

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

Rapport d'expertise mensuel situations spécifiques n°3

Période du 5 novembre au 2 décembre 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

Déclarations d'intérêt.....	2
Contexte	3
Période	3
Résultats	4
1/ Focus jeunes de 12 à 18 ans au 2 décembre 2021	5
2/ Focus doses de rappel	8

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 3 comprend l'analyse des données de pharmacovigilance du 5 novembre jusqu'au 2 décembre 2021.

Résultats

Tableau 1 : Evolution du nombre de notification avec Spikevax au 2 décembre 2021

	Cumulatif	05/11/2021 au 02/12/2021
Nombre de cas dans la BNPV	16236	1536
<i>cas déclarés par les PS</i>	9093 (56%)	881 (57,4%)
<i>cas déclarés par les patients/usagers</i>	7143 (44%)	655 (42,6%)
Nombre de cas non graves (n,%)	13301 (81,9%)	1262 (82,2%)
<i>Répartition Patients pour les cas non graves (n, %)</i>		
Masculin	3090 (23,2%)	300 (23,8%)
Féminin	10203 (76,7%)	962 (76,2%)
Non renseigné	8 (0,1%)	0 (0%)
12-15	62 (0,5%)	12 (1%)
16-49	6573 (49,4%)	713 (56,5%)
50-64	3064 (23%)	299 (23,7%)
65-74	1972 (14,8%)	124 (9,8%)
75 – 84	1208 (9,1%)	84 (6,7%)
≥ 85	314 (2,4%)	21 (1,7%)
Non renseigné	108 (0,8%)	9 (0,7%)
Nombre de cas graves (n, %)	2935 (18,1%)	274 (17,8%)
Hospitalisation	967 (32,9%)	93 (33,9%)
Mise en jeu du pronostic vital	124 (4,2%)	12 (4,4%)
Invalidité ou incapacité	81 (2,8%)	9 (3,3%)
Décès	101 (3,4%)	4 (1,5%)
Médicalement significatif	1662 (56,6%)	156 (56,9%)
<i>Répartition Patients pour les cas graves (n, %)</i>		
Masculin	1180 (40,2%)	117 (42,7%)
Féminin	1754 (59,8%)	157 (57,3%)
Non renseigné	1 (0%)	0 (0%)
12-15	19 (0,7%)	3 (1,1%)
16-49	1353 (46,1%)	125 (45,6%)
50-64	655 (22,3%)	64 (23,4%)
65-74	424 (14,5%)	48 (17,5%)
75 – 84	318 (10,8%)	23 (8,4%)
≥ 85	148 (5%)	11 (4%)
NR	18 (0,6%)	0 (0%)

Tableau 2 : nombre de personnes vaccinées par Spikevax au 2 décembre 2021

Étiquettes de lignes	1ère Injection	2è Injection	3è Injection	Total général
Moderna	5734181	5429485	1150884	12314550
Femme	2907043	2748856	605390	6261289
Homme	2809677	2666411	544284	6020372
NR	17461	14218	1210	32889

1/ Focus jeunes de 12 à 18 ans au 2 décembre 2021

Tableau 3 : présentation synthétique de la répartition des cas jeunes

Cas 12-18 ans	
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV, n (%)	225(1,4%)
Cas déclarés par les patients/usagers	55(24,4%)
Cas déclarés par les professionnels de santé	170(75,6%)
Délai de survenue en jours (min-max)	3,2 (0 - 90)
Age moyen (ans) (écart-type)	16,3(2,1)
Age médian (ans)	17
Cas non graves, n (%)	175(77,8%)
Sexe, n (%)	
Féminin	110(62,9%)
Masculin	65(37,1%)
Évolution, n (%)	
En cours de rétablissement ou résolu	101(57,7%)
Inconnu	17(9,7%)
Non rétabli/non résolu	57(32,6%)
Cas graves, n (%)	50(22,2%)
Critère de gravité, n (%)	
Hospitalisation	26(52%)
Mise en jeu du pronostic vital	1(2%)
Médicalement significatif	23(46%)
Sexe, n (%)	
Féminin	15(30%)
Masculin	35(70%)
Evolution, n (%)	
En cours de rétablissement ou résolu	41(82%)
Non rétabli/non résolu	9(18%)

Le délai de survenue après la réalisation de l'injection de Spikevax était inférieur ou égal à 72h pour 165/225 cas (73,3 %) ; les événements étaient survenus en médiane à J1 (moyenne à 3 jours ; délai de survenue maximal : J90). Plus de la moitié (129 cas ; 57,3%) 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. Cinquante cas sont graves, 54 cas sont non graves hors réactogénicité. Quarante-trois cas (36,8%) surviennent à la D2 (dont 28 graves ; 33,7%).

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	Effectifs			
	N = 50	Age	Délai	Dose 2
Myocardite	15	15 ans, 17 ans, 18 ans (n= 13)	Moy 5,1 j (0 – 28) Médiane 2 jours	n=12
Péricardite	2	18 ans et 18 ans	J5 ; J90	n=1
Myopéricardite	1	18 ans	J8	n=2
Urticaire	1	18 ans	J6	
Malaise	2	18 et 18 ans	<24h (n=2)	
Réactogénicité	5	12, 13 (n=2),14, 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, 15, 18 ans	J2, J4 et J13	n=3
Récidive de maladie (anémie hémolytique, asthme)	2	13 et 18 ans	<24 h et J2	n=1
Cytolyse hépatique	1	16 ans	J10	
Hépatite	1	13 ans	J20	HHV6 +
Dyspnée	2	16 et 17 ans	J1 et J6	n=0
Pleuropneumopathie	1	18 ans	J3	
Erythème polymorphe	2	15 ans et 14 ans	J4 et J9	
Varicocèle	1	13 ans	J2	n=1
PIMS	2	12 et 13ans	J28 et <24h	n=2
Syndrome inflammatoire systémique	1	15 ans	<24h	
Myalgies atypiques - dysfonction motrice	1	15 ans	<24h	n=1
Syndrome de chevauchement SJ/Lyell	1	17 ans	2j	n=1
PTI	1	16 ans	J40	n=1

Pour les évènements 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	N=54	D2 (n=17)	Age < 18 ans n=34
Aggravation de maladie (asthme, épilepsie)	2	1	14 ans
Erreur de vaccination (schema ou age)	1		13 ans
Malaise immédiat	3	2	14 ans
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	20	5	n=12
Ansomie/Agueusie/Dysosmie	3	1	13, 14 et 15 ans
Convulsions fébriles	1	1	
Echec	1	1	
Douleur thoracique	1	1	
Troubles oculaires	1	1	12 ans
Eczema	1		
Erythème polymorphe	1		
Rentention aigue d'urine	1		13 ans
Photosensibilité	1		17 ans
Dyspnée	1		13 ans
Aryhmie	2	1	17 ans x2
Surdité	1	0	14 ans
Diarrhée	1	1	
Myalgies	1		16 ans
Troubles psychomoteurs	1		15 ans

Sur la période du 5 novembre au 2 décembre, 36 cas (dont 8 graves et 27 cas chez les 12-17 ans) ont été rapportés. On relève de façon notable 5 cas :

- Un cas de dysfonction motrice proximale (personne de 15 ans), sans étiologie retrouvée malgré un bilan très poussé, survenu à J1 de la D2, gênant la marche. En cours de rétablissement avec séances de kinésithérapie.
- Un cas de troubles du comportement et ralentissement psychomoteur chez une personne de 15 ans, aux antécédents d'autisme. Persistant à deux mois de la vaccination D1.
- Un cas de purpura thrombopénique idiopathique aigu chez une personne de 16 ans, sans antécédent, à J40 de la D2, d'évolution favorable sous corticoïdes.
- Un cas d'erreur médicamenteuse, avec survenue de myocardite à J1 de la D2, chez une personne de 17 ans ayant reçu ses deux vaccinations à deux semaines d'écart, d'évolution rapidement favorable.
- Un cas de syndrome de Lyell, chez une personne de 16 ans, débutant à J3 de la D2 par une éruption maculo-papuleuse qui s'étend progressivement et s'aggrave (décollement à J5), d'évolution favorable. Il s'agit du seul cas de Lyell avec Spikevax.

Du 3 décembre au 13 décembre, 14 cas concernant des jeunes de 12 à 18 ans sont rapportés, dont 13 cas de réactogénicité. Un cas concerne un jeune de 18 ans qui a présenté une péricardite, d'évolution favorable.

Actuellement, les données françaises ne vont pas dans le sens d'un signal spécifique dans la population 12-18 ans, et les cas déclarés sont de nature comparable à ce qui est déclaré chez les adultes. Les dernières données américaines du CDC publiés en août 2021 vont dans le même sens ([COVID-19 Vaccine Safety in Adolescents Aged 12–17 Years — United States, December 14, 2020–July 16, 2021 | MMWR \(cdc.gov\)](#)).

2/ Focus doses de rappel

Sont considérées comme D3 les doses intervenant dans les moins de 6 mois après la D2 et /ou chez des patients avec pathologies auto-immunes 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 depuis le mois de novembre afin de mieux distinguer les rappels des D3.

Description générale des cas graves et non graves

Au 13/12/2021, nous avons reçu un total de 165 cas concernant un Rappel/ dose 3 dont 67 présentent un critère de gravité avec SPIKEVAX. Parmi ces cas, nous avons identifié sans ambiguïté, 128 rappels et 52 cas apparaissant après un schéma hétérologue.

Les caractéristiques générales de tous les cas rappels sont décrites dans le **Tableau 6**.

Tableau 6. Caractéristiques générales des cas rapportés avec la dose de rappel

Rappel	
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV, n (%)	128(0,8%)
Cas déclarés par les patients/usagers	32(25%)
Cas déclarés par les professionnels de santé	96(75%)
Délai de Survenue (min - max)	8,4 (0 - 254)
Age	
Age moyen (écart-type)	72,6(14,1%)
Age médian	77
Antécédents, n (%)	71(55,5%)
Sexe, n (%)	
Féminin	75(58,6%)
Masculin	53(41,4%)
Cas non graves, n (%)	75(58,6%)
Evolution, n (%)	
En cours de rétablissement ou résolu	55(73,3%)
Non résolu	18(24%)
Inconnue	2(2,7%)
Cas graves, n (%)	53(41,4%)
Critère de gravité, n (%)	
Décès	4(7,5%)
Hospitalisation	27(50,9%)
Mise en jeu du pronostic vital	3(5,7%)
Incapacité	1(1,9%)
Médicalement significatif	20(37,7%)
Evolution, n (%)	
En cours de rétablissement ou résolu	28(52,8%)
Non résolu	20(37,7%)
Décès	4(7,5%)
Inconnue	1(1,9%)

Sur la période du 5/11/2021 au lundi 13/12/2021, nous avons reçu 62 cas d'évènements indésirables survenus en rappel.

- 36 cas dont 9 graves, concernent des femmes, âgées entre 31 et 92 ans. Vingt-cinq cas sont de la réactogénicité dont 2 médicalement significatifs, tous d'évolution favorable ou en cours. En dehors de ces cas, nous identifions :
 - 3 cas d'évènements thromboemboliques (1 cas d'embolie pulmonaire à J12, 1 cas de thrombose cérébrale sur hypertension artérielle d'évolution fatale à J1 (personne de plus de 65 ans) et 1 cas d'ischémie rétinienne débutant le jour du rappel).
 - 2 cas de perte de connaissance/malaise d'évolution spontanément favorable, survenant à J1 du rappel
 - 1 cas grave d'érythème noueux de survenue 25 jours après le rappel sur un schéma hétérologue.

- 26 cas dont 11 graves concernent des hommes, âgés entre 32 et 89 ans. Treize cas concernent de la réactogénicité, d'évolution favorable ou en cours. Parmi les 13 autres cas, nous identifions :
 - 2 cas d'évènements thromboemboliques : 1 cas de thrombose veineuse profonde à 8 jours post rappel, peu documenté sur schéma hétérologue chez un patient âgé de plus de 80 ans ; 1 cas d'embolie pulmonaire à J7 chez un personne de plus de 60 ans avec antécédents TE, d'évolution favorable.
 - 1 cas de syndrome de Guillain Barrée à 2 jours post rappel (schéma hétérologue) et vaccination grippale avec notion d'infection respiratoire virale datant de moins de 15 jours chez un patient âgé de plus de 70 ans. L'évolution est favorable.
 - 1 cas de syndrome aigu coronarien survenu à 7 jours post rappel chez un patient âgé de plus de 80 ans et avec de nombreux facteurs de risques cardio-vasculaires. L'évolution est favorable.
 - 1 cas de purpura thrombopénique idiopathique survenu à 26 jours post rappel chez un patient âgé de plus de 40 ans. Le cas est en cours de documentation.
 - 1 cas de décès sur arrêt cardiorespiratoire dans contexte de douleurs thoraciques évoluant depuis 2 jours et ayant débuté 2 jours après le rappel chez un patient âgé de plus de 75 ans avec des facteurs de risque cardiovasculaires.

Sur les 128 cas au total d'évènements survenus après la dose de rappel, notifiés au réseau français de pharmacovigilance, la proportion de cas graves est plus importante (41.3%) que celle rapportée depuis le début du suivi national (17%). Sur le peu de cas encore enregistrés, il est difficile d'interpréter cette donnée, sachant que le taux de notification en rappel est de 9 cas pour 100 000 injections (et surement concentré sur les effets graves et / ou significatifs) et celui en D1/D2 est de 135 cas pour 100 000 injections (avec une déclaration beaucoup plus systématique, des évènements graves comme des non graves).

Le délai de survenue des évènements après la dose de rappel par Spikevax était inférieur ou égal à 72h pour 90/128 cas (70.3%). Les types d'évènements graves rapportés sont décrits dans le **Tableau 7**. Pour environ 40% 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 de rappel par Spikevax.

cas graves au 13/12/2021	N =53	Age	ATCD (n=37; 69,8%)		Shéma Hétérologue (n=21;39,6%)
Reactogénicité	6	31, 45, 50, 63, 66, 83	2	cardiovasculaire	2
Effets d'interet particulier n = 25					
Arythmie	1	76	-		-
Atteinte hépatique	1	90	1	HTA	-
AVC	2	81, 93	2	cardiovasculaire	2
Décès	2	66, 79	2	cardiovasculaire, diabète	-
Echec	1	89	1	pneumo	1
Embolie pulmonaire	5	62, 75, 83, 84, 86	2	vasculaire	1
Paralysie faciale	1	84	-		-
Sd de Guillain Barré	1	77	1	cardiovasculaire	1
Thrombocytopénie	2	46, 83	1	transplantation	1
Thromboembolie	9	69 (n=2), 79 (n=3), 80, 82, 92, 93	6	cardiovasculaire, cancer	4
Effets Inattendus n = 22					
Aggravation de maladie	5	69, 74, 82, 86, 90	5	cardiovasculaire, hemato, métabolique	1
Amnésie	1	95	1	cardiovasculaire	-
Arrêt cardiorespiratoire	1	86	1	cardiovasculaire	-
Cholelithiase aiguë	1	88	1	cardiovasculaire	1
Décollement vitré	1	51	1	-	1
Dysesthésie	1	53	-	-	1

Concernant les 4 décès, tous les patients présentent des facteurs de risques cardiovasculaires et des comorbidités graves qui peuvent, plus que la vaccination, expliquer leur survenue.

Concernant les 53 cas graves rapportés, 25 sont des événements d'intérêt particulier suivis comme pour les D1/D2 et ne présentent aucune particularité pouvant faire suspecter plus particulièrement un rôle du rappel au regard de l'âge des patients et de leurs comorbidités. Pour les 22 cas classés comme inattendus, nous n'identifions aucun signal.

Dans l'ensemble, au 13/12/2021 et sur des données encore limitées, nous n'avons pas identifié de signal de pharmacovigilance ou d'éléments inquiétants. Les cas graves continueront de faire l'objet d'un suivi spécifique.