

Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 JANSSEN®

Rapport n°6 : période du 24 septembre 2021 au 30 décembre 2021

CRPV de Grenoble et CRPV de Lyon



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.

Sommaire

I.	Contexte	3
II.	Périmètre et vaccin concerné.....	3
III.	Organisation et calendrier	3
IV.	Méthodes	3
V.	Résultats	5
	Données sur les cas issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance	5
	A. Analyse quantitative	5
	B. Analyse qualitative : hypersensibilité immédiate / anaphylaxie, effets/événements indésirables d'intérêt spécifique, effets/événements inattendus graves	10
	C. Analyse qualitative : décès (n=39, dont 15 sur la période)	28
	D. Signaux confirmés, potentiels et EI à suivre : synthèse des cas rapportés depuis le début de la campagne vaccinale.....	29
	E. Analyse et expertise des situations particulières.....	32
VI.	Conclusion.....	33

I. Contexte

Un suivi de pharmacovigilance a pour objectif une analyse médicale et pharmacologique des effets indésirables médicamenteux déclarés par les professionnels de santé ou les patients avec un médicament ou une classe de médicaments survenant en dehors des essais cliniques. Ces déclarations sont analysées puis enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance. Cette analyse prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques. Ce suivi a pour objectif d'identifier des effets indésirables inattendus (en termes 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 Grenoble et le CRPV de Lyon assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin covid-19 Janssen®.

En complément, s'il est observé un nombre conséquent d'Événements 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 à ce rapport, sur demande directe des CRPV rapporteurs de l'enquête en concertation avec l'ANSM.

Les résultats de cette évaluation et de cette 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.

II. Périmètre et vaccin concerné

Voir [rapport n°1](#).

III. Organisation et calendrier

Voir [rapport n°1](#).

IV. Méthodes

Voir [rapport n°3](#).

La stabilité des résultats au cours des dernières semaines a conduit l'ANSM à décider d'espacer la publication des rapports détaillés de pharmacovigilance ; ces derniers seront

maintenant publiés sur une rythmicité trimestrielle. La surveillance de pharmacovigilance rapprochée de la sécurité des vaccins demeurant continue, une fiche de synthèse mettant à jour les données analysées continuera d'être publiée à l'issue de chaque comité de suivi. Comme pour les rapports précédents, en dehors de la mise à jour des données, 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.

V. Résultats

Données sur les cas issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance

A. Analyse quantitative

1) Données générales

Ce rapport est le sixième réalisé dans le cadre du suivi de pharmacovigilance renforcé du vaccin covid-19 Janssen®. Il concerne l'ensemble des cas d'effets/événements indésirables potentiels déclarés au Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance pour la période du 24/04/2021 (début de la vaccination en France) au 30/12/2021 inclus.

Le nombre d'injections réalisées depuis le début de la campagne de vaccination est détaillé dans le Tableau 1.

Au 30/12/2021, 1 070 171 injections de vaccin covid-19 Janssen® ont été administrées, dont 4 807 en 2ème dose et 616 en 3ème dose. Nous observons toujours un certain pourcentage de personnes vaccinées qui ont moins de 55 ans contrairement aux recommandations nationales de réserver ce vaccin aux plus de 55 ans.

Tableau 1 : Nombre d'injections réalisées avec le vaccin covid-19 Janssen® depuis le début de la vaccination jusqu'au 30/12/2021 inclus (Source VAC-SI)

Nombre total d'injections N = 1 070 171	
Sexe	
Femme	517 115
Homme	550 992
Non renseigné	2 064
Âge	
≤ 15 ans	1 780
16-49 ans	125 282
50-64 ans	537 011
65-74 ans	264 378
75-84 ans	86 760
85 et + ans	54 960

Depuis le début de la campagne vaccinale le 24/04/2021 jusqu'au 30/12/2021, 1 258 cas d'effets/événements indésirables potentiellement liés au vaccin covid-19 Janssen® et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 2 289 effets/événements indésirables.

Les principales caractéristiques des cas sont présentées dans le tableau 2. Parmi ces cas, 478 (38%) présentaient des critères de gravité. Dans 56% des cas, ces observations concernaient des femmes.

Tableau 2 : Caractéristiques générales des cas d'effets/événements indésirables du vaccin COVID-19 Janssen® depuis le début de la vaccination

	Nombre de cas N= 1 258 (%)
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV	
Cas déclarés par les professionnels de santé	918 (73%)
Cas déclarés par les patients/usagers	340 (27%)
Evolution	
En cours de rétablissement/résolution	326 (25,9%)
Rétabli/résolu	381 (30,3%)
Rétabli/résolu avec séquelles	24 (1,9%)
Non rétabli/non résolu	425 (33,8%)
Décès	39 (3,1%)
Inconnu	63 (5,0%)
Sexe	
Masculin	555 (44,1%)
Féminin	700 (55,6%)
Inconnu	3 (0,2%)
Tranches d'âge, N (%)	
≤ 15	2 (0,2%)
16-49	119 (9,5%)
50-64	713 (56,7)
65-74	280 (22,3%)
75-84	93 (7,4%)
≥ 85	40 (3,2%)
Inconnu	11 (0,9%)
Cas graves	N=478 (38%)

Critère de gravité	
Décès	39 (8,2%)
Mise en jeu du pronostic vital	38 (7,9%)
Hospitalisation	210 (43,9%)
Invalidité ou incapacité	10 (2,1%)
Médicalement significatif	181 (37,9%)
Sexe, N (%)	
Masculin	242 (50,6%)
Féminin	235 (49,2%)
Inconnu	1 (0,2%)
Tranches d'âge, N (%)	
16-49	34 (7,1%)
50-64	241 (50,4%)
65-74	122 (25,5%)
75-84	52 (10,9%)
≥ 85	27 (5,6%)
Inconnu	2 (0,4%)

Le délai de survenue des 2 289 effets/événements indésirables est renseigné dans le tableau 3. Celui-ci est connu pour 2 092 d'entre eux. Quasiment la moitié des effets/événements sont survenus le jour même de la vaccination.

Tableau 3 : Délai de survenue des effets/événements indésirables par rapport à la vaccination

Délai de survenue	Nombre de d'effets/événements, n (%)
≤24h	999 (47,8%)
2-4 jours	320 (15,3%)
5-7 jours	171 (8,2%)
8 - 14 jours	203 (9,7%)
≥ 15 jours	399 (19,1%)

L'évolution des 2 289 effets/événements est renseignée dans le tableau 4. Celle-ci est favorable (patient rétabli ou en cours de rétablissement au moment de la notification) pour plus de 59 % des effets/événements.

Tableau 4 : Evolution des effets/événements indésirables

Evolution	Nombre d'effets/événements, n (%)
En cours de rétablissement/résolution	566 (24,7%)
Rétabli/résolu	757 (33,1%)
Rétabli/résolu avec séquelles	32 (1,4%)
Non rétabli/non résolu	775 (33,9%)
Décès	57 (2,5%)
Inconnu	102 (4,5%)

Le délai de résolution est connu pour 443 des 757 effets/événements résolus et il est \leq 24h dans 46,2% des cas, et entre 2 et 4 jours pour 27,7% des cas.

2) Description générale des cas graves et non graves

En cumulé, 1 258 cas ont été rapportés, dont 478 (38%) correspondaient à des cas graves. Au total, 2 289 effets/événements indésirables ont été rapportés et sont détaillés dans le tableau 5 par organe (System Organ Class).

Tableau 5 : Répartition par organe (SOC) des effets/événements indésirables graves et non graves

System Organ Class (SOC)	Effets cumulés (N = 2 289)	
	Graves N = 827 (36,1%)	Non graves N = 1 462 (63,9%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	229 (27.7 %)	457 (31.3 %)
Affections du système nerveux	148 (17.9 %)	243 (16.6 %)
Affections vasculaires	77 (9.3 %)	57 (3.9 %)
Infections et infestations	67 (8.1 %)	43 (2.9 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	62 (7.5 %)	40 (2.7 %)
Affections cardiaques	54 (6.5 %)	23 (1.6 %)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	43 (5.2 %)	136 (9.3 %)
Affections gastro-intestinales	34 (4.1 %)	130 (8.9 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	29 (3.5 %)	147 (10.1 %)

Affections hématologiques et du système lymphatique	17 (2.1 %)	14 (1.0 %)
Affections oculaires	17 (2.1 %)	18 (1.2 %)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	16 (1.9 %)	50 (3.4 %)
Investigations	8 (1.0 %)	9 (0.6 %)
Affections psychiatriques	6 (0.7 %)	16 (1.1 %)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	6 (0.7 %)	18 (1.2 %)
Affections des organes de reproduction et du sein	4 (0.5 %)	26 (1.8 %)
Affections du rein et des voies urinaires	3 (0.4 %)	2 (0.1 %)
Affections du système immunitaire	2 (0.2 %)	18 (1.2 %)
Caractéristiques socio-environnementales	2 (0.2 %)	•
Troubles du métabolisme et de la nutrition	1 (0.1 %)	13 (0.9 %)
Affections endocriniennes	1 (0.1 %)	•
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et	1 (0.1 %)	•
Affections hépatobiliaires	•	2 (0.1 %)

B. Analyse qualitative : hypersensibilité immédiate / anaphylaxie, effets/événements indésirables d'intérêt spécifique, effets/événements inattendus graves

1) *Hypersensibilité immédiate / anaphylaxie grave (n = 3 en cumulé, dont 1 sur la période)*

Il y a eu 1 cas médicalement significatif d'hypersensibilité immédiate sur la période, chez une femme cinquantenaire : 4h après la vaccination, apparition d'un œdème et érythème palpébral associés à un prurit des membres, une baisse de tension artérielle (120/70 mmHg), d'évolution favorable en 1h sous anti-H1 et corticoïdes.

2) *Effets/Événements indésirables d'intérêt particulier (EIIIP ou Adverse events of specific interest AESI ; n = 365, dont 319 cas graves)*

Parmi les 1 258 cas rapportés en cumulé, 365 ont été considérés comme d'intérêt particulier (tableau 8).

Sur la période d'analyse de ce rapport, 141 nouveaux cas d'effets/événements d'intérêt particulier ont été identifiés et analysés, dont 120 considérés comme graves. Ces cas sont détaillés ci-dessous :

- Echec vaccinal (n=110, dont 15 sur la période)

Nous avons considéré la définition d'un échec de vaccination selon le « Guide d'investigation des échecs vaccinaux liés à la vaccination contre la Covid-19 » version 26/05/2021 : *un échec de vaccination contre la Covid-19 est une infection symptomatique au SARSCoV-2 confirmée biologiquement par amplification moléculaire (RT-PCR ou RT-LAMP) ou par test antigénique survenant au moins 21 jours suivant l'injection de dose unique du vaccin Janssen¹.*

Au 30/12/21, en cumulé, 118 cas d'échec de la vaccination anti-COVID-19 avec le vaccin Janssen[®] ont été rapportés dans la base nationale de pharmacovigilance. Parmi ces cas, 8 ont été exclus de l'analyse : dans 4 cas, le délai entre la vaccination et le test positif était inférieur à 21 jours ; dans 2 cas, il s'agissait de COVID-19 long aggravé par la vaccination (sans PCR positive) ; et dans 2 cas, la date de vaccination par le vaccin Janssen était antérieure à son autorisation de mise sur le marché en Europe (le 11/03/2021) et il n'y avait pas la notion de voyage aux Etats-Unis, où la vaccination a débuté fin février 2021.

Les données concernant les 110 cas d'échec vaccinal sont synthétisées dans le tableau suivant:

¹ « Guide d'investigation des échecs vaccinaux liés à la vaccination contre la Covid-19, Ministère des solidarités et de la santé, version du 26/05/2021- CCS/SpF/ANSM)

Tableau 6 : Présentation synthétique de la répartition des cas d'échecs vaccinaux

	Nombre de cas cumulés
Nombre de cas dans la BNPV	110
<i>cas déclarés par les PS</i>	107
<i>cas déclarés par les patients/usagers</i>	3
Nombre de cas non graves (n,%)	10 (9%)
Nombre de cas graves (n, %)	100 (91%)
• Hospitalisation	61 (61%)
• Mise en jeu du pronostic vital	19 (19%)
• Invalidité ou incapacité	1 (1%)
• Décès	17 (17%)
• Médicalement significatif	2 (2%)
Répartition Patients pour les cas graves (n, %)	
Masculin	66 (66%)
Féminin	34 (34%)
Inconnu	0
Âge des patients pour les cas graves (n)	
30-49	5
50-64	39
65-74	29
75-84	21
≥ 85	6

Le taux de notification des échecs de vaccination est de 10,4/100 000 doses administrées, celui des échecs graves est 9,4/100 000 doses administrées (données de vaccination au 09/12/21).

Le délai médian entre la vaccination par Janssen® et l'échec vaccinal était 64 jours (min 21 ; max 221 ; IQ 39-90), le délai moyen 70 ± 39 jours. Dans 16 cas, ce délai n'a pas pu être calculé précisément mais les informations disponibles permettent d'établir qu'il était supérieur à 21 jours.

Parmi les 100 cas graves, seuls 9 patients étaient immunodéprimés, et 21 ne présentaient aucune comorbidité à risque de forme grave de COVID-19.

Dans 1 cas grave, le patient avait reçu **2 doses de vaccin Janssen**, à 3 mois d'intervalle, contrairement aux recommandations alors en vigueur en France (HAS, conseil d'orientation de la stratégie vaccinale et DGS) qui préconisaient une dose de rappel par vaccin à ARN messenger). Deux mois après la dose de rappel, il a présenté une pneumopathie COVID-19 (variant delta) nécessitant une prise en charge en réanimation.

Lorsque le variant était connu (n=40), il s'agissait du delta dans 39 cas et du alpha dans 1 cas.

L'efficacité de la dose unique du vaccin Janssen a été évaluée à 66,9% sur les formes modérées à graves de COVID-19, 2 semaines après une dose unique de vaccin, dans l'essai clinique de phase 3 ENSEMBLE². Le Centers for Diseases Control (CDC) américain a publié des données intermédiaires d'effectivité en vie réelle sur les 3 vaccins disponibles aux Etats-Unis (Comirnaty, Spikevax et vaccin Janssen) sur la période de juin à août 2021, au cours de laquelle le variant Delta est devenu majoritaire³. D'après ces données intermédiaires, l'effectivité du vaccin Janssen sur les hospitalisations pour COVID-19 était de 60% (IC95% 31-77), et celle sur les passages aux urgences pour COVID-19 de 65% (IC95% 56-72). Il n'y avait pas d'information sur la prise en charge en réanimation/soins intensifs.

Outre les données américaines, EPI-PHARE a réalisé une étude à partir du système national des données de santé sur l'effectivité du vaccin Janssen comparée à celle de Comirnaty (Pfizer-BioNTech) sur le risque d'hospitalisation pour COVID-19, sur la période du 24/04/21 (début de la campagne vaccinale avec Janssen) au 31/07/21, chez les individus âgés de 55 ans et plus. Le risque d'hospitalisation pour COVID-19 était près de 5 fois plus élevé avec Janssen par comparaison au vaccin Comirnaty : Hazard-ratio ajusté = 4,67 (IC95% 3,16 - 6,91) (données non publiées ce jour).

Le 15/12/2021, l'EMA a autorisé l'utilisation du vaccin Janssen pour une 2ème dose au minimum 2 mois après la 1ère dose de vaccin Janssen chez les adultes (afin de compléter la primovaccination), ainsi que comme rappel après une primovaccination avec les vaccins à ARNm⁴. Cet avis a été décliné en France par l'HAS le 14/01/22⁵ :

- primovaccination (2 doses de vaccin Janssen à 2 mois d'intervalle) pour les plus de 55 ans qui ne souhaitent pas/ne peuvent pas recevoir de vaccin à ARNm

² Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. N Engl J Med 2021; 384:2187-2201

³ <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7037e2.htm>

⁴ COVID-19 Vaccine Janssen: EMA recommendation on booster dose | European Medicines Agency (europa.eu)

⁵ Haute Autorité de Santé - Covid-19 : deux nouvelles alternatives aux vaccins à ARNm (has-sante.fr)

- primovaccination chez les moins de 55 ans, exceptionnellement en cas d'indisponibilité du vaccin Nuvaxovid® de Novavax
- 1 dose de vaccin Janssen, 2 mois après la dose unique de vaccin Janssen, pour compléter la primovaccination pour ceux qui ne souhaitent pas/ne peuvent pas recevoir de vaccin à ARNm
- dose de rappel pour les plus de 55 ans qui ne souhaitent pas/ne peuvent pas recevoir de vaccin à ARNm
- dose de rappel pour les moins de 55 ans qui ne souhaitent pas/ne peuvent pas recevoir de vaccin à ARNm, exceptionnellement.

Plusieurs essais cliniques ont évalué l'intérêt de la dose de rappel de vaccin Janssen, notamment l'essai clinique SISONKE 2 (en préprint⁶). Celui-ci s'est déroulé en Afrique du Sud, du 8/11/21 au 17/12/21, alors que le variant Omicron a été découvert là-bas au cours de cette période. Des professionnels de santé, vaccinés auparavant par une dose unique de vaccin Janssen, ont reçu une dose de rappel homologue 6 à 9 mois après. Le groupe contrôle était des individus non vaccinés. Il n'est pas clair dans le manuscrit si les individus du groupe contrôle n'étaient pas du tout vaccinés, ou s'ils avaient reçu seulement 1 dose unique de vaccin Janssen plusieurs mois auparavant. Le critère de jugement était l'hospitalisation pour COVID-19. Il n'y a pas de description des groupes vaccinés et contrôle, afin de comparer leurs caractéristiques (sexe, âge, comorbidités...). L'efficacité de la dose de rappel de Janssen augmente de 63% (dans les 13 jours suivant le rappel) à 85% (1 à 2 mois après). Aucune information concernant la survenue d'événements indésirables au cours de l'étude n'est mentionnée.

Les données de l'essai clinique de phase 3 ENSEMBLE 2, évaluant l'efficacité du schéma de primovaccination de 2 doses de vaccin Janssen à 2 mois d'intervalle, ne sont pas publiées dans la littérature médicale, ni en préprint à la date du 24/01/2022. Seul un communiqué de presse du laboratoire du 16/09/2021 est disponible⁷ : efficacité de 100% (IC 33-100) sur la COVID-19 sévère/critique, 2 semaines après la 2ème dose, et 75% (IC 55-87) sur la COVID-19 symptomatique. Aucune information concernant la survenue d'événements indésirables au cours de l'étude n'est mentionnée.

L'essai SWITCH⁸, aux Pays Bas, a comparé les taux d'anticorps anti-S et neutralisants 28 jours après l'injection d'une dose de rappel de vaccin Janssen, vaccins à ARNm ou pas de rappel, chez 434 professionnels de santé qui avaient tous reçu une dose unique de vaccin Janssen 3 mois auparavant. Les participants qui avaient reçu un rappel hétérologue (vaccins à ARNm)

⁶ Vaccine effectiveness against hospital admission in South African health care workers who received a homologous booster of Ad26.COVID2 during an Omicron COVID19 wave: Preliminary Results of the Sisonke 2 Study | medRxiv

⁷ Johnson & Johnson Announces Real-World Evidence and Phase 3 Data Confirming Strong and Long-Lasting Protection of Single-Shot COVID-19 Vaccine in the U.S. | Johnson & Johnson (jnj.com)

⁸ Immunogenicity and Reactogenicity of Vaccine Boosters after Ad26.COVID2.S Priming | NEJM

présentaient les taux d'anticorps anti-S et neutralisants les plus élevés, particulièrement après le rappel par Spikevax®.

Le 21/01/22, le CDC a rétrogradé l'usage du vaccin Janssen, que ce soit en primovaccination ou en dose de rappel, en 2ème intention après les vaccins à ARNm, chez les patients qui auraient une contre-indication à ces vaccins⁹.

Les données pharmaco-épidémiologiques françaises et américaines confirment la moindre effectivité du vaccin Janssen en dose unique sur le variant delta, validant ainsi le signal français d'échec de vaccination (alerte émanant de 2 CRPV en août 2021), évoqué dans le [rapport n°4](#).

L'avis de l'HAS du 14/01/22 repositionne le vaccin Janssen (dont les commandes n'étaient plus possibles depuis juillet 2021) en primovaccination à 2 doses, en complément d'une dose unique de vaccin Janssen, et en dose de rappel chez les plus de 55 ans, voire exceptionnellement sur avis médical pour les moins de 55 ans. **L'effectivité et la sécurité d'emploi du vaccin seront particulièrement suivies après une 2ème dose de vaccin Janssen, si les commandes sont à nouveau possibles en France. Les données des essais cliniques ne sont pas accessibles dans la littérature médicale (en préprint seulement).**

- Syndrome de thromboses associées à une thrombocytopénie (n=4, aucun sur la période)

Aucun cas de syndrome de thromboses associées à une thrombocytopénie (TTS) n'a été notifié sur la période. Le tableau 7 récapitule les 4 cas de TTS rapportés depuis le début de la campagne de vaccination.

Tableau 7 : Résumé des cas de TTS retenus depuis le début de la campagne vaccinale avec le vaccin covid-19 Janssen

Patient	Localisation des thromboses	Délai d'apparition post-vaccination	Thrombopénie (nadir)	CIVD	Ac anti-PF4
Cinquantenaire, sans atcd rapporté	Thrombose porte Thrombose artère rénale	10 jours	10 G/L	oui	négatifs*
Cinquantenaire, atcd tabagisme actif (40 PA)	AVC ischémiques multiples Thromboses veineuses porte, carotide, hépatique	9 jours	20 G/L	oui	positifs
Cinquantenaire,	Thromboses de l'artère fémorale	11 jours	18 G/L	non	positifs

⁹ Use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine: Updated Interim Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, December 2021 | MMWR (cdc.gov)

atcd tabagisme actif (25 PA) Infection à Covid-19 concomitante	superficielle et poplitée				
Quarantenaire, sans atcd rapporté	Thrombose veineuse cérébrale Embolie pulmonaire	11 jours	90 G/L	non	négatifs*

*méthode analytique non connue

Au total, 4 cas de TTS ont été observés en France après une vaccination avec le vaccin Janssen, soit un taux de notification global de 0,37/100 000 doses administrées. Deux patients sont âgés de moins de 55 ans, soit en-deçà des recommandations de l’HAS émises pour limiter la survenue de cet événement.

Le vaccin Janssen est largement utilisé aux Etats-Unis, avec plus de 17,7 millions de doses administrées au 06/01/2022. Le CDC et la FDA ont identifié 57 cas de TTS confirmés soit un taux de notification à 0,32/100 000 injections¹⁰, identique à la France.

Dans son avis du 14/01/2022, l’HAS indique que le vaccin Janssen peut être utilisé chez les personnes âgées de moins de 55 ans, en primo-vaccination ou en dose de rappel, **à titre exceptionnel, et dans le cadre d'une décision médicale partagée qui permet d'informer les personnes sur les risques que présente ce vaccin, notamment sur le risque de TTS. Ces événements continueront à être suivis dans les prochains rapports.**

- Polyradiculonévrite Aiguë / Syndrome de Guillain-Barré (SGB) (n=13, dont 7 sur la période)

Sur la période de ce rapport, 7 cas supplémentaires de polyradiculonévrite aiguë ont été notifiés parmi lesquels :

- 3 cas trop peu documentés pour confirmer le diagnostic et évaluer le lien de causalité avec la vaccination. Ces cas correspondent à des “levels 4 / 5” de la classification de Brighton¹¹.
- 2 cas survenant 12 semaines après la vaccination, délai long pour considérer le rôle du vaccin (généralement < 42 jours).
- 2 cas correspondant à des “level 1” de la classification de Brighton sont survenus à environ 20 et 25 jours de la dose unique du vaccin Janssen.

Pour rappel, il s’agit d’un effet indésirable qui a été ajouté dans le RCP du vaccin Janssen, dans les sections 4.4 “Mises en garde spéciales et précautions d’emploi” et 4.8, “Effets

¹⁰ <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/adverse-events.html>

¹¹ <https://brightoncollaboration.us/guillain-barre-and-miller-fisher-syndromes-case-definition-companion-guide/>

indésirables” avec une fréquence de survenue très rare. Ces événements continueront à être suivis dans les prochains rapports.

- Maladie hémorragique (n=21, dont 5 avec critère de gravité)

Un seul cas possédant un critère de gravité a été rapporté sur la période et correspond à une épistaxis survenue à J14 de la vaccination. Ce cas d'évolution favorable ne modifie pas les conclusions du rapport n°3, **à savoir qu'il n'y a pas d'élément en faveur de la responsabilité du vaccin COVID-19 Janssen. Ces événements continueront à être suivis dans les prochains rapports.**

- Événements thromboemboliques veineux (n=51, dont 47 graves)

En cumulé, depuis le début de la campagne vaccinale avec le vaccin Janssen, 47 cas d'événements thromboemboliques veineux avec critères de gravité ont été rapportés avec 26 cas d'embolie pulmonaire et 21 cas de thromboses veineuses profondes.

La thromboembolie veineuse a été ajoutée dans le résumé des caractéristiques du produit (paragraphe 4.4 et 4.8) comme effet indésirable rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) durant la période de ce rapport.

Une étude de séries de cas auto-contrôlés a été récemment réalisée par le groupement Epi-Phare pour évaluer les risques d'événements cardiovasculaires graves associés aux différents vaccins anti-COVID-19 utilisés en France chez les personnes âgées de moins de 75 ans¹². Cette étude consistait à comparer pour un même patient, deux fenêtres de temps : fenêtre exposée (= 3 semaines suivant l'injection du vaccin Janssen) *versus* fenêtre de référence (= périodes en dehors de ces trois semaines).

Cette étude ne retrouve pas d'augmentation du risque d'embolie pulmonaire dans les trois semaines suivant la vaccination par Janssen par rapport aux périodes de référence. Ces événements continueront à être suivis dans les prochains rapports.

- Paralysie faciale (n=11, dont 9 graves)

Deux cas graves supplémentaires ont été rapportés sur la période et sont survenus respectivement 2 jours et 2 mois après la vaccination par Janssen. Ils ne modifient pas la conclusion du rapport n°4. On compte un total de 9 cas graves en cumulé, sachant que l'incidence annuelle est estimée entre 20 à 30 cas pour 100 000 patients¹³. Les causes sont

¹² <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/vaccins-covid-evenements-cv-18-74ans/>

¹³ Gilden DH. Clinical practice. Bell's Palsy. N Engl J Med. 23 sept 2004;351(13):1323- 31.

souvent virales et quelques cas de paralysie faciale périphérique ont été rapportés avec la Covid-19^{14,15}. **Ces événements continueront à être suivis dans les prochains rapports.**

- Thrombocytopénie (n=6, dont 1 sur la période)

Une femme octogénaire, aux antécédents de PTI chronique équilibré depuis 5 ans par eltrombopag, a présenté 11 jours après la vaccination une récurrence de PTI, traitée par perfusions d'IgIV et changement de traitement de fond pour romiplostim. Il n'y a pas eu de saignement associé, la découverte de la thrombopénie (< 5 G/l) a été fortuite. La précédente NFS 20 jours avant la vaccination était normale.

Le comité de pharmacovigilance européen (PRAC) a retenu le rôle du vaccin Janssen dans la survenue de thrombopénie immunitaire. Cet effet indésirable a été ajouté au résumé des caractéristiques du produit (RCP), avec une fréquence indéterminée. Ces événements continueront à être suivis dans les prochains rapports.

- Maladies coronariennes (n=16, dont 5 sur la période)

Sur la période, 5 nouveaux cas de syndrome coronarien aigu (SCA) ont été rapportés, dont 3 SCA ST+ et 2 ST-. Les patients sont tous des hommes, âgés de 55 à 88 ans. Le délai d'apparition varie de 0 à 25 jours post vaccination. Il n'y a pas eu de décès consécutif à ces SCA. Quatre patients présentaient des facteurs de risque cardiovasculaires (HTA, diabète, tabagisme, ATCD d'infarctus du myocarde...), le 5ème patient n'avait ni antécédent médical ni facteur de risque cardiovasculaire renseigné.

En cumulé, ces 16 cas concernaient majoritairement des hommes (12 cas), d'âge médian 58,5 ans (min 55, max 88). Douze d'entre eux avaient des facteurs de risque cardiovasculaire, 2 aucun et 2 non renseigné.

Sur les 16 cas rapportés, 10 sont survenus dans les 14 jours suivant la vaccination par Janssen®. En tenant compte de ces 10 cas et en considérant une incidence d'infarctus du myocarde comprise en 100 et 300/100 000 habitants, le ratio observés/attendus est de 0,25 (IC95% 0,12-0,45) et 0,08 (IC95% 0,04-0,15) respectivement, sans prendre en compte la sous-notification.

¹⁴ Lima MA, Silva MTT, Soares CN, Coutinho R, Oliveira HS, Afonso L, Espíndola O, Leite AC, Araujo A. Peripheral facial nerve palsy associated with COVID-19. J Neurovirol. 2020 Dec;26(6):941-944

¹⁵ Codeluppi L, Venturelli F, Rossi J, Fasano A, Toschi G, Pacillo F, Cavallieri F, Giorgi Rossi P, Valzania F. Facial palsy during the COVID-19 pandemic. Brain Behav. 2021 Jan;11(1):e01939

Le rapport d'EPI-PHARE¹⁶ a mis en évidence une incidence d'infarctus aigu du myocarde significativement plus élevée au cours de la première et de la deuxième semaine suivant l'injection du vaccin Janssen (IR 1,57 [IC à 95 % 1,02 à 2,44] et 1,75 [1,16 à 2,62], respectivement) que pendant les périodes de référence (périodes en dehors des trois semaines suivant l'injection).

Les données pharmaco-épidémiologiques françaises ont mis en évidence un risque augmenté d'IDM dans les 2 semaines suivant la vaccination par Janssen. Au vue de ces derniers résultats, cet évènement constitue un signal potentiel.

- Accidents vasculaires cérébraux (n=21, dont 7 sur la période)
 - ❖ AVC ischémiques (n=2 sur la période)

Un homme (70-79 ans) et une femme (60-69 ans) ont présenté un AVC ischémique, respectivement 9 et 23 jours après la vaccination. L'homme n'avait pas d'ATCD renseigné, tandis que la femme avait des facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, tabagisme, obésité, dyslipidémie). L'évolution est favorable avec séquelles pour les 2 patients.

- ❖ AVC hémorragiques (n=2 sur la période)

Deux hommes, 70-79 et 60-69 ans, non connus pour être hypertendus, ont présenté un AVC hémorragique associé à de l'HTA (valeurs non communiquées), respectivement 39 et 7 jours après la vaccination. Un patient non rétabli, et l'autre rétabli avec séquelles.

- ❖ AVC non précisé (n=3 sur la période)

Un homme trentenaire, aux ATCD d'HTA non traitée, a présenté une poussée hypertensive (PAS à 210 mmHg - valeur basale non communiquée) et un AVC sylvien gauche 5 jours après la vaccination. Évolution inconnue.

Une femme soixantenaire, sans ATCD ni traitement habituel renseigné, a présenté un AVC 73 jours après la vaccination, d'évolution fatale.

Une femme cinquantenaire, avec des facteurs de risque cardiovasculaires (dyslipidémie, HTA), a présenté un AVC 39 jours après la vaccination. Évolution en cours de guérison.

Le rapport d'EPI-PHARE a montré que l'incidence de l'AVC ischémique et de l'AVC hémorragique ne différait pas significativement entre les trois semaines suivant la dose de

¹⁶ Actualité - Les vaccins à ARNm contre la Covid-19 n'augmentent pas le risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou d'embolie pulmonaire chez les adultes de moins de 75 ans - ANSM (sante.fr)

vaccin Janssen et les périodes de référence (périodes en dehors de ces trois semaines). Ces évènements ne seront plus suivis dans les prochains rapports.

- Arythmies (n=26, dont 12 sur la période et 6 graves)

Six cas de **fibrillation auriculaire** (FA) (5 graves et 1 non grave) et 1 de **flutter auriculaire** (grave) ont été rapportés sur la période. Les délais d'apparition sont variables : 2 jours, 15 jours, 44 jours, 74 jours, 105 jours. Les patients sont tous des hommes, âgés entre 60 et 79 ans. Quatre patients ont nécessité un traitement par anticoagulant et bêtabloquant. Dans un cas, le patient a présenté en parallèle une ischémie artérielle d'un membre, associé à un SCA, mais ces évènements/effets n'ont pas été codés.

Un cas grave de **tachycardie** est survenu chez une femme jeune (< 30 ans), apparue le lendemain de la vaccination et confirmée par ECG, d'évolution favorable en 24h. Cinq autres cas non graves de **tachycardie/palpitations** ont été rapportés. A part 1 cas où le délai d'apparition est 10 jours après la vaccination, les 4 autres cas non graves semblent plus probablement liés à la réactogénicité du vaccin (apparition dans les 24h suivant la vaccination, accompagnée de symptômes en lien avec la réactogénicité).

La prévalence de l'ACFA augmente avec l'âge, 4% des patients de plus de 60 ans sont affectés. Les cardiopathies hypertensives et les maladies coronariennes sont les troubles sous-jacents les plus courants chez les patients atteints de FA dans les pays développés. Les cas d'ACFA dans les suites de la vaccination analysés ne présentent pas de caractéristiques particulières conduisant à mettre en évidence un signal à ce stade. Les autres cas de tachycardie semblent majoritairement liés à la réactogénicité du vaccin.

Ces événements continueront à être suivis dans les prochains rapports.

- Ischémie des membres (n=5, tous graves)

Sur la période, 2 nouveaux cas d'ischémie artérielle ont été rapportés. Une patiente (âge 80-89 ans) présente une occlusion partielle de l'artère cubitale du membre supérieur vacciné. Les symptômes (sensation de bras mort) ont débuté 2 jours après la vaccination. Ses antécédents sont marqués par un cancer utérin, cancer du côlon, thrombose veineuse superficielle, et surpoids. Dans l'autre cas, un homme (âge 50-59 ans) aux antécédents de tabagisme actif, dyslipidémie et diabète de type 1, présente une thrombose complète du pontage fémoro-poplité droit 25 jours après sa vaccination avec évolution favorable après prise en charge opératoire.

Il s'agit de cas isolés, sans élément en faveur du rôle du vaccin à ce stade des connaissances. Ces événements continueront à être suivis dans les prochains rapports.

- Convulsions (n=3, dont 1 sur la période)

Un nouveau cas a été rapporté et concerne un patient soixantenaire avec un antécédent d'épilepsie traitée et stabilisée, qui a présenté 3 jours après sa vaccination, une crise tonico-clonique généralisée résolutive de manière spontanée et sans récurrence par la suite. Son traitement de fond n'a pas été modifié.

Il s'agit du 3ème cas de convulsion avec le vaccin Janssen. L'un des précédents cas est survenu chez une patiente quarantenaire, aux antécédents de spectre autistique avec crises d'épilepsie dans l'enfance, à J2 de la vaccination (cf rapport n°1) et le 2nd cas concerne une septuagénaire sans antécédent particulier qui a convulsé durant 20 min, 9 heures après l'injection. **Les éléments d'anamnèse et les données actuelles sur ces 3 cas de convulsions ne conduisent pas à identifier à ce jour un signal potentiel pour cet événement. Ces événements continueront à être suivis dans les prochains rapports.**

- Vasculite systémique (n=2, dont 1 sur la période)

Un cas de purpura rhumatoïde a été rapporté chez une patiente aux lourds antécédents médicaux (néphro-angiosclérose avec hyalinose segmentaire et focale (HSF), IRC de stade IIIb, insuffisance surrénalienne chronique sur hyperplasie congénitale des surrénales, diabète de type II, HTA, obésité morbide avec un IMC à 64 kg/m²...). Ce purpura rhumatoïde apparu 1 mois après la vaccination par Janssen, a été diagnostiqué sur la clinique et la biopsie cutanée. Il était associé à un syndrome néphrotique d'apparition brutal compliqué d'une IRA oligurique sans qu'il ne soit possible de distinguer une complication du purpura rhumatoïde ou une aggravation des lésions vasculaires rénales de la patiente (HSF avancée). Le diagnostic différentiel est négatif (auto-immun, infectieux) et une corticothérapie, initiée à la dose de 80mg/j avec décroissance progressive, a permis une amélioration du purpura rhumatoïde.

Il s'agit du 1er cas confirmé à l'examen histopathologique, cet événement continuera à être suivi dans les prochains rapports.

- Vasculite cutanée (n=3, dont 1 sur la période)

Une femme cinquantenaire, a présenté 16 jours après la vaccination une vasculite leucocytoclasique sur les membres inférieurs, confirmée à la biopsie cutanée, précédée

d'arthromyalgies fébriles. Le bilan infectieux et auto-immun est négatif. L'évolution a été favorable sous corticothérapie.

Il s'agit du 3^{ème} cas de vascularite leucocytoclasique avec le vaccin Janssen. Les 2 précédents cas sont apparus dans des délais similaires post vaccination (J11 et J12), chez des patients âgés (> 65 ans). Des cas rapportés de vascularite leucocytoclasique avec tout type de vaccin et notamment le vaccin Janssen¹⁷, ont été rapportés dans la littérature médicale. A ce jour, il n'y a pas de disproportionnalité statistique dans la base mondiale de pharmacovigilance entre les vascularites cutanées (HLT) et le vaccin COVID-19 Janssen ou tous les vaccins anti-COVID-19.

Après analyse de 37 cas de vascularite cutanée au niveau européen, le PRAC vient de confirmer un lien possible entre cet événement et le vaccin Janssen¹⁸. La vascularite va ainsi être ajoutée dans le RCP du vaccin avec une fréquence de survenue inconnue. Ces événements continueront à être suivis dans les prochains rapports.

- Arthrite (n=10, dont 9 considérés graves)

Quatre cas de **polyarthrite rhumatoïde** (PR) dont 1 aggravation de la maladie ont été rapportés sur la période de ce rapport. Ils concernent 3 femmes pour 1 homme d'âge médian 61,5 ans [IQ 54,0 - 62,8]. Deux cas, peu documentés, rapportent une PR à J4 et J72 de la vaccination. Une autre patiente a présenté, à 3 jours de l'injection, une arthrite du poignet gauche puis synovites des doigts. Le bilan a retrouvé une positivité des anticorps anti-CPP, des facteurs rhumatoïdes ainsi qu'une CRP élevée. Un traitement par corticoïde et méthotrexate a été instauré. Le dernier cas concerne un patient aux antécédents de douleurs articulaires et diarrhées traitées par corticoïdes. Sept jours après la vaccination, des douleurs rhizoméliques d'horaire inflammatoire, avec dérouillage matinal de plus d'une heure sont apparues avec diagnostic de PPR ou PR à début rhizomélisque. Le bilan étiologique était négatif (HLA B27, infectieux et auto-immun) et la prise en charge non spécifiée. Aucun patient n'était rétabli au moment de la déclaration.

Deux cas de **pseudopolyarthrite rhizomélisque** (PPR) ont été signalés depuis le 24/09/2021 et concernent 2 femmes âgées entre 65 et 75 ans, ayant présenté un début de symptôme de PPR (douleurs articulaires diffuses prédominant aux épaules et bassin associées à un syndrome inflammatoire chronique) et une poussée de PPR, à 2 jours et 58 jours de la vaccination respectivement. Les deux patientes n'étaient pas rétablies au moment de la déclaration, une corticothérapie venait d'être débutée.

¹⁷ Cutaneous small vessel vasculitis following single-dose Janssen Ad26.COVID.S vaccination (grenet.fr)

¹⁸ https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-janssen-9-december-2021_en.pdf

Le registre EULAR répertoriant les patients avec maladies rhumatismales et musculo-squelettiques (RMD), retrouve une poussée de maladie chez 5% des patients vaccinés contre la covid-19 (tous vaccins confondus avec une prédominance du vaccin Comirnaty)¹⁹. Le profil d'effet indésirable suite à une vaccination anti covid-19 était similaire dans une autre étude qui comparait les patients avec une RMD inflammatoire *versus* RMD non inflammatoire. Ces éléments rassurants étaient déjà retrouvés auparavant avec d'autres vaccins (grippe, pneumocoque, HPV...)²⁰.

Le rôle potentiel du vaccin dans la poussée de PR est possible, mais il est important de souligner que ces poussées post-vaccinales restent rares. Ces événements continueront à être suivis dans les prochains rapports.

- Myocardite / péricardite (n=6, tous graves)

En cumulé depuis le début de la campagne de vaccination, 4 cas de péricardite et 2 cas de myocardite (dont 1 myopéricardite) ont été rapportés dont 5 l'ont été durant la période de ce rapport. Ils concernent 4 hommes et 2 femmes, d'âge médian 64,5 ans [IQ 57 - 72].

Pour les 4 cas de **péricardite**, les diagnostics sont retenus pour 3 d'entre-eux devant une douleur thoracique (n=2), un syndrome inflammatoire (n=1), une modification de l'ECG évocatrice d'une péricardite (n=1) et un épanchement péricardique à l'échographie ou scanner (n=2). Les délais d'apparition sont de 5 jours, 3 semaines et 1 mois après l'injection et l'évolution est favorable pour les 3 cas après prise en charge par colchicine chez 2 patients associée à de l'aspirine dans un cas et après prise d'1g de paracétamol pour le 3ème patient. Le dernier cas est trop peu documenté pour retenir un lien avec la vaccination, rapportant uniquement une péricardite à au-moins 3 mois de la vaccination.

Concernant les **myocardites** : le premier cas de myocardite (confirmé à l'échographie) est survenu chez un patient âgé entre 70 et 79 ans, aux antécédents de cardiopathie ischémique, 24 heures après l'injection unique du vaccin Janssen. Le patient a présenté des vomissements compliqués d'une pneumopathie d'inhalation et n'était pas rétabli au moment de la déclaration. Le second cas concerne un patient d'âge compris entre 35 et 44 ans, sans antécédent particulier qui a présenté une myopéricardite aiguë 20 jours après l'injection, confirmée à l'IRM, et dont le diagnostic différentiel complet est revenu négatif (sérologies virales, et bilan auto-immun à l'exception des AAN positif à 1 sur 160 sans spécificité retrouvée). Un peu plus de 3 mois après cet épisode, le patient récidive avec une péricardite sans critère de gravité, et pour laquelle un nouveau bilan étiologique large est négatif.

¹⁹ Machado PM, Lawson-Tovey S, Hyrich K, et al. LB0002 covid-19 vaccine safety in patients with rheumatic and musculoskeletal disease. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021;80:199-200.

²⁰ Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations RMD Open 2019;5:e001035.

Ces manifestations sont en cours d'investigation au niveau de l'agence européenne du médicament pour le vaccin Janssen et continueront à être suivies dans les prochains rapports.

- Myélite transverse (n=1 cas, dont 1 sur la période)

Un patient de 55 à 64 ans présente, 38 jours après sa vaccination, une apparition brutale sans facteur déclenchant de douleurs neuropathiques de la région lombaire puis majoration rapidement progressive de déficit moteur des membres inférieurs bilatéral avec troubles de la marche important. Un diagnostic de myélite étagée est posé s'intégrant dans une maladie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central (antécédent de déficit progressif du membre inférieur gauche depuis 2 ans, exploré par IRM médullaire). Les bilans infectieux et auto-immuns sont négatifs (Ac anti-MOG, anti-AQP4 et la recherche de bande oligoclonale en cours). L'évolution est favorable après bolus de corticothérapie.

Il s'agit du 1er cas de myélite transverse rapporté en France avec le vaccin Janssen. Une analyse des cas de myélite post-vaccination a été effectuée par le PRAC qui a conclu à un lien possible avec les vaccins à adénovirus. Cet effet indésirable a été ajouté dans le RCP des vaccins.

- Microangiopathie (n=2 en cumulé)

Sur la période, un nouveau cas de microangiopathie thrombotique a été rapporté, chez une patiente d'âge 70-79 ans, qui a présenté 10 jours après la vaccination un syndrome hémolytique urémique (SHU) typique à *Escherichia coli*. Étant donné la confirmation de l'étiologie du SHU lié à *E. coli*, le rôle du vaccin paraît douteux.

Pour rappel, le 1^{er} cas de microangiopathie était aussi un SHU, apparu 13 jours après la vaccination. Le diagnostic de TTS avait été évoqué devant une ischémie mésentérique et une thrombopénie modérée, finalement exclu après analyse complémentaire par l'experte TTS (cf rapport 5).

Tableau 8 : Récapitulatif des cas d'effets/événements indésirables d'intérêt particulier

	Nombre de cas cumulés	
	Non graves n=46	Graves n=319
Affection hépatique	1	0
Arthrite	1	9
Arythmie	9	17
AVC	0	21
Choc/réaction anaphylactique	3	3
Convulsion généralisée	0	3
Encéphalite	0	1
Érythème polymorphe	0	1
EDEV (TVP et EP)	4	47
Échec du vaccin	10	100
Insuffisance cardiaque	0	2
Ischémie des membres	0	5
Maladie coronarienne	0	16
Maladie hémorragique	16	5
Microangiopathie	0	2
Mortalité toute cause*	0	30
Mort subite	0	9
Myocardite / Péricardite	0	6
Myélite	0	1
Paralysie faciale	2	9
Pneumonie	0	1
Syndrome de Guillain-Barré	0	13
Syndrome de thromboses avec thrombocytopénie	0	4
Thrombocytopénie	0	6
Thrombose cérébrale	0	1
Thromboses multiples	0	2
Vascularite cutanée	0	3
Vascularite systémique	0	2

*Certains patients de la catégorie "Mortalité toute cause" font également partie d'une autre catégorie d'AEI (ex échec vaccinal, choc anaphylactique...).

De nouveaux signaux ont été confirmés au niveau européen au cours de cette période d'analyse : myélite transverse et vascularite cutanée.

Les données françaises de pharmaco-épidémiologie ont confirmé la moindre efficacité du vaccin Janssen en dose unique sur le risque d'hospitalisation pour COVID-19 par rapport au vaccin Comirnaty, et suggèrent un risque augmenté d'infarctus du myocarde dans les 2 semaines suivant la vaccination.

3) Effets/Événements indésirables inattendus graves, hors AEI

- Syndrome de Parsonage Turner ou névralgie amyotrophique de l'épaule (n=5, dont 3 graves)

Les syndromes de Parsonage Turner sont fréquemment associés à la vaccination notamment la vaccination antigrippale. Plusieurs cas sont rapportés dans la littérature avec les vaccins utilisés contre la covid-19^{21,22,23}.

Trois cas de syndrome de Parsonage Turner avaient été présentés dans le rapport n°5. Devant des tableaux évoquant un lien avec la vaccination pour les 2 cas documentés et des chronologies compatibles pour les 3 cas, cet événement a fait l'objet d'un signal potentiel avec le vaccin covid-19 Janssen. Sur la période de ce nouveau rapport, 2 cas supplémentaires ont été notifiés avec une localisation (bras vacciné) et des chronologies pouvant faire évoquer un lien avec la vaccination (24h et 10 jours post-injection). Néanmoins, ces dossiers peu documentés, ne permettent pas de confirmer le diagnostic de syndrome de Parsonage Turner.

Comme déjà évoqué dans le rapport n°5, cet événement constitue un signal potentiel et continuera à faire l'objet d'une surveillance renforcée.

- Hypertension artérielle (n=47 en cumulé, dont 24 graves)

Une analyse des cas d'HTA a été réalisée dans le rapport n°5. Depuis le 24/09/2021 et jusqu'au 30/12/2021, 24 cas supplémentaires ont été rapportés (dont 10 cas possédant un critère de gravité) ce qui fait un total de 47 cas d'HTA depuis le début de la campagne vaccinale avec le vaccin Janssen (1 doublon identifié et 1 cas ajouté car HTA non codée).

²¹Mahajan S, Zhang F, Mahajan A, Zimnowodzki S. Parsonage Turner syndrome after COVID-19 vaccination. Muscle Nerve. juill 2021;64(1):E3- 4.

²²Queler SC, Towbin AJ, Milani C, Whang J, Sneag DB. Parsonage-Turner Syndrome Following COVID-19 Vaccination: MR Neurography. Radiology. 17 août 2021;211374

²³Crespo Burillo JA, Lorienté Martínez C, García Arguedas C, Mora Pueyo FJ. Amyotrophic neuralgia secondary to Vaxzevri (AstraZeneca) COVID-19 vaccine. Neurol Barc Spain. sept 2021;36(7):571- 2.

Parmi les 47 cas en cumulé, 24 possèdent un critère de gravité. Les 47 patients (sexe ratio F/H 1,2) ont un âge médian de 65 ans [IQ 58 – 72] et des antécédents d'HTA sont identifiés chez 24 d'entre-eux. Les délais d'apparition sont variables allant d'immédiatement après l'injection à 70 jours après la vaccination, avec un délai médian de 2 jours [IQ 1 - 6]. On peut noter que dans 43% des cas (n=20), l'HTA survient le jour de la vaccination. Parmi ces 20 cas, d'autres effets sont également rapportés dans 19 cas avec notamment sensation de malaise, anxiété, alternance d'hypotension/hypertension et brady/tachycardie, palpitations, céphalées, nausées, vertiges... Lorsque l'évolution est connue (n=19), elle est favorable dans plus des ¾ des cas.

Sur les 47 cas en cumulé, selon la classification ESH/ESC²⁴, l'HTA était de grade 3 dans 20 cas, grade 2 dans 7 cas, grade 1 dans 5 cas (pas de valeurs tensionnelles dans 15 cas). L'évolution est favorable dans 66% des cas (n=31) avec introduction d'un traitement antihypertenseur ou adaptation du traitement antérieur dans 12 cas. Dix patients ne sont pas rétablis au moment de la déclaration, information non connue dans 4 cas. Deux cas d'évolution fatale sont détaillés dans le rapport 5 (associé à un AVC hémorragique dans un cas et une dissection aortique dans le second).

Comme déjà évoqué dans le rapport n°5, cet événement constitue un signal potentiel et continuera à faire l'objet d'une surveillance renforcée.

- Troubles de l'audition (n=29, dont 6 possédant un critère de gravité)

Depuis le dernier rapport, 22 cas supplémentaires de "troubles de l'audition" ont été rapportés avec notamment 15 cas d'acouphènes ou d'aggravation d'acouphènes. Les 7 cas restants sont de nature et typologie très variés : bourdonnement dans un contexte de malaise vagal, otite, perte d'audition, sensation de pression, douleur, sifflement.

L'événement acouphène a été ajouté dans le RCP avec une fréquence rare. Les autres événements de type "troubles auditifs" ne constituent pas à ce stade un signal potentiel avec le vaccin Janssen et continueront à être suivis.

- Troubles oculaires (n= 28, dont 14 avec un critère de gravité)

Une analyse de ces cas avait été réalisée dans le rapport n°4 : sur 18 cas, aucun signal n'avait été identifié au vu de la nature et chronologie des cas.

Pour ce rapport numéro 6, 10 cas supplémentaires (dont 4 graves) ont été analysés et ne modifient pas les conclusions précédentes. Il s'agit de 5 cas de trouble visuel/vision floue, 3

²⁴ Mancía G, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. :98.

cas de baisse de l'acuité visuelle, 1 glaucome et 1 uvéite. Aucun de ces dossiers n'est documenté et ne permet d'évaluer de lien de causalité avec la vaccination.

Ainsi, au vu de la nature de ces cas très variés tant sur la typologie que sur la chronologie, et des éléments à notre disposition, il est difficile de conclure quant à un lien potentiel avec le vaccin Janssen® en l'état des connaissances actuelles. Ces événements continueront à être suivis.

- Autres événements graves inattendus isolés

Les cas présentés ici sont des cas d'effet/événement indésirable pour lesquels le rôle du vaccin ne peut être éliminé.

Une patiente soixantenaire a présenté des symptômes à type d'acouphènes puis des vertiges à J21 d'une première injection du vaccin JANSSEN faisant évoquer le diagnostic de **névrite vestibulaire** gauche. Une névralgie d'Arnold a aussi été évoquée. La patiente n'est pas rétablie 2 mois plus tard.

Un patient cinquantenaire rapporte un **syndrome vestibulaire** avec des vertiges rotatoires accompagnés de nausées survenu 15 jours après la vaccination et dont l'évolution a été favorable au bout de 5 mois (scanner cérébral normal).

Une **poussée de psoriasis** en goutte a été rapportée chez une femme 4 jours après la vaccination.

Un cas d'**amnésie transitoire** chez une femme soixantenaire, aux antécédents d'ictus amnésique lors d'une infection à COVID-19, survenu 48 heures après la première injection du vaccin JANSSEN.

Une patiente âgée de 50-59 ans, a présenté une **névralgie faciale** gauche 18 jours après sa vaccination avec un scanner cérébral normal, ayant évolué favorablement après kinésithérapie.

Une **glomérulonéphrite sclérosante** a été diagnostiquée chez une patiente âgée de 70 à 79 ans, sans antécédent particulier, environ 1 mois après la vaccination par Janssen. L'évolution a été favorable sous corticothérapie.

Deux patients ont présenté une **élévation des D-dimères**, 10 jours et 1 mois après la vaccination, sans événement thromboembolique veineux associé (ou renseigné). Les 2 patients ont été traités par aspirine à dose anti-agrégante plaquettaire.

Un **AIT** est survenu chez une femme de 82 ans, 1 mois après la vaccination. Les antécédents de la patiente ne sont pas renseignés, mais la patiente était traitée par Préviscan, Crestor et nébivolol. L'évolution a été favorable.

Un homme soixantenaire a présenté une **aggravation de sa maladie de Parkinson**, 10 jours après la vaccination. Pas d'autre symptôme associé rapporté, à part une hyperthyroïdie et un nodule à la scintigraphie thyroïdienne.

Une patiente soixantenaire a présenté 21 jours après la vaccination, une **aggravation de neuropathie sensitive** des membres inférieurs, préexistante depuis 5 ans (étiologie inconnue). L'évolution ne montre pas de régression.

Une patiente cinquantenaire, atteinte d'un lupus cutané érythémateux non étiqueté jusque-là, a présenté une **aggravation des lésions cutanées** 19 jours après la vaccination.

Un homme âgé entre 70 et 79 ans, a présenté un mois après la vaccination une **pneumopathie interstitielle** (PCR Sars-Cov-2 négative) puis une **myopathie nécrosante**, à anticorps anti-OJ. L'évolution a été défavorable avec décès du patient. Par ailleurs, le patient avait déjà des lésions préexistantes depuis plusieurs années au scanner, non étiquetées. Il a été traité à plusieurs reprises par amiodarone.

Deux patients ont présenté des **douleurs persistantes dans le membre vacciné**, dont 1 lié à une épicondylite (vaccin dans le muscle sans autre information), et 1 persistant pendant 4 mois.

Une patiente a présenté une **névralgie cervicobrachiale**, 5 mois après la vaccination. Une sclérose en plaque est évoquée mais sans autre information.

Ces cas sont ici isolés. Ils seront suivis dans les prochains rapports si des cas similaires surviennent.

C. Analyse qualitative : décès (n=39, dont 15 sur la période)

Quinze nouveaux cas de décès ont été rapportés sur la période.

- **catégorie 1a** (cf Méthodes, rapport n°1) : 2 cas de mort inexpliquée chez des hommes d'âge compris entre 65 et 74 ans. Le 1er, aux antécédents de dépression sévère traitée, était vacciné 36 jours auparavant. Les bilans biologiques récents étaient sans particularité. Seule une notion d'OMI est rapportée par la femme du patient apparus 3 jours avant le décès. Le second patient est décédé 28 jours après l'injection d'un

arrêt cardiaque survenu après 3 heures de vélo, alors qu'un bilan cardiologique récent ne révélait rien de particulier.

- **catégorie 1b** : aucun cas ne correspond à cette catégorie.
- **catégorie 2** : 13 cas dont 11 sont consécutifs à une infection COVID-19 et 10 potentiellement en lien avec un échec vaccinal (cf section Echec vaccinal). Une patiente soixantenaire est décédée d'un AVC (sans précision) survenu 2 mois après l'injection de l'unique dose de Janssen. Un autre patient est décédé des suites d'une pneumopathie associée à une myopathie nécrosante (cf section IV.1.2.4).

Tableau 9 : Récapitulatif des cas de décès cumulés jusqu'au 30/12/2021

	Catégorie 1a	Catégorie 1b	Catégorie 1c	Catégorie 2
Décès n=39	9	3	0	27
Age médian (année)	73 ans (IQ 68 - 85)	62 ans (IQ 59 - 70)	NA	72 ans (IQ 62,5 - 83,5)
Délai de survenue médian (jour)	2 jours (IQ 1 - 28)	11 jours (IQ 9 - 25)	NA	59 jours (IQ 12 - 86)

Parmi les décès rapportés depuis le début de la campagne de vaccination, le rôle du vaccin Janssen est difficile à établir au vu des éléments disponibles (pas de compte-rendu d'autopsie, délai très long, autre étiologie évoquée...), mise à part le choc anaphylactique fatal, les infections COVID-19 et les 2 décès associés à des poussées hypertensives pour lesquels le lien avec le vaccin ne peut être exclu. A ce jour, il n'y a pas de signal particulier concernant les autres décès.

D. Signaux confirmés, potentiels et EI à suivre : synthèse des cas rapportés depuis le début de la campagne vaccinale

Tous les EI ayant fait l'objet d'une analyse qualitative dans ce rapport ou les précédents sont résumés dans le Tableau 10.

Tableau 10. EI graves ayant fait l'objet d'une analyse qualitative depuis le début du suivi.

Effets indésirables (EI)	EI cumulés, N	Commentaires
<u>Signaux confirmés</u>		

<i>Malaises</i>	15	<p>Selon la classification de l’OMS, il s’agit pour la plupart de « réactions de stress liées à l’immunisation » donc directement attribuable à la vaccination et non au vaccin lui-même.</p> <p>Effet listé dans le RCP en 4.8</p>
<i>Syndrome de thrombose associé à une thrombopénie</i>	4	Effet listé dans le RCP en 4.8. (signal confirmé au niveau européen)
<i>Syndrome de fuite capillaire</i>	0	Effet listé dans le RCP en 4.8. (signal confirmé au niveau européen)
<i>Polyradiculonévrite Aiguë (dont le syndrome de Guillain-Barré)</i>	13	Effet listé dans le RCP en 4.8. (signal confirmé au niveau européen)
<i>Thrombocytopénie immunitaire</i>	6	Effet ajouté dans le RCP en 4.8. (signal confirmé au niveau européen)
<i>Événements thromboemboliques veineux</i>	47	Effet ajouté dans le RCP en 4.8. (signal confirmé au niveau européen)
<i>Acouphènes</i>	4	Effet ajouté dans le RCP en 4.8. (signal confirmé au niveau européen)
<i>Vascularite cutanée</i>	3	Cet effet sera ajouté dans le RCP en 4.8. (signal confirmé au niveau européen)
<i>Myélite transverse</i>	1	Effet ajouté dans le RCP en 4.8. (signal confirmé au niveau européen)

<i>Echec de la vaccination</i>	100	<p>Les données de pharmaco-épidémiologie d'EPI-PHARE confirment la moindre efficacité de la dose unique.</p> <p>Avis HAS : 2 doses de vaccin Janssen nécessaires ou revaccination avec une dose de vaccin à ARNm</p>
<u>Signaux potentiels</u>		
<i>Hypertension artérielle</i>	24	Remonté à l'agence européenne du médicament
<i>Syndrome Parsonage Turner</i>	3	Remonté à l'agence européenne du médicament
<i>Infarctus du myocarde</i>	16	<p>Les données de pharmaco-épidémiologie d'EPI-PHARE mettent en évidence un risque augmenté dans les 2 semaines suivant la dose unique.</p> <p>A remonter à l'agence européenne du médicament.</p>
<i>Péricardite</i>	2	En cours d'investigations à l'EMA
<i>Myocardite</i>	4	En cours d'investigations à l'EMA
<u>Evénements sous surveillance</u>		
<i>Mort subite</i>	9	Pas de lien établi avec la vaccination à partir des informations à disposition (patients âgés, atcd médicaux)

<i>Zona</i>	7	A suivre, pas d'élément évoquant un lien avec la vaccination
<i>Accident vasculaire cérébral</i>	21	Aucun signal n'a été identifié à partir des données de pharmacovigilance ni dans une étude de pharmacoépidémiologie. Ces événements ne seront plus suivis dans les prochains rapports.

E. Analyse et expertise des situations particulières

4) Erreurs médicamenteuses (n=3, dont 0 sur la période)

Sur la période, aucun nouveau cas d'erreur médicamenteuse n'a été rapporté.

Par ailleurs, suite à la mise en place du suivi spécifique des événements/effets indésirables en lien avec les schémas hétérologues, 5 cas d'erreur médicamenteuse précédemment analysés ici sont maintenant considérés comme en lien avec un schéma hétérologue.

Le tableau 11 détaille les erreurs depuis le début de la vaccination avec le vaccin COVID-19 Janssen. Il n'y a pas eu d'effet indésirable associé à ces erreurs médicamenteuses.

Tableau 11 : Description des erreurs médicamenteuses cumulées.

Erreur	Cas cumulés d'erreur N = 3 (100%)	Cas avec EI graves N = 0 (0%)
Administration d'une dose incorrecte	0	0
Schéma d'administration inapproprié	1 (33)	0
Site/voie d'administration inappropriée	0	0
Problème de préparation du produit	0	0
Autres circonstances	2 (77)	0
Erreur sans effet indésirable	3 (100)	0
Erreur avec effet indésirable	0	0

VI. Conclusion

Depuis le début de la campagne vaccinale, 1258 cas d'effets/événements indésirables ont été déclarés et analysés pour le vaccin covid-19 Janssen® par le réseau français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, dont 478 graves (38 %).

Les données analysées correspondent pour la majorité à des effets indésirables attendus et non graves, en particulier des effets de réactogénicité et des malaises majoritairement d'allure vagale.

Sur la période, la plupart des nouveaux cas graves correspondent à des échecs du vaccin, notamment chez des patients qui n'ont pas réalisé la dose complémentaire de vaccin à ARNm pour compléter le schéma vaccinal, malgré la recommandation des autorités sanitaires depuis fin août 2021. Dix décès consécutifs à ces échecs ont été rapportés sur la période. Les données françaises d'EPI-PHARE (non publiées à ce jour) confirment la moindre efficacité du vaccin Janssen en dose unique, avec un risque d'hospitalisation pour COVID-19 près de 5 fois plus élevé avec Janssen par comparaison au vaccin Comirnaty (Pfizer/BioNTech).

L'étude pharmaco-épidémiologique d'EPI-PHARE (mise en ligne le 18/01/22) a mis en évidence à partir des données françaises chez les moins de 75 ans, un risque augmenté d'infarctus du myocarde dans les 2 semaines suivant le vaccin Janssen. Ce signal potentiel va être remonté à l'agence européenne du médicament.

En parallèle, cette étude n'a pas montré de risque augmenté d'AVC, ischémique ou hémorragique, ni d'embolie pulmonaire avec ce vaccin.

Il n'y a pas eu de nouveau cas de TTS (4 cas en cumulé) sur la période. Suite à l'avis de l'HAS du 14/01/22 de vacciner de manière exceptionnelle et sur avis médical les individus de moins de 55 ans avec ce vaccin (rappel et primovaccination), nous rappelons que 2 de ces cas de TTS sont survenus chez des patients de moins de 55 ans.

Sur la période de ce rapport, l'EMA a conclu à un lien possible entre la vaccination par Janssen et la survenue de myélite transverse, qui a été ajoutée au RCP, et de vascularite cutanée, qui va prochainement être ajoutée au RCP. Ces effets ne modifient pas la balance bénéfice-risque du vaccin. En cumulé, 1 cas français de myélite transverse a été rapporté, ainsi que 3 cas de vascularite cutanée.

Concernant les autres cas graves et inattendus, compte-tenu de leur très faible nombre et des facteurs de risque associés, il n'est pas possible de conclure ni d'évoquer un signal potentiel à ce stade. Toutefois, ces effets/événements feront l'objet d'un suivi particulier lors des prochains rapports.

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, rappel¹

- 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 EI³

- Grade 1 : Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostique 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

Pour le critère codé dans la BNPV « médicalement significatif », il est proposé de le sélectionner, **au minimum**, pour les situations suivantes lorsqu'elles sont mentionnées clairement dans la notification ou lors de la documentation du cas :

- Arrêt de travail
- Interruption de scolarité
- Consultation dans un service d'urgence si EI grade 3 ou plus
- Réalisation d'un examen invasif (ex : biopsie) ou une imagerie (scanner, IRM, échographie) pour explorer l'effet/événement indésirable (EI) déclaré
- EI « sévère », c'est-à-dire correspondant à un EI classé grade 3 ou plus selon l'échelle définie ci-dessus. Un certain nombre d'EI ont fait l'objet d'une classification et sont publiés par le NCI/CTC (depuis la version 4, les EI sont classés en accord avec le dictionnaire MedDRA³). Pour les effets indésirables liés aux vaccins, un guide a été publié par la FDA pour les industriels promoteurs d'essais cliniques afin de proposer des définitions pour la sévérité des principaux effets rencontrés⁴
- Terme inclus dans la liste « Designated Medical Events » de l'EMA⁵

Ne pas coder systématiquement en grave une réaction allergique ne répondant pas aux critères ci-dessus.

Références

1. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/13df5d1566a748c2f08299233451fe5c.pdf
2. https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2D/Step4/E2D_Guideline.pdf
3. http://www.cepd.fr/CUSTOM/CEPD_toxicite.pdf
4. <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/ucm091977>
5. www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500212079

Annexe 2 : codes utilisés pour identifier les effets de réactogénicité

Type	HLGT	HLT	PT	LLT
Locaux	10001316			
Généraux				
Complications liées à une vaccination		10068755		
Fièvre		10016286		
céphalées	10019231			
Diarrhée		10012736		
Douleur articulaire			10003239	
Asthénie/Fatigue/Malaise		10003550		
Frissons			10008531	
Douleur et inconfort musculosquelettiques et du tissu conjonctif		10068757		
Myalgies				
Nausée/Vomissement		10028817		
Syndrome grippal			10022004	
Syndrome de grippe				10016793

Annexe 3 : codes utilisés pour identifier les AESI

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 profonde	20000084				
Immunologie					
Arthrite	20000216				
Réaction anaphylactique	20000021				
Choc anaphylactique	20000071				
Syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant		10023320; 10084767			
Diabète tout confondu	20000041				
Neurologie					
Anosmie ou agueusie		10002653; 10001480			
Convulsions généralisées	20000212				
Narcolepsie		10028714			
Encéphalomyélite disséminée aiguë		10012302			
Méningoencéphalite		10014581			
Méningite aseptique		10027201			
Myélite transverse		10028527			
Paralysie faciale		10016062			
Syndrome de Guillain-Barré	20000131				
Rein					
Insuffisance rénale aiguë	20000003				
Respiratoire					
Syndrome de détresse respiratoire aiguë		10001052			
Autres effets d'intérêt					

Mortalité toute cause*				10053172	DECES dans champs évolution OU gravité
Mort subite		10042434			
COVID-19	20000237				