

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

Rapport d'expertise intermédiaire sur les rappels

Période du 3 au 30 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 doses de rappel	5

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 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](#))
- les faits marquants sur la période

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 intermédiaire comprend l'analyse des données de pharmacovigilance sur les cas de rappel du 3 au 30 décembre 2021.

Résultats

Tableau 1 : Evolution du nombre de notification avec Spikevax au 30 décembre 2021

	Cumulatif
Nombre de cas dans la BNPV	18138
<i>cas déclarés par les PS</i>	9984 (55%)
<i>cas déclarés par les patients/usagers</i>	8154 (45%)
Nombre de cas non graves (n,%)	14883 (82,1%)
<i>Répartition Patients pour les cas non graves (n, %)</i>	
Masculin	3518 (23,6%)
Féminin	11352 (76,3%)
Non renseigné	13 (0,1%)
12-15	79 (0,5%)
16-49	7421 (49,9%)
50-64	3439 (23,1%)
65-74	2186 (14,7%)
75 – 84	1291 (8,7%)
≥ 85	346 (2,3%)
Non renseigné	121 (0,8%)
Nombre de cas graves (n, %)	3255 (17,9%)
Hospitalisation	1058 (32,5%)
Mise en jeu du pronostic vital	139 (4,3%)
Invalidité ou incapacité	90 (2,8%)
Décès	116 (3,6%)
Médicalement significatif	1852 (56,9%)
<i>Répartition Patients pour les cas graves (n, %)</i>	
Masculin	1312 (40,3%)
Féminin	1942 (59,7%)
Non renseigné	1 (0%)
12-15	21 (0,6%)
16-49	1514 (46,5%)
50-64	733 (22,5%)
65-74	466 (14,3%)
75 – 84	345 (10,6%)
≥ 85	156 (4,8%)
NR	20 (0,6%)

Tableau 2 : nombre de personnes vaccinées par Spikevax au 30 décembre 2021

	1ère Injection	2è Injection	3è Injection	Total général
Moderna	5881493	5963390	5342202	17187085
Femme	2973217	3013663	2697049	8683929
Homme	2890081	2934365	2637002	8461448
NR	18195	15362	8151	41708

1/ Focus doses de rappel

Sont considérées comme rappel, les doses intervenant à plus de 6 mois de la D2, chez des patients âgées ou avec comorbidités ou professionnels de santé.

Description générale des cas graves et non graves

Au 30/12/2021, nous avons reçu un total de 458 cas dont 1 cas correspondant à un cluster de 10 cas de sous dosage (LM20214141-0) et 1 cas d'erreur médicamenteuse sans effet (PV20213860-0). Ces cas ont été l'analyse.

Les caractéristiques générales de tous les cas rappels sont décrites dans le **Tableau 3**.

Tableau 3. Caractéristiques générales des cas rapportés avec la dose de rappel

Rappel	
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV, n (%)	456(2,5%)
Cas déclarés par les patients/usagers	246(53,9%)
Cas déclarés par les professionnels de santé	210(46,1%)
Délai de Survenue (min - max)	4,8 (0 - 254)
Age	
Age moyen (écart-type)	58,9(16,5%)
Age médian	58
Antécédents, n (%)	71(15,6%)
Sexe, n (%)	
Féminin	301(66%)
Masculin	155(34%)
Cas non graves, n (%)	346(75,9%)
Evolution, n (%)	
En cours de rétablissement ou résolu	210(60,7%)
Non résolu	118(34,1%)
Inconnue	18(5,2%)
Cas graves, n (%)	110(24,1%)
Critère de gravité, n (%)	
Décès	6(5,5%)
Hospitalisation	45(40,9%)
Mise en jeu du pronostic vital	4(3,6%)
Incapacité	2(1,8%)
Médicalement significatif	53(48,2%)
Evolution, n (%)	
En cours de rétablissement ou résolu	59(53,6%)
Non résolu	41(37,3%)
Décès	6(5,5%)
Inconnue	4(3,6%)

Sur la période du 31/12/2021 au mardi 04/01/2022, nous avons reçu 51 cas d'évènements indésirables survenus en rappel, dont 16 graves. On relève :

- un accouchement à 38 SA à J4 du rappel (dossier transmis experts grossesse)
- une récurrence de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (SVCR) à J5 du rappel, chez une femme de 50-55 ans avec antécédents migraineux et de SVCR en octobre 2021 sous elepriptan.
- une thrombose de la veine jugulaire à J7 du rappel, chez un patient de 40-45 ans, suivi et traité pour un cancer par XELODA. Bilan d'extension en cours.

En dehors de ces 3 cas particuliers, nous identifions des évènements bien décrits avec le vaccin MODERNA (réactogénicité (35 cas) et événements divers (zona, hypertension artérielle, troubles menstruels, quelques évènements thromboemboliques et de récurrence de maladie préexistante...).

Sur les 456 cas au total d'évènements survenus après la dose de rappel, notifiés au réseau français de pharmacovigilance, la proportion de cas graves est un peu plus importante (24.0%) que celle rapportée depuis le début du suivi national (17%), mais a diminué depuis le focus précédent (<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/12/21/20211221-covid-19-vaccins-focus-pv-moderna-3.pdf>) confirmant les biais de notification et de gestion des cas par les CRPV évoqués.

Le délai de survenue des événements après la dose de rappel par Spikevax était inférieur ou égal à 72h pour 362/456 cas (79.4%). Les types d'évènements graves rapportés sont décrits dans le **Tableau 4**. Pour environ 25% des cas, le schéma est hétérologue (vaccination par autre vaccin que Spikevax pour les doses précédentes).

Tableau 4. Évènements graves rapportés en France pour la dose de rappel par Spikevax.

cas graves au 31/12/2021	N =110	Age	ATCD (n=62; 56,4%)		Shéma Hétérologue (n=27;24,5%)
Reactogénicité	17	age moyen 50 ans (30 ans - 83 ans)	6	cardiovasculaire, covid 19, autre	2
Effets d'interet particulier n = 50					
Arythmie	2	41, 76	1	Covid-19	-
Atteinte hépatique	1	90	1	HTA	-
AVC	7	57, 62, 66, 7481, 92, 93	2	cardiovasculaire	3
Convulsions généralisées	1	80	1	cardiovasculaire	-
Décès	2	66, 79	2	cardiovasculaire, diabète	-
Echec	2	80, 89	1	cardiovasculaire, diabète, pneumo	1
Embolie pulmonaire	9	53, 62, 65, 68, 75, 77, 83, 84, 86	2	cardiovasculaire, vasculaire	1
Hémorragie	2	41, 74	2	cardiovasculaire	-
Myocardite	1	37	-		-
Paralysie faciale	4	54, 56, 73, 84	3	cardiovasculaire, autre	-
Sd de Guillain Barré	2	70, 77	2	cardiovasculaire	1
Thrombocytopénie	3	46, 66, 83	2	transplantation, autre	1
Thromboembolie	14	50, 57, 60, 69 (n=2), 79 (n=3), 80, 82, 84, 85, 92, 93	6	cardiovasculaire, cancer, transplantation, vasculaire	6
Effets Inattendus n = 43					
Aggravation de maladie	6	69, 74, 82, 85, 86, 90	6	cardiovasculaire, hemato, métabolique	1
Amnésie	1	95	1	cardiovasculaire	-
AOMI	1	72	-		-
Arrêt cardiorespiratoire	1	86	1	cardiovasculaire	-
Avortement spontané	1	31	-		-
Cholelithiase aiguë	1	88	1	cardiovasculaire	1
Décollement vitré	1	51	1	-	1
Douleur thoracique	1	51	1	tabac	-
Dysesthésie	1	53	-	-	1
Erreur (site d'injection)	1	70	-		-
Erythème noueux	1	56	1	cardiovasculaire	1
Fausse couche tardive	1	40	-		-
HTA	2	77, 94	1	pneumo	2
Hypoesthésie	1	60	-		-
Ischémie myocardique	1	60	-	-	1
Kyste derme	1	41	-		1
Oedèmes généralisés	1	77	1	AVC	-
Paresthésie	1	53	-		1
Péricardite	3	48, 58, 64	2	pneumo/allergo	-
PC/malaise	8	37, 43, 55, 59, 79, 80, 84, 85	8	cardiovasculaire, cancer, autre	1
SAM	1	66	1	hemato	-
SCA	2	53, 82	2	cardiovasculaire	-
Ulcère perforé	1	87	1	cardiovasculaire	-
Purpura	1	80	1	fragilité capillaire	-
Zona	3	49, 87, 88	2	cardiovasculaire	1

Concernant les 6 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 110 cas graves rapportés, aucun ne présente de particularité pouvant faire suspecter plus particulièrement un rôle du rappel au regard de l'âge des patients et de leurs comorbidités.

Point sur les erreurs médicamenteuses au cours du rappel

Au 31 décembre, il a été enregistré 5 situations d'erreurs médicamenteuses dans un contexte de rappel.

Parmi ces 5 situations d'EM, une seule est grave et concerne une patiente de plus de 70 ans qui présente une tendinite inflammatoire suite à une erreur de site d'injection de la dose de rappel qui a

été réalisée dans les sus épineux et non dans le deltoïde. L'évolution est inconnue mais l'épaule est bloquée et douloureuse au moment de la déclaration.

Pour les 4 autres situations d'EM non graves,

- une erreur dans le schéma d'administration (<30 ans, sans EI),
- deux erreurs d'administration
 - o avec une administration d'un deuxième rappel, 14 jours après le R1 au lieu de la vaccination antigrippale suivi d'un syndrome grippal
 - o avec une administration d'un deuxième rappel, 60 jours après le R1, sans EI associé
- une erreur de reconstitution sur un cluster de 10 patients qui ont reçu une dose 10 fois inférieure à celle prévue. Pas d'EI associé. Cause produit retenue selon le notificateur.

Les situations d'erreurs médicamenteuses feront l'objet d'un suivi particulier afin de s'assurer d'une absence de récurrence d'une typologie spécifique.

Dans l'ensemble, au 30/12/2021, 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.