

Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 Janssen

Focus n°1 situations spécifiques jusqu'au 21/10/2021

CRPV de Lyon & CRPV de Grenoble

Déclarations d'intérêt

L'ANSM, après avoir vérifié que les experts nommés rapporteurs de l'enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID-19 n'avaient pas de liens à déclarer avec les laboratoires exploitant l'un des vaccins contre la COVID-19 en France et que leurs DPI étaient à jour, précise qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard de ce rapport.

1. Contexte

Une enquête 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. Ce suivi a pour objectif d'identifier des effets indésirables inattendus (en termes 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 Lyon et le CRPV de Grenoble assurent le suivi et la synthèse des effets indésirables rapportés avec le vaccin COVID-19 Janssen.

Les résultats de leur évaluation et de leur enquête 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.

Les rapports complets nationaux, initialement hebdomadaires ([Lien site ANSM](#)), ont progressivement évolué, compte tenu des données rassurantes accumulées au niveau français et international. L'ANSM et le réseau des CRPV adaptent la périodicité de publication des rapports complets pour permettre un temps d'analyse plus important pour investiguer les événements et signaux potentiels déjà identifiés, ainsi que les nouvelles cibles/publics concernés par les recommandations françaises de la stratégie vaccinale contre la Covid-19.

Les rapports complets de pharmacovigilance sont désormais publiés trimestriellement. Le dernier rapport national concernant ce vaccin portait sur la période du 27/08 au 23/09/2021 ([Lien rapport PV N°5](#)).

Ainsi, ce rapport "Focus" mensuel présente uniquement la surveillance réalisée sur des populations ou situations particulières et certaines analyses ponctuelles sur des événements indésirables spécifiques.

Dans ce focus, sont présentés les échecs vaccinaux.

La méthode de travail pour ce focus est identique à celle déjà décrite dans les rapports nationaux de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 Janssen ([Lien rapport PV N°5](#)).

2. Résultats

Échecs vaccinaux (n = 77, dont 21 sur la période du 24/09 au 21/10/21)

Nous avons considéré la définition d'un échec de vaccination selon le « Guide d'investigation des échecs vaccinaux liés à la vaccination contre la Covid-19 » version 26/05/2021 : *un échec de vaccination contre la Covid-19 est une infection symptomatique au SARSCoV-2 confirmée biologiquement par amplification moléculaire (RT-PCR ou RT-LAMP) ou par test antigénique survenant au moins 21 jours suivant l'injection de dose unique du vaccin Janssen*¹.

En cumulé, au 21/10/21, 84 cas d'échec de la vaccination anti-COVID-19 avec le vaccin Janssen® ont été enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance. Au total, 7 cas ont été exclus : dans 3 cas, le délai entre la vaccination et le test positif était inférieur à 21 jours ; dans 2 cas, il s'agissait de COVID-19 long aggravé par la vaccination ; et dans 2 cas, la date de vaccination par le vaccin Janssen était antérieure à son autorisation de mise sur le marché en Europe (le 11/03/2021) et il n'y avait pas la notion de voyage aux Etats-Unis, où la vaccination a débuté fin février 2021.

Au total, 77 cas ont été analysés, dont 73 graves (95%) et 4 non graves (5%). Cette surreprésentation des cas graves est à mettre en regard du message du DGS-urgent du 3/08/21 qui rappelait aux professionnels de santé l'importance de déclarer aux CRPV les cas graves d'échec de la vaccination anti-COVID-19². L'âge médian des patients était de 65 ans (min 36 ; max 90 ; IQ 58-75). Le sex ratio F/H est de 0,6 (29 femmes et 48 hommes). Le taux de notification des échecs de vaccination est 7,37/100 000 doses administrées.

Le délai médian entre la vaccination par Janssen® et l'échec vaccinal était 55 jours (min 21 ; max 145 ; IQ 37-83). Dans 9 cas, ce délai n'a pas pu être calculé précisément mais les informations disponibles permettent d'établir qu'il était supérieur à 21 jours.

Parmi les 73 cas graves (âge médian 65 ans), 13 patients, d'âge compris entre 57 et 87 ans, sont décédés des suites de la COVID-19 (18%) ; 34 ont été pris en charge en réanimation/soins intensifs (47%) ; 25 ont été hospitalisés (34%) ; et 1 patient a présenté une gravité autre (1%). Concernant la présentation de la COVID-19, 3 patients ont présenté une forme mineure à modérée^{3,4}, traitée dans 1 cas par injection d'anticorps monoclonaux (casirivimab/imdevimab) ; les 70 autres présentaient une pneumopathie +/- surinfection bactérienne. Six patients étaient immunodéprimés. Les antécédents et comorbidités étaient renseignés dans 66 cas, 12 patients ne présentaient pas de pathologie à risque de forme grave de COVID-19, et 54 en présentaient au moins une (HTA, diabète, obésité, pathologie pulmonaire...).

Les 4 cas d'échec vaccinal sans critère de gravité concernaient 2 femmes et 2 hommes, d'âge médian 60 ans. A part dans 1 cas où le tableau clinique n'était pas précisé, les patients étaient symptomatiques

¹ « Guide d'investigation des échecs vaccinaux liés à la vaccination contre la Covid-19, Ministère des solidarités et de la santé, version du 26/05/2021- CCS/SpF/ANSM)

² [dgs-urgent_75_-_investigation_des_ev.pdf\(solidarites-sante.gouv.fr\)](#)

³ <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>

⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8188459/>

: pneumopathie pour l'un, et forme mineure pour les 2 autres. Un patient n'avait aucun antécédent ou comorbidité, tandis que ces informations n'étaient pas renseignées pour les 3 autres.

Parmi l'ensemble des 77 cas d'échec vaccinal, le variant est connu dans 29 cas. Il correspond au variant Delta dans 28 cas, et au variant Alpha dans 1 cas (il s'agit d'un cas survenu fin mai 2021 et signalé en septembre 2021).

L'efficacité de la dose unique du vaccin Janssen a été évaluée à 66,9% sur les formes modérées à graves de COVID-19, 2 semaines après une dose unique de vaccin, dans l'essai clinique de phase 3 ENSEMBLE⁵. Le Centers for Diseases Control (CDC) américain a publié des données intermédiaires d'effectivité en vie réelle sur les 3 vaccins disponibles aux Etats-Unis (Comirnaty, Spikevax et vaccin Janssen) sur la période de juin à août 2021, au cours de laquelle le variant Delta est devenu majoritaire⁶. D'après ces données intermédiaires, l'effectivité du vaccin Janssen sur les hospitalisations pour COVID-19 était de 60% (IC95% 31-77), et celle sur les passages aux urgences pour COVID-19 de 65% (IC95% 56-72). Il n'y avait pas d'information sur la prise en charge en réanimation/soins intensifs. Une autre étude américaine s'est intéressée à l'effectivité des 3 vaccins, mais sur la période de janvier à juin 2021⁷. Elle retrouvait des données similaires à celles des essais cliniques (effectivité à 68% (IC95% 50-79) sur l'hospitalisation pour COVID-19 et 73% (IC95% 59-82) pour le passage aux urgences). On peut suspecter l'impact du variant Delta sur la baisse d'effectivité du vaccin Janssen. Les données françaises ne sont pas encore disponibles.

Pour rappel, les données in vitro sont contradictoires sur l'efficacité des anticorps induits par le vaccin Janssen sur les différents variants, avec notamment une étude préliminaire indépendante qui avait mis en évidence que le taux d'anticorps induits par le vaccin Janssen diminuait fortement contre les variants étudiés, dont le Delta⁸. Ces données ont été confirmées par d'autres études préliminaires, in vitro^{9, 10, 11}.

Le 22/10/2021, le CDC s'est prononcé sur les modalités d'une 2^{ème} dose pour les personnes ayant été vaccinées par le vaccin Janssen¹² : une dose de rappel est recommandée pour les personnes âgées de 18 ans et plus et qui ont été vaccinées il y a deux mois ou plus avec le vaccin Janssen. Le patient choisit la spécialité de vaccin qu'il souhaite pour sa dose de rappel¹³.

En parallèle, le laboratoire Johnson & Johnson a publié des communiqués de presse au sujet des performances d'une 2^{ème} dose de vaccin Janssen 56 jours après la 1^{ère} dose (d'après l'étude de phase

⁵ Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. N Engl J Med 2021; 384:2187-2201

⁶ <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7037e2.htm>

⁷ [Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings \(grenet.fr\)](#)

⁸ [18472287 \(biorxiv.org\)](#)

⁹ [Four SARS-CoV-2 vaccines induce quantitatively different antibody responses against SARS-CoV-2 variants | medRxiv](#)

¹⁰ [Dichotomy between the humoral and cellular responses elicited by mRNA and adenoviral vector vaccines against SARS-CoV-2 - PubMed \(grenet.fr\)](#)

¹¹ [Comparative immunogenicity and effectiveness of mRNA-1273, BNT162b2 and Ad26.COV2.S COVID-19 vaccines | medRxiv](#)

¹² [Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Booster Shot | CDC](#)

¹³ [CDC Expands Eligibility for COVID-19 Booster Shots | CDC Online Newsroom | CDC](#)

3 ENSEMBLE 2, non publiée¹⁴), et des résultats de deux nouvelles études de phase 1/2a chez des individus préalablement vaccinés par Janssen qui montrent qu'une dose de rappel du vaccin Janssen a généré une augmentation rapide des anticorps anti-Spike¹⁵.

En France, la HAS, le conseil d'orientation de la stratégie vaccinale et la DGS se sont positionnés sur la nécessité d'une 2^{ème} dose de vaccin à ARNm dans un délai de 4 semaines après la 1^{ère} injection par Janssen, pour tous les patients. L'essai clinique multicentrique SWITCH est en cours, pour comparer les taux d'anticorps anti-Sars-Cov-2 après injection d'une dose de rappel (par le même vaccin ou un vaccin à ARNm), chez les soignants, suite à une 1^{ère} dose de vaccin Janssen¹⁶. Les données sont attendues pour fin 2022.

Les données américaines montrent une baisse d'effectivité du vaccin Janssen en vie réelle, vraisemblablement liée au variant Delta, ce qui conforte le signal français d'échec de vaccination avec ce vaccin Janssen, évoqué dans le [rapport n°4](#). Les données françaises sont toujours attendues sur ce sujet.

¹⁴ [Johnson & Johnson Announces Real-World Evidence and Phase 3 Data Confirming Strong and Long-Lasting Protection of Single-Shot COVID-19 Vaccine in the U.S. | Johnson & Johnson \(jnj.com\)](#)

¹⁵ <https://www.jnj.com/johnson-johnson-announces-data-to-support-boosting-its-single-shot-covid-19-vaccine>

¹⁶ [Frontiers | Heterologous Ad26.COVS.S Prime and mRNA-Based Boost COVID-19 Vaccination Regimens: The SWITCH Trial Protocol | Immunology \(frontiersin.org\)](#)