

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

Focus mensuel situations spécifiques n°4

Période du 3 décembre 2021 au 6 janvier 2022

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	4
Résultats	4
Tableau 1 : Evolution du nombre de notification avec Spikevax au 6 janvier 2021.....	4
1/ Rappels au 6 janvier 2022	5
2/ Thyroïdites	8
3/ Troubles musculo-squelettiques.....	9
4/ Cas et faits marquants	11
1. Pancréatite	11
2 - Thromboses veineuses cérébrales :	12
3- Vascularites	14

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° 16 - Période du 10/09/2021 au 11/11/2021 \(sante.fr\)](#)).

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](#)). Depuis le 8 novembre 2021, la HAS recommande l'administration du vaccin Spikevax pour les personnes de plus de 30 ans ([lien HAS](#)).
- les thyroïdites
- les troubles musculo squelettiques
- les cas 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 Moderna ([COVID-19 - Vaccins - Moderna - Suivi des effets indésirables - Rapport n° 16 - Période du 10/09/2021 au 11/11/2021 \(sante.fr\)](#)).

Période

Ce focus 4 comprend l'analyse des données de pharmacovigilance du 3 décembre 2021 jusqu'au 6 janvier.

Résultats

Tableau 1 : Evolution du nombre de notification avec Spikevax au 6 janvier 2021

	Cumulé au 06/01/2022	Période du 03/12/2021 au 06/01/2022
Nombre de cas dans la BNPV	18482	2250
<i>cas déclarés par les PS</i>	10155 (54,9%)	1042 (46,3%)
<i>cas déclarés par les patients/usagers</i>	8327 (45,1%)	1208 (53,7%)
Nombre de cas non graves (n,%)	15141 (81,9%)	1845 (82%)
<i>Répartition Patients pour les cas non graves (n, %)</i>		
Masculin	3587 (23,7%)	497 (26,9%)
Féminin	11541 (76,2%)	1343 (72,8%)
Non renseigné	13 (0,1%)	5 (0,3%)
12-15	81 (0,5%)	19 (1%)
16-49	7561 (49,9%)	991 (53,7%)
50-64	3511 (23,2%)	449 (24,3%)
65-74	2214 (14,6%)	242 (13,1%)
75 – 84	1302 (8,6%)	94 (5,1%)
≥ 85	349 (2,3%)	35 (1,9%)
Non renseigné	123 (0,8%)	15 (0,8%)
Nombre de cas graves (n, %)	3341 (18,1%)	405 (18%)
Hospitalisation	1088 (32,6%)	123 (30,4%)
Mise en jeu du pronostic vital	141 (4,2%)	19 (4,7%)
Invalidité ou incapacité	96 (2,9%)	15 (3,7%)
Décès	121 (3,6%)	15 (3,7%)
Médicalement significatif	1895 (56,7%)	233 (57,5%)
<i>Répartition Patients pour les cas graves (n, %)</i>		
Masculin	1343 (40,2%)	163 (40,2%)
Féminin	1997 (59,8%)	242 (59,8%)
Non renseigné	1 (0%)	0 (0%)
12-15	23 (0,7%)	4 (1%)
16-49	1554 (46,5%)	200 (49,4%)
50-64	760 (22,7%)	104 (25,7%)
65-74	477 (14,3%)	53 (13,1%)
75 – 84	349 (10,4%)	32 (7,9%)
≥ 85	158 (4,7%)	10 (2,5%)
NR	20 (0,6%)	2 (0,5%)

Tableau 2 : nombre de personnes vaccinées par Spikevax au 6 janvier 2021

Moderna	1ère Injection	2è Injection	3è Injection	Total général
Femme	2998598	3101779	3342342	9442719
Homme	2920856	3021835	3310504	9253195
NR	18512	15769	10946	45227
Total	5937966	6139383	6663792	18741141

1/ Rappels au 6 janvier 2022

Description générale des cas graves et non graves

Au 06/01/2022, nous avons reçu un total de 573 cas dont 1 cas correspondant à un cluster de 10 cas de sous dosage et 1 cas d'erreur médicamenteuse sans effet. Ces cas ont été exclus de 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 (%)	573(3,1%)
Cas déclarés par les patients/usagers	326(56,9%)
Cas déclarés par les professionnels de santé	247(43,1%)
Délai de Survenue (min - max)	3,5 (0 - 254)
Age	
Age moyen (écart-type)	56,7(16,5%)
Age médian	55
Antécédents, n (%)	(0%)
Sexe, n (%)	
Féminin	382(66,7%)
Masculin	191(33,3%)
Cas non graves, n (%)	428(74,7%)
Evolution, n (%)	
En cours de rétablissement ou résolu	257(60%)
Non résolu	153(35,7%)
Inconnue	18(4,2%)
Cas graves, n (%)	145(25,3%)
Critère de gravité, n (%)	
Décès	8(5,5%)
Hospitalisation	57(39,3%)
Mise en jeu du pronostic vital	5(3,4%)

Incapacité	3(2,1%)
Médicalement significatif	72(49,7%)
Evolution, n (%)	
En cours de rétablissement ou résolu	78(53,8%)
Non résolu	54(37,2%)
Décès	8(5,5%)
Inconnue	5(3,4%)

Sur la période du 7 au 17 janvier, nous avons reçu 227 cas d'évènements indésirables survenus en rappel, dont 43 graves. Cent quarante six cas (dont 16 graves) correspondent à des effets de réatogénicité. Parmi les 81 autres cas, on relève :

- un vasospasme cérébral chez une personne de 70-75 ans, aux antécédents d'hypothyroïdie et de pseudopolyarthrite rhizomélisque, traitée par corticoïdes et levothyroxine. A J6 de la vaccination, dans un contexte de rhinite avec utilisation d'un spray nasal sans vasoconstricteur pendant les 3 jours précédents, survenue d'un hématome intraparenchymateux pariétal postéro-supérieur gauche. L'artériographie cérébrale retrouve la présence de vasospasmes de plusieurs artères intra cérébrales faisant suspecter un syndrome de vasoconstriction cérébrale. Pas d'étiologie retrouvée (bilan complet). Pas d'autres cas rapportés dans le cadre du suivi de Spikevax.
- un cas d'arrêt cardiaque à 15 minutes du rappel, d'évolution fatale (voir rubrique cas marquants)
- un cas de pseudopolyarthrite rhizomélisque chez une personne de 65-70 ans, avec un terrain dysimmunitaire, qui a présenté à J2 une symptomatologie inflammatoire très sévère, certainement en place depuis plusieurs semaines d'après les médecins qui diagnostiquent une PPR.

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

Sur les 573 cas au total d'évènements survenus après la dose de rappel, notifiés au réseau français de pharmacovigilance, la proportion de cas graves est toujours un peu plus importante (25,3%) que celle rapportée depuis le début du suivi national (17%), mais a diminué depuis le focus de décembre (<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 évènements après la dose de rappel par Spikevax était inférieur ou égal à 72h pour 458/573 cas (79.9%). Les types d'évènements graves rapportés sont décrits dans le **Tableau 4**. Pour environ 20% 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 06/01/2022 - N =145	n	Age	ATCD (n=81 ; 55,8 %)		Schéma Hétérologue (n=30 ; 20,7%)
Reactogénicité	24	age moyen 48 ans (30 ans - 83 ans)	10	cardiovasculaire, covid 19, autre	2
Effets d'intérêt particulier (n = 62)					
Arythmie	2	41, 76	1	Covid-19	-
Atteinte hépatique	1	90	1	HTA	-
AVC	9	5 (n=2), 62, 66, 67, 74, 81, 92, 93	3	cardiovasculaire	3
Convulsions généralisées	2	50, 80	2	cardiovasculaire, pneumo	-
Décès	2	66, 79	2	cardiovasculaire, diabète	-
Echec	2	80, 89	1	cardiovasculaire, diabète, pneumo	1
Embolie pulmonaire	12	age moyen 70 ans (53 ans - 86 ans)	4	cardiovasculaire, pneumo, vasculaire	1
Hémorragie	3	32, 41, 74	2	cardiovasculaire	-
Myocardite	3	32, 36, 37	-		-
Paralysie faciale	4	54, 56, 73, 84	3	cardiovasculaire, autre	-
Sd de Guillain Barré	3	39, 70, 77	2	cardiovasculaire	2
Thrombocytopénie	3	46, 66, 83	2	transplantation, autre	1
Thromboembolie	16	age moyen 78 ans (41 ans - 93 ans)	8	cardiovasculaire, cancer, transplantation, vasculaire	6
Effets Inattendus (n = 59)					
Accouchement prématuré	1	38	1	endocrino	
Angor	1	45	-		-
Arthralgie (Parsonage Turner ?)	1	33	1	herpes	-
Aggravation de maladie	10	age moyen 73 ans (54 ans - 90 ans)	10	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

Concernant les 8 décès (+ 2 sur cette période), il s'agit de deux décès sans étiologie retrouvées et de 6 personnes qui ont présenté une pathologie, le plus souvent cardiovasculaire, d'évolution fatale. Tous les patients présentent des facteurs de risques cardiovasculaires et des comorbidités graves qui peuvent, plus que la vaccination, expliquer cette issue.

Nous avons reçu un cas de décès survenu chez une patiente (entre 85 et 90 ans) dont les antécédents sont marqués par un syndrome anxiodépressif, un Rétrécissement aortique asymptomatique, cancer épidermoïde et cancer du sein. Le traitement au long cours contient telmisartan, XANAX, DEROXAT, TERCIAN et introduit récemment du CIFLOX pour une infection urinaire. Les 3 doses de vaccins ont été réalisées avec SPIKEVAX dont la dernière est réalisée en janvier 2022. La patiente est arrivée très essoufflée au centre de vaccination avant la vaccination et a précisé qu'elle a une valve calcifiée avec projet de chirurgie cardiaque. Après un temps de repos non précisé, la patiente est vaccinée puis surveillée de façon plus prolongée (délai exact inconnu). Sur le trajet du retour à la voiture, la patiente fait un malaise avec arrêt cardiaque. Prise en charge immédiate par un pompier présent avec massage cardiaque externe, adrénaline et trinitrine administrées par le médecin présent. Récupération d'un pouls de façon transitoire et le décès surviendra malgré une réanimation prolongée. Pas d'autopsie.

Concernant les 145 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.

Dans l'ensemble, au 17 janvier 2022, nous n'avons pas identifié de signal de pharmacovigilance ou d'éléments inquiétants avec les rappels. Les cas graves continueront de faire l'objet d'un suivi spécifique.

2/ Thyroïdites

En décembre 2021, la question des thyroïdites subaiguës a été soulevée pour les vaccins à ARNm. Nous faisons ici le point sur les cas reçus par la pharmacovigilance française avec le vaccin Spikevax.

Au terme d'une année de vaccination (début janvier 2021 – début janvier 2022), avec plus de 18 millions de doses injectées pour Spikevax et 18482 cas déclarés au 6 janvier 2022, nous relevons 29 cas concernant la survenue de troubles thyroïdiens (dont 11 considérés comme graves).

Parmi ces 29 cas, 7 concernent la survenue ou la récurrence de kyste/masse/goitre, 1 la survenue de douleur cervicale thyroïdienne, 1 d'hypothyroïdie sans plus de précision, 5 de maladie de Basedow (3 récurrences et 2 de novo) et 15 de thyroïdites, qui sont détaillées plus amplement ci-dessous (tableau 5).

Tableau 5 : cas de thyroïdites avec Spikevax au 6 janvier 2022

Thyroidites	
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV, n (%)	15(0,1%)
Cas déclarés par les patients/usagers	7(46,7%)
Cas déclarés par les professionnels de santé	8(53,3%)
Délai de Survenue (min - max) (jours)	13,4 (1 - 125)
Age	
Age moyen (écart-type)	44,4(12,5%)
Age médian	42
Antécédents, n (%)	8(53,3%)
Sexe, n (%)	
Féminin	9(60%)
Masculin	6(40%)
Cas non graves, n (%)	7(46,7%)
Evolution, n (%)	
En cours de rétablissement ou résolu	3(42,9%)
Non résolu	4(57,1%)
Inconnue	0(0%)
Cas graves, n (%)	8(53,3%)
Critère de gravité, n (%)	
Décès	0(0%)
Hospitalisation	1(12,5%)
Mise en jeu du pronostic vital	0(0%)
Incapacité	1(12,5%)
Médicalement significatif	6(75%)
Evolution, n (%)	
En cours de rétablissement ou résolu	4(50%)

Non résolu	4(50%)
Décès	0(0%)
Inconnue	0(0%)
Type de thyroïdite	
Thyroïdite de De Quervain	2(13,3%)
Thyroïdite de Hashimoto (récidive)	6(40%)
Thyroïdite (récidive auto-immune et post-partum)	2(13,3%)
Thyroïdite aiguë de novo	5(33,3%)

Les personnes concernées sont relativement jeunes (moyenne 44 ans, médiane 42 ans) et de sexe féminin (60%). Un peu plus de la moitié présente des antécédents de troubles thyroïdiens et il s'agit alors d'une récurrence de la pathologie après la vaccination (délai moyen de survenue à 7 jours (1-19 jours)). Pour les 7 autres, il s'agit d'une thyroïdite, dont les premiers symptômes apparaissent également rapidement, dans les 15 jours qui suivent la vaccination mais le diagnostic est réalisé plus tardivement (quelques semaines après). Deux sont diagnostiquées thyroïdite de De Quervain. Pour les 5 autres, 2 présentent des anticorps anti-Thyroperoxydase positifs.

Les troubles hypothyroïdiens étant fréquents, ces cas ne permettent pas de déterminer un sur-risque avec le vaccin. Néanmoins, on retrouve des publications sur le sujet (une vingtaine de cas de thyroïdites, subaiguës ou non, rapportées, avec les vaccins à ARNm notamment), dont les caractéristiques sont comparables à celles de notre série (1, 2). Les auteurs de ces publications suggèrent, outre un potentiel risque de récurrence post-vaccinale chez des patients aux antécédents de troubles thyroïdiens de type thyroïdite de Hashimoto ou maladie de Basedow, celui de thyroïdites de novo, subaiguës notamment, transitoires et sans gravité pour la plupart. Deux mécanismes sont proposés pour expliquer ces troubles thyroïdiens : une réaction inflammatoire / immunitaire aux excipients du vaccin, utilisées pour augmenter la réponse au vaccin (ASIA syndrome, déjà décrit avec plusieurs vaccins (papillomavirus, hépatite B, grippe ...)) (3) ; une interaction au niveau thyroïdien avec la protéine Spike en raison de la présence de nombreux récepteurs à l'angiotensine 2 (récepteurs de fixation de la protéine) mais également une interaction entre les anticorps générés par le vaccin et les antigènes thyroïdiens, amenant par fixation sur les récepteurs à la surface de la thyroïde, à des thyroïdites transitoires (4,5). Enfin, la maladie à SARS CoV2 peut elle-même être à l'origine de thyroïdites (6).

Au total, il existe quelques arguments pour penser que les troubles thyroïdiens de type thyroïdite, survenant à la suite de la vaccination et en dehors des récurrences de troubles préexistants, peuvent potentiellement être favorisés par la vaccination. Cela ne remet pas en cause le bénéfice de la vaccination mais devant des douleurs cervicales, un gonflement du cou, une fatigue intense ou des palpitations, il peut être utile de préciser aux praticiens de rechercher une possible thyroïdite. Ces observations feront l'objet d'une surveillance particulière.

- (1) Siolos et al, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2021.100136>
- (2) Lee et al, 2021. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02898-5>
- (3) Das et al, 2021 <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01681-7>
- (4) Rotondi et al, 2021. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01436-w>
- (5) Ratnayake et 2021. <https://doi.org/10.1111/cen.14555>
- (6) Christensen et al, 2021. <https://doi.org/10.1111/im>

3/ Troubles musculo-squelettiques

Dans le rapport trimestriel n°16, le SOC affections musculosquelettiques est le 4ème SOC le plus représentés après le SOC affections gynécologiques (point discutés sur les troubles menstruels), le SOC neurologiques (essentiellement les paresthésies), puis le SOC affections de la peau (urticaire

généralisée essentiellement, dans le cadre des effets de réactogénicité retardées pour la plupart), sans toxidermie grave) et contient 66 cas.

Avec la question du rappel est remonté auprès des CRPV depuis quelques semaines et de façon plus importante, des observations de troubles musculo-squelettiques parfois persistants après la D1 ou D2. Depuis la semaine 49, nous avons comptabilisé 69 cas, soit autant que sur 3 mois. Nous avons donc choisi de faire un point sur ces affections. En tableau 6, voici les caractéristiques générales de ces cas.

Tableau 6 : caractéristiques des cas de troubles musculo-squelettiques du 3 décembre 2021 au 6 janvier 2022.

SOC Musculosqueletique	
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV, n (%)	69(3,1%)
Cas déclarés par les patients/usagers	30(43,5%)
Cas déclarés par les professionnels de santé	39(56,5%)
Délai de Survenue (min - max)	8,8 (0-114)
Age	
Age moyen (écart-type)	51,4(16,3%)
Age médian	50
Sexe, n (%)	
Féminin	43(62,3%)
Masculin	26(37,7%)
Cas non graves, n (%)	54(78,3%)
Evolution, n (%)	
En cours de rétablissement/résolution	12(22,2%)
Non rétabli/Non résolu	25(46,3%)
Rétabli/Résolu	12(22,2%)
Inconnue	5(9,3%)
Cas graves, n (%)	15(21,7%)
Critère de gravité, n (%)	
Décès	0(0%)
Hospitalisation	1(6,7%)
Mise en jeu du pronostic vital	0(0%)
Incapacité	2(13,3%)
Médicalement significatif	12(80%)
Evolution, n (%)	
En cours de rétablissement/résolution	2(13,3%)
Non rétabli/Non résolu	10(66,7%)
Rétabli/Résolu	2(13,3%)
Rétabli/Résolu avec séquelles	1(6,7%)

Les cas non graves sont majoritaires avec 78.3% dont 46.3% de cas non rétablis. Les cas graves représentent 21.7% de ces cas et sont à 66.7% non rétablis. La répartition selon le rang vaccinal et la gravité est la suivante :

Non grave	54
D1	20
D1+D2	7

D2	21
R1	5
UNK	1
Grave	15
D1	3
D2	8
R1	4
Total général	69

Nous avons focalisé sur la typologie des cas non rétablis, au nombre de 34 soit 50% des cas, toute gravité confondue.

Nous avons 9 cas de patients avec des arthralgies persistantes à la date de déclaration ou du suivi fait par les CRPV (soit plus de 3 semaines après la survenue des 1ers symptômes) et pour lesquels il n'y a pas de bilan. Un cas pourrait s'apparenter à un syndrome de Parsonage et Turner. Le délai moyen de survenue pour ces cas est de 8.5 jours après la vaccination (0-26), 5 en D2 et 4 en D1, majoritairement chez des femmes (8/9) d'âge moyen de 52 ans (53-85), sans antécédents rhumatologique, 2 ont un antécédent de COVID-19 et une personne un antécédent de maladie de Lyme.

Il y a également 5 cas d'arthralgies/polyarthralgies dont le recul n'est pas suffisant pour déterminer s'il s'agit de symptômes persistants.

La typologie des autres cas non rétablis se répartit entre des cas de capsulite, de tendinopathies, de périarthrites qui semblent être plus en lien avec le geste vaccinal.

Au 6/01/2021, il n'y a pas de signal de sécurité sur ces troubles musculo-squelettiques, mais on relève des troubles persistants au-delà de 3 semaines post 1^{er} symptômes à type d'arthralgie notamment. Ces cas posent la question du bilan (pour ne pas méconnaître un tableau immuno-inflammatoire) et la prise en charge, ainsi que du rappel, et feront l'objet d'un suivi particulier.

4/ Cas et faits marquants

Sur la période de la semaine 49 à la semaine 1 de l'année 2022, nous avons retenu 4 cas et faits marquants

1. Pancréatite

Nous avons reçu un cas de pancréatite d'évolution fatale en 48h chez une femme âgée entre 50 et 55 ans, survenu 6 semaines après la D2 de SPIKEVAX. Les antécédents rapportés sont Cancer du sein traité par tamoxifène, Dépression, Bypass gastrique, Cholécystectomie et Varices des membres inférieurs. Pas de consommation d'alcool excessive déclarée. La cause du décès exacte n'est pas connue et les hypothèses évoquées sont la pancréatite ou une embolie pulmonaire (sachant que tamoxifène peut être pourvoyeur de pancréatite et d'événements thromboemboliques).

Nous avons revu les cas de pancréatite avec SPIKEVAX. 19 cas sont enregistrés au 06/01/2022 dont voici les caractéristiques principales ci-après (tableau 8).

Le délai moyen de survenu est de 22.6 jours (1-150) (médiane : 13 jours). A plus de 63%, les patients ont des antécédents pouvant expliquer la survenue de la pancréatite, pour les autres cas, la donnée n'existe pas.

Au 06/01/2021, il n'y a pas de signal sur les pancréatites et la vaccination par SPIKEVAX. Les futurs cas marquants viendront compléter cette analyse au besoin.

Tableau 8 : pancréatites au 6 janvier 2022.

Pancréatite	
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV, n (%)	19(0,1%)
Cas déclarés par les patients/usuarios	4(21,1%)
Cas déclarés par les professionnels de santé	15(78,9%)
Délai de Survenue (min - max)	3,5 (0 - 254)
Age	
Age moyen (écart-type)	55,7 (32-78)(0%)
Age médian	54
Antécédents, n (%)	12(63,2%)
Sexe, n (%)	
Féminin	12(63,2%)
Masculin	7(36,8%)
Cas non graves, n (%)	2(10,5%)
Evolution, n (%)	
En cours de rétablissement ou résolu	1(50%)
Non résolu	1(50%)
Inconnue	0(0%)
Cas graves, n (%)	17(89,5%)
Critère de gravité, n (%)	
Décès	1(5,9%)
Hospitalisation	15(88,2%)
Mise en jeu du pronostic vital	0(0%)
Incapacité	0(0%)
Médicalement significatif	1(5,9%)
Evolution, n (%)	
En cours de rétablissement ou résolu	14(82,4%)
Non résolu	4(23,5%)
Décès	1(5,9%)
Inconnue	0(0%)

2 - Thromboses veineuses cérébrales :

Nous avons reçu un cas de thrombose veineuse cérébrale après un rappel, d'évolution fatale.

Depuis le début du suivi, ont été déclarés 9 cas de thromboses veineuses cérébrales après une vaccination par Spikevax. Les caractéristiques sont en tableau 7.

Tableau 7 : Thromboses veineuses cérébrales au 06/01/2022

Thromboses veineuses cérébrales	
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV, n (%)	9(0,05%)
Cas déclarés par les patients/usagers	1(11,1%)
Cas déclarés par les professionnels de santé	8(88,9%)
Délai de Survenue (min - max)	19,2 (1-75)
Age	
Age moyen (écart-type)	44,7(22,5%)
Age médian	42,5
Antécédents, n (%)	(0%)
Sexe, n (%)	
Féminin	5(55,6%)
Masculin	4(44,4%)
Cas graves, n (%)	9(100%)
Critère de gravité, n (%)	
Décès	1(11,1%)
Hospitalisation	5(55,6%)
Mise en jeu du pronostic vital	3(33,3%)
Incapacité	0(0%)
Médicalement significatif	0(0%)
Evolution, n (%)	
En cours de rétablissement ou résolu	6(66,7%)
Non résolu	2(22,2%)
Décès	1(11,1%)
Inconnue	0(0%)

Les personnes concernées sont plutôt jeunes (4 cas <35 ans, 2 cas entre 35 et 45 ans (4 F et 2 M); 3 > 65 ans (1 F et 2 M)). Sept sont porteuses de facteurs de risque cardiovasculaire (pathologie cardiaque, vasculaire, diabète, traitement contraceptif, tabagisme, obésité...).

Le décès concerne une personne de 65-70 ans, aux antécédents de diabète et hypertension, qui a présenté le jour de son rappel une hypertension artérielle avec déficit de l'hémicorps, amenant à une hospitalisation le lendemain avec mise en évidence d'une thrombose cérébrale massive. Echec de la prise en charge et évolution neurologique défavorable.

L'incidence réelle de la TVC est mal connue, elle peut survenir à tout âge mais avec une légère prédominance chez la femme jeune en raison de facteurs favorisant spécifiques comme les contraceptifs oraux, la grossesse et l'accouchement (1). Les TVC ont aujourd'hui une mortalité à la phase aiguë inférieure à 5% et évoluent le plus souvent vers une récupération sans séquelle (2). Les données retrouvées dans notre série ne se distinguent pas de ces éléments.

Aussi, ces cas de thrombose veineuse cérébrale continueront de faire l'objet d'une attention particulier mais ne constituent pas en l'état un signal.

(1) https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2015/11/0106-Reanimation-Vol10-N4-p383_392.pdf

(2) <https://www.cervco.fr/fr/maladie/en-savoir-13>

3– Vascularites

Nous avons reçu un cas marquant de polyarthrite invalidante extrêmement inflammatoire, avec début des symptômes 6 heures après la D1 du vaccin MODERNA chez une personne de 75-80 ans, aux antécédents d'HTA, de mélanome, d'hypertrophie de prostate, d'ostéoporose non fracturaire et de cholécystectomie. Initialement étiqueté rhumatisme inflammatoire. Devant un tableau persistant et mal contrôlé par les corticoïdes, mise en évidence 2 mois plus tard d'Ac anti-CCP2 et d'ANCA positifs (anti-MPO et anti-PR3). Evolution clinique non favorable à 6 mois, malgré l'introduction d'une corticothérapie puis de tocilizumab et de méthotrexate. Le diagnostic de vascularite à ANCA (double positivité anti-MPO et anti-PR3) post-vaccinale devant l'association de manifestations articulaires inflammatoires, cutanées (purpura vasculaire) et neurologiques (multi-névrite) a finalement été retenu. Pas de manifestations rénales. Cette vascularite systémique des petits vaisseaux s'est compliquée d'une thrombose veineuse profonde et d'une embolie pulmonaire.

Avis de l'expert mandaté ANSM : difficile de retenir le diagnostic formel de vascularite à ANCA (anticorps faiblement positifs, pas de preuve histologique, un traitement de prise en charge par tocilizumab et methotrexate inhabituel dans les vascularites...). Par ailleurs, le tableau évolue sur plusieurs semaines (mois) après la vaccination, avec d'autres causes qui peuvent également expliquer la survenue du tableau tardif (dont on peut se demander s'il est en lien avec le tableau initial). Le diagnostic de rhumatisme inflammatoire après la vaccination apparaît plus cohérent.

Au 6 janvier 2022, on retrouve pour le vaccin Spikevax, deux cas de vascularites systémiques à ANCA :

- Un cas de sclérite antérieure de l'œil gauche et de symptômes évoquant une vascularite apparue 6 semaines après la vaccination D1 par Spikevax avec établissement d'un diagnostic de granulomatose de Wegener. Personne de 80-85 ans, ATCD de pansinusite depuis un mois avant la vaccination (dossier succinct)
- Un cas de purpura nécrotique sur les 2 membres inférieurs, une bi-arthrite sur les 2 chevilles, et une éosinophilie (9G/L), apparue à J1 de la D2 par Spikevax. Personne de 60-65 ans, aux ATCD d'asthme et de pansinusite depuis 1 an. Découverte d'une EGPA avec ANCA positifs de type MPO à 135 UI/mL (dossier succinct)

Les caractéristiques de ces deux cas ne soulèvent pas d'interrogation particulière. Il s'agit d'un événement grave et inattendu qui ne fait pas l'objet à ce jour d'un signal dans le cadre de l'enquête nationale de pharmacovigilance du Spikevax. Néanmoins, on retrouve :

- Dans Vigilyse, 146 cas de vascularites à ANCA, dont 20 impliquent le vaccin Spikevax (recherche effectuée au mois de décembre à l'occasion du cas marquant).
- Plusieurs cas dans la littérature, avec Spikevax

- Anderegg MA, Liu M, Saganas C, Montani M, Vogt B, Huynh-Do U, Fuster DG. De novo vasculitis after mRNA-1273 (Moderna) vaccination. *Kidney Int.* 2021 Aug;100(2):474-476. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.016. Epub 2021 Jun 1. PMID: 34087251; PMCID: PMC8166777.

- Seif N, et al. Anca-associated glomerulonephritis and vasculitis following COVID-19 vaccination in a patient with giant cell arteritis. *Journal of the American Society of Nephrology* 32: 87 (plus poster) abstr. 101, 2021

- Sekar A, Campbell R, Tabbara J, Rastogi P. ANCA glomerulonephritis after the Moderna COVID-19 vaccination. *Kidney Int.* 2021 Aug;100(2):473-474. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.017. Epub 2021 May 31. PMID: 34081948; PMCID: PMC8166044.

- Gupta RK, Ellis BK. Concurrent anti-GBM nephritis and ANCA-mediated glomerulonephritis after second dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Kidney Int Rep.* 2021 Oct 30. doi: 10.1016/j.ekir.2021.10.020. Epub ahead of print. PMID: 34746518; PMCID: PMC8556066.

- Feghali, E. J., Zafar, M., Abid, S., Santoriello, D., & Mehta, S. (2021). De-novo Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Following the mRNA-1273 (Moderna) Vaccine for COVID-19. *Cureus*, 13(11).

- Chen, C. C., Chen, H. Y., Lu, C. C., & Lin, S. H. (2021). Case Report: Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis With Acute Renal Failure and Pulmonary Hemorrhage May Occur After COVID-19 Vaccination. *Frontiers in Medicine*, 8.

Il s'agit principalement de vascularites à ANCA de novo (une survenant chez un patient aux ATCD de

maladie de Horton), avec pour toutes les observations publiées, une atteinte rénale sous forme de glomérulonéphrite à croissants, parfois sans autres manifestations organiques associées. Le délai de survenue des premiers signes de vascularite reste souvent difficile à préciser, mais la plupart des cas semblent avoir débuté dans les 2 semaines suivant la vaccination (D2 majoritairement). Ces événements ont nécessité l'introduction de corticoïdes, cyclophosphamide et/ou rituximab.

Source/référence	Sexe	Âge	ATCD	Vaccin à ARNm contre la Covid-19	Rang vaccinal	Type de vascularite à ANCA	Vascularite de novo/rechute	Type d'ANCA	Délai de survenue* (jours)	Traitement	Evolution	Commentaire
Andereg MA, et al.	M	81	-	Moderna	D2	non précisée	de novo	anti-PR3	?	corticothérapie cyclophosphamide	Favorable	Syndrome pseudo-grippal, atteinte pulmonaire et atteinte rénale avec glomérulonéphrite à croissants pauci-immune. Infection Covid-19 écartée. Début des symptômes rapidement après la D2, PBR à J22
Seif N, et al.	M	66	HTA BPCO Maladie de Horton Tuberculose latente	Moderna	D2	PAM	de novo	anti-MPO	21	méthylprednisolone prednisone rituximab	En cours de rétablissement	Signes généraux (fièvre, céphalées), atteinte rénale avec glomérulonéphrite à croissants, nécrosante et pauci-immune.
Sekar A, et al.	M	52	HTA	Moderna	D2	non précisée	de novo	anti-PR3	1	corticothérapie rituximab cyclophosphamide hémodialyse	Non rétabli	Signes généraux (céphalées, faiblesse), atteinte rénale avec glomérulonéphrite à croissants, nécrosante et pauci-immune.
Gupta RK, Ellis BK	M	23	Syndrome de l'X fragile Pneumopathie interstitielle d'étiologie indéterminée	Moderna	D2	non précisée	de novo	anti-MPO et anti-PR3	14	NR	NR	Signes généraux (faiblesse, fatigue, perte de poids), atteinte rénale avec glomérulonéphrite à croissants

Feghali et al, 2021	M	58	Pas d'ATCD	Moderna	D2		De novo	Anti-PR3	4	Corticoides, cyclophosphamide rituximab	favorable	Signes généraux (nausées, vomissements, urines foncées) puis perte de poids sur 2 mois, glomérulonéphrite à croissants nécrosante, à ANCA
Chen et al, 2021	F	70	Infection urinaire	Moderna	D1	Non précisée	De novo	Anti-MPO	7	Corticoides rituximab	favorable	Signes généraux (vertige, céphalées), hématurie, rapidement progressive vers IRA et glomérulonéphrite à croissants pauci-immune

Le rôle favorisant de la vaccination dans la survenue de ces vascularites à ANCA a déjà été suggéré par certains auteurs pour d'autres vaccins viraux, principalement celui de la grippe, mais reste débattu et non démontré à ce jour (1). Comme pour la vaccination antigrippale, plusieurs mécanismes physiopathologiques potentiels, plus ou moins spécifiques, sont avancés dans le cadre de la vaccination contre la Covid-19 : mimétisme moléculaire, stimulation de l'immunité innée, réponse cytokinique pro-inflammatoire systémique transitoire.

Ainsi, très peu de cas de vascularites systémiques à ANCA ont été déclarées en France (on a dans le même temps 6 cas de maladie de Horton déclarées). Néanmoins, avec les cas dans la littérature et dans vigilyse, ces effets feront l'objet d'une attention particulière.

(1) Watanabe, T. (2017). Vasculitis following influenza vaccination: a review of the literature. *Current rheumatology reviews*, 13(3), 188-196.