

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

Rapport d'expertise mensuel situations spécifiques n°2

Période du 1 octobre au 4 novembre 2021

CRPV de Lille, CRPV de Besançon



&



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.

Table des matières

Contexte	3
Période	4
Résultats	4
1/Evolution du taux de notification et du nombre de personnes vaccinées	4
2/ Focus jeunes de 12 à 18 ans	5
2/ Focus doses de rappel / D3	9

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 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.

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 2 juillet au 26 août 2021 ([COVID-19 - Vaccins - Moderna - Suivi des effets indésirables - Rapport n° 15 - Période du 02/07/2021 au 09/09/2021 \(sante.fr\)](#)).

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.

Ce focus mensuel porte, à ce stade, sur les événements indésirables suivants pour MODERNA:

- les sujets jeunes 12-18 ans, avec l'élargissement de la campagne vaccinale à partir de 12 ans depuis le 15 juin 2021
- les sujets ayant bénéficié d'un rappel vaccinal, c'est-à-dire d'une dose de vaccin, au moins 6 mois minimum après la complétude du schéma vaccinal initial, avec la définition des populations éligibles définies fin août 2021 ([Lien HAS](#)) et étendu, depuis le 6 octobre 2021 à une liste de professionnels de santé concernée ainsi qu'aux personnes de l'entourage des immunodéprimés, uniquement chez les adultes âgés de plus de 18 ans ([Lien HAS](#))

La méthode de travail pour ce focus est identique à celle déjà décrite dans les rapports nationaux de pharmacovigilance du vaccin Pfizer ([COVID-19 - Vaccins - Moderna - Suivi des effets indésirables - Rapport n° 15 - Période du 02/07/2021 au 09/09/2021 \(sante.fr\)](#)).

Période

Ce focus 2 comprend l'analyse des données de pharmacovigilance jusqu'au 4 novembre 2021.

Résultats

1/Evolution du taux de notification et du nombre de personnes vaccinées

Tableau 1 : évolution du nombre de notification avec Spikevax au 4 novembre 2021

	Cumulatif	01/10/2021 au 04/11/2021
Nombre de cas dans la BNPV	14806	2586
<i>cas déclarés par les PS</i>	8294 (56%)	1528 (59,1%)
<i>cas déclarés par les patients/usagers</i>	6512 (44%)	1058 (40,9%)
Nombre de cas non graves (n,%)	12103 (81,7%)	2188 (84,6%)
<i>Répartition Patients pour les cas non graves (n, %)</i>		
Masculin	2815 (23,3%)	567 (25,9%)
Féminin	9280 (76,6%)	1621 (74,1%)
Non renseigné	8 (0,1%)	0 (0%)
12-15	50 (0,4%)	35 (1,6%)
16-49	5884 (48,6%)	1258 (57,5%)
50-64	2782 (23%)	487 (22,3%)
65-74	1840 (15,2%)	254 (11,6%)
75 – 84	1149 (9,5%)	109 (5%)
≥ 85	298 (2,1%)	26 (1,2%)
Non renseigné	100 (0,8%)	19 (0,9%)
Nombre de cas graves (n, %)	2703 (18,3%)	398 (15,4%)
Hospitalisation	883 (32,7%)	148 (37,2%)
Mise en jeu du pronostic vital	116 (4,3%)	7 (1,8%)
Invalidité ou incapacité	74 (2,7%)	14 (3,5%)
Décès	99 (3,7%)	15 (3,8%)
Médicalement significatif	1531 (56,6%)	214 (53,8%)
<i>Répartition Patients pour les cas graves (n, %)</i>		
Masculin	1078 (39,9%)	157 (39,4%)
Féminin	1624 (60,1%)	241 (60,6%)
Non renseigné	1 (0%)	0 (0%)
12-15	16 (0,6%)	10 (2,5%)
16-49	1246 (46,1%)	192 (48,2%)
50-64	600 (22,2%)	86 (21,6%)

65-74	382 (14,1%)	44 (11%)
75 – 84	301 (11,1%)	40 (10,1%)
≥ 85	140 (5,2%)	25 (6,3%)
NR	18 (0,7%)	1 (0,3%)

Tableau 2 : nombre de personnes vaccinées par Spikevax au 04/11/2021

	1ère Injection	2è Injection	3è Injection	Total général
	5655067	5220261	299277	11174605
<i>Femme</i>	2868847	2643778	165242	5677867
<i>Homme</i>	2769127	2562772	133833	5465732
<i>NR</i>	17093	13711	202	31006

2/ Focus jeunes de 12 à 18 ans

Tableau 3 : présentation synthétique de la répartition des cas jeunes

Cas 12-18 ans	
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV, n (%)	191(1,3%)
Cas déclarés par les patients/usagers	47(24,6%)
Cas déclarés par les professionnels de santé	144(75,4%)
Délai de survenue (min-max)	3,2 (0 - 90)
Age moyen (écart-type)	16,3(2,1%)
Age médian	18
Cas non graves, n (%)	148(77,5%)
Sexe, n (%)	
Féminin	88(59,5%)
Masculin	60(40,5%)
Évolution, n (%)	
En cours de rétablissement ou résolu	91(61,5%)
Inconnu	12(8,1%)
Non rétabli/non résolu	45(30,4%)
Cas graves, n (%)	43(22,5%)
Critère de gravité, n (%)	
Hospitalisation	22(51,2%)
Mise en jeu du pronostic vital	1(2,3%)
Médicalement significatif	20(46,5%)
Sexe, n (%)	
Féminin	12(27,9%)
Masculin	31(72,1%)

Evolution, n (%)	
En cours de rétablissement ou résolu	34(79,1%)
Non résolu	9(20,9%)

Le délai de survenue après la réalisation de l'injection de Spikevax était inférieur à 72h pour 145/191 cas (75.9 %) ; les événements étaient survenus en médiane à J1 (moyenne à 3 jours ; délai de survenue maximal : J90). Plus de la moitié (111 cas ; 58%) concerne des effets de réactogénicité ou de malaise au moment de l'injection, sans caractère de gravité. Deux cas correspondent à une erreur (âge) sans effet indésirable. Quarante-trois cas sont graves, quarante-cinq cas sont non graves mais hors réactogénicité. Soixante-six cas (34.5%) surviennent à la D2 (dont 22 graves).

Les types d'événements graves rapportés sont décrits dans le **Tableau 4**.

Tableau 4 : Événements graves rapportés en France pour des sujets de 12-18 ans ayant reçu une injection par Spikevax.

Type d'événement grave	Effectifs			
	N = 43	Age	Délai	Dose 2
Myocardite	13	18 ans (n= 12) 15 ans	Moy 5,8 j (0 – 28) Médiane 2 jours	n=10
Péricardite	2	18 ans et 18 ans	J5 ; J90	n=1
Myopéricardite	1	18 ans	J8	n=1
Urticaire	1	18 ans	J6	
Malaise	2	18 et 18 ans	<24h (n=2)	
Réactogénicité	5	13,14,16, 17 et 18 ans	<24h (n=3) J1 , J4	n=3
Lymphadénopathie mésentérique	1	18 ans	J2	?
Réaction anaphylactique (grade ≥ 2)	3	12, 13 et 16 ans	<3 h (n=3)	
Névrite vestibulaire	1	18 ans	J16	
Douleur thoracique	3	12 et 15 ans	J4 et J13	n=2
Récidive de maladie (anémie hémolytique, asthme)	2	13 et 18 ans	<24 h et J2	n=1
Hépatite	1	13 ans	J20	HHV6 +
Dyspnée	2	16 et 17 ans	J1 et J6	n=0
Pleuropneumopathie	1	18 ans	J3	
Erythème polymorphe	1	15 ans	J4	
Varicocèle	1	13 ans	J2	n=1
PIMS	2	12 et 13ans	J28 et <24h	n=2
Réaction inflammatoire systémique	1	15 ans	<24h	

Pour les événements non graves hors réactogénicité, on relève (tableau 5) :

Tableau 5. Événements non graves hors réactogénicité rapportés en France pour des sujets de 12-18 ans ayant reçu une injection par Spikevax.

Nature de l'évènement non grave	N=45	D2 (n=13)	Age < 18 ans n=26
Aggravation de maladie (asthme, épilepsie)	2	1	14 ans
Erreur de vaccination (schéma ou âge)	2		12 et 13 ans
Malaise immédiat	3	2	
Perte de conscience / malaise (>24h)	2		15 et 17 ans
Péricardite	1		
Zona	2	1	14, 17 ans
Paralysie faciale	2		14 et 15 ans
Paresthésies	3	1	17 ans
Tb menstruels	16	3	n=9
Anosmie/Agueusie/Dysosmie	3	1	13, 14 et 15 ans
Convulsions fébriles	1	1	
Echec de la vaccination	1	1	
Douleur thoracique	1	1	
Troubles oculaires	1	1	12 ans
Eczéma	1		
Erythème polymorphe	1		
Rétention aigue d'urine	1		13 ans
Photosensibilité	1		17 ans
Dyspnée	1		13 ans

Sur la période du 1 octobre au 4 novembre, 85 cas (dont 18 graves et 60 cas chez les 12-17 ans) ont été rapportés en plus. On relève de façon notable 7 cas (dont 4 déjà évoqués dans le focus 1) :

- Un cas de syndrome inflammatoire multisystémique pédiatrique (PIMS) chez une personne de 12 ans, aux antécédents de thyroïdite de Hashimoto (résolu), à J28 de la D2 de Spikevax, d'évolution favorable sous immunoglobulines et corticoïdes
- Un cas de réaction inflammatoire systémique avec arthralgies et éruption cutanée (sujet de 15 ans, pas d'antécédents), apparu à J1 d'une D1 Spikevax, similaire cliniquement et biologiquement à une maladie de Still, avec absence d'identification microbiologique : évolution favorable après traitement par corticoïdes introduit à J23.
- Un cas d'érythème polymorphe, peu documenté mais au diagnostic avéré chez un jeune homme de 15 ans, sans antécédents.
- Un cas de lymphadénite mésentérique, apparue à J2 de Spikevax (rang de dose inconnu), à l'origine d'une constipation persistante à 10 jours, chez une personne de 18 ans, aux antécédents d'hyperandrogénisme.
- Un deuxième cas de syndrome inflammatoire multisystémique pédiatrique (PIMS) chez une personne de 13 ans, le jour de la vaccination en D2, d'évolution rapidement favorable sous antibiotiques et corticoïdes
- Un cas de réatogénicité « classique » dans les premiers jours de la D2, persistante à 20 jours avec survenue de vertige, céphalées et perte d'équilibre, sans explication, chez une personne de 13 ans. En cours d'évolution.

- Un cas de thrombose de varicocèle à J2 de la vaccination D1 chez un enfant de 13 ans aux antécédents d'infection par le COVID en juillet. Evolution en cours.

Description des 3 cas de réaction inflammatoire multisystémique chez l'enfant

Le PIMS (Syndrome Inflammatoire Multisystémique Pédiatrique) est un syndrome rare associée aussi à l'infection à SARS CoV-2 chez les enfants âgés de 0 à 19 ans ayant de la fièvre > 3 jours ET deux des signes suivants :

- Éruption cutanée ou conjonctivite bilatérale non purulente ou signes d'inflammation mucocutanée (bouche, mains ou pieds) ;
- Hypotension ou état de choc ;
- signes de dysfonctionnement myocardique, de péricardite, de valvulite ou d'anomalies coronariennes (y compris des anomalies à l'échocardiographie ou des taux élevés de troponine/NT-proBNP) ;
- Éléments révélateurs d'une coagulopathie (par TP, TCA, D-dimères élevés)
- Problèmes gastro-intestinaux aigus (diarrhées, vomissements ou douleurs abdominales) ;
- ET des marqueurs d'inflammation élevés tels que l'ESR, la protéine C-réactive ou la procalcitonine
- ET aucune autre cause microbienne évidente d'inflammation, y compris la septicémie bactérienne, les syndromes de choc staphylococcique ou streptococcique

A ce jour, 3 cas ont été enregistrés en France chez les adolescents Leurs caractéristiques sont synthétisées ci-dessous

	Cas 1 (F, 12 ans)	Cas 2 (M, 13 ans)	Cas 3 (M, 15 ans)
Antécédent	Hashimoto et surpoids COVID négatif	-	-
Rang vaccinal	D2	D2	D1
Délai survenue (j)	J10	J1	J1
EI	PIMS	PIMS	Réaction inflammatoire systémique
Symptômes	Toux, rhinite sans fièvre, puis éruption cutanée, fièvre, douleurs abdominales, syndrome inflammatoire (CRP 150)	Fièvre, éruption cutanée, arthralgie, céphalée, syndrome inflammatoire	Eruption cutanée, asthénie anorexie, oedemes genou, anémie, leucocytose, thrombocytose, lymphopénie, CRP à 271) puis fièvre
Evolution	Rétabli	Rétabli	En cours de rétablissement

Cas 1 : Depuis J10, toux et rhinite sans fièvre, sans notion de contagé. A J20, céphalées, éruption cutanée (morbilliforme) et d'une fièvre allant jusqu'à 38.6°C, associée à des douleurs abdominales, pas de diarrhées ou vomissement, pas de SFU. Hospitalisation : diagnostic de PIMS. Traitement par Immunoglobulines 1g/kg sur 12 heures (àJ25) et corticothérapie selon le protocole PIMS. . Evolution : J26, quasi-disparition symptômes.

Cas 2 : 2h après la D2, syndrome grippal. J1: apparition d'une éruption cutanée érythémateuse diffuse avec œdèmes des chevilles, des lèvres (sans œdème de la langue ni lèvre). J3: persistance des symptômes, éruption d'allure scarlatiniforme avec œdèmes des articulations distales, gorge érythémateuse sans angine, langue décapillée, hyperhémie conjonctivale bilatérale. HOSPITALISATION : forte suspicion de PIMS : traitement par double antibiothérapie C3G + clindamycine + solumédrol 1mg/kg/j IV ; à J3 apyrexie et résolution complète de l'éruption à J4, CRP 213.

Cas 3 : à J1, lésions érythémato-papuleuses prurigineuses non migratrices, du tronc des 4 membres et du visage. Les jours suivants : asthénie, sueurs nocturnes, anorexie. Douleurs d'horaire mixte et gonflement des genoux avec impotence fonctionnelle marquée limitant les déplacements. J2 : bilan biologique anormal avec syndrome inflammatoire. Amélioration initiale spontanée. A J20, bilan biologique aggravé avec cytolysé hépatique, syndrome inflammatoire. Hospitalisation : forte suspicion de réaction inflammatoire, cliniquement et biologiquement similaire à une maladie de Still, de survenue post vaccinale et de l'absence d'identification microbiologique. Traitement par Cortancyl* (prednisone) 30 mg/j àJ24 permettant évolution favorable clinico biologique avec apyrexie, régression complète des arthrites et de l'altération de l'état général et partiel du syndrome inflammatoire biologique.

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. Les cas de PIMS font l'objet d'une attention spécifique au niveau français et européen.

2/ Focus doses de rappel / D3

Il est à noter que la distinction entre D3 et rappel de dose n'est pas évidente à réaliser encore au 4 novembre et que sont considérées comme D3 les doses intervenant dans les moins de 6 mois après la D2 et /ou chez des patients avec pathologies autoimmunes ou traités par médicaments altérant l'immunité ; et comme rappel, les doses intervenant à plus de 6 mois de la D2, chez des patients âgées ou avec comorbidités ou professionnels de santé. Le codage des cas par le réseau des CRPV a été modifié pour le mois de novembre ce qui permettra de mieux distinguer les rappels des D3.

Description générale des cas graves et non graves

Depuis le début du suivi et au 04/11/2021, 97 cas d'événements indésirables ont été rapportés avec des troisième dose / dose de rappel. Pour ces 97 cas, on identifie actuellement avec certitude 62 cas de rappel. Les caractéristiques générales de tous les cas sont décrites dans le **Tableau 6**.

Tableau 6. Caractéristiques générales des cas rapportés avec les dose 3 / dose de rappel

D3 / Rappel

Nombre de cas enregistrés dans la BNPV, n (%)	97(0,7%)
Cas déclarés par les patients/usagers	22(22,7%)
Cas déclarés par les professionnels de santé	75(77,3%)
Délai de Survenue (min - max)	11,4 (0 - 254)
Age	
Age moyen (écart-type)	72,3(14,1%)
Age médian	76
Antécédents, n (%)	69(71,1%)
Sexe, n (%)	
Féminin	59(60,8%)
Masculin	38(39,2%)
Cas non graves, n (%)	52(53,6%)
Evolution, n (%)	
En cours de rétablissement ou résolu	34(65,4%)
Non résolu	17(32,7%)
Inconnue	1(1,9%)
Cas graves, n (%)	45(46,4%)
Critère de gravité, n (%)	
Décès	3(6,7%)
Hospitalisation	22(48,9%)
Mise en jeu du pronostic vital	3(6,7%)
Incapacité	1(2,2%)
Médicalement significatif	16(35,6%)
Evolution, n (%)	
En cours de rétablissement ou résolu	24(53,3%)
Non résolu	17(37,8%)
Décès	3(6,7%)
Inconnue	1(2,2%)

Le délai de survenue après la réalisation de l'injection D3 par Spikevax était inférieur ou égal à 72h pour 56 / 97 cas (57.7 %). Quarante-trois cas (44.3%) concernent des effets de réactogénicité au moment de l'injection, avec (n=5) ou sans (n=38) caractère de gravité. Les types d'événements graves rapportés sont décrits dans le **Tableau 7**. Pour environ 30% des cas, le schéma est hétérologue (vaccination par autre vaccin que Spikevax pour les doses précédentes).

Tableau 7. Événements graves rapportés en France pour la dose 3 / dose de rappel par Spikevax.

Cas graves au 04/11/2021	N = 45	Age	ATCD (n=34; 75%)		Schéma hétérologue (n=16;36%)
Réactogénicité	5	30, 52, 63, 64, 81	5	autoimmun, cancer, HTA	1
Effets d'intérêt particulier n = 22					

Arythmie	1	76	-		-
Atteinte hépatique	1	90	1	HTA	-
AVC	2	81, 93	2	cardiovasculaire	1
Décès	2	66, 71	1	transplantation	1
Echec	4	55, 64, 72, 80	3	transplantation, cancer	-
Embolie pulmonaire	4	34, 83, 84, 86	1	patho inflammatoire	1
Paralysie faciale	1	84	-		-
Thrombocytopénie	1	83	-		1
Thromboembolie	6	69, 79, 79, 80, 92, 93	4	cardiovasculaire, cancer	3
El Inattendus n = 18					
Aggravation de maladie	4	69, 70, 86, 90	4	cardiovasculaire, autoimmun, hemato, métabolique	1
Amnésie	1	95	1	cardiovasculaire	-
Arrêt cardiorespiratoire	1	86	1	cardiovasculaire	-
Cholécystite aigue	1	88	1	cardiovasculaire	1
Décollement vitré	1	51	1	-	1
Erythème MP	1	78	1	cancer	1
HTA	1	77	1	pneumo	1
Ischémie myocardique	1	60	-	-	1
Œdèmes généralisés	1	77	1	AVC	-
Perte connaissance/malaise	2	75, 79	2	cardiovasculaire	1
Ulcère perforé	1	87	1	cardiovasculaire	
Purpura	1	80	1	fragilité capillaire	
Zona	2	87, 88	2	cardiovasculaire	1

Un des décès concerne une personne septuagénaire, transplantée rénale, qui a présenté à J2 de la D3 par Spikevax (schéma hétérologue) une altération de l'état général avec décès sans autre indication (décrit dans le focus 1); l'autre cas, une personne de 66 ans, dialysé inscrite depuis aout 2021 sur la liste des transplantés rénaux, aux lourds ATCD cardiovasculaires, appareillée pour une apnée du sommeil, décédé (sans autre indication), dans la nuit suivant son rappel par le vaccin SPIKEVAX.

Sur la période du 1 octobre au 4 novembre, 69 cas (dont 33 graves) ont été rapportés avec la D3/ dose de rappel (53 cas de rappel identifiés avec certitude). Quarante et un cas sont hors réactogénicité (59.4%), dont 31 cas graves. On ne relève pas de faits marquants particuliers sur ces cas.

Dans l'ensemble, à ce jour et sur des données encore limitées, les cas d'événements indésirables rapportés après une injection D3 / de rappel de vaccin Spikevax ne présentent pas de caractéristique particulière. Les cas graves, notamment sur le caractère hétérologue (36% des cas graves à ce jour) feront l'objet d'un suivi spécifique.