El à suivre			
Ictus	5	10	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</i>
Aggravation de maladies	44	92	<i>Point récapitulatif p 14. Pas de caractéristiques particulières notoires depuis le dernier rapport.</i>
AVC Ischémiques	35	87	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports. Ne seront plus détaillés dans les prochains rapports.</i>
Convulsions	10	29	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports. Ne seront plus détaillés dans les prochains rapports.</i>
Vertiges	12	22	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports. Listés au RCP. Ne seront plus détaillés dans les prochains rapports.</i>
Réactogénicité D2	19.8% de D2 graves contre 14,1% D1 graves		<i>Aucun nouvel élément depuis plusieurs rapports. Ne seront plus détaillés dans les prochains rapports</i>
El nouvellement analysés			
Colites ischémiques	1	4	Informations limitées à ce jour. Ces événements continueront à faire l'objet d'un suivi
Surdité-troubles de l'audition / acouphènes	4/5	8/12	
Erythème polymorphe	2	3	
Troubles de la vision	Analysés dans le cadre des NOIA et point jeune		
Purpura thrombopénique immunitaire	1	5	
Rhabdomyolyse	3	3	
Syndrome de réponse inflammatoire systémique	0	1	
Atteintes hépatiques graves	9	13	

Tableau 6: 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

Sur cette période, les cas de myocardites et de péricardites ont été nombreux. Le signal est désormais officiellement reconnu à l'Europe et inscrit dans le RCP des vaccins à ARNm.

	Myocardite grave N=79	Péricardite grave N=56
ATCD COVID	COVID-19, N=4 ATCD de myocardite : 5	COVID-19, N=3
Evolution	Rétabli ou en cours n=70 Non rétabli n=9	Rétabli ou en cours n= 45 Non rétabli n=11
<30 ans (aucun cas pour les 12-17 ans)	N=46 8F/ 38 H	N=15 7F/ 8 H
≥ 30 ans	N= 33 8F / 25 H	N= 41 23 F/ 18 H
D1/D2	19/58 (inconnu 2)	30 / 25 (inconnu 1)
Délai post D1	<24h n=0 1 à 2j n=5 Moy. 7.1 jours 3 à 7 j n=2 Médiane 8 à 15j n=3 3 jours (1 -27) >15 j n=8 Inconnu n=1	<24h n=0 1 à 2j n=5 moy. 15.8 jours 3 à 7 j n=8 Médiane 8 à 15j n=5 8 jours (1-42) >15 j n=11 Inconnu n=1
Délai post D2	<24h n=3 1 à 2j n=20 Moy. 6.9 jours 3 à 7 j n=25 Médiane 8 à 15j n=3 3 jours (1 – 60) >15 j n=4 Inconnu n=3	<24h n=2 1 à 2j n=8 moy. 16,5 jours 3 à 7 j n=3 Médiane 8 à 15j n=5 8.5 jours (<24h-78) >15 j n=7
Classification	58 Brighton level 1, 11 Brighton level 2, 1 Brighton level 3 et 9 inévaluables (non confirmés médicalement ou confirmé médicalement mais description succincte)	

Tableau 7 : Descriptif des cas de myocardites et de péricardites depuis le début du suivi

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 (voir p 24.**

4.2. Aggravation de pathologies / récurrence de la maladie

Quatre-vingt-deux cas de déséquilibre/ récurrence de pathologie (173 cas en cumulé, 91 graves, 62 en D2, 9 cas de réintroduction positive (R+)) ont été relevés sur cette période (tableau 8). Les patients sont relativement jeunes (moyenne et médiane d'âge autour de 53 ans). Les femmes sont plus nombreuses (61%). Le délai de survenue est de moins de 72 h pour 115 cas (67%) et plus de 8 jours pour 29 cas (16.7%). 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 (39 cas + 5 cas SEP en neurologie) et les affections neurologiques (en particulier l'épilepsie avec 15 cas). Le déséquilibre de diabète est également bien présent (12 cas) ainsi que les symptômes musculo-squelettiques et articulaires (9 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 57% à la première dose et 35.8% à la deuxième dose.

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

	Cas aggravation cumulés au 09/09/2021	
	N = 173 (1,6 % des cas)	
Sexe		
Femme	106 (61.3%)	
Homme	67(38.7%)	
NR	0	
Age (ans)		
Moyenne (écart type)	52.7 (16.6)	
Médiane	53	
Tranche d'âge (ans)		
16-49	61	
50-64	52	
65-74	35	
75-84	17	
>= 85	6	
Inconnu	2	
Délais de survenue		
<=24 h	37	
1-3 j	78	
4-7 j	15	
>8 j	29	
NR	14	
Gravité	91	
Rang de dose	99 D1, 62 D2, 1 D3, 11 inconnus	

ATCD pathologies	Nature de la pathologie préexistante	Nb	Détails	
Neurologiques/ psychiatriques : 47 cas, 16D2	vertiges / maladie de Ménière	5	4 D2, 1 R+	
	bégaiement	1		
	polyneuropathie	3		
	épilepsie/myoclonie	15	4 D2, 2 R+	
	aphasie	2	1 D2	
	algie vasculaire	1		
	confusion	1		
	sclérose en plaque	5	3 D2	
	manie	1		
	migraine	4	1 D2	
	cervicalgies	1	D2	
	névralgie	2	1D2	
	spasticité	1		
	névrite optique	1		
	paresthésies	2		
	maladie de Parkinson	1		
	Trouble bipolaire	1		
	Cardio-vasculaires : 16 cas, 4D2	hypertension artérielle	3	D2
		tachycardie	2	
		angor	1	
insuffisance cardiaque		6	2D2	
atteinte des valves		1		
syncope		2	1D2	
fibrillation atriale		1		
Respiratoires : 18 cas, 6D2	dyspnée	1	D2	
	bronchopneumopathie obstructive	5	1 D2	
	asthme	10	4 D2	
	covid long	2		
Inflammatoires / autoimmuns : 39 cas, 16D2	syndrome de Sjogren	2	1 D2, 1 R+	
	angioedème	2	1 D2	
	rectocolite hémorragique	2		
	colite ulcéreuse	1	D2, R+	
	spondylarthrite	5	3 D2	
	polyarthrite rhumatoïde	5	2 D2, 1 R+	
	psoriasis	3	2D2	

	purpura thrombopénique autoimmun	6	1 D2, 2 R+
	pseudopolyarthrite rhizomélique	1	D2
	maladie de Behçet	2	
	syndrome de Vexas	1	
	néphropathie à IgA	1	R+
	goutte	3	
	eczema	1	
	purpura rhumatoïde	1	1D2
	poliomyélite	1	1D2
	vascularite cutanée	1	1D2
	polyneuropathie démyélinisante chronique	1	1D2
Hématologie : 7 cas, 6D2	eosinophilie	1	1D2
	thrombocytopénie	1	1D2
	neutropénie	1	
	anémie	3	3 D2
	lymphome folliculaire	1	1D2
Musculo-squelettique-articulaire : 9 cas , 4D2	rhabdomyolyse	1	
	arthrose	4	1 D2
	encéphalomyélite myalgique	1	D2
	dystrophie musculaire	1	
	déchirure musculaire	1	
	rhumatisme	1	1D2
Autres : 37 cas, 11D2	diabète	12	3 D2, 1 R-
	urticaire	1	
	zona	3	
	lymphome T cutané	1	
	cancer	2	
	kystes de Tarlov	1	D2
	lichen scléroatrophique	1	D2
	insuffisance rénale	3	2D2
	affection thyroïdienne	2	
	insuffisance surrénalienne	3	2D2
	syndrome du colon irritable	1	
	syndrome d'Ehler Danlos	1	1D2

	furoncle / acné	1	
	surdité	1	1D2
	lésions cutanées bulleuses	1	
	syndrome des jambes sans repos	1	
	o�d�me maculaire	1	
	endométriose	1	
Evolution			
Résolu ou en cours de résolution		108	
Non résolu ou inconnu		64	
Décès		1	

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

On retrouve, comme décrit dans le rapport 14, 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 5 cas graves de poussée de spondylarthrite ankylosante, un cas de poussée de pseudopolyarthrite rhizomelique, un purpura rhumato ide et 5 cas de poussée de polyarthrite rhumato ide, dont un avec réintroduction positive à la deuxième dose de vaccin, auxquels s'ajoutent les 9 cas graves de troubles musculo-squelettiques et articulaires.

Le rôle du vaccin est indéterminé mais la réaction inflammatoire induite par la vaccination peut potentiellement être un déclencheur de récidive pour certaines pathologies et confirme l'attention nécessaire sur cette question de la récidive/poussée des pathologies préexistantes, notamment chez les patients avec pathologies autoimmunes et/ou inflammatoires.

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

4.3. Erythème polymorphe

Un premier point lors du rapport 14 a été réalisé sur la base de 2 cas d'érythème polymorphe.

Au 09 septembre 2021, nous avons enregistré 9 cas d'érythème polymorphe dont 2 sont confirmés par biopsie, 5 avec un diagnostic uniquement clinique et 2 cas peu document s et pour lesquels il existe un diagnostic différentiel.

Le détail des cas est résumé dans le tableau 9

Tableau 9 : erythème polymorphe, cas cumulés, rapport 15

	Erythème polymorphe
Nb de cas enregistrés dans la BNPV, n (%)	9, (0,09%) Age moyen 33,6 ans
Cas déclarés par les patients/usagers	7 (77,7%)
Cas déclarés par les PS	2 (22,3%)
D1/D2	7/1 et 1UK
Délai de survenue	6,4 jours [1-14]
Cas non graves, n (%)	6 (66,6%)
Sexe, n (%)	
Féminin	3 (50 %)
Masculin	3 (50%)
Evolution	66% favorable, 16,5% non rétabli, 16,5% inconnu
Cas graves, n (%)	3 (33,3%)
Critères de gravité	
Hospitalisation	1
Autre situation	3
Sexe, n(%)	
Féminin	2
Masculin	1
Délai de survenue	2j, 8j, 1UK
Evolution	100% favorable

Au total, au 09 septembre 2021, à partir des données enregistrées par le réseau français des CRPV, nous ne mettons pas en évidence de caractéristiques particulières concernant les cas d'erythème polymorphe déclarés en post vaccination. Les cas continueront d'être suivis.

4.4. Troubles menstruels

Au rapport 14, un point avait été réalisé sur l'ensemble des saignements cutanéomuqueux. A l'issue de ce point, il avait été décidé que seuls les troubles menstruels feraient l'objet d'un suivi plus spécifique.

Au 9/9/2021, on reporte 238 cas de troubles menstruels (tableau 10). Les événements rapportés sont à type de retard de règles significatifs (de plusieurs jours), amenant à des recherches de grossesse pour certaines, ou alors à type de saignements intermenstruels inhabituels et inattendus (en fréquence,

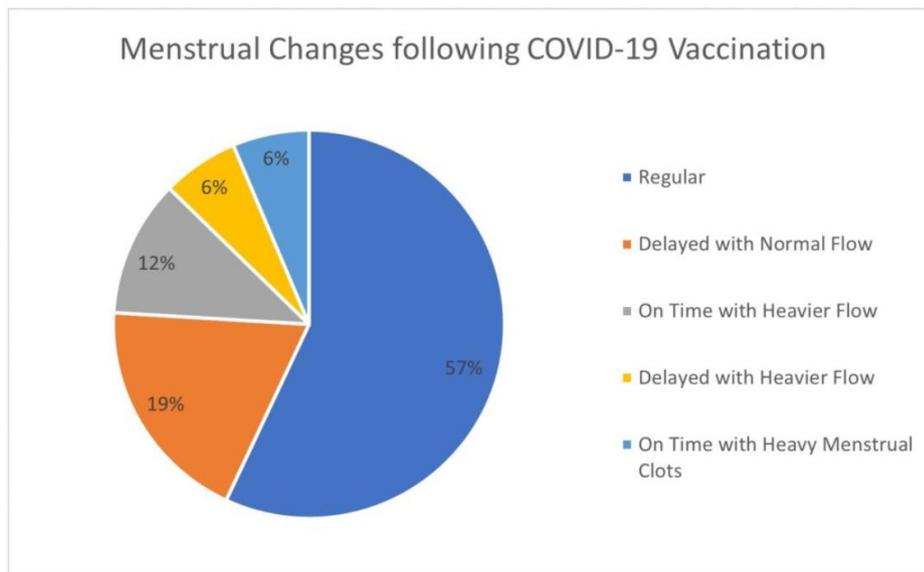
durée et volume), en particulier dans les 3 jours qui suivent la vaccination. Aucun caractère de gravité n'est retenu pour ces événements, qui lorsqu'ils ont été bilantés (quelques cas), ne retrouvent aucune pathologie sous-jacente. L'évolution est favorable pour la plupart des cas (inconnu pour les autres), en quelques jours pour l'arrêt des saignements, et une normalisation des cycles sur quelques semaines quand cela est précisé. On relève de façon intéressante, une vingtaine de cas avec réintroduction positive à la D2 (saignements inhabituels et inattendus à D1 et récidive à D2 de la vaccination), dont certains chez des femmes ménopausées depuis des années.

Tableau 10 : troubles menstruels cas en cumulé depuis le début du suivi.

Total		Hémorragies/Saignements N= 115	Aménorrhée N= 44	Troubles menstruels sans autre précision, N=79
	238			
Age				
<i>médiane [extrêmes]</i>		41,1 [20-83]	31 [18-53]	34.1 [15-56]
Gravité				
<i>Oui</i>	19 (7.8%)	13 (11.3%)	4 (8.5%)	2 (2.5%)
Evolution				
<i>favorable</i>		77 (67%)	13 (27.6%)	45 (57%)
Délai de survenue des premiers symptômes				
<i>≤ 24 heures</i>		18 (15.6%)	12 (27.3%)	11 (14%)
<i>1 à 2 jours</i>		37 (32.2%)	4 (9.1%)	16 (20.2%)
<i>3 à 7 jours</i>		21 (18.2%)	7 (15.9%)	13 (16.5%)
<i>8 à 15 jours</i>		9 (7.8%)	4 (9.1%)	10 (12.6%)
<i>> 15 jours</i>		16 (14%)	4 (9.1%)	15 (19%)
<i>Inconnu</i>		14 (12.2%)	13 (29.5%)	14 (17.7%)
Rang vaccinal				
<i>D1(%)</i>		69 (60%)	25 (56.8%)	38 (48.1%)
<i>D2(%)</i>		33 (28.7%)	16 (36.4%)	35 (44.3%)
<i>D1 et D2</i>		6 (5.2%)	3 (6.8%)	3 (3.8%)
<i>Inconnu</i>		7 (6.1%)	0	3 (3.8%)

Il est difficile d'établir le lien entre la survenue de ces saignements menstruels intempestifs chez des femmes habituellement réglées de façon régulière et prévisible, notamment celles sous contraception depuis plusieurs années, ou de ces retards de règles, avec la vaccination anti-COVID. Plusieurs facteurs, notamment le stress et la fatigue, peuvent intervenir. Néanmoins, l'inflammation est un facteur qui peut également intervenir dans la régulation des menstruations (Lolas-Thalami et al, 2015). Ainsi, une revue de la littérature de 2015 montre qu'une poussée inflammatoire peut impacter la période périmenstruelle en l'intensifiant de façon significative (Graziottin et Zanello, 2015).

Dans la littérature scientifique, on relève quelques rares publications, surtout à type de réponse aux auteurs ou lettre à l'éditeur, qui notent la survenue de ces événements post-vaccinaux (Merchant, 2021). Par contre, sur les réseaux sociaux et dans la presse, les articles sont très nombreux et concernent le vaccin ASTRA et les vaccins à ARNm Pfizer et Moderna. Un média a lancé une enquête en ligne, recueillant 79 réponses de femmes vaccinées par ASTRA sur Malte et concernées par cet événement, dont le résumé est présenté ci-dessous (Wham, 2021). Les caractéristiques sont en tout point semblable à celles que l'analyse des cas MODENA de ce rapport.



Plusieurs études scientifiques ont été mises en place, notamment celle de Clancy et al, chercheuse américaine qui, la première, a sensibilisé sur cette question (Clancy, 2021). L'étude préliminaire sur la base d'un questionnaire en ligne qu'elle avait mise en place après le constat personnel d'une modification de son cycle après la vaccination MODENA a recueilli plus de 13000 réponses.

Il est à noter qu'au cours de la maladie COVID, les troubles des menstruations sont également rapportés, sans savoir s'il s'agit d'un impact de la maladie infectieuse, du stress ou de modifications de comportements pendant la pandémie (Sharp et al, 2021). Des recherches à ce propos sont également en cours.

En l'absence de bilan complémentaire pour la plupart des cas déclarés, il est difficile de déterminer précisément un rôle du vaccin dans la survenue de ces saignements menstruels / génitaux. Néanmoins, ces cas méritent attention. Ces effets constituent un signal potentiel, en cours.

4.5. Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique

Au 09/09/2021, nous avons enregistré 2 cas de neuropathie optique ischémique antérieure pour plus de 9 millions de dose administrées :

- Un cas chez une femme dont l'âge est compris entre 60 et 65 ans avec dans ses antécédents une hyperlipidémie. Survenue des symptômes à J31 de la D1. Cas succinct et pour lequel l'évolution n'est pas connue.
- Un cas chez une femme dont l'âge est compris entre 80 et 85 ans avec dans ses antécédents des troubles de la coagulation. Les symptômes surviennent à J 30 après la deuxième de dose et l'évolution sera favorable en 3 semaines.

Les neuropathies optiques ischémiques antérieures sont des accidents vasculaires du nerf optique de l'œil par occlusion des artères ciliaires postérieures se présentant sous la forme initiale d'une baisse d'acuité visuelle unilatérale, pouvant se bilatéraliser, avec un œdème papillaire. Les principaux facteurs de risques de survenue de ce type de troubles sont l'âge supérieur 50 ans, le diabète, l'hypertension, hypercholestérolémie, le tabac, le syndrome d'apnée du sommeil, certains troubles de la coagulation. La principale cause est l'athérosclérose. L'incidence annuelle est estimée entre 2 à 10 /10000 après 50 ans.

Dans le SOC affections oculaires qui contient 213 cas dont 72 graves, nous avons par ailleurs 11 cas de baisse d'acuité visuelle, soit associés à d'autres pathologies thromboemboliques, soit associés à des phénomènes très transitoires de quelques minutes sans autre critères de gravité.

Il n'apparaît pas de signal au niveau de la survenue de neuropathie optique après l'étude des cas transmis depuis le début du suivi.

4.6 Syndrome de Parsonage Turner

Au 09/09/2021, nous avons reçu 2 cas de syndrome de Parsonage Turner :

- Un cas concerne un homme dont l'âge est compris entre 30 et 35 ans et pour lequel le diagnostic de SPT est posé 17 jours après la 2^{de} injection. Evolution en cours.
- Un cas concerne un homme dont l'âge est compris entre 60 et 65 ans et pour lequel les 1^{ers} symptômes surviennent dès le lendemain de la 1^{ere} injection. Le diagnostic est posé une quinzaine de jours après. Evolution en cours

Cette atteinte appelée également névralgie amyotrophiante est connue depuis la fin du XIX^{ème} siècle et aussi fréquente que le syndrome de Guillain barré. Elle est caractérisée par la succession chronologique d'une phase douloureuse puis d'un déficit moteur prédominant accompagné d'une atrophie. La topographie de l'atteinte nerveuse concerne plus volontiers les muscles proximaux du membre supérieur. L'évolution est le plus souvent favorable à distance. Les causes reconnues sont la survenue d'un évènement antérieur dans la semaine précédant les signes cliniques : infection virale, traumatisme, activité sportive, chirurgie, accouchement, vaccination, sérothérapie.

Dans la littérature, on retrouve des cas bien décrits de syndrome de Parsonage-Turner post COVID et post vaccination COVID (vaccins à ARNm) (Mahajan et al, 2021 ; Queler et al, 2021; Diaz-Segarra et al, 2021 ; Finsterer et Scorza, 2021 ; Mitry et al, 2021 ; Díaz et al, 2021 ; Coll et al, 2021) qui confortent la survenue possible de cet effet rare mais grave.

Devant la survenue de ces 2 cas et **d'un troisième cas hors période (en cours de gestion)**, une revue des cas d'impotence fonctionnelle a été réalisée depuis le début du suivi.

Tableau 11 : résumé des cas d'impotence fonctionnelle/bursite en cumulé

	Impotence fonctionnelle relevée dans les commentaires/ Bursite
Nb de cas enregistrés dans la BNPV, n (%)	50 (0.47%)
Age	47 [18-84]
Cas déclarés par les patients/usagers	26 (52%)
Cas déclarés par les PS	24 (48%)
D1/D2	29/18 (58%/42%)
Délai de survenue des premiers symptômes	
<24h	28 (56%)
1-2 j	13 (26%)
3-6 j	2 (4%)
>7j	4 (8%)
Cas non graves, n (%)	33 (66%)
Sexe, n (%)	
Féminin	24 (73%)
Masculin	9 (27%)
Age	49.5 [18-84]
Cas graves, n (%)	17 (34%)
Critères de gravité	
Hospitalisation	1 (5.9%)
Incapacité	5 (29.4%)
Autre situation	11 (64.7%)
Sexe, n(%)	
Féminin	11 (64.7%)
Masculin	6 (35.3%)
Age	45 ans [23-64]
Délai de survenue	6 <24h ; 5 1-2j ;

Les cas concernent majoritairement des femmes. Seulement 48% des cas sont signalés par des professionnels de santé donc les cas ne sont pas toujours bien documentés sur les examens complémentaires ou bilans effectués. Le délai de survenue des premiers symptômes est surtout dans les 2 jours suivant la vaccination ce qui renforce le lien avec la vaccination/geste vaccinal. Aucun cas de syndrome de Parsonage Turner n'a été identifié dans ces cas.

Au total, nous avons reçu 2 cas de syndrome de Parsonage Turner (+ un hors période en cours de gestion) depuis le début du suivi national. La chronologie de survenue est évocatrice. Les données de la littérature confortent la possibilité de survenue de cet effet en post vaccinal. Signal potentiel.

4.7. Les rhabdomyolyses

Depuis le rapport 14, nous avons reçu les 5 premiers cas de rhabdomyolyse. Tous ces cas revêtent un critère de gravité (4 hospitalisations et 1 décès). Ils sont tous confirmés médicalement.

Ils sont survenus chez 2 femmes et 3 hommes dont l'âge moyen est de 46.2 ans [75-32]. Pour 4 des patients, sont renseignés des antécédents médicaux dont un antécédent de rhabdomyolyse pour le patient décédé.

Les cas surviennent pour 2 d'entre eux en D1, 2 en D2 et 1 en D3. Le délai de survenue est inférieur à 3 jours post vaccination pour 4 cas et 10 jours pour le 5eme cas. Ils sont d'évolution favorable pour 4 d'entre eux.

1 seul cas sur les 5 ne met pas en évidence d'étiologie à la rhabdomyolyse, et pourrait donc être en lien avec la vaccination. L'évolution a été favorable. Pour les 4 autres cas, il existe des facteurs de risques ou des diagnostics différentiels évoqués ou identifiés.

Au total, il existe 5 cas de rhabdomyolyse dont 1 seul pourrait être en lien avec la vaccination. Ces cas continuent à faire l'objet d'une surveillance.

4.8. Purpura thrombopénique immunitaire (PTI)

Au 09/9/2021, nous avons reçu 5 cas de PTI graves, tous expertisés : deux cas de rechutes, deux cas de novo, un cas au diagnostic incertain, tous graves.

Les cas continueront à être suivis en France.

4.9 Affections hépatiques.

Depuis le début du suivi national de pharmacovigilance, un total de 13 cas graves d'atteintes hépatiques sous Moderna ont été saisis et validés dans la BNPV depuis le début de l'enquête jusqu'au 09/9/2021, survenant principalement à la première dose. Il s'agit de cas de cytolyse hépatique pour 8 cas, et de 5 cas d'hépatites aiguës virales, toxique ou d'étiologie indéterminée.

Au vu des éléments transmis (souvent peu précis), l'analyse détaillée des cas d'atteintes hépatiques ne permet pas de conclure sur le rôle du vaccin dans la survenue d'atteintes hépatiques.

Ces cas ont fait l'objet d'une analyse commune avec le vaccin Comirnaty au 01/7/2021. Aucun signal n'a été soulevé à la suite de cette analyse. Concernant les cas d'hépatites auto-immunes (rapportés dans la littérature et avec le vaccin comirnaty), ces observations s'intègrent dans la discussion plus générale du rôle éventuel de la vaccination contre la COVID comme élément pouvant démasquer des maladies auto-immunes chez les patients prédisposés.

Ces effets continueront à être suivis.

5/ Analyse et expertise des situations particulières

5.1. Erreurs médicamenteuses

Pour la période 15, il y a 8 situations d'erreur médicamenteuse.

	Nombre de cas sur la période N= 8	Dont avec EI graves associés N=1	Nombre de cas cumulés N=26	Dont avec EI graves associés N=5
Schéma d'administration inapproprié	<u>6</u>	<u>1</u>	<u>20</u>	<u>3</u>
Erreur de site d'administration	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>3</u>	<u>1</u>
Erreur d'indication	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>3</u>	<u>1</u>

- 6 erreurs de schémas d'administration dont 1 avec effet indésirable grave : survenue d'une myocardite chez un jeune de 18 ans lors de la D2, alors qu'il a un ATCD de COVID et qu'une seule dose est suffisante, d'évolution favorable.

- Les autres cas sont associés à des effets indésirables non graves de type réactogénicité.

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

Depuis le début du suivi et au 9/9/2021, 65 cas d'événements indésirables ont été rapportés pour des sujets de 12 à 18 ans, dont seulement 14 pour les 12-17 ans (pour 724120 doses dans cette tranche d'âge, soit 1,93 cas pour 100000 doses, soit 100 fois moins d'effets indésirables déclarés que pour les adultes). Les caractéristiques générales de tous les cas sont décrites dans le **Tableau 12**.

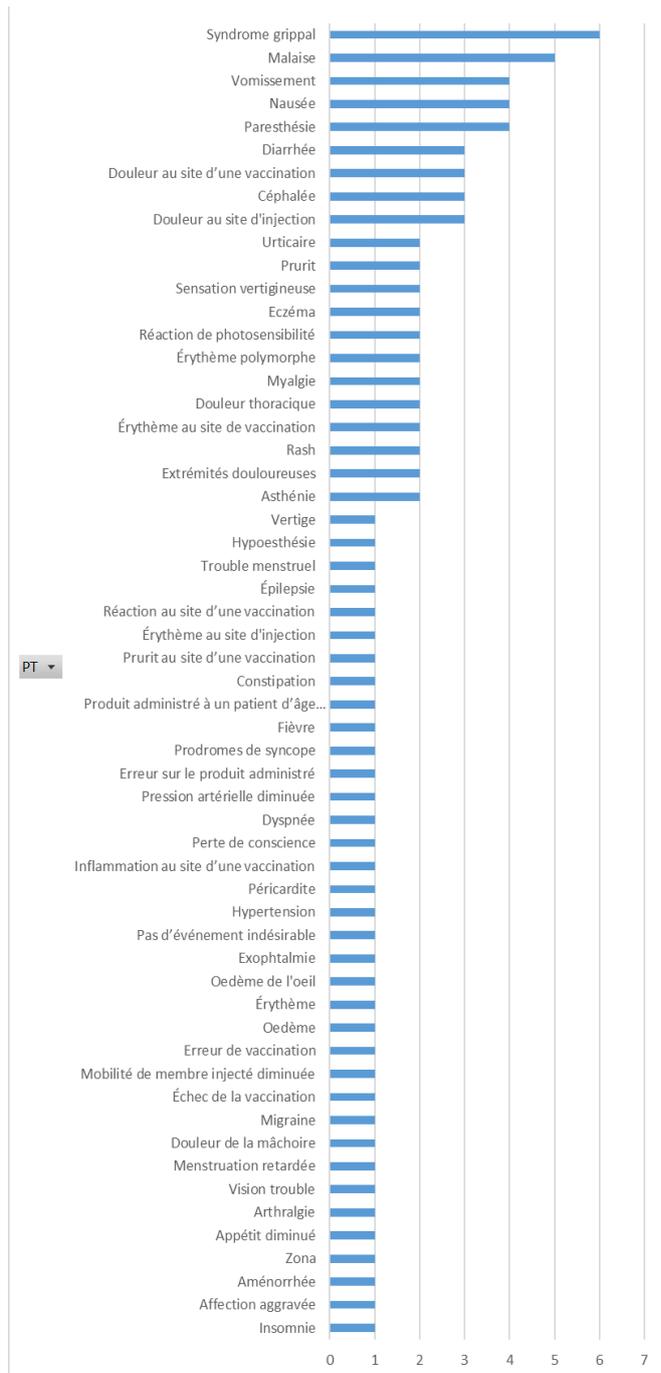
Tableau 12. Caractéristiques générales des cas rapportés avec évènements pour des sujets de 12-18 ans

	Cas 12-18 ans n = 65 (0,6%)
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV, n (%)	
Cas déclarés par les patients/usagers	20 (30,6%)
Cas déclarés par les professionnels de santé	45 (69,4%)
Age moyen (écart-type)	17,5 (1,6)
Age médian	18
Cas non graves, n (%)	47 (72,3%)
Sexe, n (%)	
Féminin	30 (63,9%)
Masculin	17 (36,1%)
Évolution, n (%)	
En cours de rétablissement ou résolu	30 (63,8%)
Inconnu	4 (8,5%)

Non rétabli/non résolu	13 (27.7%)
Cas graves, n (%)	18 (27,7%)
Critère de gravité, n (%)	
Hospitalisation	11 (61.2%)
Mise en jeu du pronostic vital	0
Médicalement significatif	7 (38.8%)
Sexe, n (%)	
Féminin	4 (22.2%)
Masculin	14 (77.8%)
Evolution, n (%)	
En cours de rétablissement ou résolu	16 (88.9%)
Non rétabli/non résolu	2 (11.1%)
Inconnu	0

Le délai de survenue après la réalisation de l'injection de Spikevax était inférieur à 72h pour 51 cas (78.5 %) ; les événements étaient survenus en médiane à J1 (moyenne à 2.6 jours ; délai de survenue maximal : J27). La plupart (56 cas) concerne des effets de réactogénicité, sans caractère de gravité. Un cas correspond à une erreur sans effet indésirable. Dix-huit cas surviennent à la D2 (dont 9 graves).

Figure 3 des EI (plusieurs EI par cas) chez les jeunes de 12-18 ans



Les types d'événements graves rapportés sont décrits dans le **Tableau 13**.

Tableau 13. Événements rapportés en France pour des sujets de 12-18 ans ayant reçu une injection par Spikevax.

Type d'événement	Effectifs		
	N = 17	Age	Délai
Myocardite	9	18 ans (n= 9)	Moy 6.12 j (1 – 27)
			Mediane 3.5 jours
Péricardite	1	18 ans	J5
Urticaire	1	18 ans	J6
Malaise	2	12 et 18 ans	<24h (n=2)
Syndrome grippal	1	18 ans	<24h
Réaction anaphylactique (grade ≥ 2)	2	12 et 16 ans	<3 h (n=2)
Névrite vestibulaire	1	18 ans	J16
Douleur thoracique	1	12 ans	J13

Type d'événement	Effectifs			
	N = 17	Age	Délai	Dose 2
Myocardite	9	18 ans (n= 9)	Moy 6.12 j (1 – 27)	n=7
			Mediane 3.5 jours	
Péricardite	1	18 ans	J5	
Urticaire	1	18 ans	J6	
Malaise	2	12 et 18 ans	<24h (n=2)	
Syndrome grippal	1	18 ans	<24h	n=1
Réaction anaphylactique (grade ≥ 2)	2	12 et 16 ans	<3 h (n=2)	
Névrite vestibulaire	1	18 ans	J16	
Douleur thoracique	1	12 ans	J13	n=1

Suite à une vidéo virale sur YouTube à propos d'un enfant d'une dizaine d'années qui aurait présenté une baisse de la vision après la vaccination anti COVID, un focus particulier a été réalisé sur les atteintes oculaires chez les jeunes vaccinés. Aucune n'est relevé pour les sujets de 12 à 17 ans avec le Moderna et un cas est déclaré pour un jeune de 18 ans, d'œdème de l'œil gauche, gonflement du globe oculaire, et vision floue apparus quelques heures après la vaccination, sans plus de précision.

Dans l'ensemble, à ce jour et sur des données encore limitées, les cas d'événements indésirables rapportés chez des sujets de 12 -18 ans ayant reçu une injection de vaccin Spikevax ne présentent pas de caractéristique particulière par comparaison à ceux rapportés pour des sujets plus âgés, mis à part une incidence de déclarations d'effets indésirables 100 fois moindre pour la tranche d'âge 12-17 ans.

6/ Conclusions

Sur la période du 02/07/2021 au 09/09/2021, 4925 nouveaux cas ont été déclarés (935 graves), correspondant :

- pour 3401 d'entre eux à des réactions de type réactogénicité, locales et systémiques, sans caractère de gravité pour la grande majorité. 1162 cas sont des réactions retardées (signal confirmé). Parmi ces réactions, il a été relevé 2 cas de syndrome de Parsonage Turner (+ un en cours de gestion). Ces cas associés à ceux retrouvés dans la littérature en post vaccination conduisent à retenir un signal potentiel.

Analyse des effets d'intérêt :

- Myocardites (79 cas) : les données confortent les données européennes récemment publiées (com EMA, lien 2 dans les références) et ont justifié 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 (173 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. Par contre, on relève que ces cas concernent en plus grand nombre les pathologies autoimmunes et/ou inflammatoires. Le rôle du vaccin est indéterminé mais la réaction inflammatoire induite par la vaccination (et pas uniquement la vaccination antiCOVID) peut potentiellement être un déclencheur de récurrence/ poussée dans ce contexte pathologique. 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 6 cas dont deux 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 avec le Moderna, 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.
- Troubles menstruels (238 cas dont 19 cas graves) : en l'absence de bilan complémentaire des cas déclarés, il est difficile de déterminer un rôle du vaccin dans leur survenue. Néanmoins, les troubles menstruels continuent à faire l'objet d'un suivi spécifique dans le cadre d'un signal potentiel.

Par ailleurs, l'analyse des autres cas reçus sur la période du rapport 15 ne permet l'identification de nouveaux signaux potentiels.

7/ Références

- Koh JS, Goh Y, Tan BYQ, Hui ACF, Hoe RHM, Makmur A, et al. Neuralgic amyotrophy following COVID-19 mRNA vaccination. QJM. 2021

- van Alfen N, van Eijk JJ, Ennik T, Flynn SO, Nobacht IE, Groothuis JT, Pillen S, van de Laar FA. Incidence of neuralgic amyotrophy (Parsonage Turner syndrome) in a primary care setting- -a prospective cohort study. PLoS One. 2015 May 27;10(5):e0128361. doi: 10.1371/journal.pone.0128361. PMID: 26016482; PMCID: PMC4445915
- van Alfen N, van Engelen BG. The clinical spectrum of neuralgic amyotrophy in 246 cases. Brain 2006; 129:438–50
- Siepmann T, Kitzler HH, Lueck C, Platzek I, Reichmann H, Barlinn K. Neuralgic amyotrophy following infection with SARS-CoV-2. Muscle Nerve. 2020 Oct;62(4):E68-E70. doi: 10.1002/mus.27035. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32710672
- Faissner S, Richter D, Ceylan U, Schneider-Gold C, Gold R. COVID-19 mRNA vaccine induced rhabdomyolysis and fasciitis [published online ahead of print, 2021 Aug 25]. J Neurol. 2021;1-2. doi:10.1007/s00415-021-10768-3
- Nassar M, Chung H, Dhayaparan Y, et al. COVID-19 vaccine induced rhabdomyolysis: Case report with literature review. Diabetes Metab Syndr. 2021;15(4):102170. doi:10.1016/j.dsx.2021.06.007)
- Lolás-Thalami et al, 2015. [Is Premenstrual Syndrome a Uterine Inflammatory Disease? Retrospective Evaluation of an Etiologic Approach \(scirp.org\)](#)
- Graziottin et Zanelo, 2015. [\[Menstruation, inflammation and comorbidities: implications for woman health\]. - Abstract - Europe PMC](#)
- Sharp et al, 2021. The COVID-19 pandemic and the menstrual cycle: research gaps and opportunities. <https://osf.io/fxygt>
- Merchant, 2021. [CoViD-19 post-vaccine menorrhagia, metrorrhagia or postmenopausal bleeding and potential risk of vaccine-induced thrombocytopenia in women | The BMJ](#)
- Wham, 2021. https://wham.com.mt/menstrual-changes-following-astrazeneca-vaccination/?utm_source=rss&utm_medium=rss&utm_campaign=menstrual-changes-following-astrazeneca-vaccination
- Clancy, 2021. <https://anthro.illinois.edu/news/2021-04-05/professor-clancy-and-phd-alumna-katie-lee-launch-research-menstruation-and-covid-19>
- Mahajan, S., Zhang, F., Mahajan, A., & Zimnowodzki, S. (2021). Parsonage Turner syndrome after COVID-19 vaccination. Muscle & Nerve, 64(1), E3.
- Queler, S. C., Towbin, A. J., Milani, C., Whang, J., & Sneag, D. B. (2021). Parsonage-Turner Syndrome Following COVID-19 Vaccination: MR Neurography. Radiology, 211374.
- Diaz-Segarra, N., Edmond, A., Gilbert, C., Mckay, O., Kloepping, C., & Yonclas, P. (2021). Painless idiopathic neuralgic amyotrophy after COVID-19 vaccination: A case report. Pm & R.
- Finsterer, J., & Scorza, F. A. (2021). SARS-CoV-2 or SARS-CoV-2 vaccination associated Parsonage-Turner syndrome. Comment on:“Neuralgic amyotrophy and Covid 19 infection: 2 cases of spinal accessory nerve palsy” by Coll et al. Joint Bone Spine 2021; 88: 105196. Joint Bone Spine.
- Mitry, M. A., Collins, L. K., Kazam, J. J., Kaicker, S., & Kovanlikaya, A. (2021). Parsonage-turner syndrome associated with SARS-CoV2 (COVID-19) infection. Clinical imaging, 72, 8-10.
- Díaz, C., Contreras, J. J., Muñoz, M., Osorio, M., Quiroz, M., & Pizarro, R. (2021). Parsonage-Turner syndrome association with SARS-CoV-2 infection. JSES Reviews, Reports & Techniques, 1(3), 252-256.
- Coll, C., Tessier, M., Vandendries, C., & Seror, P. (2021). Neuralgic amyotrophy and COVID-19 infection: 2 cases of spinal accessory nerve palsy. Joint Bone Spine, 88(5), 10519

Annexes

I. ANNEXE 1. Description des cas graves

Cas graves par type	Nombre cumulé au 09/09/2021
Accident ischémique transitoire	8
Accident ischémique cérébral	80
Accident hémorragique cérébral	1
Accident d'exposition au sang	1
Acouphènes	12
Amaurose	1
Anémie hémolytique	1
Angioedème	1
Angor	3
Anosmie	2
Anurie	1
Arrêt cardiorespiratoire	2
Arthralgies	4
Arythmie	29
Asthme	6
Ataxie	1
Attaque de panique	1
Bronchospasme	1
Bloc de branche	2
Carotidynie	1
Céphalées persistantes	3
Cholelécystite	3
Choriorétinite	1
Chute	5
Colique néphrétique	1
Colite ischémique	4
Colite	3
Contraction grossesse	1
Crise tonico-clonique généralisée / convulsions	20
Atteintes hépatiques	13
Décollement rétine / vitré	7
Décompensation cardiaque	1
Déficit moteur	1
Détresse respiratoire	1
Déséquilibre INR	1
Diarrhées sanglantes	1
Diverticulite	1
Dorsalgie	2
Douleur thoracique	18
Douleur neuropathique	1

Douleurs aux membres /myalgie	3
Dyskinésie	1
Dyspepsie	1
Dyspnée	6
Echec de vaccination	20
Embolie pulmonaire	75
Encéphalopathie	2
Engelure	2
Epanchement artriculaire	1
Epanchement pleural	1
Epilepsie	9
Erreur médicamenteuse	2
Eruption cutanée atypique/ toxidermie	13
Erythème polymorphe	3
Etat confusionnel	4
Extrasystoles ventriculaires	3
Fausse couche / avortement spontané	9
Fibrillation auriculaire	28
Glomérulonéphrite	2
Hémorragie cérébrale	3
Hémi-parésie	2
Hémiplégie	4
Hémophilie acquise	1
Hémopneumothorax	1
Hémorragies	27
Choc anaphylactique	11
Hypertension artérielle	76
Hypoglycémie	1
Hypotension	3
Dysfonction thyroïdienne	2
Ictus amnésique	10
Ileite	1
Infarctus du myocarde	28
Insuffisance cardiaque	3
Insuffisance rénale	1
Insuffisance respiratoire	1
Iridocyclite	1
Ischémie intestinale	4
Jéjunite	1
Kératite	1
Kyste	1
Kyste thyroïdien	1
Livedo reticulaire	1
Lupus Like	1
Lymphadénopathie	1

Lymphome T	1
Maladie de Horton	2
Maladie à COVID 19	2
Malaise brutal	11
MAT	1
Malformation foetale	1
Menace d'accouchement prématuré	1
Méningite aseptique	1
Méningite virale	3
Migraine	3
Mononucléose infectieuse	1
Myasthénie	1
Myélite	1
Myélite cervicale	1
Myocardite	79
Myosite autoimmune	2
Mort in utero	4
Mort subite/ décès inexpliqué	50
Névrалgie	12
Névrite optique	4
Neuropathie	1
Neuropathie optique ischémique	1
Neutropénie / agranulocytose	2
Œdèmes	6
Pancréatite	12
Paralysie d'un membre	1
Paralysie faciale	59
Paralysie nerf oculomoteur	3
Paresthésie	17
Péricardite	56
Perte d'acuité visuelle	2
Perte de conscience	50
Pneumopathie	11
Pneumothorax	1
Polyarthrite	6
Psoriasis	1
Purpura vasculaire	3
Purpura rhumatismal	1
Purpura thrombopénique immunologique	3
Rhabdomyolyse	3
Réaction anaphylactique	9
Réactogénicité	604
Impotence fonctionnelle persistante	17
Récidive de la maladie	91
Rhinite allergique	1

Salpingite	1
Sciatique	1
Sigmoïdite/ ileite	5
Syndrome inflammatoire systémique	1
Stomatodynie	1
Surdité / hypoacousie	8
Syndrome d'activation macrophagique	1
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	1
Syndrome de EVANS	1
Syndrome de CB Horner	1
Syndrome de Guillain Barré	6
Syndrome de Parsonage turner	1
Syndrome de Tako Tsubo	1
Syndrome pied/main/bouche	1
Tendinite	1
Thrombophlébite superficielle	17
Thrombopénie	3
Thrombose artérielle	2
Thrombose veineuse cérébrale	4
Thrombose veineuse profonde	64
Thrombose veineuse m�sentr�ique	2
Thrombose de l'artère m�sentr�ique	4
Thrombose de l'artère centrale de la rétine	2
Thrombose veineuse rétinienne	11
Thyroïdite	1
Torsion de l'ovaire	1
Troubles de mémoire	1
troubles de la marche	1
Troubles menstruels	4
Troubles visuels	4
Vertige / nevrite vestibulaire	22
Uveite	6
vascularite nécrosante systémique	1
Vascularite leucocytoclasique	3
Vascularite � IgA	1
Zona/ herpès	39
Total général	1984

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				
Microangiopathie		10054044 10067466 10062198 10043645	OU OU OU		
Myocardite			10029548		
Cutanée					
Erythème polymorphe		10015218			
Lésions type engelures		10022119 10081993	OU		
Vasculite	20000174				
Gastro-intestinale					
Affections hépatiques aiguës	20000006				
Hématologie/Circulation					
AVC	20000061				
Embolie Pulmonaire		10037377			
Maladie hémorragique	20000038				
Ischémie des membres			10034640 OU 10034572		

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
Thrombocytopénie			10043555		
Thrombose veineuse profonde	20000084				
Immunologie					
Arthrite	20000216				
Réaction anaphylactique	20000021				
Choc anaphylactique	20000071				
Syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant		10023320; 10084767			
Diabète tout confondu	20000041				
Neurologie					
Anosmie ou agueusie		10002653; 10001480			
Convulsions généralisées	20000212				
Narcolepsie		10028714			
Encéphalomyélite disséminée aiguë		10012302			
Méningoencéphalite		10014581			
Méningite aseptique		10027201			
Myélite transverse		10028527			
Paralysie faciale		10016062			
Syndrome de Guillain-Barré	20000131				
Rein					
Insuffisance rénale aiguë	20000003				
Respiratoire					
Syndrome de détresse respiratoire aiguë		10001052			
Autres effets d'intérêt					
Mortalité toute cause*				10053 172	DECES dans champs évolution OU gravité
Mort subite		10042434			
COVID-19	20000237				

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