Enquête de pharmacovigilance des vaccins COVID-19 / Schémas hétérologues

Focus n°3:

CRPV d'Amiens - CRPV de Rouen









Déclarations d'intérêts

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

I. Contexte	4
II. Méthodologie	4
III. Résultats	5
III.1 Données générales sur les cas issus de la BNPV	5
III.1.1 Nombre d'injections réalisées selon un schéma hétérologue depuis le début de la campagne vaccinale (Source VACSI)	
III.2 Nombre de cas notifiés	6
III.3 Type d'effets indésirables notifiés	9
III.4 Analyses et expertises	10
III.4.1 Cas de décès	10
III.4.2 Cas d'échecs vaccinaux	11
III.4.3 Analyse des cas d'intérêt et nouveaux signaux	12
III.4.4 « Impact du changement de spécialité »	16
IV. Conclusion	17
V. Annexe	18

Liste des abréviations

C : Comirnaty

J : Janssen

S : Spikevax

SH : Schémas hétérologues

V : VaxZevria

I. 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, les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) d'Amiens et de Rouen assurent le suivi et la synthèse des effets indésirables rapportés dans le cadre de schémas hétérologues avec les vaccins anti-COVID.

Les résultats de leur évaluation et de leur enquête sont présentés et discutés collégialement 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.

L'ANSM et le réseau des CRPV adaptent la périodicité de publication des rapports complets pour permettre un temps d'analyse des événements et signaux potentiels identifiés.

Cette analyse fait l'objet de « Focus » mensuels de pharmacovigilance.

Ce focus concerne:

- o Les cas de décès
- Les échecs vaccinaux
- Les cas d'intérêts
- Les changements de plateforme vaccinale

II. Méthodologie

Afin de faciliter le recensement des cas d'Effets indésirables (EI) avec un schéma hétérologue, une requête spécifique quotidienne de la Base nationale de Pharmacovigilance (BNPV) est mise en place par l'ANSM et envoyée aux CRPV rapporteurs de l'enquête (Rouen et Amiens).

Cette dernière s'appuiera sur les règles en vigueur de codage des cas de la BNPV. Pour les extractions quotidiennes envoyées aux autres CRPV rapporteurs, les cas d'El avec schéma hétérologue seront déduits de ces extractions. Si en revanche, des cas d'El avec schémas hétérologues sont détectés par les CRPV rapporteurs des suivis de pharmacovigilance de chacune des spécialités vaccinales, ils devront les transmettre aux CRPV rapporteurs de l'enquête schémas hétérologues qui pourront eux-mêmes les solliciter pour toute expertise sur les cas concernant le suivi de leur vaccin respectif.

Un schéma hétérologue est défini comme étant un schéma vaccinal avec au moins 2 vaccins différents d'une même plateforme vaccinale ou d'une plateforme vaccinale différente.

III. Résultats

Pour ce troisième focus, 410 cas ont été reçus de l'ANSM, 406 répondent à la définition d'un schéma hétérologue avec un effet indésirable (Figure 1), soit sur l'ensemble du suivi 892 cas dont 841 correspondent à un schéma hétérologue avec effet indésirable.

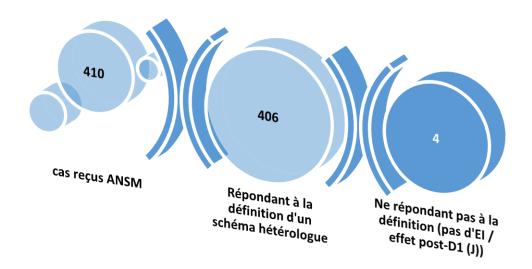


Figure 1: Flow chart des cas retenus pour l'analyse

III.1 Données générales sur les cas issus de la BNPV

Ce 3^{ème} Focus comprend l'analyse des données de pharmacovigilance pour la période allant du 24/12/2021 au 20/01/2022.

III.1.1 Nombre d'injections réalisées selon un schéma hétérologue depuis le début de la campagne vaccinale (Source VACSI).

Chiffres non communiqués.

III.2 Nombre de cas notifiés

Ce 3^{ème} rapport réalisé dans le cadre du suivi de pharmacovigilance renforcé des schémas hétérologues concerne l'ensemble des cas d'effets/événements indésirables (EI) potentiels déclarés au Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance depuis le 19/11/2021 au 20/01/2022.

III.2.1 Caractéristiques générales des cas

A la date du 20/01/2022 et depuis le début de la campagne vaccinale, 841 cas d'effets/évènements indésirables (318 graves) potentiellement liés à un schéma hétérologue et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 1507 effets/évènements (497 graves). Il s'agit de 551 femmes et 290 hommes, âgés en moyenne de 53,50 ± 16,30 ans (médiane 54 ans et extrêmes [14-100 ans] (non renseigné dans 7 cas). **Le tableau 1** reprend les caractéristiques générales des cas.

Sur la période couverte par le rapport n°3 : 406 cas d'effets/évènements indésirables (139 graves) potentiellement liés à un schéma hétérologue et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 694 effets/évènements (200 graves). Il s'agit de 257 femmes et 149 hommes, âgés en moyenne de 53,75 ± 15,82 ans (médiane 54 ans et extrêmes [14-100 ans] (non renseigné dans 2 cas).

Parmi ces 139 cas graves, on retrouve 11 décès (total 19), 9 mises en jeu du pronostic vital (total 24), 51 hospitalisations (total 111), 3 incapacités (total 6) et 65 cas médicalement significatifs (total 158).

Tableau 1 : Caractéristiques générales des cas

	Nombre de cas cumulés		Nombre de ca	s Période*
N=Nombre de cas enregistrés dans la BNPV	N= 841	%	N= 406	%
Cas déclarés par les professionnels de santé	565	67,18%	270	66,50%
Cas déclarés par les patients/usagers	276	32,82%	136	33,50%
Cas confirmés médicalement	589	70,04%	280	68,97%
Cas non graves	523	62,19%	267	65,76%
Sexe n (%)				
Masculin	148	28,30%	78	29,21%
Féminin	375	71,70%	189	70,79%
Inconnu				
Tranches d'âge, n (%)				
<16 ans	1	0,19%	1	0,37%
16-18 ans	2	0,38%	1	0,37%
19-24 ans	21	4,01%	3	1,12%
25-29 ans	18	3,44%	6	2,25%
30-49 ans	192	36,64%	103	38,58%
50-64 ans	165	31,49%	85	31,84%
65-74 ans	86	16,41%	51	19,10%

75-84 ans	27	5,15%	14	5,24%
85 ans et +	8	1,53%	2	0,75%
NR	3	0,57%	1	0,37%
cas graves, n	318	37,81%	139	34,24%
Critère de gravité				
Décès	19	2,26%	11	2,71%
Mise en jeu du pronostic vital	24	2,85%	9	2,22%
Hospitalisation	110	13,08%	51	12,56%
Invalidité ou incapacité	7	0,83%	3	0,74%
Médicalement significatif	158	18,79%	65	16,01%
Sexe n (%)				
Masculin	142	44,79%	71	51,08%
Féminin	175	<i>55,21%</i>	68	48,92%
NR				
Tranches d'âge, n (%)				
<16 ans				
16-18 ans	1	0,32%		
19-24 ans	8	2,52%	2	1,44%
25-29 ans	13	4,10%	7	5,04%
30-49 ans	84	26,50%	43	30,94%
50-64 ans	94	29,65%	40	28,78%
65-74 ans	72	22,71%	29	20,86%
75-84 ans	27	8,52%	10	7,19%
85 ans et +	14	4,42%	7	5,04%
NR	4	1,26%	1	0,72%

^{*24/12/2021} au 20/01/2022

Sur les 841 cas rapportés, 318 (37,81%) correspondaient à des cas graves et 523 (62,19%) à des cas non graves au regard des définitions réglementaires internationales de pharmacovigilance.

III.2.2 Schémas hétérologues impliqués

Sur cette troisième période on assiste à une modification du profil des schémas hétérologues qui sont pour plus de 80% des schémas à trois doses ou plus dont une majorité de schémas ARNm-ARNm (229 dont 160 cas Comirnaty-Comirnaty-Spikevax (70%)) (tableau 2).

Par ailleurs, sur la période, sur les 218 cas impliquant un rappel par Spikevax®, seuls 3 ont moins de 30 ans et ont présenté 1 malaise vagal, 1 malaise convulsivant d'allure vagale et un retard de règles.

Tableau 2 : Schémas impliqués

					TOTAL	PERIODE				TOTAL S	SUIVI		
	Cas par	Cas par	Schémas	Nbre de cas	Nbre de cas graves	% 2 ou 3 doses	G % 2 ou 3 doses	Nbre de cas	Nbre de cas graves	% 2 ou 3 doses	G % 2 ou 3 doses	% total SH	% total SH G
Mixte	31	12	COMINARTY JANSSEN					1	1	0,26%	0,65%	0,12%	0,32%
	J	4	COMIRNATY VAXZEVRIA					1	1	0,26%	0,65%	0,12%	0,32%
			JANSSEN COMINARTY	17	9	21,25%	21,43%	31	14	8,14%	9,15%	3,69%	4,42%
			JANSSEN SPIKEVAX	13	2	16,25%	4,76%	30	9	7,87%	5,88%	3,57%	2,84%
			SPIKEVAX VaxZevria					2	1	0,52%	0,65%	0,24%	0,32%
			VaxZevria COMINARTY	22	14	27,50%	33,33%	184	72	48,29%	47,06%	21,88 %	22,71%
			VaxZevria SPIKEVAX	4	2	5,00%	4,76%	64	26	16,80%	16,99%	7,61%	8,20%
			VAXZEVRIA X					1		0,26%		0,12%	0,00%
Inconn	15	2	X COMINARTY	1	1	1,25%	2,38%	7	1	1,84%	0,65%	0,83%	0,32%
u			X SPIKEVAX	3	2	3,75%	4,76%	7	2	1,84%	1,31%	0,83%	0,63%
ARNm	53	26	COMINARTY SPIKEVAX	10	7	12,50%	16,67%	26	13	6,82%	8,50%	3,09%	4,10%
			SPIKEVAX COMINARTY	9	5	11,25%	11,90%	25	12	6,56%	7,84%	2,97%	3,79%
Adeno			VaxZevria JANSSEN	1		1,25%		2	1	0,52%	0,65%	0,24%	0,32%
virus	TOTA	L.		80	42	100,00%	100,00%	381	153	100,00%	100,00%	45,30	48,26%
												0,00%	0,00%
Mixte	12	57	COVID JANSSEN COMIRNATY					1	1	0,22%	0,61%	0,12%	0,32%
	6		COVID VaxZevria COMIRNATY	1		0,31%		1		0,22%	77.	0,12%	
			COVID VaxZevria SPIKEVAX	1	1	0,31%	1,03%	2	1	0,43%	0,61%	0,24%	0,32%
			COVID VaxZevria VaxZevria	1	1	0,31%	1,03%	1	1	0,22%	0,61%	0,12%	0,32%
			SPIKEVAX JANSEN SPIKEVAX COMIRNATY	1	-	0,31%	1,0370	1		0,22%	0,0170	0,12%	0,3270
			SINOPHARM SINOPHARM	1		0,31%		1		0,22%		0,12%	
			COMIRNATY VaxZevria COMIRNATY		4		4.430/		-		2.05%		4.500/
			COMINARTY VaxZevria COMINARTY	6	4	1,84%	4,12%	10	5	2,17%	3,05%	1,19%	1,58%
			SPIKEVAX GRIPPE	1		0,31%		1		0,22%		0,12%	
			VAVXZEVRIA COVID COMIRNATY VaxZevria SPIKEVAX					1	1	0,22%	0,61%	0,12%	0,32%
			COMINARTY VaxZevria VaxZevria	6	3	1,84%	3,09%	9	4	1,96%	2,44%	1,07%	1,26%
			COMINARTY	31	12	9,51%	12,37%	57	29	12,39%	17,68%	6,78%	9,15%
			VaxZevria VaxZevria COMINARTY GRIPPE					2	1	0,43%	0,61%	0,24%	0,32%
			VaxZevria VaxZevria SPIKEVAX	22	6	6,75%	6,19%	32	12	6,96%	7,32%	3,80%	3,79%
			VaxZevria VaxZevria SPIKEVAX GRIPPE	1	1	0,31%	1,03%	1	1	0,22%	0,61%	0,12%	0,32%
			VaxZevria X COMIRNATY	2	1	0,61%	1,03%	3	1	0,65%	0,61%	0,36%	0,32%
			VAXZEVRIA X SPIKEVAX	1		0,31%		2		0,43%		0,24%	
			X VaxZevria COMIRNATY	1		0,31%		1		0,22%		0,12%	
Inconn u	29	8	COVID X COMINARTY	1	1	0,31%	1,03%	1	1	0,22%	0,61%	0,12%	0,32%
			COVID X SPIKEVAX	1	1	0,31%	1,03%	1	1	0,22%	0,61%	0,12%	0,32%
			SPIKEVAX X COMIRNATY	2		0,61%		2		0,43%		0,24%	
			X COMIRNATY COMIRNATY	1		0,31%		1		0,22%		0,12%	
			x COMIRNATY SPIKEVAX	7	1	2,15%	1,03%	9	3	1,96%	1,83%	1,07%	0,95%

			X SPIKEVAX COMIRNATY	1		0,31%		2		0,43%		0,24%	
			X X COMIRNATY	1	1	0,31%	1,03%	4	2	0,87%	1,22%	0,48%	0,63%
			X X SPIKEVAX	7	1	2,15%	1,03%	9	1	1,96%	0,61%	1,07%	0,32%
ARNm	30 5	99	COMINARTY COMINARTY SPIKEVAX	160	43	49,08%	44,33%	201	63	43,70%	38,41%	23,90 %	19,87%
			COMINARTY COMINARTY COMINARTY SPIKEVAX	3	1	0,92%	1,03%	3	1	0,65%	0,61%	0,36%	0,32%
			COMINARTY COMINARTY COVID SPIKEVAX	1		0,31%		1		0,22%		0,12%	
			COMINARTY COVID SPIKEVAX	1	1	0,31%	1,03%	1	1	0,22%	0,61%	0,12%	0,32%
			COMINARTY X SPIKEVAX	3		0,92%		3		0,65%		0,36%	
			COVID COMINARTY SPIKEVAX	8	1	2,45%	1,03%	8	1	1,74%	0,61%	0,95%	0,32%
			COVID COMINARTY COMINARTY SPIKEVAX	1		0,31%		1		0,22%		0,12%	
			COVID SPIKEVAX COMIRNATY	5	2	1,53%	2,06%	6	3	1,30%	1,83%	0,71%	0,95%
			SPIKEVAX SPIKEVAX SPIKEVAX COMINARTY	1	1	0,31%	1,03%	1	1	0,22%	0,61%	0,12%	0,32%
			SPIKEVAX SPIKEVAX COMINARTY	46	14	14,11%	14,43%	80	29	17,39%	17,68%	9,51%	9,15%
sous	TOTA	,L		326	97	100,00%	100,00%	460	164	100,00%	100,00%	54,70 %	51,74%
TOTAL	TOTAL GENERAL			406	139		34,24%	841	317		37,69%	100,00 %	100,00 %

NR: non renseigné; X vaccin inconnu; G: grave; NG: non grave

III.3 Type d'effets indésirables notifiés

Parmi les 694 effets/évènements indésirables, 419 correspondent à un schéma vaccinal ARNm-ARNm, 219 à un schéma vaccinal Adénovirus-ARNm, 2 à un schéma vaccinal Adénovirus-Adénovirus, 1 à un schéma vaccinal virus entier inactivé (SYNOPHARM)-ARNm et 53 où le type de schéma vaccinal n'a pu être précisé exactement. Parmi ces effets, 200 ont été jugés graves par les notificateurs (**Tableau 3 et Annexe**).

Tableau 3 : Détail des effets/évènements indésirables (EI) rapportés dans les cas graves en France sur la période, par PT par type de schéma (seuls les cas avec 3 cas graves sont présentés).

Effets indésirables PT	Adénovirus- ARNm (N =82)		ARNm- ARNm (N=104)		NR (N=14)		Total (N=200)	
Échec de la vaccination*	6	7,32%	3	2,88%	1	7,14%	10	5,00%
Péricardite	3	3,66%	4	3,85%	1	7,14%	8	4,00%
Embolie pulmonaire	4	4,88%	3	2,88%			7	3,50%
Accident ischémique cérébral	3	3,66%	3	2,88%			6	3,00%
Douleur thoracique	2	2,44%	2	1,92%	1	7,14%	5	2,50%
Thrombose veineuse profonde	1	1,22%	4	3,85%			5	2,50%
Réaction à une immunisation			4	3,85%			4	2,00%
Urticaire	1	1,22%	3	2,88%			4	2,00%
Zona	2	2,44%	2	1,92%			4	2,00%
Acouphène	1	1,22%	1	0,96%	1	7,14%	3	1,50%
Arthralgie		0,00%	3	2,88%			3	1,50%
Asthénie	2	2,44%			1	7,14%	3	1,50%
État confusionnel	1	1,22%	2	1,92%			3	1,50%
Fibrillation auriculaire	1	1,22%	1	0,96%	1	7,14%	3	1,50%
Malaise	2	2,44%	1	0,96%			3	1,50%
Mort**	1	1,22%	2	1,92%			3	1,50%
Paralysie faciale	1	1,22%	2	1,92%			3	1,50%
Paresthésie			3	2,88%			3	1,50%

NR: non renseigné, * Cf III.4.2, **Cf III.4.1

Au total, ces effets/évènements indésirables ne présentent pas de caractéristique clinique particulière au regard des cas issus des différents suivis vaccinaux. A ce jour, il n'y a pas de signal de sécurité spécifique identifié concernant ces schémas hétérologues.

III.4 Analyses et expertises

III.4.1 Cas de décès

Sur la période, on retrouve 11 cas de décès impliquant des schémas hétérologues **(Tableau 4)**, pour 6 cas il s'agit d'un schéma ARNm-ARNm et pour 7 cas d'un schéma Adénovirus-ARNm. Ces décès concernent 4 femmes et 7 hommes d'âge médian de 71 ans [34-92 ans], dans un délai médian post dernière dose vaccinale de 3 jours [0-21 jours]. Aucune autopsie n'a été réalisée.

Des antécédents cardiovasculaires sont précisés dans 9 cas. Deux cas sont survenus chez des patients de moins de 50 ans, 1 trentenaire obèse et 1 quarantenaire sans aucun antécédent connu, respectivement à J10 (schéma JC) et J19 (schéma CCS). Il y a 1 cas survenu à J15 de R1 (schéma CCS) chez un soixantenaire sans facteur de risque ni antécédent.

Tableau 4 : cas de décès sur la période

Sex	Age	Antécédents	Délai post- R1	шт	schémas	effet post- D1	effet post- D2	effet post- R1
M	65- 74A	HTA, Psychose chronique, Hernie inguinale	4	AVC ischémique ACFA	VVC	0	0	DECES
M	85A et +	Artériopathie oblitérante périphérique, Pseudopolyarthrite, Ostéoporose avec fracture, Surpoids	12	Mort inexpliquée	CCS	0	0	DECES
F	85A et +	Covid-19, HTA, insuffisance cardiaque, Arrêt cardiorespiratoire Hypothyroïdie, Hypercholestérolémie, Tendance aux chutes, surpoids	1	Décès sans présence humaine	COVID V V S	0	0	DECES
F	30- 49A	Obésité (IMC=35)	10	Choc cardiogénique	1 C	0	0	DECES Pas d'auto psie
F	75- 84A	HTA, Obésité	2	Mort subite Événement de réactogénicité	CCS	0	0	DECES
M	85A et +	Silicose, Arythmie cardiaque, Masse hépatique, Décompensation cardiaque, Dysfonction ventriculaire, Hernie inguinale, hypoacousie, HTA, Diabète	0	Décès SAI	CCCS	0	0	DECES
M	30- 49A	Aucun	19	Mort subite	CCS	0	0	DECES

								Pas d'auto psie
M	64- 74A	BPCO, ACFA, Porteur de stimulateur cardiaque, HTA, DNID, Ex-fumeur, Surpoids	0	Exacerbation d'une BPCO	VVC	0	0	DECES
M	75- 84A	AVC, Arythmie, Myalgie, HTA, Dyslipidémie, Ex-fumeur	21	AVC hémorragique	VVS	0	0	DECES
M	50- 64A	Aucun	15	Arrêt cardiorespiratoire	CCS	0	0	DECES
F	50- 64A	Ex-fumeur	0	Fibrillation ventriculaire	CCS	0	0	DECES

C: Comirnaty, J: Janssen, S: Spikevax, V: VaxZevria

Au total, ces 11 décès qui s'ajoutent aux 8 des précédents focus ne présentent pas de caractéristique particulière au regard des cas issus des différents suivis vaccinaux. Il n'y a pas de signal de sécurité spécifique aux schémas hétérologues concernant la mortalité post-vaccinale soulevé par la notification spontanée à ce jour.

III.4.2 Cas d'échecs vaccinaux

Sur le suivi, il y a 12 cas d'échec de vaccination dont 10 cas graves correspondant à 6 hospitalisations, 2 mises en jeu de la vie, 1 incapacité et 1 médicalement grave. Le variant n'est pas renseigné sauf dans 1 cas ou c'est le delta.

Les cas graves concernent 10 hommes, d'âge médian 70 ans [34-77 ans] **(Tableau 5).** Quatre schémas hétérologues sont à 2 doses (dont 2 avec Janssen) avec une Covid-19 survenue dans un délai relativement court post-D2; il y a 5 schémas à trois doses et 1 à 4 cas injections. Le délai médian par rapport à la dernière injection est de 25 jours [7-126 jours];

Au moment de la notification, 4 patients étaient en cours de rétablissement et 6 patients n'étaient pas rétablis.

Sept patients avaient plus de 66 ans et des facteurs de risque de présenter une Covid grave ; 3 patients avaient moins de 55 ans, un trentenaire sans antécédent particulier avec une forte suspicion de faux pass sanitaire et deux cinquantenaires traités par immunodépresseurs.

Tableau 5 : détail des échecs vaccinaux graves sur la période.

Se x	Classe d'âge	Gravit é	Antécédents	Evolutions	Schémas	Délais de survenue Covid/dernière dose	
M	30 – 49A	0	Aucun	Non rétabli	SC	2	3
M	65-74A	0	Leucémie lymphoïde chronique, Fibrillation atriale, Obésité	En cours de rétablissement	SSC	3	6
M	NR	0	HTA, Cardiopathie ischémique, Artériosclérose obstructive des MI, Syndrome coronarien aigu, Oedème pulmonaire aigu, Thrombose, Crise de goutte	Non rétabli	VS	5	0

M	65-74A	0	DNID	En cours de rétablissement	JS	74
M	75-84A	0	NR	En cours de rétablissement	VVC	8
M	50-64A	0	Psoriasis traité par apremilast	Non rétabli	XCS	27
M	65 – 74A	0	Cardiopathie ischémique Anémie hémolytique auto- immune, Leucémie lymphoïde chronique	Non rétabli	VVC	7
M	75-84A	0	HTA, BAV, Cardiopathie ischémique, Pontage aortocoronarien, Dyslipidémie, TVP, Neuropathie optique ischémique antérieure, Transplantation rénale, Syndrome d'apnée du sommeil, Goutte, Surdité bilatérale	Non rétabli	SSSC	12
M	50-64A	0	HTA, Entérocolite hémorragique, SEP, sous rituximab	Non rétabli	VCC	126
M	65-74A	0	DNID, Artériopathie occlusive périphérique, Cardiopathie ischémique Appendicectomie, Cataracte bilatérale SAI Ancien fumeur	En cours de rétablissement	1C	23

NR: non renseigné

Les 2 autres cas, non graves, concernent des patients trentenaires vaccinés avec le schéma mixte VC.

Au total, les cas d'échec de vaccination notifiés sur cette période sont majoritairement graves et concernent essentiellement des patients âgés, polypathologiques avec facteurs de risque de Covid grave ; ces cas ne présentent pas de caractéristiques différentes de celles des cas rapportés dans le suivi spécifique de chacun des vaccins Covid-19.

III.4.3 Analyse des cas d'intérêt et nouveaux signaux

Tableau 6 : cas d'intérêt sur la période

	Nombre		Pério	de	
	d'effets cumulés graves au 20/01/2022	ARNm	Adéno- ARNm (mixte)	Adéno- Adéno	NR
AVC ischémique	15	3	4		
Thrombocytopénie immune	4	1	1		
Fibrillation ventriculaire	2	1			

Infarctus du myocarde/SCA/ischémie myocardique	10	1	1		
Embolie pulmonaire (EP)	16	3	4		
Thromboses veineuses cérébrales	3		1		
Thromboses veineuses profondes sans EP	11	5	6		
Myocardite et myopéricardite	3		1		
Polyradiculonévrite/Syndrome de Guillain-Barré/Parsonage-Turner	6	2			
Réaction anaphylactique de grade II	1				
Myélite	2		1		
Total	73	16	19	0	0

NR: non renseigné

ACCIDENT VASCULAIRE ISCHEMIQUE

14 cas retenus (le 15^{ème} étant uns covid-19) : 8F/7H, moyenne d'âge 67 ans +/- 13,3 [44-94] (médiane 69,5 ans), délai de survenue médian 4 jours [0-8].

ATCD / facteurs de risque cardiovasculaires (FDR) : 12

Schémas impliqués:

- Dans 5 cas, il s'agit d'un schéma impliquant l'administration initiale d'un vaccin adénovirus 1 cas JS, 1 cas VC, 2 cas VVC, 1 cas VVS
- Dans 8 cas, un switch entre ARNm: 1 cas SSC, 6 cas CCS, 1 cas CS
- Dans 1 cas, un switch entre adénovirus : VJ

Evolution : rétabli dans 2 cas, en cours de résolution 8 cas, non rétabli 3 cas, décès 1 cas.

Dans 1 cas, il y a un traitement co-suspecté autres qu'un vaccin covid19 (Lucentis).

INFARCTUS DU MYOCARDE/SCA/ISCHEMIE MYOCARDIQUE

10 cas : 3 F/7H, moyenne d'âge 64 ans +/- 9 [51-80] (médiane 64 ans), délai de survenue médian 4 jours [0-25].

ATCD / facteurs de risque cardiovasculaires (FDR) : tous.

Schémas impliqués :

- Dans 6 cas, il s'agit d'un schéma impliquant l'administration initiale d'un vaccin adénovirus VC dans 3 cas,
 VVC 2 cas, VS 1 cas
- Dans 4 cas, un switch entre ARNm : 2 cas SSC, 2 cas CCS

Evolution : rétabli dans 4 cas, rétabli avec séquelles 2 cas, non rétabli 1 cas, en cours de résolution 3 cas

Dans aucun cas, il n'y a de traitements co-suspectés autres qu'un vaccin covid19.

EMBOLIE PULMONAIRE

16 cas : 9 F / 7H, moyenne d'âge 63 ans +/- 18 [20 -86] (médiane 65 ans), délai de survenue médian 9 jours [2-30].

ATCD / FDR: tous; 1 seul cas sans facteur de risque hormis l'âge, survenu chez une personne de plus de 85 ans ayant présenté les premiers symptômes d'une embolie pulmonaire sans signe de gravité à J10 du rappel de COMIRNATY (D1 et D2 avec SPIKEVAX) avec découverte d'une thrombose veineuse surale gauche. Pas d'étiologie évidente, notamment pas de cancer décelé à la TDM TAP, pas de chirurgie récente, pas d'immobilisation prolongée. Non renseigné dans 3 cas

Schémas impliqués :

- Dans 9 cas, il s'agit d'un schéma impliquant l'administration initiale d'un vaccin adénovirus VC dans 5 cas,
 VVC grippe 1 cas, VS 1 cas, VVS dans 1 cas, JS dans 1 cas
- Dans 6 cas, un switch entre ARNm: 5 cas SSC, 1 cas CS
- Dans un cas la D1 est inconnue : 1 cas XCS

Evolution: rétabli dans 2 cas, non rétabli 3 cas, en cours de résolution 11 cas

Dans 2 cas, il y a des traitements co-suspectés autres qu'un vaccin covid19 : (N°1) TRIAFEMI, ADVAGRAF CELLCEPT PREDNISONE AMLOR RENITEC, (N°2) ARIPIPRAZOLE

THROMBOSE VEINEUSE SANS EP

Thrombose veineuse profonde sans EP: 11 cas

Ces cas concernent 5 F/6 H, Age moyen 62.27 +/- 16 [25 – 88], médiane 62 ans, délai médian 4 jours [3-15].

ATCD / FDR présents pour tous, hormis pour 2 patients où cela n'est pas renseigné (1 soixantenaire et 1 octagénaire).

Schémas impliqués :

- Dans 6 cas, il s'agit d'un schéma impliquant l'administration initiale d'un vaccin adénovirus VC dans 3 cas dont 1 récidive (épisodes à J8 de D1 et J2 de D2), VVC 1 cas, VSC 1 cas, JC dans 1 cas avec récidive (épisodes à J5 de D1 et J4 de R1).
- Dans 5 cas, un switch entre ARNm: 2 cas CCS, 1 cas Covid S, 1 cas SC, 1 cas SSC

Evolution: non rétabli 5 cas, en cours de résolution 6 cas.

Pas de médicament co-suspecté autre qu'un vaccin covid-19.

Thromboses veineuses autres: 9 cas

- Thrombose veineuse superficielle : 4 cas
- Thrombose des sinus veineux cérébraux : 3 cas

Ces cas concernent 1F/2H, âge 25, 48 et 67 ans, délais 5 mois, J0, 3 mois.

ATCD / FDR 2 (cancer, FDR cardiovasculaires...) / aucun pour 1 patient

Schémas impliqués : VC : 2 cas, VS 1 cas

Evolution: en cours pour les 3

- Parmi les autres thromboses veineuses on retrouve :
 - Schéma CCS: une thrombose de la veine ovarienne chez une trentenaire à J0 de R1 SPIKEVAX avec à J0
 Diarrhée sanglante. Diagnostic de pancolite d'allure infectieuse avec petit épanchement du cul-de-sac de
 Douglas. Mise en évidence d'une thrombose diffuse de la veine ovarienne droite, avec adénopathie infra
 et juxta-centimétrique mésentérique diffuses. Troncs mésentériques artériel et veineux perméables. ATCD
 Antécédents rapportés: césarienne, appendicectomie, ligature des trompes 6 mois auparavant.
 - Schéma VVC: une thrombose porte chez un soixantenaire vacciné D1 D2 VAXZEVRIA et R1 COMIRNATY avec à J1, douleurs abdominales. Réalisation d'un scanner montrant une thrombose porte. Ischémie mésentérique. Covid négatif, Radio pulmonaire normale, pas de facteur de risque connu, pas d'argument pour une pathologie tumorale, pas d'argument pour une CIVD, plaquettes normales, les anticorps anti PF4 vont être demandés.

MYOCARDITE ET PERICARDITE

Myocardite: 3 cas, 1F/2H, âge 20, 34 et 69 ans, délai de survenue J1, J55, J3.

ATCD / FDR : surpoids et obésité ; pas d'antécédent pour le patient de 20 ans.

Schémas impliqués : dans les 3 cas, il s'agit d'un schéma impliquant l'administration initiale d'un vaccin adénovirus VC dans 1 cas, VVC 1 cas, JC dans 1 cas.

Evolution: rétabli dans 1 cas, rétabli avec séquelles dans 1 cas, en cours de résolution 1 cas.

Dans aucun cas, il n'y a de traitement co-suspecté autre qu'un vaccin covid19.

Péricardite : 12 cas, 5F/7H, d'âge moyen 48.25 ans +/- 19.94 [26-78] (médiane 49.5 ans), délai médian 7 jours [1-60].

ATCD / FDR: Aucun

Schémas impliqués:

- Dans 5 cas, il s'agit d'un schéma impliquant l'administration initiale d'un vaccin adénovirus JC dans 2 cas,
 VC dans 1 cas, VVC 1 cas, VVS 1 cas,
- Dans 6 cas, un switch entre ARNm: 1 cas CCS, 2 cas CS, 1 cas SC (avec récidive), 2 cas SSC
- Dans 1 cas NR

TROUBLES DU CYCLE MENSTRUEL

29 cas (dont 2 graves), d'âge moyen 39,96 ans +/- 8,45 [22 -58] (médiane 40 ans).

ATCD / FDR: Pré-ménopause dans 2 cas, ménopause depuis 8 ans 1 cas.

Schémas impliqués:

- Dans 11 cas, il s'agit d'un schéma impliquant l'administration initiale d'un vaccin adénovirus VC dans 7 cas (dont 3 récidives), VS 3 cas (dont 1 récidive), JC dans 1 cas.
- Dans 14 cas, un switch entre ARNm: CCS 8 cas (dont 3 récidives), COVID CCS 1 cas (récidive à chaque dose),
 CCCS 1 cas (récidive à chaque dose), SC 3 cas, SSC 1 cas.

Dans 4 cas le schéma précis est inconnu : CXS 1 cas (1 récidive), XCS 3 cas (dont 1 récidive).

Evolution: rétabli dans 8 cas, non rétabli 14 cas, en cours de résolution 7 cas.

Dans aucun cas, il n'y a de traitement co-suspecté autre qu'un vaccin covid19.

JEUNE < 18 ANS

Sur cette période et l'ensemble du suivi, il y a 1 seul cas non grave concernant une personne de moins de 18 ans, sans antécédent particulier, qui a eu un schéma vaccinal complet SSC. Aucun évènement indésirable n'a été signalé après les deux premières injections par Spikevax® mais le lendemain de son rappel par Comirnaty®, il a présenté des évènements de réactogénicité à type d'hyperthermie, de céphalées, de vertiges ainsi qu'une dyspnée et des douleurs thoraciques. Pas de mention d'explorations réalisées. L'évolution était en cours de guérison au moment de la notification.

Au total, les cas relevés sur cette période ne présentent pas de caractéristique particulière au regard des cas issus des différents suivis vaccinaux et qui font toujours l'objet d'une surveillance.

On note dans les cas de troubles menstruels, 38% de récidives malgré des changements de spécialités et, pour 4 cas, malgré un changement de plateforme.

Il n'y a pas de signal de sécurité spécifique aux schémas hétérologues soulevé par la notification spontanée à ce jour.

III.4.4 « Impact du changement de spécialité »

Soixante-dix-sept patients ont présenté des effets indésirables après plusieurs doses (18,96%) dont 19 graves (24,67%). Dans 55 cas, il s'agit de réactions similaires (13 graves) malgré un changement de plateforme dans 15 cas (4 graves) (Tableau7).

Parmi les 13 cas graves de réactions similaires, on note la récidive de 2 cas d'acouphènes (l'un avec surdité l'autre associant acouphènes/confusion/réactogénicité), 1 cas d'arthralgie, 1 cas d'asthme, 1 cas de syndrome grippal, 1 cas de radiculopathie, 1 cas de douleur thoracique, 1 cas de rash pustuleux, 1 cas d'insomnie, 1 cas de dyspnée d'effort post-Vaxzevria® avec diagnostic lors de la récidive post-Comirnaty® d'embolie pulmonaire, 1 cas de pleuropéricardite, 1 cas de hypoesthésie/arthralgies, 1 cas de méno-métrorragie. Quatre de ces récidives graves sont survenues au décours d'un changement de plateforme dont 3 motivés par les recommandations HAS concernant l'âge de vaccination et le quatrième sans motif allégué.

Dans 4 cas il y a persistance en post-D2/D3/R1, troubles musculaires (post-D2 VaxZevria® et aggravé en post-R1 Comirnaty®), une hypoacousie (post-D2 Comirnaty® et aggravée post-R1 VaxZevria®), des arthralgies (post-D2 Spikevax® et aggravées post-R1 Comirnaty®; pas de récidive de l'épanchement péricardique apparu en post-D2) et éruption cutanée (post-D2 Comirnaty® et aggravée en post-R1 Spikevax®).

Tableau 7 : Cas d'effets indésirables suite à un changement de spécialité sur la période

Réactions similaires : 55 (13 graves)

- 34 SH ARNm (9 graves)
- 15 SH mixtes (4 graves)
- 3 SH non spécifiés (non graves)

Réactions différentes : 14 (4 graves)

- 7 SH ARNm (2 graves)
- 4 SH mixtes (2 graves)
- 3 SH non spécifiés (NG)

Réactions aggravées : 4 (1 grave)

- 2 SH ARNm (non graves)
- 1 SH mixtes (non grave)
- 1 SH non spécifiés (G)

Réactions similaires ET différentes : 4 (1 grave)

- 3 SH ARNm (1 grave)
- 1 SH mixtes (non grave)

Au total, parmi les 406 patients de la période, 77 ont présenté des effets indésirables au décours de plusieurs injections. Dans 71,4% on note une récidive de l'effet qui dans 40% correspond à une réaction de réactogénicité.

Il n'y a pas de signal de sécurité spécifique aux schémas hétérologues soulevé par la notification spontanée à ce jour, ni de recommandations nouvelles à préconiser par rapport à l'existant quant au switch entre plateforme en cas d'antécédent d'effet/évènement indésirable.

IV. Conclusion

Il n'y a pas, à ce stade, de signal de sécurité spécifique aux schémas hétérologues soulevé par la notification spontanée.

V. Annexe

Tableau : Détail des effets/évènements indésirables (EI) rapportés dans les cas graves en France sur la période par SOC et HLGT par type de schéma (seuls les cas avec 3 cas graves sont présentés).

	Adénoviru s-ARNm (N=82)		ARNm- ARNm (N=104)		NR (N=14)		Total Nombre de PT (N=200)	
Affections cardiaques	8	9,76%	12	11,54%	3	21,43%	23	11,5%
Arrêt cardiorespiratoire			1	0,96%			1	0,50%
Arythmie			1	0,96%			1	0,50%
Cardiomyopathie provoquée par le stress	1	1,22%					1	0,50%
Choc cardiogénique	1	1,22%					1	0,50%
Extrasystoles ventriculaires					1	7,14%	1	0,50%
Fibrillation auriculaire	1	1,22%	1	0,96%	1	7,14%	3	1,50%
Fibrillation ventriculaire			1	0,96%			1	0,50%
Infarctus du myocarde	1	1,22%					1	0,50%
Myocardite	1	1,22%					1	0,50%
Péricardite	3	3,66%	4	3,85%	1	7,14%	8	4,00%
Pleuropéricardite			1	0,96%			1	0,50%
Syndrome coronaire aigu			1	0,96%			1	0,50%
Tachycardie			2	1,92%			2	1,00%
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	2	2,44%	6	5,77%			8	4,00%
Angioedème			1	0,96%			1	0,50%
Lésion de la peau			1	0,96%			1	0,50%
Purpura vasculaire	1	1,22%					1	0,50%
Rash			1	0,96%			1	0,50%
Urticaire	1	1,22%	3	2,88%			4	2,00%
Affections de l'oreille et du labyrinthe	1	1,22%	2	1,92%	2	14,29%	5	2,50%
Acouphène	1	1,22%	1	0,96%	1	7,14%	3	1,50%
Surdité unilatérale			1	0,96%	1	7,14%	2	1,00%
Affections du rein et des voies urinaires	1	1,22%	2	1,92%			3	1,50%
Chromaturie	1	1,22%					1	0,50%
Hématurie			1	0,96%			1	0,50%
Impériosité mictionnelle			1	0,96%			1	0,50%
Affections du système immunitaire			5	4,81%			5	2,50%
Hypersensibilité			1	0,96%			1	0,50%
Réaction à une immunisation			4	3,85%			4	2,00%
Affections du système nerveux	15	18,29%	23	22,12%	3	21,43%	41	20,5%
Accident ischémique cérébral	3	3,66%	3	2,88%			6	3,00%
Accident vasculaire cérébral hémorragique	1	1,22%					1	0,50%
Amnésie	1	1,22%					1	0,50%
Céphalée	1	1,22%	1	0,96%			2	1,00%
Convulsion			2	1,92%			2	1,00%
Crise convulsive partielle			1	0,96%			1	0,50%
Crise tonicoclonique généralisée			1	0,96%			1	0,50%
Dysarthrie	1	1,22%					1	0,50%
Épilepsie	1	1,22%					1	0,50%
Hématome cérébral			1	0,96%			1	0,50%
Hyperesthésie			1	0,96%			1	0,50%

Thurse each é si e	1		1 220/	1	0.06%			2	1,00%
Hypoesthésie			1,22%	1	0,96%				
Neuropathie périphérique sensitive	1		1,22%	1	0.000/			1	0,50%
Névralgie				1	0,96%			1	0,50%
Oedème cérébral				1	0,96%			1	0,50%
Paralysie faciale	1		1,22%	2	1,92%			3	1,50%
Paresthésie				3	2,88%			3	1,50%
Prodromes de syncope				1	0,96%			1	0,50%
Radiculopathie	1		1,22%					1	0,50%
Sciatique						2	14,29%	2	1,00%
Sensation vertigineuse	1		1,22%					1	0,50%
Syncope				1	0,96%			1	0,50%
Syndrome cérébelleux	1		1,22%					1	0,50%
Syndrome de Guillain-Barré				2	1,92%			2	1,00%
Thrombose veineuse cérébrale	1		1,22%					1	0,50%
Trouble de l'équilibre			0,00%	1	0,96%	1	7,14%	2	1,00%
Affections gastro-intestinales	9		10,98%	3	2,88%	1	7,14%	13	6,50%
Appendagite épiploïque	1		1,22%					1	0,50%
Colite				1	0,96%			1	0,50%
Diarrhée	1		1,22%					1	0,50%
Douleur abdominale basse				1	0,96%			1	0,50%
Dysphagie	1		1,22%		•			1	0,50%
Hématémèse	1		1,22%					1	0,50%
Hémorragie rectale	2		2,44%					2	1,00%
Nausée	1		1,22%			1	7,14%	2	1,00%
Thrombose de l'artère mésentérique	1		1,22%			*	7,1470	1	0,50%
Vomissement			1,22%	1	0,96%			2	1,00%
	2			1	0,96%			3	1,50%
Affections hématologiques et du système lymphatique	2		2,44%	1	0,96%			3	1,50%
Thrombocytose	1		1,22%					1	0,50%
Thrombopénie	1		1,22%					1	0,50%
Thrombopénie immunitaire			<u> </u>	1	0,96%			1	0,50%
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				6	5,77%			6	3,00%
Arthralgie				3	2,88%			3	1,50%
Myalgie				1	0,96%			1	0,50%
Ostéonécrose	, -			1	0,96%			1	0,50%
				1	0,96%			1	0,50%
Affections oculaires	Périarthrite		2,44%	-	0,3070	1	7,14%	3	1,50%
		2	1,22%			-	7,1470	1	0,50%
	Décollement du vitré		1,22%				0,00%	1	0,50%
Occlusion de la veine rétinienne		1	1,2270			1	7,14%	1	0,50%
Oedème de l'oeil		2	2.00%	2	2.000/	T	7,1470		
Affections psychiatriques		3	3,66%	3	2,88%			6	3,00%
État confusionnel		1	1,22%	2	1,92%			3	1,50%
Hallucination		1	1,22%		0.0051			1	0,50%
Insomnie			4	1	0,96%			1	0,50%
Psychose postictale		1	1,22%					1	0,50%
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		7	8,54%	5	4,81%			12	6,00%
Asthme		1	1,22%					1	0,50%
Bronchopneumopathie chronique obstructive		1	1,22%					1	0,50%
Dysphonie		1	1,22%					1	0,50%
Embolie pulmonaire		4	4,88%	3	2,88%			7	3,50%
Sensation de gorge serrée				1	0,96%			1	0,50%
Syndrome de détresse respiratoire aiguë				1	0,96%			1	0,50%
	·								C =00/
Affections vasculaires		5	6,10%	8	7,69%			13	6,50%

Artérite à cellules géantes	1	1,22%					1	0,50%
Crise aiguë d'hypertension	1	1,22%	1	0,96%			2	1,00%
Hypertension			2	1,92%			2	1,00%
Thrombophlébite	1	1,22%					1	0,50%
Thrombose de veine superficielle	1	1,22%					1	0,50%
Thrombose veineuse pelvienne			1	0,96%			1	0,50%
Thrombose veineuse profonde	1	1,22%	4	3,85%			5	2,50%
Infections et infestations	6	7,32%	7	6,73%			13	6,50%
Covid-19	1	1,22%	1	0,96%			2	1,00%
Myélite	1	1,22%					1	0,50%
Pneumonie covid-19	2	2,44%					2	1,00%
Rash pustuleux			1	0,96%			1	0,50%
Sepsis staphylococcique			1	0,96%			1	0,50%
Zona	2	2,44%	2	1,92%			4	2,00%
Zona ophtalmique			2	1,92%			2	1,00%
Investigations	1	1,22%	2	1,92%			3	1,50%
Peptide cérébral natriurétique augmenté			1	0,96%			1	0,50%
Pression artérielle diminuée	1	1,22%					1	0,50%
Test hépatique anormal			1	0,96%			1	0,50%
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	15	18,29%	16	15,38%	4	28,57%	35	17,5%
Asthénie	2	2,44%			1	7,14%	3	1,50%
Douleur			1	0,96%			1	0,50%
Douleur au site d'injection			1	0,96%			1	0,50%
Douleur thoracique	2	2,44%	2	1,92%	1	7,14%	5	2,50%
Échec de la vaccination	6	7,32%	3	2,88%	1	7,14%	10	5,00%
Énanthème			1	0,96%			1	0,50%
Fatigue	1	1,22%					1	0,50%
Gêne thoracique			1	0,96%			1	0,50%
Hyperthermie	1	1,22%					1	0,50%
Malaise	2	2,44%	1	0,96%			3	1,50%
Mort	1	1,22%	2	1,92%			3	1,50%
Mort subite			2	1,92%			2	1,00%
Récidive de la maladie			1	0,96%	1	7,14%	2	1,00%
Syndrome grippal			1	0,96%			1	0,50%

NR : non renseigné