

Enquête de pharmacovigilance du vaccin VAXZEVRIA®

Rapport n°16 : période du 27 août 2021 au 23 septembre 2021

CRPV d'Amiens - CRPV de Rouen



Centre régional de
pharmacovigilance
Amiens
Hauts-de-France



CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE
ET D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT
DE ROUEN



Déclarations d'intérêts

Les déclarations d'intérêt des experts sont consultables en ligne sur le site du Ministère des Solidarités et de la Santé

Consultation des déclarations publiques d'intérêts :

<https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/recherche/declarant>

Table des matières

I. Contexte	4
II. Périmètre et vaccin concerné	4
III. Organisation et calendrier	4
IV. Méthodes.....	4
V. Résultats	5
V.1 Données générales sur les cas issus de la BNPV.....	5
V.1.1 Nombre d'injections réalisées avec le vaccin VaxZevria® depuis le début de la campagne vaccinal (Source VACSI).....	5
V.1.2 Evolution du nombre de cas notifiés	6
V.1.3 Evolution du type d'effets indésirables notifiés	8
V.2 Analyse et expertise des cas graves de décès	10
V.3 Analyse et expertise des autres effets/événements d'intérêt	12
Signaux confirmés	14
V.4 Analyse et expertise de nouveaux effets indésirables.....	14
Cas de Parsonage-Turner	14
V.5 Analyse et expertise des situations particulières	17
V.5.1 Erreurs médicamenteuses	17
V.5.2 Echec de vaccination.....	17
VI. Conclusion.....	19
VII. Annexes.....	21
VII.1 Annexe 1	21
VII.2 Annexe 2	22
VII.3 Annexe 3	22

I. 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) d'AMIENS et le CRPV de ROUEN assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin VAXZEVRIA® du laboratoire ASTRAZENECA.

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 collégialement 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.

II. Périmètre et vaccin concerné

[Voir rapport précédent](#)

III. Organisation et calendrier

[Voir rapport précédent](#)

IV. Méthodes

[Voir rapport précédent](#)

A l'issue du 13^{ème} rapport mis en ligne le 11/06/2021 par l'ANSM, la stabilité des résultats au cours des dernières semaines a conduit à décider d'espacer la publication des rapports détaillés de pharmacovigilance ; ces derniers seront maintenant publiés de façon mensuelle.

La surveillance de pharmacovigilance rapprochée de la sécurité des vaccins demeurant continue, une fiche de synthèse mettant à jour les nouvelles données analysées au cours de chaque semaine continuera d'être publiée sur un rythme hebdomadaire.

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 nouvelles informations.

V. Résultats

V.1 Données générales sur les cas issus de la BNPV

Ce 16^{ème} rapport comprend l'analyse des données de pharmacovigilance pour la période supplémentaire comprise entre le 27 août 2021 et le 23 septembre 2021. Comme pour les précédents rapports, 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, les descriptions générales sont dorénavant présentées pour l'ensemble des données analysées depuis le début du suivi, sans description individualisée des données analysées sur la période supplémentaire couverte par le dernier rapport.

V.1.1 Nombre d'injections réalisées avec le vaccin VaxZevria® depuis le début de la campagne vaccinal (Source VACSI).

Depuis le début de la vaccination au 23/09/2021					
		D1	D2	D3	Total
		4 379 037	3 405 761	2 768	7 787 566
Sexe	Femme	2 172 523	1 635 155	1 331	3 809 009
	Homme	2 196 639	1 765 501	1 435	3 963 575
	NR	9 875	5 105	2	14 982
Tranches d'âge	<10	321	93		414
	10-11	48	6		54
	12-15	316	68		384
	16-17	596	124		720
	18-19	5 847	427		6 274
	20-24	43 693	1 796		45 489
	25-29	52 223	2 340		54 563
	30-34	57 835	2 766	1	60 602
	35-39	66 852	3 374	1	70 227
	40-44	79 235	5 085		84 320
	45-49	103 050	10 388	9	113 447
	50-54	242 510	66 044	52	308 606
	55-59	871 221	738 041	631	1 609 893
	60-64	887 094	788 980	733	1 676 807
	65-69	856 894	777 727	613	1 635 234
	70-74	723 455	664 041	507	1 388 003
	75-79	155 773	140 543	109	296 425
	80-84	109 173	97 549	75	206 797
	85+	122 901	106 369	37	229 307

Depuis le début de la campagne de vaccination, 7787566 doses ont été administrées au 23/09/2021 majoritairement dans la population ciblée par les recommandations vaccinales des plus de 55 ans, on note néanmoins 852 doses tracées comme administrées chez des patients de moins de 16 ans.

On peut noter sur cette nouvelle période :

- 999 D1 ont été réalisées

- Bien que dans son avis du 19 mars 2021¹, la HAS recommande de ne plus utiliser VaxZevria® chez les personnes de moins de 55 ans, on note au moins 2679 personnes vaccinées dans cette tranche d'âge.

- Bien que dans son avis du 8 juillet 2021² la Haute Autorité de Santé ait recommandé de privilégier un schéma hétérologue après une D1 VaxZevria®, on note encore 10389 injections D2 et 638 injections D3 après cette date.

V.1.2 Evolution du nombre de cas notifiés

Ce rapport est le seizième réalisé dans le cadre du suivi de pharmacovigilance renforcé du vaccin VaxZevria®. Il concerne l'ensemble des cas d'effets/événements indésirables (EI) potentiels déclarés au Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance pour la période du 06/02/2021 au 23/09/2021 inclus.

La nouvelle période couverte par ce rapport s'étend du 27/08/2021 au 23/09/2021 inclus. A noter que certains effets graves enregistrés sur cette période ont été vus dans le rapport précédent dans la procédure des cas marquants.

A la date du 23/09/2021 et depuis le début de la campagne vaccinale, 25663 cas d'effets/événements indésirables potentiellement (6023 graves) liés au vaccin VaxZevria® et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 49217 effets / événements (10830 graves). Il s'agit de 17389 femmes et 8231 hommes (inconnu pour 43 personnes), âgés en moyenne de $52,3 \pm 15,7$ ans (médiane 56 ans et extrêmes 10 à 101 ans (non renseigné dans 254 cas). **Le tableau 1** reprend les caractéristiques générales des cas.

Sur la période d'étude (27/08/2021 au 23/09/2021), 1046 cas (241 graves) ont été validés (1794 effets/événements indésirables dont 344 graves) et transmis aux CRPV rapporteurs. Il s'agit de 649 femmes et de 392 hommes, (inconnu 5) âgés en moyenne de $58,1 \pm 14,1$ ans (médiane 60,5 ans et extrêmes 22 à 87 ans (non renseigné dans 4 cas). Parmi ces cas, 241 (23%) sont graves avec 10 décès, 17 mises en jeu du pronostic vital, 108 hospitalisations, 14 incapacités et 92 médicalement significatifs. Il n'y a pas de cas marquants sur cette période.

¹ [Haute autorité de santé. Avis n° 2021.0018/AC/SEESP du 19 mars 2021 du collège de la Haute Autorité de santé sur la place du vaccin AstraZeneca dans la stratégie vaccinale suite à l'avis de l'agence européenne des médicaments concernant des événements indésirables survenus dans plusieurs pays européens chez des personnes vaccinées](#)

² [Haute autorité de santé. Avis n° 2021.0047/AC/SEESP du 8 juillet 2021 relatif à l'adaptation de la stratégie vaccinale devant l'émergence de variants du SARS-CoV-2](#)

Tableau 1 : Caractéristiques générales des cas

	Nombre de cas cumulés	
N=Nombre de cas enregistrés dans la BNPV	N= 25663	%
Cas non graves	19640	76,53%
<i>Sexe n (%)</i>		
Masculin	5829	29,68%
Féminin	13779	70,16%
Inconnu	32	0,16%
<i>Tranches d'âge, n (%)</i>		
<16 ans	1	0,01%
16-18 ans	15	0,08%
19-24 ans	1133	5,77%
25-29 ans	1291	6,57%
30-49 ans	5315	27,06%
50-64 ans	7551	38,45%
65-74 ans	3655	18,61%
75-84 ans	358	1,82%
85 ans et +	111	0,57%
NR	210	1,07%
cas graves, n	6023	23,47%
<i>Critère de gravité</i>		
Décès	216	0,84%
Mise en jeu du pronostic vital	307	1,20%
Hospitalisation	1616	6,30%
Invalidité ou incapacité	147	0,57%
Médicalement significatif	3737	14,56%
<i>Sexe n (%)</i>		
Masculin	2402	39,88%
Féminin	3610	59,94%
NR	11	0,18%
<i>Tranches d'âge, n (%)</i>		
<16 ans	0	0,00%
16-18 ans	6	0,10%
19-24 ans	225	3,74%
25-29 ans	332	5,51%
30-49 ans	1366	22,68%
50-64 ans	2188	36,33%
65-74 ans	1452	24,11%
75-84 ans	274	4,55%
85 ans et +	139	2,31%
NR	41	0,68%

Sur les 25663 cas rapportés, 19640 (76,5 %) correspondaient à des cas non graves et 6023 (23,5 %) à des cas graves au regard des définitions réglementaires internationales de pharmacovigilance. Depuis le précédent rapport, 1046 nouveaux cas ont été transmis, dont 241 graves (23%).

V.1.3 Evolution du type d'effets indésirables notifiés

La répartition par System Organ Class (SOC) des effets sur l'ensemble du suivi est présentée dans la **figure 1**. Le SOC « troubles généraux » rassemble 46,3% des effets indésirables décrits et 31,7% des effets graves. **Le tableau 2** reprend le détail des effets/événements indésirables graves et non graves rapportés en France au 23/09/2021 par SOC.

Parmi les 25663 cas analysés, 18450 (71,92 %) présentent des signes de réactogénicité* seuls ou associés à d'autres effets (Cf. Annexe 2), pourcentage élevé mais les cas graves ne représentent que 2685 de ces cas (14,5%).

**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).*

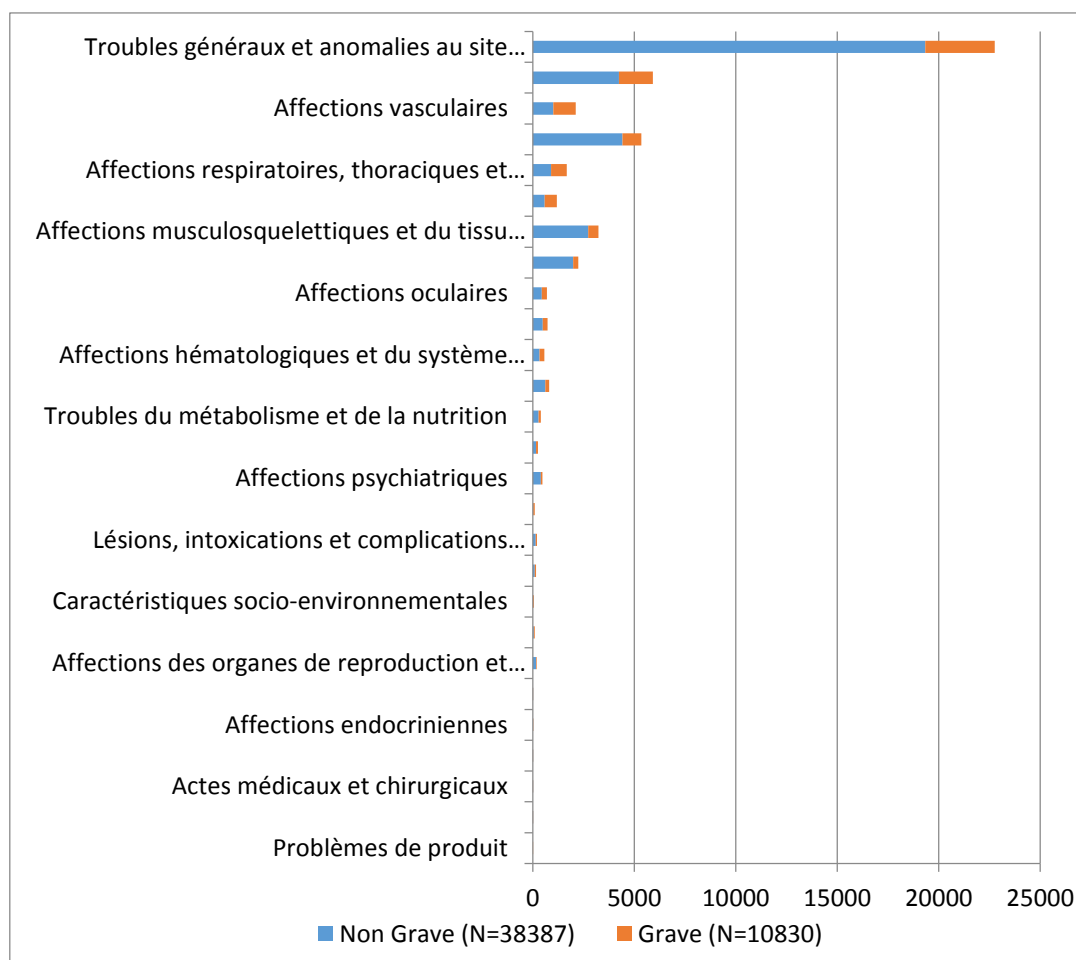


Figure 1 : Répartition des 49217 effets indésirables par System Organ Class (SOC)

Tableau 2 : Détail des effets/événements indésirables (EI) rapportés dans les cas graves et non graves en France jusqu'au 23/09/2021, par SOC.

	EI cumulés N= 49217			
	Non Grave N= 38387	%	Grave N= 10830	%
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	19337	50,37	3434	31,71
Affections du système nerveux	4235	11,03	1677	15,48
Affections vasculaires	1012	2,64	1098	10,14
Affections gastro-intestinales	4420	11,51	922	8,51
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	892	2,32	783	7,23
Affections cardiaques	589	1,53	599	5,53
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	2725	7,10	501	4,63
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	1979	5,16	267	2,47
Affections oculaires	445	1,16	240	2,22
Infections et infestations	495	1,29	233	2,15
Affections hématologiques et du système lymphatique	333	0,87%	232	2,14
Affections de l'oreille et du labyrinthe	615	1,60	193	1,78
Troubles du métabolisme et de la nutrition	280	0,73	108	1,00
Investigations	161	0,42	89	0,82
Affections psychiatriques	387	1,01	87	0,80
Affections hépatobiliaires	21	0,05	78	0,72
Lésions, intoxications et complications d'interventions	140	0,36	63	0,58
Affections du rein et des voies urinaires	98	0,26	60	0,55
Caractéristiques socio-environnementales	3	0,01	50	0,46
Affections du système immunitaire	51	0,13	38	0,35
Affections des organes de reproduction et du sein	150	0,39	30	0,28
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	1	0,00	15	0,14
Affections endocriniennes	10	0,03	13	0,12
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	2	0,01	11	0,10
Actes médicaux et chirurgicaux	5	0,01	6	0,06
Affections congénitales, familiales et génétiques	1	0,00	2	0,02
Problèmes de produit			1	0,01

Parmi les effets indésirables graves, **2104** sont des effets indésirables considérés comme d'intérêt particulier (d'après la liste pré-définie avec ANSM/ & Liste ACCESS, harmonisation codage CRPV) et sont répertoriés dans le **tableau 3**.

Tableau 3 : Effets indésirables d'intérêt particulier

	Nombre d'effets sur la période mensuelle* avec les cas marquants (n=97)	Nombre d'effets cumulés** (n=2104)
AVC	16	312
-Ischémique	15	276
-Hémorragique (hors complication de thrombose cérébrale)	1	36

Thrombocytopénie :	5	156
- PTT	1	3
- PTI	1	41
- CIVD/thrombopénie+ thrombose	0	42
- Thrombopénie sans précision	3	70
Troubles du rythme cardiaque :	5	88
- Tachycardie ventriculaire	0	3
- ACFA	4	66
- Extrasystoles	1	13
- Flutter	0	6
Infarctus du myocarde	5	84
Thrombus intra-cardiaque		4
Embolie pulmonaire (EP)	17	437
Thromboses veineuses cérébrales	3	36
Thromboses veineuses splanchniques	1	47
Thromboses veineuses profondes sans EP	23	470
Myocardite et myopéricardite	1	15
Méningoencéphalite	1	4
Convulsions	0	55
Paralysie faciale périphérique	1	51
Polyradiculonévrite/Syndrome de Guillain-Barré/Parsonage-Turner	7	69
Réaction anaphylactique de grade II	1	7
Pathologie démyélinisante centrale	1	13
Myélite	0	7
Lésions type engelures	0	16
Anosmie/agueusie	0	8
Schéma d'administration inapproprié	1	9
Décès	9	216

*27/08/2021 au 23/09/2021; ** jusqu'au 23/09/2021

V.2 Analyse et expertise des cas graves de décès

Il y a sur la période 10 cas de décès dont 1 cas déjà connu (inclus dans le précédent rapport par la procédure des cas marquants), portant à **216 le nombre de décès sur l'ensemble du suivi**.

Parmi eux, 1 cas concerne un prématuré de 27 SA décédé à 2 jours de vie de complications liées à une maladie des membranes hyalines (cas déjà évoqué dans le rapport 15). La mère de 41 ans, fumeuse, traitée au long cours par aténolol, avec notion de retard de croissance intra-utérin (RCIU) lors de précédentes grossesses, avait reçu au terme imprécis d'environ 14 SA une 1ère dose de vaccin alors qu'elle ne se savait pas enceinte ; découverte d'un RCIU à 22 SA s'aggravant, puis, accouchement prématuré au terme de 27 SA. Ce cas a été analysé dans le rapport 4 (page 11) des experts responsables du suivi des effets indésirables des vaccins Covid-19 chez les femmes enceintes et allaitantes.

Également, il y a 8 décès rapportés à un **échec de vaccination**. Il s'agit d'1 femme et de 7 hommes âgés en moyenne de 75,5 ± 11,4 ans [extrêmes 58-92]. L'infection à SARSCov2 est survenue dans un délai médian post-D2 (ou D1 si

ATCD de Covid-19) de 67 jours [extrêmes 30 jours-3,5 mois]. Le variant est identifié comme un delta dans 2 cas et est non renseigné dans les 6 autres. Toutes ces personnes ont des facteurs de risque de forme grave de Covid-19.

Concernant les 207 autres cas (tableau), 105 (50,7%) sont survenus dans la semaine suivant la vaccination (dont 47 dans les 48h) chez des patients ambulatoires. Lorsqu'ils sont renseignés, dans 187 cas (93,5%), des facteurs de risque cardiovasculaires sont avérés. On note au total qu'il y a 13 personnes de moins de 55 ans (extrêmes 24 à 54 ans), parmi lesquelles 10 ont des facteurs de risque cardiovasculaires connus.

Nous avons considéré la date des premiers symptômes ou, en cas de mort subite inexpliquée, celle du décès, pour calculer le délai de survenue de l'évènement ; on constate ici que dans 60 cas (28,9%) ce délai est supérieur à 15 jours post-vaccination [extrêmes 16 jours à 3 mois].

Quatre-vingt-quatre décès (40,4%) correspondent à des morts subites inexpliquées, soit un taux de notification de 1,07/100000 doses [0,86-1,33] (en prenant le nombre de doses injectées jusqu'au 23/09/2021). Ces décès sont survenus pour 50 (59,5%) cas dans la semaine suivant la vaccination (dont 25 dans les 48h).

Il y a 13 cas correspondant à des événements thromboemboliques atypiques (dont 10 thrombocytopénie thrombotique immunitaire induite par le vaccin, TTV) qui se rapportent à un signal discuté dans les précédents rapports et aucun cas dans ce bilan. Dans 9 cas les anticorps anti-PF4 sont positifs, négatifs dans 2 et non recherchés dans 3.

Dans 23 cas, il est mentionné dans le résumé de ceux-ci qu'une autopsie a été faite et/ou demandée. A ce jour, nous disposons des comptes-rendus de 5 autopsies. Trois concernent, un soixantenaire mort à J7 post-D1 une trentenaire morte à J1 post-D1 et une septuagénaire morte à J45 post-D1 pour lesquels les éléments ne permettent pas de retenir un lien avec le vaccin. Pour les deux autres, les résultats partiels dont nous disposons ne permettent pas de conclure pour le moment. Enfin, concernant les 18 autres patients, nous sommes dans l'attente des comptes-rendus d'autopsie.

Dans ces circonstances, il n'est pas possible de statuer sur un lien physiopathologique avec le vaccin.

	Total	Catégorie 1a	Catégorie 1b	Catégorie 1c	Catégorie 2
Décès, n	207	84	35	8	80
Age (n=207)					
<i>médiane [extrêmes]</i>	66 [24-97]	<i>69 [48-97]</i>	<i>65 [54-93]</i>	<i>68,5 [60-86]</i>	<i>66 [24-92]</i>
<i>< 55 ans</i>	13	<i>2</i>	<i>1</i>	<i>0</i>	<i>10</i>
<i>≥ 55 ans</i>	194	<i>82</i>	<i>34</i>	<i>8</i>	<i>70</i>
Sexe (n=207)					
<i>Femme (%)</i>	78 (37,8)	<i>30 (35,7)</i>	<i>9 (25,7)</i>	<i>2 (25)</i>	<i>37 (46,6)</i>
Facteurs de risque (n=198)					
<i>Oui (%)</i>	186 (93,9)	<i>77 (95,0)</i>	<i>31 (91,2)</i>	<i>6 (100)</i>	<i>72 (93,5)</i>
Délai de survenue des premiers symptômes (n=207)					
<i>≤ 24 heures</i>	13	<i>4</i>	<i>6</i>		<i>3</i>
<i>1 à 2 jours</i>	34	<i>21</i>	<i>8</i>		<i>5</i>
<i>3 à 7 jours</i>	58	<i>25</i>	<i>12</i>	<i>3</i>	<i>18</i>
<i>8 à 15 jours</i>	43	<i>10</i>	<i>6</i>	<i>2</i>	<i>24</i>
<i>> 15 jours</i>	59	<i>24</i>	<i>3</i>	<i>3</i>	<i>30</i>

1/ Cas déclarés d'emblée comme décès: - a) Mort soudaine ou inexpliquée 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 sur EP massive, dyspnée aiguë, manifestations anaphylactiques,...) orientant vers une étiologie éventuelle du décès - c) Décès en lien avec l'évolution d'une pathologie chronique déjà présente avant la vaccination (insuffisant respiratoire ou cardiaque

connu qui se dégrade après le vaccin). 2/ Cas pour lesquels le décès est l'évolution de l'EI : -Décès après un ou plusieurs jours d'évolution d'une symptomatologie aiguë apparue après la vaccination.

Au total, le taux de décès semble bien inférieur à l'attendu et il n'y a pas de signal de sécurité concernant la mortalité post-vaccinale soulevé par la notification spontanée à ce jour. On note que parmi ces décès, 8 sont rapportés à un échec de vaccination. La surveillance des morts subites et inexpliquées, des décès concernant des évènements thromboemboliques/CIVD ainsi que des décès suite à des échecs de vaccination sont à poursuivre.

V.3 Analyse et expertise des autres effets/évènements d'intérêt

Depuis le début du suivi, 25663 cas d'effets/évènements indésirables potentiellement liés au vaccin VaxZevria® ont été analysés pour un total de 49217 effets / évènements. **Le tableau 4** récapitule les effets indésirables ayant déjà fait l'objet d'une analyse qualitative.

Tableau 4 : récapitulatif des EI ayant fait l'objet d'une analyse qualitative depuis le début du suivi

Effets indésirables (EI)	EI cumulés, N (graves)	EI période/cas marquants, n (graves)	Commentaires
<u>Signaux confirmés</u>			
<i>Syndromes pseudo-grippaux</i>	13658 (2068)	368 (32)	Ces syndromes sont désormais moins souvent notifiés et codés majoritairement en EI non graves. Conclusions inchangées depuis le dernier rapport. (RCP 4.8)
<i>Thromboses atypiques</i>	64 (64)	1 (1)	Cf. V.3.1 (RCP 4.4 et 4.8)
<i>Dont TTIV</i>	29 (29)	0 (0)	Cf. V.3.1 (RCP 4.4 et 4.8)
<i>Syndromes de fuite capillaire</i>	0	0	Aucun cas n'est confirmé (RCP 4.3, 4.4 et 4.8).
<u>Signaux potentiels</u>			
<i>Hypertension artérielle</i>	601 (227)	22 (6)	Confirment le signal potentiel
<i>Saignements cutanéomuqueux</i>	651 (101)	23 (0)	Seuls sont considérés les PT « hématomes » à distance du point d'injection, « pétéchies » et sans thrombopénie, « épistaxis » et « ménométrorragies » Confirment le signal potentiel
<i>Réactivations virales (zona, herpès, EBV)</i>	414 (92)	15 (4)	Confirment le signal potentiel
<i>Paralysies faciales périphériques</i>	71 (51)	1 (1)	Confirment le signal potentiel
<i>Polyradiculonévrites (hors Parsonage-Turner)</i>	63 (62)	6 (6)	Confirment le signal potentiel (mention de syndrome de Guillain-Barré en 4.4 et 4.8 RCP)
<i>Myocardites</i>	15 (15)	1 (1)	Confirment le signal potentiel
<i>Péricardites</i>	53 (51)	6 (6)	Confirment le signal potentiel
<i>Pertes d'audition</i>	41 (27)	2 (1)	Confirment le signal potentiel
<u>Effets indésirables à suivre</u>			

<i>Décès dont morts soudaines et inexpliquées</i>	216 (216) 84 (84)	9 (9) 0	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Pathologies démyélinisantes centrales (dont 9 cas de poussées)</i>	13 (12)	1(1)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Névrites optiques rétrobulbaires</i>	6 (6)	2 (2)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Neurorétinites</i>	2 (2)	0	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Myélites</i>	7(7)	0	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Encéphalites et méningoencéphalites non infectieuses</i>	13 (13)	1 (1)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>AVC ischémique</i>	276 (276)	15 (15)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports. <i>A noter que chez ces patients des facteurs de risque cardiovasculaires connus dans 95,7% et que dans 66% des cas sont survenus à distance de la vaccination (≥8 jours).</i>
<i>Infarctus du myocarde</i>	84 (84)	5 (5)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Thrombus intracardiaque</i>	4 (3)	0	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>AIT</i>	63 (63)	1 (1)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Thrombose artérielle autres</i>	72 (70)	2 (2)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Thrombose veineuse périphérique sans EP</i>	471 (409)	23 (15)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Embolie pulmonaire (EP)</i>	437 (433)	17 (17)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Thrombose veineuse superficielle</i>	162 (108)	5 (2)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCR)</i>	56 (52)	2 (2)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Thrombose veineuse autres</i>	46 (24)	2 (0)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Troubles du rythme et de la conduction</i>	825 (284)	16 (5)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Erythèmes noueux</i>	11 (5)	1 (0)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports
<i>Vascularites cutanées</i>	114 (35)	1 (0)	Pas de signal retenu, poursuite de la surveillance.
<i>Colites ischémiques</i>	19 (19)	1 (1)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Acrosyndromes de type S. Raynaud (durée >1heure)</i>	29 (3)	1(0)	« Syndrome de Raynaud » et « ischémie périphérique » et lecture des résumés des cas. Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Décompensations de pathologies préexistantes</i>	183 (93)	5 (1)	Seuls les cas codés avec les termes « aggravée » ou « décompensation » ou « récurrence » ont été pris en compte pour le calcul. Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports
<i>Artérites à cellules géantes</i>	7 (7)	0	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports

<i>Pseudopolyarthrites rhizoméliques (PPR)</i>	16 (12)	4 (4)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports
<i>Pancréatites (après exclusion des cas relevant d'autres étiologies)</i>	15 (14)	0	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Affections oculaires (hors troubles non précisés ou s'intégrant dans d'autres tableaux)</i>	128 (112)	22 (19)	Pas de signal retenu. Cas à suivre, avis d'expert à demander.
<i>Echecs de vaccination</i>	97 (75)	50 (45)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<u>Nouveaux EI analysés sur la période</u>			
<i>Parsonage-Turner</i>	5 (3)	1 (1)	Signal potentiel. Cf V.4

Signaux confirmés

THROMBOSES ATYPIQUES

Sur la période, aucun cas de thrombocytopénie thrombotique immunitaire induite par le vaccin (TTIV) n'est rapporté. Il y a 1 nouveau cas suspect de thrombose atypique a été rapporté. Il s'agit d'un septuagénaire (atcd HTA, varices des MI, coxarthrose) qui, à J14 de la D2 voit apparaître des céphalées, une asthénie et une somnolence et chez lequel on découvre une thrombophlébite cérébrale des sinus longitudinal supérieur, des sinus droit et latéral gauche de survenue semi-récente lors du bilan d'une crise tonico-clonique généralisée à J89.

A ce jour, on retient toujours un total de 29 cas répondant à la définition de TTIV. Le nombre de thromboses de localisation atypiques sans étiologie autre formelle est lui de 64 cas à l'issue de ce bilan.

V.4 Analyse et expertise de nouveaux effets indésirables

Cas de Parsonage-Turner

Le syndrome de Parsonage-Turner ou névralgie amyotrophique de l'épaule est une pathologie peu fréquente et dont l'étiopathogénie reste mal connue. L'incidence de la névralgie amyotrophique est estimée à 1,64 cas pour 100 000 habitants⁸. Ce syndrome est souvent précédé d'une infection bactérienne, fongique ou virale dont l'infection SarsCov2^{3,4}. Le rôle de certains vaccins a également été évoqué, comme celui de la grippe⁵ et plus récemment celui des vaccins Covid-19^{6,7,8}.

Sur le total du suivi, 8 cas sont notifiés comme des syndromes de Parsonage-Turner, ces cas ont tous été revus par l'expert neurologue.

Dans 1 cas l'expert ne retient pas le diagnostic de Parsonage-Turner.

³ Parsonage-turner syndrome associated with SARS-CoV2 (COVID-19) infection. Mitry MA, et al. Clin Imaging. 2021 Apr;72:8-10. doi: 10.1016/j.clinimag.2020.11.017.

⁴ Syndrome de Parsonage-Turner compliquant une infection sévère à SARS-CoV-2? Viatgé T, et al. Rev Mal Respir. 2021 Jun 26:S0761-8425(21)00306-5. French. doi: 10.1016/j.rmr.2021.06.004.

⁵ Un syndrome de Parsonage et turner post-vaccinale. Saliha Kharchi et al. Revue de Neurologie 2015 ; 171(S1) : pA157. Doi : 10.1016/j.neurol.2015.01.359

⁶ Parsonage-Turner Syndrome Following COVID-19 Vaccination: MR Neurography. Queler SC et al. Radiology. 2021 Aug 17:211374. doi: 10.1148/radiol.2021211374.

⁷ Parsonage Turner syndrome after COVID-19 vaccination. Mahajan S, et al. Muscle Nerve. 2021 Jul;64(1):E3-E4. doi: 10.1002/mus.27255.

⁸ Crespo Burillo JA, et al. Amyotrophic neuralgia secondary to Vaxzevria (AstraZeneca) COVID-19 vaccine. Neurologia (Engl Ed). 2021 Sep;36(7):571-572. doi: 10.1016/j.nrleng.2021.05.002

Dans 2 cas le résumé ne permet pas d'affirmer le diagnostic (une demande d'information complémentaire a été faite pour chacun des cas) :

- Névrite du deltoïde diagnostiquée Parsonage-Turner à distance, survenu du côté opposé à l'injection de D1 par Astra Zeneca ; notion de port de charge juste avant le début des symptômes. EMG normal. Evolution favorable sans séquelle à 5 mois, après corticothérapie et séances de kinésithérapie.
- A J9 post-D1, douleur et inflammation à l'épaule droite côté vaccination. L'examen clinique objective un déficit de la force musculaire du membre supérieur droit avec des douleurs neuropathiques partant de l'épaule quasi permanentes à 3 mois sans trouble sensitif. Pas d'autres anomalies neurologiques. A noter qu'il s'agit de l'épaule controlatérale au mélanome métastatique découvert en 2007. Suspicion de myosite ou neuropathie immuno-induite ou d'un syndrome de Parsonage Turner.

Pour les 5 autres, le tableau clinique et les examens complémentaires confirment le diagnostic de Parsonage-Turner (Cf tableau ci-dessous). Il s'agit de 3F et 5H âgés de 50 à 83 ans.

Sexe Age	Grave	Antécédents	Délai Rang	Tableau clinique	Evolution
F cinquantenaire	N	Aucun	14 jours D1 côté D	A J14, douleurs intenses scapulo-brachiale jusqu'au coude droit installées en 1 semaine. EMG : paralysie isolée subtotale du nerf supra-scapulaire avec atteinte des muscles sus et sous-épineux sans lésion neurogène du grand dentelé (nerf long thoracique) ni autre atteinte des branches du plexus brachial (nerf axillaire, musculo-cutané, médian, ulnaire, radial). IRM sans lésion compressive sur ce tronc nerveux.	Non rétabli mais amélioration des douleurs
F octogénaire	O	Cholécystectomie TVP, surpoids, HTA, dyslipidémie cardiopathie ischémique, stimulateur cardiaque, AVC, Anévrisme aorte abdominale	3 jours D1 côté G	A J3, douleur de l'épaule droite puis déficit musculaire. Déficit moteur en abduction et en antéflexion du bras. Atteinte des racines C5 et C6 droite avec hyperesthésie sur ces trajets EMG : atteinte plexique du tronc primaire supérieur. Bilan sérologique et auto-immun négatif.	Non rétabli à 4 mois
M cinquantenaire	N	Obésité Ethylisme chronique	3 jours D1	A J3, début de la symptomatologie et diagnostic d'amyotrophie névralgique authentifié par l'EMG réalisé à J32. Pas de signe de dénervation active, bon pronostic de récupération.	Non rétabli

F cinquantenaire	O	Névralgie cervicale	26 jours D1 côté D D2 côté D (Comirnaty)	A 1 mois post-D1, douleurs niveau de la nuque puis diffusion dans le dos puis douleurs insomniantes épaule et bras G avec sensations de fourmillement, paresthésies de la pulpe des doigts, sensation d'étau du bras et de l'avant-bras. IRM RAS. Réalisation de sa D2 par Comirnaty. - Echo bras/avant-bras: diagnostic de Parsonage-Turner avec épaississement du nerf médian (x3) signant des lésions en poussées - IRM épaule : pas de signe de dénervation - EMG : confirme atteinte du tronc moyen du plexus brachial avec amyotrophie	En cours de rétablissement à 3 mois
M cinquantenaire	O	Stent, Fracture de la clavicule, Oedème de Quincke, Arthroplastie du genou, surpoids, IDM	79 jours D2 côté G	A 2,5 mois, dans les suites d'un épisode infectieux d'allure virale avec hyperthermie, amyotrophie de l'épaule avec faiblesse du sus-épineux, épineux, deltoïde, biceps, brachioradial G. EMG: souffrance du tronc primaire du plexus brachial IRM plexus brachial : hypersignal STIR et prise de contraste du gadolinium des muscles supra-épineux G, des faisceaux antérieur et moyen du deltoïde G et du petit rond droit témoignant d'un oedème de dénervation.	Non rétabli

Il existe un seul cas publié dans la littérature⁹ impliquant VaxZevria, celui d'un homme de 38 ans ayant présenté à J4 de sa vaccination une douleur intense dans l'épaule gauche, irradiant vers la région scapulaire et le bras. Il a été diagnostiqué une névralgie amyotrophique impliquant les 3 troncs du plexus brachial gauche. La douleur s'est améliorée et les symptômes ont disparu au bout de 2 semaines sous corticothérapie. A J40, il a présenté une dyspnée lors d'un effort sportif faisant découvrir au scanner thoracique une paralysie du diaphragme G ; amélioration sous pression positive continue nocturne.

A ce jour, on retient un total de 5 cas notifiés de Parsonage-Turner dont le diagnostic est certain. Dans un cas le rôle du vaccin est moins probable car survenu lors d'un épisode infectieux récent et à distance de la vaccination (2,5 mois). Pour les 4 autres cas, les délais vont de 3 à 26 jours post-vaccination. Seul un cas est en cours de rétablissement à 3 mois, les autres étant notés comme « non rétablis » au moment de la notification mais avec un recul insuffisant compte-tenu de l'évolution attendue de ce tableau clinique. Il y a également un cas publié impliquant VaxZevria.

Les polyradiculonévrites/syndrome de Guillain-Barré sont des signaux potentiels depuis le rapport 9 de VaxZevria et le syndrome de Guillain-Barré figure maintenant à son RCP. Le syndrome de Parsonage-Turner vient s'ajouter à ces polyradiculonévrites aiguës déjà décrites. Afin d'assurer une information appropriée et une prise en charge

⁹ Crespo Burillo JA, et al. Amyotrophic neuralgia secondary to Vaxzevria (AstraZeneca) COVID-19 vaccine. Neurologia (Engl Ed). 2021 Sep;36(7):571-572. doi: 10.1016/j.nrleng.2021.05.002

optimale des patients, et bien que le nombre de cas rapportés en France soient très faibles avec VaxZevria et qu'il n'y ait qu'un seul cas publié, le syndrome de Parsonage-Turner doit être considéré comme un signal potentiel.

V.5 Analyse et expertise des situations particulières

V.5.1 Erreurs médicamenteuses (avec ou sans effet) avec le nombre de cas observés sur la période du suivi et en cumulé (en précisant la cause de l'erreur)

Cause de l'erreur	Effets Indésirables associés Oui/Non	Nombre de cas sur la période* n= 1	Nombre de cas Cumulés** n= 17
Schéma d'administration erroné	6 Oui/ 3 Non	1	9
Exposition professionnelle à un produit	1 Oui	0	1
Erreur de stockage	5 Oui	0	5
Erreur de technique d'administration	2 Oui	0	2

*27/08/2021 au 23/09/2021 ; ** jusqu'au 23/09/2021

Sur la période, il y a 1 erreur médicamenteuse grave correspondant à un schéma d'administration erroné :

- Cinquantenaire de moins de 55 ans (atcd de DNID) vacciné après la recommandation de la HAS de réserver VaxZevria au plus de 55 ans. A présenté à J10 de sa D2 une baisse de l'acuité visuelle avec diagnostic d'OVCR unilatérale sans thrombopénie à J18. Mise en place d'un traitement intra-vitréen par aflibercept. Non encore rétabli au moment de la notification.

V.5.2 Echec de vaccination

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 la deuxième dose du vaccin VaxZevria® (AstraZeneca) (ou après une dose pour les personnes immunocompétentes ayant reçu une seule dose vaccinale en raison d'un antécédent d'infection au SARS-Cov-2 symptomatique ou non, prouvée biologiquement)¹⁰.*

Sur l'ensemble du suivi, il y a un total de 102 cas codés en PT « échec de vaccination ». Parmi ceux-ci, 5 cas ne répondent pas à la définition ci-dessus :

- 1 cas correspond à une maladie Covid-19 survenue à J39 post-D1.
- 2 cas correspondent à une maladie Covid-19 survenue respectivement à J16 et J19 post-D2.
- 1 cas correspond à une personne ayant une PCR SARS-CoV2 positive sans signe clinique à J53 post-D2.

¹⁰ « 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)

- 1 cas est très incomplet sans date de vaccination indiquée.

Parmi les 97 cas répondant à la définition DGS « d'échec de vaccination », 75 (77,3%) correspondent à des cas graves (45 sur la période) et 22 cas sont considérés non graves (5 sur la période). Le taux d'incidence de notification de ces cas est de 2,84/100000 [2,31-3,47] vaccinations complètes et de 2,20/100000 [1,73-2,76] vaccinations complètes pour les cas graves (en prenant ceux avec schéma vaccinal complet au 02/09/2021, soit 3405761).

Il y a 4 échecs codés non graves associés à des schémas hétérologues de vaccination (2 VaxZevria/Comirnaty et 2 VaxZevria/Spikevax)

Il s'agit de 36 femmes et 61 hommes, de médiane d'âge 67 ans [extrêmes 23-93 ans].

Parmi les 89 cas où les antécédents sont renseignés, on note plus particulièrement, 41 poids excessifs (23 obésités, 18 surpoids), 39 HTA, 34 diabètes (23 DNID, 2 DID, 9 type non précisé), 22 affections respiratoires (15 BPCO, 7 asthmes), 14 tumeurs malignes, 14 affections cardiaques, 9 insuffisances rénales chroniques, 6 maladies auto-immunes, 3 fumeurs actifs et 1 transplanté rénal ; seuls 3 patients n'ont aucun facteur de risque. Pour 8 les antécédents sont non renseignés.

Le délai de survenue médian post-D2 (ou D1 si ATCD de Covid-19) est de 65 jours [extrêmes 21 jours-5,5 mois]. Le variant est identifié comme un delta (35 cas), alpha (2 cas) et est non renseigné dans 60 cas.

Dix-huit patients ont été hospitalisés en réanimation (18,7%), 3 en service de soins intensifs (3%) et 53 en service conventionnel (54,6%).

L'évolution est favorable dans 22 cas, en cours de rétablissement dans 36, non rétabli dans 28, inconnue dans 3 et 8 patients sont décédés.

Au total, les cas d'échecs de vaccination notifiés sont essentiellement les cas graves (plus de 77%). Les 75 cas d'infections symptomatiques graves à Covid-19 sont survenues majoritairement chez des patients âgés, polypathologiques avec le variant de type delta lorsque celui-ci est renseigné. L'évolution est favorable ou en cours dans près de 60% des cas au moment de la notification.

Même si l'efficacité observée d'un schéma complet de VaxZevria® sur les hospitalisations associées au variant delta est importante (>90%)¹¹, les cas d'inefficacité sont attendus. Depuis le début du suivi ces cas sont très peu nombreux au regard des 3 405 761 injections D2 déjà réalisées même en tenant compte d'une sous-notification probable.

L'étude de Lopez Bernal et al¹², indique une légère perte d'efficacité sur les formes symptomatiques plus importante pour le vaccin VaxZevria® schéma complet contre le variant delta versus le variant alpha par rapport au vaccin Comirnaty® (*pour le variant alpha : 66,1% [54,0 ; 75] pour VaxZevria® versus 93,4% [90,4 ; 95,5] pour Comirnaty®; pour le variant delta : efficacité de 59,8% [28,9 ; 77,3] pour VaxZevria® versus 87,9% [78,2 ; 93,2] pour Comirnaty®*).

¹¹ PublicHealth England, Stowe J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Utsi L, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against hospital admission with the Delta (B.1.617.2) variant. London: PHE; 2021. https://khub.net/fr/web/phe-national/public-library/-/document_library/v2WsRK3ZIEig/view/479607266

¹² Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2021.05.22.21257658>

Les résultats de plusieurs essais cliniques^{13,14,15} ont montré des réponses immunitaires plus importantes chez les personnes ayant été vaccinées selon une stratégie de *prime boost* hétérologue (une dose de Comirnaty après avoir reçu une dose de VaxZevria®). Ceci a conduit la Haute Autorité de Santé à proposer dans son avis du 8 juillet 2021¹⁶ que « pour les personnes ayant déjà été vaccinées par le vaccin VaxZevria®, la meilleure protection offerte par un schéma hétérologue justifie qu'une deuxième dose avec un vaccin à ARNm puisse leur être proposée à partir de 4 semaines après la première injection » et que « la HAS estime toutefois que la poursuite du schéma vaccinal avec le vaccin VaxZevria® est envisageable chez les personnes âgées de plus de 55 ans qui le souhaitent, dans le cadre d'une décision médicale partagée et après leur avoir apporté une information claire sur les différentes options possibles ». De plus, Suite à l'avis de la HAS du 23 août 2021, les autorités nationales (DGS-Urgent n°2021- 90) recommandent qu'une dose de rappel par un vaccin ARNm soit proposée aux personnes de 65 ans et plus ainsi que pour toutes les personnes présentant des comorbidités à risque de formes graves et de décès dus à la Covid-19¹⁷.

Ainsi, les cas d'échecs vaccinaux continueront de faire l'objet d'un suivi. Les données en vie réelle permettraient une meilleure évaluation de ces échecs et une comparaison entre vaccins.

VI. Conclusion

- ⇒ **Dans ce 16° bilan**, on toujours une prédominance des syndromes pseudo-grippaux qui sont néanmoins notifiés en moins grand nombre.
- ⇒ **Nous n'avons pas identifié de nouveau cas de TTVV dont le total reste sur l'ensemble du suivi à 29 cas.**
- ⇒ **A l'issu de ce 16^{ème} bilan, les syndromes de Parsonage-Turner sont identifiés comme 1 nouveau signal potentiel s'ajoutant** aux signaux potentiels déjà évoqués dans les précédents bilans :
 - ✓ Hypertension artérielle,
 - ✓ Saignements cutanéomuqueux,
 - ✓ Réactivations virales,
 - ✓ Paralysies faciales,
 - ✓ Polyradiculonévrites
 - ✓ Myo-péricardites/péricardites
 - ✓ Pertes d'auditions
- ⇒ **Nécessitant une surveillance particulière**
 - ✓ Les morts soudaines et inexpliquées
 - ✓ Les pathologies démyélinisantes centrales

¹³ Hillus D, Schwarz T, Tober-Lau P, Hastor H, Thibeault C, Kasper S, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1-nCoV19 and BNT162b2: a prospective cohort study [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.05.19.21257334>

¹⁴Schmidt T, Klemis V, Schub D, Mihm J, Hielscher F, Marx S, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a heterologous COVID-19 prime-boost vaccination compared with homologous vaccine regimens [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.06.13.21258859>

¹⁵ Liu X, Shaw RH, Stuart AS, Greenland M, Dinesh T, Provstgaard-Morys S, et al. Safety and immunogenicity report from the Com-COV Study: a single-blind randomised non-inferiority trial comparing heterologous and homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine [preprint]. SSRN 2021. <http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3874014>

¹⁶ Haute autorité de santé. Avis n° 2021.0047/AC/SEESP du 8 juillet 2021 relatif à l'adaptation de la stratégie vaccinale devant l'émergence de variants du SARS-CoV-2

¹⁷ Avis n° 2021.0061/AC/SEESP du 23 août 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la définition des populations à cibler par la campagne de rappel vaccinal chez les personnes ayant eu une primovaccination complète contre la Covid-19

- ✓ Les névrites optiques rétrobulbaires
- ✓ Les neurorétinites
- ✓ Les myélites
- ✓ Les encéphalites/méningoencéphalites non infectieuses
- ✓ Les troubles thromboemboliques artérielles et veineux
- ✓ Les occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCR)
- ✓ Les troubles du rythme cardiaque
- ✓ Les érythèmes noueux
- ✓ Les colites ischémiques
- ✓ Les acrosyndromes de type S. de Raynaud
- ✓ Les décompensations de pathologies préexistantes
- ✓ Les pancréatites
- ✓ Les pseudo-polyarthrites rhizoméliques
- ✓ Les échecs de vaccination
- ✓ Les troubles ophtalmologiques qui nécessitent un avis d'expert
- ✓ Les vascularites cutanées
- ✓ Les artérites à cellules géantes

VII. Annexes

VII.1 Annexe 1

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

VII.2 Annexe 2

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	

VII.3 Annexe 3

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 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				

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
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			
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*				100531 72	DECES dans champs évolution OU gravité
Mort subite		10042434			

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
COVID-19	20000237				