

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

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

***Rapport n°16 : période du 10 septembre au 11
novembre 2021***

CRPV de Lille, CRPV de Besançon



&



Centre Régional de
Pharmacovigilance
de Franche-Comté

Sommaire

Sommaire

Contexte	3
Périmètre et vaccin concerné.....	3
Période	4
Méthodes	4
Résultats	5
1/Données générales sur les cas issus de la BNPV.....	5
2/ Analyse et expertise des décès:	12
3/ Analyse et expertise des autres effets/évènements d'intérêt	14
4/Analyse et expertise des effets indésirables faisant l'objet d'un suivi particulier.....	16
4.1. Troubles menstruels.....	16
4.2. Polyarthrite rhumatoïde.....	18
4.3. Acouphènes	20
4.4. Purpura thrombopénique idiopathique	23
4.5. Rhabdomyolyses.....	24
4.6 Affections hépatiques.....	25
5/ Analyse et expertise des situations particulières	25
5.1. Erreurs médicamenteuses.....	25
5.2. Troisième injection	25
5.3. Schéma hétérologue.....	25
5.4. Cas survenus dans la population pédiatrique 12 - 18 ans	25
6/ Conclusions	26
7/ Références	26
Annexes	27
I. ANNEXE 1. Description des cas graves	27
II. ANNEXE 2. Codes concernant les effets de réactogénicité	31
III. ANNEXE 3. Codes concernant les effets d'intérêt particulier	32
IV. ANNEXE 4. Codes concernant les effets graves.....	34

Contexte

Un suivi de pharmacovigilance a pour objectif une analyse médicale et pharmacologique des effets indésirables médicamenteux déclarés par les professionnels de santé ou les patients avec un médicament ou une classe de médicaments survenant en dehors des essais cliniques. Ces déclarations sont analysées puis enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance. Cette analyse prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques. Ce suivi a pour objectif d'identifier des effets indésirables inattendus (en terme de nouveauté ou de gravité) afin d'émettre des signaux en vue de prendre des mesures de réduction du risque pertinentes, ce qui explique sa périodicité rapprochée.

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de BESANCON et le CRPV de LILLE assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin COVID-19 Vaccine Moderna.

En complément, s'il est observé un nombre conséquent de cas d'Effets Indésirables d'intérêt particulier (EIIP) nécessitant une discussion approfondie, le(s) expert(s) CRPV nommé(s) sur l'analyse de cet(s) EIIP pourra faire un rapport d'expertise spécifique pouvant être annexé au rapport, sur demande directe du CRPV rapporteur de l'enquête en concertation avec l'ANSM.

Les résultats de cette évaluation et de ce suivi sont présentés et discutés collégalement au sein d'un comité spécifique de l'ANSM avec les CRPV, afin d'identifier des signaux potentiels, d'envisager les mesures à prendre et d'alerter, le cas échéant, l'EMA, les professionnels de santé et les patients.

Périmètre et vaccin concerné

L'analyse des cas déclarés prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques et peut donc conduire à écarter un événement indésirable observé car lié à une autre cause que le vaccin. Aussi ce rapport mensuel présente uniquement les effets indésirables pour lesquels le rôle du vaccin est confirmé ou suspecté et a été validé et enregistré comme tel par le CRPV qui l'a pris en charge (Cf. méthode).

Ce rapport mensuel concerne le vaccin SPIKEVAX de MODERNA, dont les principales caractéristiques sont :

- Dispersion injectable
- Voie intramusculaire
- Flacon multidose, contenant 10 doses de 0,5 ml.
- Une dose (0,5 ml) contient 100 microgrammes d'ARN messager (ARNm) (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques SM-102)
- Composition:
 - ARN messager simple brin, à coiffe en 5', produit par transcription sans cellule in vitro à partir des matrices d'ADN correspondantes, codant la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2.
 - Excipients: Lipide SM-102, cholestérol, 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3 méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG-2000 DMG), Trométhamol, Chlorhydrate de trométhamol, Acide acétique, Acétate de sodium trihydraté, Saccharose et Eau pour préparation injectable
- Conservation à -20°C ± 5°C pendant 6 mois, à 2-8°C à l'abri de la lumière pendant 30 jours, 12h à température ambiante, flacon fermé, ou 6h à température ambiante une fois ouvert.
- Contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients

- Précaution d'emploi en cas d'affection fébrile aiguë sévère ou d'infection aiguë et de thrombopénie ou de troubles de la coagulation notamment en cas de traitement anticoagulant concomitant.

Période

Ce 16^{ème} rapport comprend l'analyse des données de pharmacovigilance pour la période du 10 septembre 2021 au 11 novembre 2021. Comme pour les rapports précédents, en dehors de la mise à jour des données cumulées, seules les informations marquantes identifiées lors de l'analyse réalisée pour cette nouvelle période sont détaillées, ainsi que les nouvelles conclusions que ces faits ont pu apporter. Par ailleurs et pour permettre une présentation plus synthétique dans un contexte de stabilité des résultats, un tableau récapitulatif détaille les signaux potentiels, avérés ou en cours d'expertise depuis le début du suivi.

Méthodes

Critères de requête sur les cas dans la BNPV par l'ANSM :

- Origine des cas : cas enregistrés par les CRPV
- Version : dernière version validée par l'ANSM
- Critère de date : date de saisie de la version initiale du cas postérieure au 10 septembre 2021 et date de validation par l'ANSM du cas jusqu'au 11 novembre 2021.
- Critère de gravité : cas graves et non graves

*Critères de requête sur les médicaments : *vaccin MODERNA*

*Critères de requête sur les effets : aucun critère

*Imputabilité OMS : Suspect ou Interaction

Les cas pouvant faire l'objet de mises à jour, les données figurant dans un rapport sont susceptibles d'être modifiées dans les rapports ultérieurs compte tenu des informations figurant dans la mise à jour.

Résultats

1/Données générales sur les cas issus de la BNPV

Evolution du nombre de doses injectées depuis le début de la vaccination

	1ère Injection	2è Injection	3è Injection	Total général
Moderna	5672403	5254871	313316	11240590
Femme	2877454	2660748	172777	5710979
0-11	1332	820	4	2156
12-15	57236	44233	9	101478
16-18	69000	55291	32	124323
19-25	259420	217203	305	476928
26-29	149372	125387	342	275101
30-49	980730	861281	4559	1846570
50-64	652532	640343	12514	1305389
65-74	356876	366645	26312	749833
75-84	221958	221214	83666	526838
85+	128998	128331	45034	302363
Homme	2777778	2580300	140323	5498401
0-11	1487	902	3	2392
12-15	62852	48246	14	111112
16-18	76167	61028	38	137233
19-25	280668	234105	259	515032
26-29	158825	134539	299	293663
30-49	1007425	887745	3417	1898587
50-64	657367	664435	13014	1334816
65-74	300257	317151	27504	644912
75-84	165840	165421	66980	398241
85+	66890	66728	28795	162413
NR	17171	13823	216	31210
0-11	29	17		46
12-15	239	176		415
16-18	591	433	2	1026
19-25	3416	2593	4	6013
26-29	2192	1715	4	3911
30-49	7272	6117	28	13417
50-64	1841	1656	37	3534
65-74	887	637	50	1574
75-84	540	369	75	984
85+	164	110	16	290
Total général	5672403	5254871	313316	11240590

Evolution du nombre de cas

Sur la 16ème période (de 10 semaines du 10/09/2021 au 11/11/2021), on dénombre :

- ❖ 4538 cas initiaux saisis par les CRPV, dont 770 (17 %) cas graves, portant à un total cumulé de 15123 cas initiaux depuis le 22/01/2021

	Cumulatif
Nombre de cas total	15697
Nombre de mise à jour	574
Nombre de cas initiaux	15123

Tableau 1. Nombre de cas reçus sur la période du rapport et en cumulé depuis le 22/01/2021

Présentation en cumulé des cas déclarés depuis le début de l'enquête :

- 15123 cas en cumulé pour 11240590 doses administrées soit un taux de notification de 135 cas déclarés pour 100000 doses.
- 8592 cas (56,8%) de D1 ; 5396 cas (35,7 %) de D2 ; 379 cas (2,5%) D1 et D2 et/ou D3 ; 55 (0,4%) de D3 ; 35 (0,2 %) de rappel et 666 (4,4 %) inconnu

❖ Présentation synthétique de la répartition des cas

	Cumulatif	Du 10/09/2021 au 11/11/2021
Nombre de cas dans la BNPV	15123	4538
<i>cas déclarés par les PS</i>	8494 (56,2%)	2756 (60,7%)
<i>cas déclarés par les patients/usagers</i>	6629 (43,8%)	1782 (39,3%)
Nombre de cas non graves (n,%)	12369 (81,8%)	3768 (83%)
<i>Répartition Patients pour les cas non graves (n, %)</i>		
Masculin	2881 (23,3%)	958 (25,4%)
Féminin	9480 (76,6%)	2809 (74,5%)
Non renseigné	8 (0,1%)	1 (0,1%)
12-15	52 (0,4%)	46 (1,2%)
16-49	6038 (48,8%)	2190 (58,1%)
50-64	2840 (23%)	854 (22,7%)
65-74	1873 (15,1%)	435 (11,5%)
75 – 84	1163 (9,4%)	173 (4,6%)
≥ 85	303 (2,4%)	44 (1,2%)
Non renseigné	100 (0,8%)	26 (0,7%)
Nombre de cas graves (n, %)	2754 (18,2%)	770 (17%)
Hospitalisation	898 (32,6%)	278 (36,1%)
Mise en jeu du pronostic vital	116 (4,2%)	31 (4%)
Invalidité ou incapacité	79 (2,9%)	25 (3,2%)
Décès	105 (3,8%)	28 (3,6%)
Médicalement significatif	1556 (56,5%)	408 (53%)
<i>Répartition Patients pour les cas graves (n, %)</i>		
Masculin	1092 (39,7%)	313 (40,6%)
Féminin	1661 (60,3%)	457 (59,4%)
Non renseigné	1 (0%)	0 (0%)
12-15	17 (0,6%)	14 (1,8%)
16-49	1267 (46%)	383 (49,7%)
50-64	614 (22,3%)	174 (22,6%)
65-74	389 (14,1%)	85 (11%)
75 – 84	305 (11,1%)	66 (8,6%)
≥ 85	144 (5,2%)	45 (5,8%)
NR	18 (0,7%)	3 (0,4%)

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

Parmi les 4538 cas analysés de la période, 2933 correspondent à des effets indésirables de réactogénicité (*définition : propriété d'un vaccin de produire des réactions indésirables sous forme d'une réponse immunologique excessive se manifestant par de la fièvre, de la douleur à l'endroit d'injection accompagnée d'un gonflement, une induration et une rougeur attendus, car déjà identifiés et caractérisés dans les essais cliniques*). Parmi ces 2933 cas d'effets de réactogénicité, 171 sont graves, certains amènent à une impotence fonctionnelle ou se prolongent plus d'une semaine.

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

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

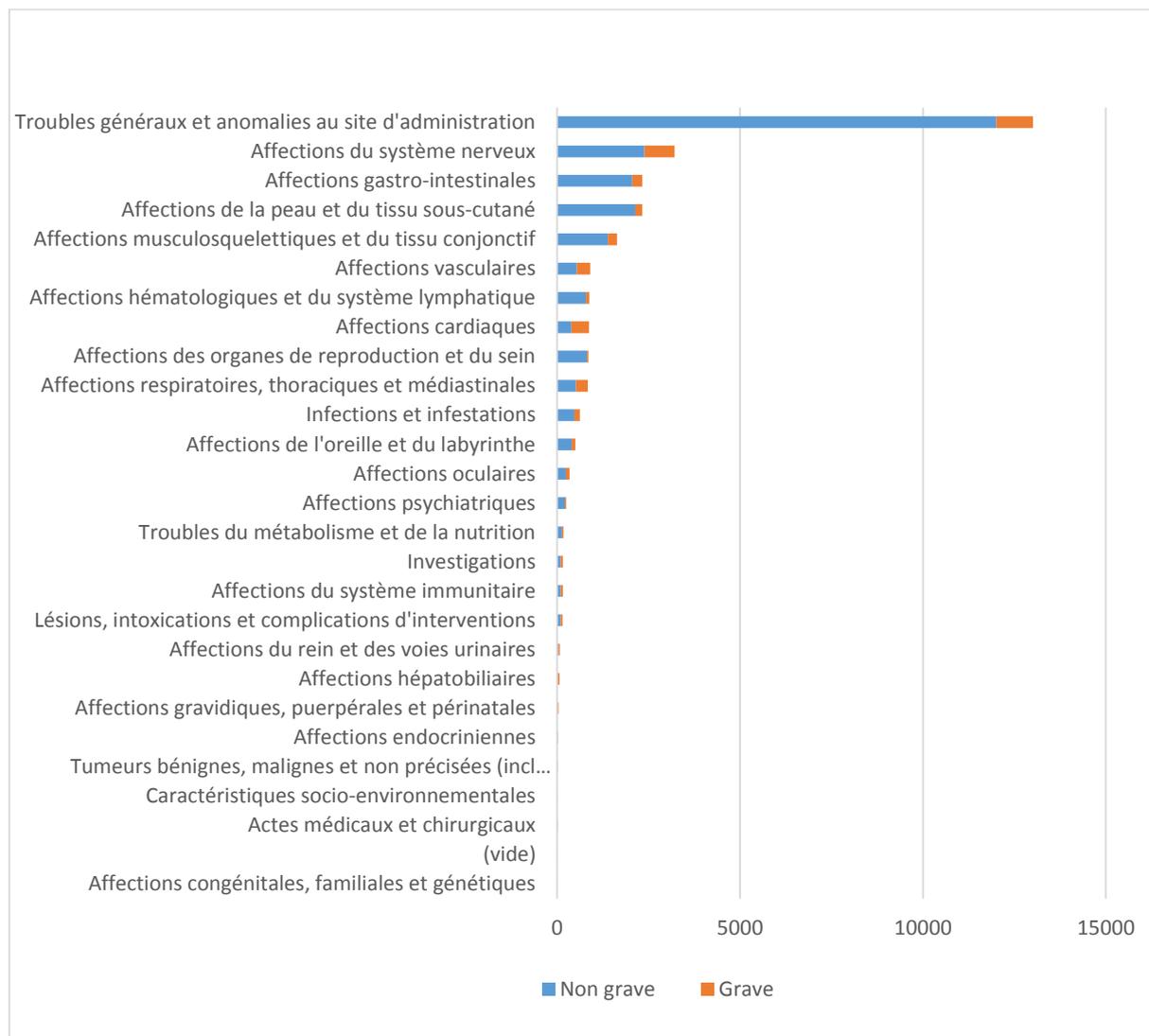
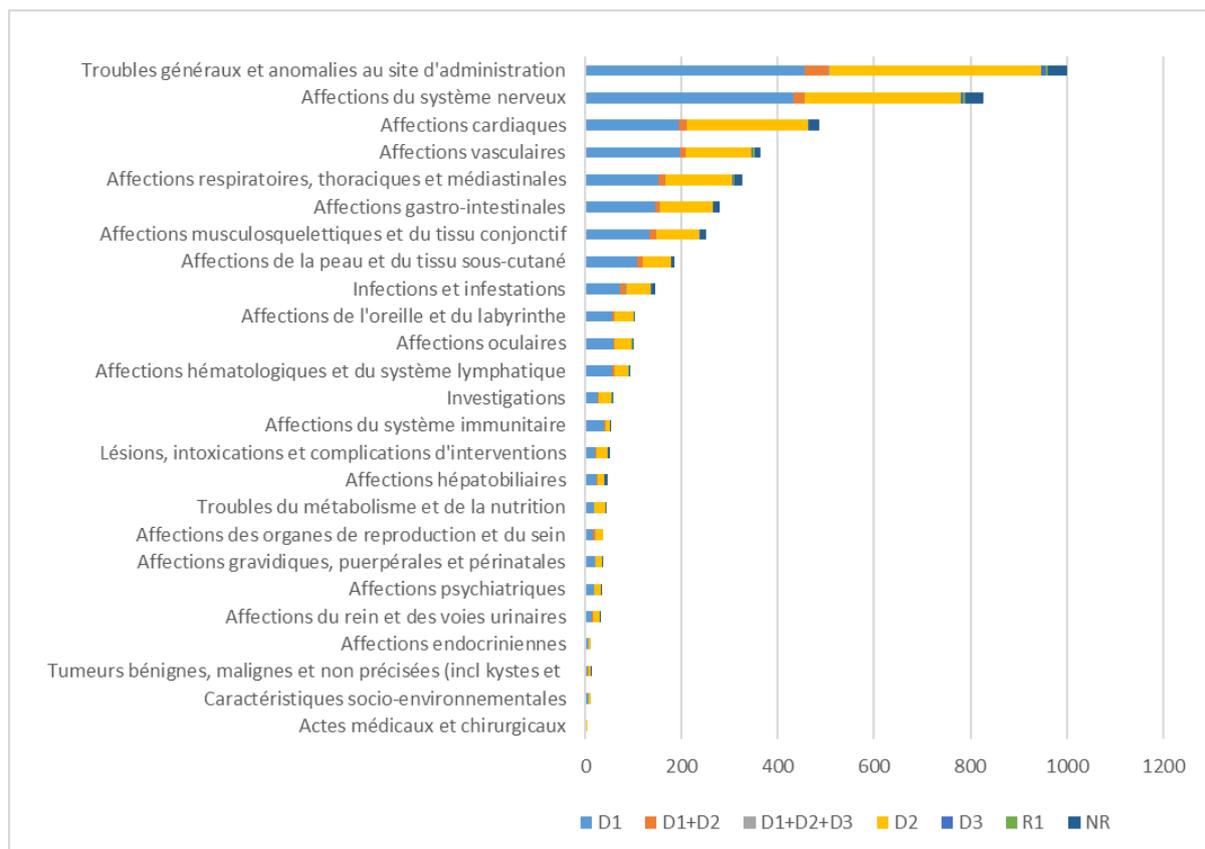


Tableau 3 : Effets indésirables graves en cumulé par SOC

SOC	Cumulé
Grave	4578
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	1002
Affections du système nerveux	826
Affections cardiaques	486
Affections vasculaires	364
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	325
Affections gastro-intestinales	279
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	250
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	185
Infections et infestations	145
Affections de l'oreille et du labyrinthe	103
Affections oculaires	100
Affections hématologiques et du système lymphatique	92

Investigations	56
Affections du système immunitaire	53
Lésions, intoxications et complications d'interventions	50
Affections hépatobiliaires	46
Troubles du métabolisme et de la nutrition	43
Affections des organes de reproduction et du sein	38
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	35
Affections psychiatriques	33
Affections du rein et des voies urinaires	32
Affections endocriniennes	12
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et	11
Caractéristiques socio-environnementales	10
Actes médicaux et chirurgicaux	2

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



Parmi les cas sur la période, 530 cas, dont 279 graves, sont considérés comme d'intérêt particulier (d'après la liste pré-définie avec ANSM/ & Liste ACCESS, harmonisation codage CRPVs).

Les EIIP graves se répartissent comme suit:

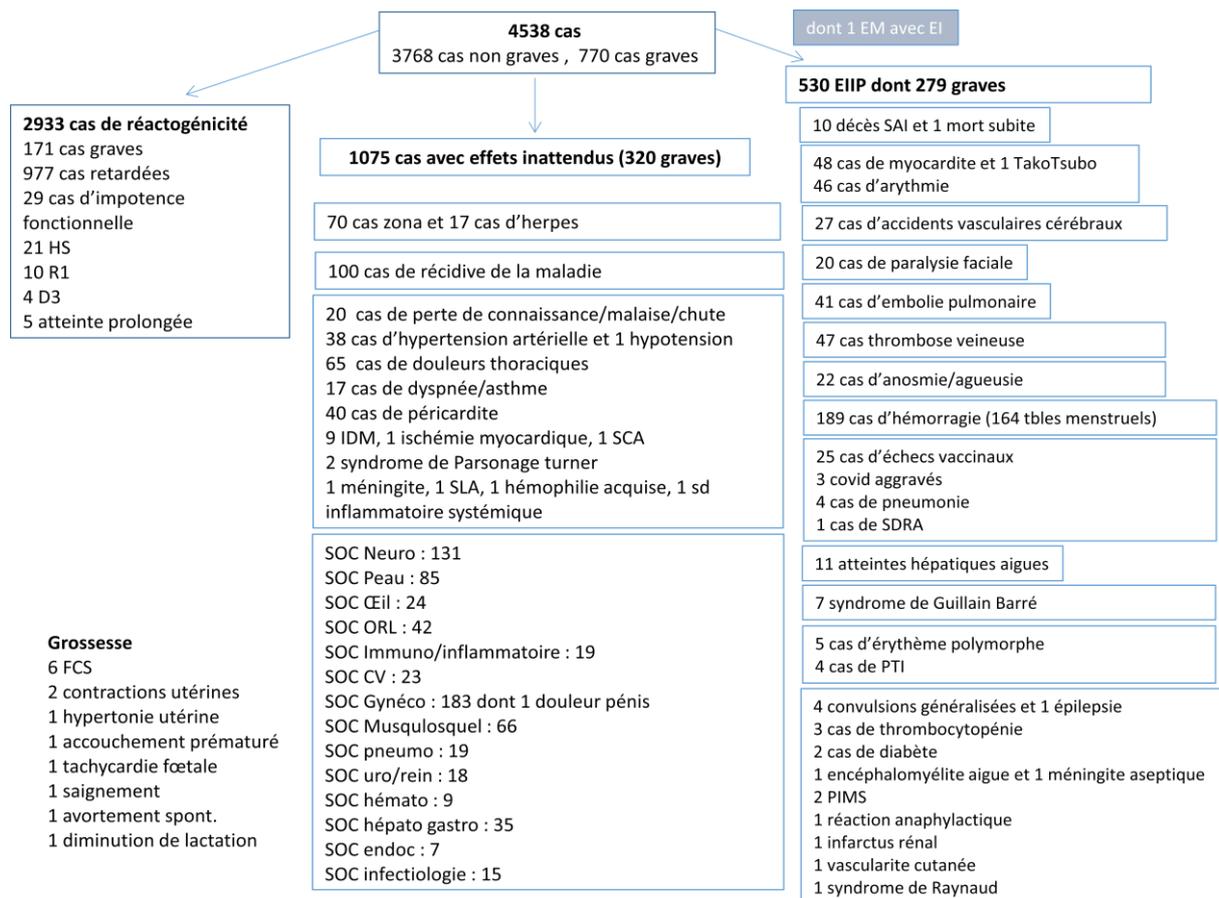
Tableau 4 : répartition des cas graves EEIP en cumulé

	Cas graves cumulés au 11/11/2021 n=958	Cas graves sur la période 10/09 au 11/11/2021 n=279
Cardiaques		
Cardiomyopathie provoquée par le stress	2	1
Insuffisance cardiaque	3	0
Microangiopathie	1	0
Myocardite	127	48
Troubles du rythme cardiaque	84	20
Gastro-intestinaux	0	
Affections hépatiques aiguës	21	8
Hépatite auto-immune	4	3
Hématologiques -vasculaires		
AVC	114	27
Embolie pulmonaire	115	40
Symptômes hémorragiques	48	12

Thrombocytopénie	6	3
Thrombose (profonde, superficielle, rétinienne, splénique, cérébrale...)	150	44
Vascularite cutanée	5	1
Immunologiques		
Purpura thrombopénique immunologique de novo	8	4
Choc anaphylactique (grade ≥ 3)	11	0
Neurologiques		
Anosmie ou agueusie	3	1
Convulsions généralisées	36	2
Myélite transverse	1	0
Paralysie faciale	72	13
Syndrome de Guillain Barré	13	7
Méningoencéphalite	1	1
Encéphalomyélite aiguë disséminée	1	1
Respiratoires		
Pneumonie / SDRA	15	4
Covid aggravé	3	1
Autres		
Méningite aseptique	2	1
Mort subite/décès inexpliqué	63	11
Erythème polymorphe	6	3
Diabète de type 1	2	2
Echec de vaccination	39	19
Syndrome inflammatoire multisystémique pédiatrique	2	2

Analyse des cas enregistrés dans la BNPV pour la période du 10/09/2021 au 11/11 /2021

Ces cas correspondent à 4538 cas dont 770 cas graves (17%) et se répartissent comme suit (flow-chart ci-dessous):



2/ Analyse et expertise des décès:

Un total de 105 cas de décès (en tant qu'événement en soi ou conséquence d'un événement) a été transmis depuis le début du suivi, dont 1 MIU et 2 COVID (non présentés dans le tableau 5).

	Total	Catégorie 1a	Catégorie 1b	Catégorie 1c	Catégorie 2	Nb de vaccinés
Décès, n	102	33	20	17	32	11240590
Age						
<i>médiane [extrêmes]</i>	71 [27-97]	70 [27-90]	68 [31-92]	70 [30-93]	77 [42-97]	
Sexe						
<i>Femme (%)</i>	38 (37,2%)	11 (33,3%)	8 (40%)	6 (35,3%)	13 (40,6%)	5710979
<i>Homme (%)</i>	64 (62,7%)	22 (66,7%)	12 (60%)	11 (64,7%)	19 (59,4%)	5498401
Facteurs de risque						
<i>Oui</i>	88	28	18	15	27	
Délai de survenue des premiers symptômes (n=88)						
<i>≤ 24 heures</i>	6	0	3	0	3	
<i>1 à 2 jours</i>	28	12	4	3	9	
<i>3 à 7 jours</i>	21	3	6	5	7	
<i>8 à 15 jours</i>	16	7	2	2	5	
<i>> 15 jours</i>	17	8	2	3	4	
Rang vaccinal (n=98)						
<i>D1 (%)</i>	49 (50%)	17 (53,1%)	9 (47,4%)	10 (58,8%)	13 (43,3%)	5672403
<i>D2 (%)</i>	45 (45,9%)	15 (48,9%)	9 (47,4%)	5 (29,4%)	16 (53,3%)	5254871
<i>D3 (%)</i>	2 (2,05%)	-	1 (5,3%)	1 (5,9%)	-	313316
<i>Rappel</i>	2 (2,05%)	-	-	1 (5,9%)	1 (3,3%)	

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

Rappel des situations de décès expertisées :

1/ Cas déclarés d'emblée comme décès:

- a) Mort soudaine ou 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, dyspnée aiguë, manifestations anaphylactiques,...) orientant vers une cause éventuelle du décès

- c) Décès en lien avec l'évolution d'une pathologie chronique déjà présente avant la vaccination (ex : insuffisant respiratoire ou cardiaque connu qui se dégrade après le vaccin).

2/ Cas pour lesquels le décès est l'évolution de l'EI :

- a) Décès après un ou plusieurs jours d'évolution d'une symptomatologie aiguë apparue après la vaccination

Quatre cas de décès ont été identifiés par les CRPV comme cas marquants :

- Personne de 70-75 ans, artéritique et tabagique, décédé d'un probable infarctus du myocarde sur une fibrillation atriale non récupérée, précédée de douleurs précordiales, à J4 de la vaccination D2.
- Personne de 65-70 ans, dialysé (inscrit sur liste de greffe rénale), aux lourds antécédents cardiovasculaires (notamment hypercholestérolémie, cardiopathie ischémique, surcharge pondérale), décédé dans la nuit suivant son rappel par le vaccin SPIKEVAX.
- Personne de 75-80 ans, aux lourds antécédents, ayant présenté un choc septique sans documentation bactériologique à J9 d'une 1ère dose de SPIKEVAX®, d'évolution fatale.
- Personne de 45-50 ans, avec antécédents cardiovasculaires, décédée brutalement à J21. Partie de chez elle le matin sans aucun problème rapporté par la famille.

Les informations sur ces nouveaux cas (période et cas marquants) ne conduisent pas à ce jour à identifier un signal de sécurité particulier. Les décès continueront à faire l'objet d'un suivi spécifique dans les rapports ultérieurs.

3/ Analyse et expertise des autres effets/événements d'intérêt

Événement indésirable	Cas graves rapport 16, n	Cas graves cumul, n	Conclusions
Signaux confirmés			
Choc anaphylactique (≥grade 3)	0	11	<i>Pas de nouvel élément. Listés au RCP.</i>
Hypertension artérielle	15	91	<i>Aucun nouvel élément notoire.</i>
Paralysie faciale	13	72	<i>Aucun nouvel élément notoire. Listés au RCP.</i>
Réaction retardée	66	270	<i>Aucun élément notoire. Listés dans le RCP.</i>
Signaux potentiels			
Événements thromboemboliques veineux			<i>Aucun nouvel élément notoire. Les conclusions demeurent inchangées à savoir qu'aucun des cas transmis n'a à ce jour de caractéristiques comparables à celles associés aux cas des vaccins à support adénoviral.</i> Voir travail Epiphare https://www.epiphare.fr/app/uploads/2021/10/epiphare_rapport_vaccination_covid_reduction_risques_50_74ans.pdf
- embolie pulmonaire	40	115	
- thrombose veineuse profonde	22	86	
- thrombose veineuse cérébrale	4	8	
- occlusion veine rétine	4	15	
- thrombose veineuse intestinale	2	4	
- thrombose artérielle	8	16	
Malaise, PC, chute	7	73	<i>Aucun nouvel élément notoire.</i>
Paresthésie	11	28	<i>Aucun nouvel élément notoire.</i>
Troubles du rythme cardiaque			<i>Aucun nouvel élément notoire.</i>
- arythmie sans précision	9	38	
- fibrillation atriale	9	37	
- extrasystoles	2	5	
Zona	13	52	<i>Aucun nouvel élément notoire.</i>
Myocardite	48	127	<i>Voir point spécifique focus 1 MODERNA</i> https://ansm.sante.fr/uploads/2021/10/29/20211021-covid-19-vaccins-moderna-focus-1.pdf <i>et travail Epiphare</i> https://ansm.sante.fr/uploads/2021/11/08/20211108-covid-19-vaccins-rapport-epiphare-

Événement indésirable	Cas graves rapport 16, n	Cas graves cumul, n	Conclusions
			myocardite-pericardite.pdf
Péricardite	37	93	Voir travail Epiphare https://ansm.sante.fr/uploads/2021/11/08/20211108-covid-19-vaccins-rapport-epiphare-myocardite-pericardite.pdf
Polyarthrite rhumatoïde de novo	2	2	Voir point spécifique p 18
Troubles menstruels	10	29	Voir point spécifique p 16
Glomérulonéphrite/néphropathie	0	3	Pas de nouvel élément.
Syndrome de Parsonage Turner	1	3	Aucun élément notoire depuis le rapport 15 https://ansm.sante.fr/uploads/2021/09/24/20210923-covid-19-vaccins-moderna-rapport-15.pdf
EI à suivre			
Ictus	3	13	Aucun nouvel élément notoire.
Aggravation de maladies	42	134	Pas de nouvelles caractéristiques notoires depuis le dernier rapport 15. https://ansm.sante.fr/uploads/2021/09/24/20210923-covid-19-vaccins-moderna-rapport-15.pdf
AVC Ischémiques	27	114	Aucun nouvel élément notoire.
Convulsions	2	31	Aucun nouvel élément notoire.
Vertiges	6	28	Aucun nouvel élément notoire. Listés au RCP.
EI nouvellement analysés			
Colites ischémiques	2	6	Aucun nouvel élément notoire.
Neuropathie Optique ischémique			Pas de nouvel élément depuis le rapport 15 https://ansm.sante.fr/uploads/2021/09/24/20210923-covid-19-vaccins-moderna-rapport-15.pdf
Surdité-troubles de l'audition / acouphènes	4/5	8/12	Voir point spécifique acouphènes p 20
Erythème polymorphe	3	6	Aucun élément notoire depuis le rapport 15 https://ansm.sante.fr/uploads/2021/09/24/20210923-covid-19-vaccins-moderna-rapport-15.pdf
Purpura thrombopénique immunitaire de novo	4	8	Voir point spécifique p 22
Rhabdomyolyse	0	3	Voir point spécifique p 24
Syndrome de réponse inflammatoire systémique	1	2	Aucun élément notoire depuis le focus 1 MODERNA. https://ansm.sante.fr/uploads/2021/10/29/20211021-covid-19-vaccins-moderna-focus-1.pdf Et le retour PRAC https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-novembre-2021-25-28-octobre
Atteintes hépatiques graves	8	25	Voir point spécifique p 24

Tableau 6: récapitulatif des EI ayant fait l'objet d'une analyse qualitative depuis le début du suivi

4/Analyse et expertise des effets indésirables faisant l'objet d'un suivi particulier

4.1. Troubles menstruels

Du début de ce suivi national jusqu'au 9/9/2021, 238 cas de troubles menstruels et troubles du cycle avaient été déclarés et analysés (voir rapport 15; <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/09/24/20210923-covid-19-vaccins-moderna-rapport-15.pdf>). Depuis le 10 septembre, et jusqu'au 4 novembre 2021, 324 nouveaux cas ont été déclarés, dont 195 (60%) par les personnes concernées, non professionnels de santé (Tableau 7).

Caractéristiques des cas	N=324
Nombre de cas graves	10 (3%)
Nombre de cas non graves	314 (97%)
Type d'évènements indésirables rapportés	
Métrorragies	86 (26.5%)
Avec ménorragie	0
Avec retard de règles	4
Avec règles avancées	3
Ménorragies	59 (18,2%)
Avec métrorragie	7
Avec retard de règles	10
Avec règles avancées	5
Polyménorrhée	11 (3,4%)
Dysménorrhée/ douleurs abdominales	18/26 (5.5% / 8.0%)
Aménorrhée	50 (15.4%)
Retard de règles	64 (19,7%)
Règles avancées	15 (4,6%)
Perturbation du cycle (raccourci, prolongé, irrégulier)	21 (6.4%)
Autres troubles (dont SAI)	7 (2,1%)
Troubles menstruels chez la femme ménopausée	6 (1,8%)
Durée	
Troubles persistants 2 cycles ou plus	33 (10,2%)
Durée du cycle de plus de 7 jours	42 (12,9%)
Rang vaccinal	

D1	150 (46,3%)
D2	153 (47,2%)
D3/Rappel	0/1
Inconnu	20 (6,2%)
Reintroduction positive	14 (4,3%)
Age moyen/median (année)	35.2 ans (9.9)/27 ans
Délai de survenue moyen (SD)/ median(jrs) (cas saignements, n= 156)	8.4 j (15.9) / 3j
≤ 24 heures	30 (19,2%)
1 à 2 jours	38 (24,3%)
3 à 7 jours	28 (17,9%)
8 à 15 jours	16 (10,2%)
> 15 jours	22 (14,1%)
Inconnu	22 (14,1%)
Évolution	
Méno/métrorragies - polyménorrhées (saignements) (n=156)	
Rétabli/ En cours	78 (50%)
Inconnue/ non rétabli à la date de notification	78 (50%)
Aménorrhée (n=50)	
Rétabli/ En cours	7 (14%)
Inconnue/ non rétabli à la date de notification	43 (86%)
Retard de règles (n=78)	
Rétabli/ En cours	38 (48,7%)
Inconnue/ non rétabli à la date de notification	40 (51,3%)
Règles avancées (n=23)	
Rétabli/ En cours	15 (65,3%)
Inconnue/ non rétabli à la date de notification	8 (34,7%)

Tableau 7 : caractéristiques des cas de troubles menstruels et du cycle. Une personne peut présenter plusieurs symptômes.

Les évènements rapportés sont très variés et concernent l'intensité ou la durée des saignements ainsi que les troubles du cycle menstruel. Certains de ces tableaux ont motivé la réalisation d'investigations complémentaires (examen clinique, biologie, échographie). Très peu sont graves (3% des cas). Il est à noter que les durées de suivi disponibles pour ces dossiers sont très courtes, ceci expliquant que de nombreux dossiers mentionnent des effets en cours de rétablissement ou non encore rétablis. Par ailleurs, le délai de survenue n'est calculé que pour les cas de saignements, puisque l'absence de données précises sur le délai de survenue pour les troubles du cycle ne permet pas de le calculer.

Concernant les 10 cas graves, hormis 2 cas survenant chez des femmes enceintes (voir plus bas), il s'agit de 2 cas d'hospitalisation (1 métrorragies et 1 cas d'hospitalisation pour autres symptômes associés ; 1 aménorrhée persistante dans un contexte découverte de diabète de type 1) et de 6 situations médicalement grave (dont 4 rétablies) réparties en 6 cas de saignements (plus de 7 jours ou >2 cycles) et 1 cas d'aménorrhée.

Concernant les cas avec réintroduction positive à la D2 (n=14), les troubles concernent: méno/métrorragies (n=10 dont 2 médicalement significatifs) ; règles avancées/retard de règles (n=5) ; autres troubles : un cas d'hyperménorrhée suivi d'aménorrhée.

Concernant les cas avec des durées de saignement de 7 jours ou plus (n=42 cas), et / ou de perturbations du cycle (≥ 2 cycles) (n=33), on relève : 5 cas graves dont 1 cas avec R+ : 3 méno/métrorragies et 2 aménorrhées.

On relève par ailleurs deux cas (graves) de métrorragies pendant la grossesse, l'un à T1 avec fausse couche, l'autre à T2 avec probable rupture de la poche des eaux et surveillance.

Concernant les 6 cas chez des femmes ménopausées depuis plusieurs années, il s'agit de 5 métrorragies dont 1 cas avec R+ et 1 dysménorrhée.

Dans la littérature médicale, on retrouve de récents articles sur le sujet. Dans une étude rétrospective sur environ 5000 femmes vaccinées et en âge de procréer, 20% rapportent un trouble menstruel dans les 4 mois qui ont suivi la vaccination (Alvergne 2021). Dans un éditorial du BMJ sur les données de l'Agence Anglaise du Médicament (MHRA) (<https://www.bmj.com/content/374/bmj.n2211.short>), il est souligné :

- que la plupart des cas rapportés (plus de 30000 en grande Bretagne) ne concerne qu'un cycle.
- qu'il s'agirait d'un effet en lien avec la réaction immunitaire à la vaccination plutôt qu'une réaction propre au vaccin (puisque cela est rapporté avec tous les vaccins ARNm et adénovirus). Cette réaction immunologique vaccinale (comme la réaction immunologique infectieuse, au COVID notamment) pourrait en effet d'un point de vue mécanistique, influencer les hormones impliquées dans le cycle menstruel ou les médiateurs agissant sur les tissus utérins au cours du cycle.
- qu'actuellement, il n'y a pas d'éléments pour penser que cela impacte la fertilité : dans les essais cliniques, les grossesses accidentelles ont été aussi nombreuses dans les groupes vaccinés contre la COVID que dans les groupes témoins, et dans les programmes d'assistance à la procréation, les mesures de fertilité et les taux de grossesses apparaissent identiques entre groupe vacciné et groupe non vacciné.

En pratique, le Royal college des Obstétriciens Anglais et la MHRA recommandent de faire un bilan de ces troubles menstruels s'ils persistent sur plusieurs cycles, ou s'il s'agit de saignements inhabituels apparus chez des femmes ménopausées.

En l'absence de bilan complémentaire de nombreux cas déclarés, un rôle du vaccin est difficile à déterminer précisément dans la survenue de ces saignements menstruels / génitaux. Cette nouvelle analyse des données françaises confirme que la plupart des cas sont d'apparition rapide après le vaccin (50% dans les 3 jours), ne sont pas graves et d'évolution rapidement favorable. Néanmoins, certains cas méritent attention (réintroduction positive, femmes ménopausées, cas grossesse ...). Ces effets constituent un signal potentiel, et une expertise avec la société savante de gynécologie / obstétrique semble pertinente.

4.2. Polyarthrite rhumatoïde

Description générale des cas graves et non graves

Depuis le début du suivi et au 11/11/2021, 12 cas de polyarthrite rhumatoïde (de novo ou poussée) ont été rapportés. Les caractéristiques générales de tous les cas sont décrites dans le **Tableau 8**.

Cas	
n = 12 (0,075%)	
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV, n (%)	
Cas déclarés par les patients/usagers	4 (24,2%)
Cas déclarés par les professionnels de santé	8 (75,8%)
Age moyen (écart-type)	64,1 ans (13.2)
Age médian	70.5 ans
D1/D2/D3 / rappel	7/5/0/0 (58,5%/41,5%)
Réintroduction positive	1
Délai de survenue des premiers symptômes	
<24h	1 (8,2%)
1-3j	3 (25%)
4-7j	4 (33,4%)
8-15j	2 (16,7%)
> 15j	2 (16,7%)
Cas non graves, n (%)	7 (58,5%)
Sexe, n (%)	
Féminin	5 (71,5%)
Masculin	2 (28,5%)
Évolution, n (%)	
En cours de rétablissement ou résolu	2 (28,5%)
Inconnu	1 (14,3%)
Non rétabli/non résolu	4 (57,2%)
Cas graves, n (%)	5 (41,5%)
Critère de gravité, n (%)	
Hospitalisation	1 (20%)
Mise en jeu du pronostic vital	0
Médicalement significatif	4 (80%)

Sexe, n (%)	
Féminin	4 (80%)
Masculin	1 (20%)
Evolution, n (%)	
En cours de rétablissement ou résolu	2 (40%)
Non résolu	3 (60%)

Tableau 8 Caractéristiques générales des cas rapportés en cumulé de polyarthrite rhumatoïde

Le délai de survenue après la réalisation de l'injection de Spikevax était en médiane à 8 jours (délai de survenue maximal : J59). Neuf cas concernent des patients avec ATCD de polyarthrite rhumatoïde (moyenne de survenue à 5,7 jours de la vaccination, 6 cas en D1 dont un R+ à D2 et 3 cas en D2 ; 2 cas en médicalement significatif). Pour les 3 autres, il s'agit de 2 poussées de novo et une en cours de diagnostic: l'une à D2, premiers symptômes à J3 et diagnostic formel à 3 mois de la vaccination ; l'autre à D1, premiers symptômes à J3 et diagnostic formel à 2 mois de la vaccination; le dernier à D2, diagnostic évoqué à 2 mois de la vaccination, bilan en cours.

A ce jour, les cas de polyarthrite rhumatoïde sont rares (0,075% des cas déclarés), le plus souvent sous forme de poussées chez des personnes, à prédominance féminine (75%) et aux antécédents de PR (75%). Deux cas sont apparus de novo après la vaccination (diagnostic à 2 ou 3 mois de la vaccination, premiers symptômes dans les premiers jours qui suivent). Ces effets font l'objet d'un signal potentiel commun aux ARNm à l'Europe et en France.

4.3. Acouphènes

Depuis le rapport 14, les acouphènes sont suivis et dans ce rapport 16, un point complet sur les acouphènes (SOC « affections de l'oreille et du labyrinthe ») a été décidé devant 27 cas graves et 96 cas non graves. La description est présentée dans le tableau 9. Le taux de notification est de 123 cas pour 10973414 injections réalisées soit 0,11 cas pour 100000 injections, chez des patients dont la moyenne d'âge est de 48 ans.

Tableau 9 : Description des cas d'acouphènes enregistrés au 04/11/2021

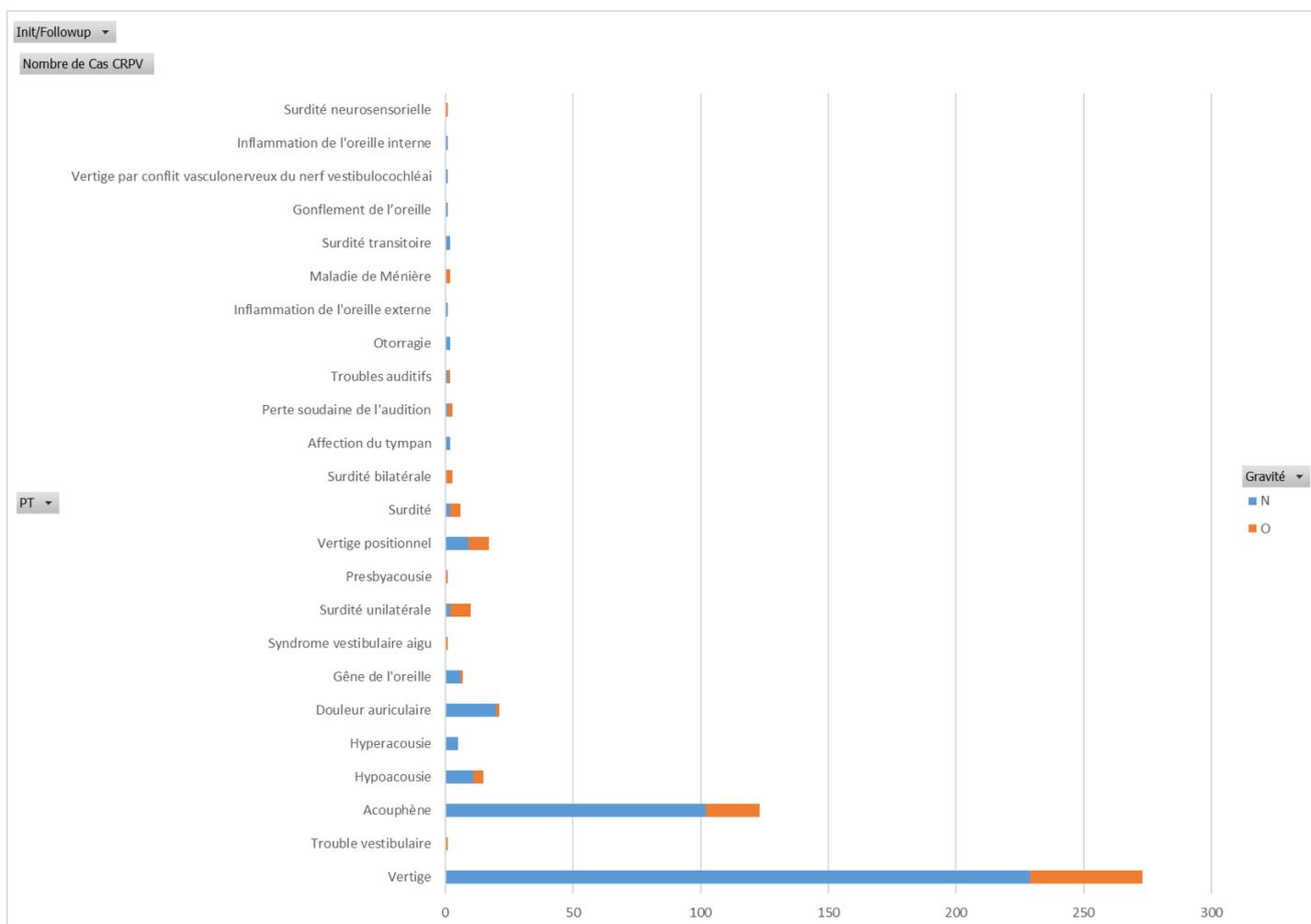
Acouphènes	
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV, n (%)	123 (0,8%)
Cas déclarés par les patients/usagers	78
Cas déclarés par les professionnels de santé	45
Délai de Survenue (min - max)	3,2 j (0-42)
Age	
Age moyen (écart-type)	48,3 (18-91)
Age médian	46
Rang Vaccinal	
D1	75
D2	37
Inconnue	11
Antécédents acouphènes, n (%)	16 (13%)
Sexe, n (%)	
Féminin	80 (65%)
Masculin	43 (35%)
Cas non graves, n (%)	96 (8%)
Evolution, n (%)	
Résolu	32 (33,3%)
durée 2 jrs	12
durée 3-6 jrs	5
durée 7 jrs	5
durée 8-15 jrs	5
durée 21 jrs	1
durée 6 semaines	3
durée 8 semaines	1
Non résolu (15 jrs à 5 mois)	27 (28,1%)
Inconnue	37 (38,6%)
Cas graves, n (%)	27 (22%)
Critère de gravité, n (%)	
Décès	0
Hospitalisation	3 (11,1%)
Mise en jeu du pronostic vital	0
Incapacité	5 (18,5%)
Médicalement significatif	19 (70,4%)
Evolution, n (%)	
Résolu	5 (18,5%)
durée 2 jrs	1
durée 3-6 jrs	2
durée 8-15 jrs	1
durée >6 semaines	1
Non résolu (15 jrs à 5 mois)	12 (44,4%)
Inconnue	10 (37,1%)

Le délai de survenue est détaillé ci -dessous

Acouphène	96	27	123
<48h	65	11	76
3-5 j	17	6	23
7-15j	7	8	15
>15j	1	1	2
NSP	6	1	7

Ces 123 cas sont issus du SOC « affections de l'oreille et du labyrinthe » dont la répartition par PT est proposée ci –dessous

Tableau 10 : Description des cas issus du SOC « Affections de l'oreille » au 04/11/2021



La grande majorité des cas d'acouphènes survient dans les 5 jours suivants la vaccination et 12% après 7 jours. Douze cas graves/27 ne sont pas associés à des évènements de réactogénicité ou autres diagnostics (paralysie faciale, neurinome...). Cinquante-neuf cas non graves/96 sont associés à des évènements de réactogénicité dont 1 seul avec HTA sévère. Soixante-quinze cas surviennent en D1 et 37 en D2, le reste inconnu.

D'après ce que l'on sait des acouphènes et selon une revue sur les acouphènes de 2020 sous l'égide du Dr Nicolas-Puel, la prévalence des acouphènes varie entre 10 et 15% de la population adulte. Il y a autant d'hommes que de femmes concernés et l'âge moyen d'apparition est d'environ 47 ans. En France, 2.4 millions de personnes auraient des acouphènes et 300000 seraient très gênés. Il est estimé environ 170 000 nouveaux cas d'acouphènes /an. Les symptômes associés sont classiquement une surdité, ou une hyperacousie. Les acouphènes sont classés en acouphènes objectifs (>0.1%) et en acouphènes subjectifs (99.9%). Parmi ces derniers, majoritaires, on identifie les acouphènes neurosensoriels (ANS)(>96%) et les vasculaires ou pulsatils (3-4%).

Parmi ces ANS, on retrouve les ANS auditifs qui sont la conséquence d'une ou plusieurs anomalies sur la voie sensorielle auditive, de la périphérie jusqu'aux centres et donc respectivement dû à une origine otologique et une origine neurologique/méningée. Les facteurs de risques à la survenue des

ANS : l'âge, le traumatisme sonore, les pathologies otologiques (otospongiose, Ménière, schwannome), séquelles ototoxiques (quinine, aminosides, diurétiques, sels de platine)). 36% des acouphènes apparaissent spontanément et plusieurs causes potentielles sont à considérer dont certains facteurs de risques que sont l'obésité, l'hypertension artérielle, le diabète, les AVC, les infarctus. Il existe un consensus sur le caractère aggravant du stress émotionnel ou psychosocial comme l'anxiété et la dépression.

La plupart des acouphènes sont latéralisées 30% à droite, 36.4% à gauche et 33.5% sans latéralité. Les acouphènes latéralisés sont la plupart des acouphènes neurosensoriels auditifs.

Les symptômes associés vont orienter vers une atteinte de l'oreille, ou centrale ou périphérique.

Il existe donc une grande complexité de diagnostic et de bilan pour cette symptomatologie décrite en 1883 par Marie-Ernest Gellée comme l'intrus sonore alias tintouin chronique, syrigmus ou tintement.

L'analyse des cas notifiés dans la suite de la vaccination par SPIKEVAX permet d'identifier plusieurs points d'attention :

- la persistance des symptômes, non bilantée dans presque 30% des cas non graves et 45% pour les cas graves
- des symptômes non systématiquement associés à une surdité ou une hyperacousie
- quelques cas avec des r administrations positives, mais très transitoires
- quelques cas avec des symptômes évoluant depuis la D1, sans aggravation lors de la D2.

Cependant l'âge moyen de survenue est corrélé avec ce qui est connu de l'épidémiologie des acouphènes et ces symptômes restent rares. Une surveillance particulière est proposée.

4.4. Purpura thrombopénique idiopathique

Au 11/11/2021, nous retrouvons 13 cas graves de PTI, dont 5 qui sont des poussées chez des patients avec antécédents (3 en D1, 2 en D2) et 8 qui sont des cas de novo (3 en D1, 4 en D2 et 1 en rappel) (tableau 11). Les cas ont été expertisés et correspondent bien tous à un diagnostic de PTI (de novo ou rechute). Le taux de notification est de 13 cas pour 10973414 injections réalisées, soit 1,18 cas pour 100000 injections (incidence en population générale de 5 à 10 cas/100000 personnes par an (source : <https://www.snfmi.org/>)).

Purpura thrombopénique idiopathique		Cas n = 13 (0,08%)
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV, n (%)		
Cas déclarés par les patients/usagers		2 (15,4%)
Cas déclarés par les professionnels de santé		10 (84,6%)
Age moyen (�cart-type)		55,8 ans (23,8)
Age médian		61 ans
D1/D2/D3 / rappel		6/6/0/1 (46,2%/ 46,2%/ 0/ 7,6%)
Réintroduction positive		2 (15,4%)
Délai de survenue des premiers symptômes (moyenne - écarttype)		12,8 jours (11)
0 -4 j		5 (38,5%)
5-9j		0

10-14j	3 (23,0%)
≥ 15j	5 (38,5%)
Cas graves, n (%)	13 (100%)
Critère de gravité, n (%)	
Hospitalisation	9 (69,2%)
Mise en jeu du pronostic vital	2 (15,4%)
Médicalement significatif	2 (15,4%)
Sexe, n (%)	
Féminin	10 (76,9%)
Masculin	3 (23,1%)
Evolution, n (%)	
En cours de rétablissement ou résolu	9 (69,2%)
Non résolu	4 (30,8%)

Tableau 11 Caractéristiques générales des cas rapportés en cumulé de purpura thrombopénique idiopathique

Les délais de survenus sont rapides après l'injection pour les patients avec antécédents (inférieur à 5 pour tous les cas) alors que pour les cas de novo, le délai est un peu plus long, supérieur à 10 jours après l'injection (moyenne 19 jours, médiane 16 jours).

Nous avons identifié deux cas de rechallenge positif. Il s'agit d'une personne de 95-100 ans, sans antécédents de PTI, qui a présenté une thrombopénie avec pétéchies et hémoptysies 19 jours après la D1, sans bilan particulier, avec évolution favorable sous corticoïdes en 7 jours. Rechute à la D2 (hospitalisée 6 jours après) avec échec des immunoglobulines et de la corticothérapie, évolution favorable sous romiplostim. Le bilan est en faveur d'un PTI. Le second cas concerne une personne de 50-55 ans, aux antécédents de PTI, qui a présenté à chaque injection de spikevax une rechute de son PTI à J2 avec hospitalisation. Evolution favorable sous romiplostim (traitement habituel de la personne).

On relève également un cas chez un sujet jeune (16 ans) survenu à J40 de la D2, de PTI aigu post-vaccinal avec signes dysimmunitaires de type lupique, à suivre (cas marquant).

Le PTI post-vaccinal est un effet indésirable classique pouvant survenir après tout vaccin (Saugadar et al, 2021). On retrouve dans la littérature des cas de PTI de novo ou de rechutes après les vaccins à ARNm (Julian 2021 ; Tarawneh 2021 ; Paulsen 2021 ; Krajewski 2021 ; King 2021) mais également après la maladie COVID (Zulfigar et al, 2020 ; Hines et al, 2021). Une revue de cas de la littérature en mars 2021 relève notamment 22 cas avec les vaccins à ARNm (13 avec Spikevax et 9 avec Comirnaty) et un cas avec AstraZeneca (Condorelli 2021).

Il est difficile de distinguer les PTI incidents des PTI post vaccinaux et actuellement, il n'existe pas à ce jour selon les données françaises un signal de pharmacovigilance particulier sur les cas de PTI avec les vaccins à ARNm, dans leur nombre comme dans leur gravité. Les cas continueront à être suivis en France.

4.5. Rhabdomyolyses

Dans le rapport 15, nous avons fait un point sur 5 cas de rhabdomyolyse dont 1 seul pourrait être en lien avec la vaccination. Nous avons continué à surveiller ces cas.

Un seul cas supplémentaire a été enregistré sur la période et a été remonté via la procédure des cas marquants sous le terme de myosite sur des myalgies associées à une augmentation de CPK chez un

homme âgée entre 20 et 30 ans 2 semaines après une D2 de spikevax et dont l'évolution sera spontanément favorable en 15 jours. Le bilan étiologique est négatif.

Au total, il existe 6 cas de rhabdomyolyse dont 2 pourraient être en lien avec la vaccination. Ces cas continuent à faire l'objet d'une surveillance.

4.6 Affections hépatiques.

Depuis le début du suivi national de pharmacovigilance, un total de 36 cas graves d'atteintes hépatiques sous Moderna ont été saisis et validés dans la BNPV depuis le début de l'enquête jusqu'au 04/11/2021, survenant principalement à la première dose (22/36). Il s'agit de cas de (plusieurs symptômes par personne) cytolysse hépatique pour 25 cas, et de 5 cas de cholestase peu documentés et de 10 cas d'hépatites aiguës virale, toxique ou d'étiologie indéterminée dont 6 en D1, parmi lesquels 4 hépatites auto-immunes et une hépatite fulminante déjà discutée dans les suivis bi-hebdomadaires.

Ces cas ont fait l'objet d'une analyse commune avec le vaccin Comirnaty et un signal est en cours au niveau européen. Ces effets continueront à être suivis.

5/ Analyse et expertise des situations particulières

5.1. Erreurs médicamenteuses

Pour la période 16, il y a 1 situation d'erreur médicamenteuse.

	Nombre de cas sur la période N= 1	Dont avec EI graves associés N=1	Nombre de cas cumulés N=27	Dont avec EI graves associés N=6
Schéma d'administration inapproprié	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>21</u>	<u>4</u>
Erreur de site d'administration	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>3</u>	<u>1</u>
Erreur d'indication	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>3</u>	<u>1</u>

Il s'agit d'une erreur de schéma d'administration avec 2 injections réalisées à 15 jours d'intervalle avec survenue de complications pulmonaire sur un patient avec des facteurs de risques pulmonaires.

5.2. Troisième injection

Cf point mensuel <https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-covid-19-periode-du-29-10-2021-au-11-11-2021>

5.3. Schéma hétérologue

Cf enquête dédiée

5.4. Cas survenus dans la population pédiatrique 12 - 18 ans

Cf point mensuel <https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-covid-19-periode-du-29-10-2021-au-11-11-2021>

6/ Conclusions

Sur la période du 10/09/2021 au 04/11/2021, 4538 nouveaux cas ont été déclarés (770 graves et 64,6 % de cas réactogénicité).

Focus particuliers :

- Troubles menstruels : En l'absence de bilan complémentaire de nombreux cas déclarés, un rôle du vaccin est difficile à déterminer précisément dans la survenue de ces saignements menstruels / génitaux. Cette nouvelle analyse confirme que la plupart des cas sont d'apparition rapide après le vaccin (50% dans les 3 jours), ne sont pas graves et d'évolution rapidement favorable. Néanmoins, certains cas méritent attention (réintroduction positive, femmes ménopausées, cas grossesse ...). Ces effets constituent un signal potentiel, et une expertise avec la société savante de gynécologie / obstétrique semble pertinente.

- Polyarthrite rhumatoïde : A ce jour, les cas de polyarthrite rhumatoïde sont rares (0,075% des cas déclarés), le plus souvent sous forme de poussées chez des personnes, à prédominance féminine (75%) et aux antécédents de PR (75%). Deux cas sont apparus de novo après la vaccination (diagnostic à 2 ou 3 mois de la vaccination, premiers symptômes dans les premiers jours qui suivent). Ces effets font l'objet d'un signal potentiel commun aux ARNm à l'Europe et en France.

- Acouphènes : L'analyse des cas notifiés dans la suite de la vaccination par SPIKEVAX permet d'identifier plusieurs points d'attention : la persistance des symptômes, quelques cas avec des réadministrations positives, quelques cas avec des symptômes évoluant depuis la D1, sans aggravation lors de la D2. Cependant l'âge moyen de survenue est corrélé avec ce qui est connu de l'épidémiologie des acouphènes et ces symptômes restent rares. Une surveillance particulière est proposée.

- Purpura thrombopénique immunologique : Il est difficile de distinguer les PTI incidents des PTI post vaccinaux et actuellement, il n'existe pas à ce jour selon les données françaises un signal de pharmacovigilance particulier sur les cas de PTI avec les vaccins à ARNm, dans leur nombre comme dans leur gravité. Les cas continueront à être suivis en France.

Par ailleurs, l'analyse des autres cas reçus sur la période du rapport 16 ne permet l'identification de nouveaux signaux potentiels.

7/ Références

Alvergne, A., Kountourides, G., Argentieri, A., Agyen, L., Rogers, N., Knight, D., ... & Olszewska, Z. (2021). COVID-19 vaccination and menstrual cycle changes: A United Kingdom (UK) retrospective case-control study. *medRxiv*.

Cécile Nicolas-Puel. Monographie acouphènes Amplifon : Recherche, Clinique, Perspective, édition 2020.

Julian, J. A., Mathern, D. R., & Fernando, D. (2021). Idiopathic thrombocytopenic purpura and the moderna Covid-19 vaccine. *Annals of emergency medicine*, 77(6), 654-656.

Tarawneh, O., & Tarawneh, H. (2021). Immune thrombocytopenia in a 22-year-old post Covid-19 vaccine. *American journal of hematology*.

Paulsen, F. O., Schaefer, C., Langer, F., Frenzel, C., Wenzel, U., Hengel, F. E., ... & Seidel, C. (2021). Immune thrombocytopenic purpura after vaccination with COVID-19 vaccine (ChAdOx1 nCov-19). *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 138(11), 996-999.

Krajewski, P. K., & Szepietowski, J. C. (2021). Immune thrombocytopenic purpura associated with COVID-19 Pfizer-BioNTech BNT16B2b2 mRNA vaccine. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*.

King, E. R., & Towner, E. (2021). A case of immune thrombocytopenia after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination. *The American Journal of Case Reports*, 22, e931478-1.

Condorelli, A., Markovic, U., Sciortino, R., Di Giorgio, M. A., Nicolosi, D., & Giuffrida, G. (2021). Immune thrombocytopenic purpura cases following COVID-19 vaccination. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 13(1).

Saudagar, V., Patil, S., Goh, S., & Pothiwala, S. (2021). Vigilance regarding immune thrombocytopenic purpura after COVID-19 vaccine. *Irish Journal of Medical Science (1971-)*, 1-2.

Zulfiqar, A. A., Lorenzo-Villalba, N., Hassler, P., & Andrés, E. (2020). Immune thrombocytopenic purpura in a patient with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382(18), e43.

Hines, A., Shen, J. G., Olazagasti, C., & Shams, S. (2021). Immune thrombocytopenic purpura and acute liver injury after COVID-19 vaccine. *BMJ Case Reports CP*, 14(7), e242678.

Annexes

I. ANNEXE 1. Description des cas graves

Cas graves par type	Nombre cumulé au 11/11/2021
Accident ischémique transitoire	11
Accident ischémique cérébral	104
Accident hémorragique cérébral	1
Accident d'exposition au sang	1
Accouchement prématuré	1
Acouphènes	15
Amaurose	1
Aménorrhée	0
Anémie hémolytique	1
Anémie	2
Angioedème	1
Angor	4
Anosmie	3
Anurie	1
Aphasie	1
Arrêt cardiorespiratoire	3
Arthralgies	8
Arythmie	38
Asthme	7
Ataxie	1
Anxiété généralisée, attaque de panique	1
Bronchospasme	1
Bloc de branche	3
Cancer	1
Cardiomyopathie	2
Carotidynie	1
Céphalées persistantes	3
Cholescystite	5
Choriorétinite	1
Chute	5
Colique néphrétique	2
Colite ischémique	6

Colite	4
Contraction grossesse	2
Crise vaso-occlusive	1
Crise tonico-clonique généralisée / convulsions	22
Cystite	0
Atteintes hépatiques	21
Décollement rétine / vitré	9
Décompensation cardiaque	1
Déficit moteur	1
Détresse respiratoire	2
Déséquilibre INR	2
Diabète de type 1	2
Dissection artérielle	2
Diarrhées	1
Diverticulite	1
Dorsalgie	3
Douleur abdominale	2
Douleur thoracique	35
Douleur neuropathique	1
Douleurs aux membres /myalgie	3
Dysfonction ventriculaire	2
Dysérection	1
Dyskinésie	1
Dyspepsie	1
Dyspnée	14
Echec de vaccination	39
Embolie pulmonaire	115
Encéphalopathie	4
Encéphalomyélite aiguë disséminée	1
Engelure	3
Epanchement articulaire	1
Epanchement pleural	2
Epilepsie	9
Erreur médicamenteuse	2
Eruption cutanée atypique/ toxidermie	22
Erythème polymorphe	6
Erythème noueux	2
Etat confusionnel	4
Extrasystoles ventriculaires	5
Fausse couche / avortement spontané	12
Fibrillation auriculaire	37
Glomérulonéphrite	2
Hémorragie cérébrale	4
Hémi-parésie	5
Hémiplégie	4
Hémophilie acquise	3
Hémopneumothorax	1

Hémorragies	39
Choc anaphylactique	11
Hépatite autoimmune	4
Hyperaldostéronisme primaire	1
Troubles du calcium	1
Hypertension artérielle	91
Hypoglycémie	1
Hypotension	3
Dysfonction thyroïdienne	2
Ictus amnésique	13
Ileite	1
Infarctus du myocarde	39
Infection bactérienne	5
infarctus rénal	1
Insomnie	0
Insuffisance cardiaque	3
Insuffisance rénale	2
Insuffisance respiratoire	1
Insuffisance surrénalienne	1
Iridocyclite	1
Ischémie intestinale	4
Jéjunite	1
Kératite	1
Kyste	2
Kyste thyroïdien	1
Leucémie aigue lymphoblastique	2
Leucémie myéloïde chronique	1
Livedo reticulaire	1
Lupus Like	1
Lymphadénopathie	1
Lymphome (T ou B)	1
	0
Maladie de Horton	3
Maladie de Mondor	1
Maladie à COVID 19	3
Maldie de Kreutzfled Jacob	1
Malaise brutal	12
Microangiopathie thrombotique	1
Malformation foetale	1
Menace d'accouchement prématuré	1
Méningite aseptique	2
Méningite virale	4
Méningoencéphalite	1
Méningite lymphocytaire	0
Migraine	3
Mononucléose infectieuse	1
Myalgie	4

Myasthénie	1
Myélite	1
Myélite cervicale	1
Myocardite	127
Myosite	1
Myosite autoimmune	2
Mort in utero	4
Mort subite/ décès inexpliqué	61
Néphropathie intertitielle	0
Névrалgie	15
Névrite optique	5
Neuropathie / polyneuropathie	3
Neuropathie optique ischémique	2
Neutropénie / agranulocytose	2
Œdèmes	8
Oedeme pulmonaire	1
Pancréatite	15
Paralysie d'un membre	1
Paralysie faciale	72
Paralysie nerf oculomoteur	4
Paresthésie	28
	0
Péricardite	93
Perte d'acuité visuelle	2
Perte de conscience	56
Pneumopathie	15
Pneumothorax	3
Polyarthrite / pseudopolyarthrite	12
Polyarthrite rhumatoïde de novo	2
Polyradiculonévrite aiguë	1
Polyradiculonévrite bulbaire	1
Psoriasis / rhumatisme psoriasique	3
Purpura vasculaire / lésions purpuriques	6
Purpura rhumatismal	1
Purpura thrombopénique immunologique de novo	8
Radiculopathie	1
Rhabdomyolyse	3
Réaction anaphylactique	10
Réactogénicité	774
Impotence fonctionnelle persistante	23
Récidive de la maladie	134
Rhinite allergique	1
Salpingite	1
Sciatique	1
sclérose en plaque	1
sclérose latérale amyotrophique	1
Sigmoïdite/ ileite	6

Syndrome inflammatoire systémique	2
Syndrome inflammatoire multisytémique de l'enfant	2
Syndrome dépressif	1
Stomatodynie	1
Surdité / hypoacousie	12
Syndrome d'activation macrophagique	1
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	2
Syndrome de EVANS	1
Syndrome de CB Horner	1
Syndrome de Guillain Barré	13
Syndrome de Parsonage turner	3
Syndrome de Tako Tsubo	2
Syndrome pied/main/bouche	1
Tachycardie foétale	1
Tendinite	1
Thrombophlébite superficielle	25
Thrombopénie	6
Thrombose artérielle	4
Thrombose veineuse cérébrale	8
Thrombose veineuse profonde	86
Thrombose veineuse m�sentr�ique	4
Thrombose de l'artère m�sentr�ique	4
Thrombose de l'artère centrale de la rétine	4
Thrombose veineuse rétinienne	15
Thyroïdite	3
Torsion de l'ovaire	1
Troubles de la personnalité	1
Troubles de mémoire	2
troubles de la marche	2
Troubles menstruels	5
Troubles visuels	5
Vertige / nevrite vestibulaire	28
Ulcères / perforations gastriques	1
Uveite	8
Varicocèle	1
vascularite nécrosante systémique	1
Vascularite leucocytoclasique	4
Vascularite � IgA	2
Zona/ herpès	52
Total général	2754

II. ANNEXE 2. Codes concernant les effets de réactogénicité

Effet	HLGT	HLT	PT
Locaux			
<i>Réactions au site d'administration</i>	10001316		

Généraux			
<i>Complications liées à une vaccination</i>		10068755	
<i>Fièvre</i>		10016286	
<i>Céphalées</i>	10019231		
<i>Diarrhée</i>		10012736	
<i>Douleur articulaire</i>			10003239
<i>Asthénie/Fatigue/Malaise</i>		10003550	
<i>Frissons</i>			10008531
<i>Douleur et inconfort musculosquelettiques et du tissu conjonctif</i>		10068757	
<i>Myalgies</i>			
<i>Nausée/Vomissement</i>		10028817	

III. ANNEXE 3. Codes concernant les effets d'intérêt particulier

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
Cardiaque					
Arythmie	20000051				
Cardiomyopathie provoquée par le stress		10066286			
Maladie coronarienne (Cardiopathie ischémique)	20000043				
Insuffisance cardiaque	20000004				
Microangiopathie		10054044 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				
Hématologie/Circulation					
AVC	20000061				
Embolie Pulmonaire		10037377			
Maladie hémorragique	20000038				
Ischémie des membres			10034640 OU 10034572		
Thrombocytopénie			10043555		
Thrombose veineuse	20000084				

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

IV. ANNEXE 4. Codes concernant les effets graves

HARMONISATION CODAGE GRAVITE



Problématique :

L'information du critère de gravité des cas patients tel qu'apparent sur le portail des signalements des événements indésirables du ministère de la santé ne reprend pas les termes ci-dessus.

Par ailleurs, certains cas actuellement codés en « médicalement significatif » n'ont pas une « gravité » clinique avérée et peut conduire à surestimer la sévérité des effets indésirables rapportés avec les vaccins.

Critères de gravité en pharmacovigilance, rappel ¹

- Décès
- Mise en jeu (immédiate) du pronostic vital
- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
- Incapacité / invalidité
- Anomalie congénitale
- Médicalement significatif

Définition du critère « médicalement significatif » ²

"Medical and scientific judgment should be exercised in deciding whether other situations should be considered serious such as important medical events that might not be immediately life-threatening or result in death or hospitalisation but might jeopardise the patient or might require intervention to prevent one of the other outcomes listed in the definition above. Examples of such events are intensive treatment in an emergency room or at home for allergic bronchospasm, blood dyscrasias or convulsions that do not result in hospitalization, or development of drug dependency or drug abuse. "

Critères de sévérité des EI ³

- Grade 1 : Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement
- Grade 2 : Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne (cf ci-dessous)
- Grade 3 : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne (cf ci-dessous)
- Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
- Grade 5 : Décès lié à l'EI

Activités de la vie quotidienne :

- **Les activités instrumentales** de la vie quotidienne font référence à la capacité à préparer ses repas, faire les courses (alimentation, vêtements), utiliser un téléphone, gérer son argent...
- **Les activités élémentaires** de la vie quotidienne font référence à la capacité de faire sa toilette, de s'habiller et se déshabiller, manger seul, aller aux toilettes, prendre ses médicaments et ne pas rester alité.

Propositions

Les critères de gravité suivants seront codés dans la BNPV si l'information est clairement apparente dans les précisions apportées dans la déclaration ou au cours de la documentation du cas :

- Décès
- Mise en jeu (immédiate) du pronostic vital
- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation pour l'EI
- Incapacité / invalidité (importante ou durable)
- Anomalie congénitale