

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

Focus mensuel n°5

Période du 7 janvier au 3 février 2022

CRPV de Lille, CRPV de Besançon



&



Déclarations d'intérêt

L'ANSM, après avoir vérifié que les experts nommés rapporteurs de l'enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID-19 n'avaient pas de liens à déclarer avec les laboratoires exploitant l'un des vaccins contre la COVID-19 en France et que leurs DPI étaient à jour, précise qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard de ce rapport.

Table des matières

Déclarations d'intérêt.....	2
A- Présentation des données générales.....	4
B- Présentation du suivi des points récurrents	5
1- Rappels.....	5
C- Présentation des nouveaux évènements méritant une expertise particulière (événement sous surveillance ou signal potentiel).....	8
1- Troubles immuno-inflammatoires à type d'anémie hémolytique autoimmune et d'hémophilie acquise.....	8
1a-Hémophilie acquise :	8
1b- Anémie hémolytique auto-immune (AHAI)	10
D- Analyse d'évènements indésirables pour information aux professionnels de santé ou aux patients :	13
1- Troubles visuels à type d'amaurose	13

Contexte

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

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

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

Les rapports complets nationaux, initialement hebdomadaires ([Lien site ANSM](#)), ont progressivement évolué, compte tenu des données rassurantes accumulées au niveau Français et international. L'ANSM et le réseau des CRPV adaptent la périodicité de publication des rapports complets pour permettre un temps d'analyse plus important pour investiguer les événements et signaux potentiels déjà identifiés, ainsi que les nouvelles cibles/publics concernés par les recommandations françaises de la stratégie vaccinale contre la Covid-19.

Ainsi, ce rapport "Focus" mensuel présente uniquement la surveillance réalisée sur des populations ou situations particulières et certaines analyses ponctuelles sur des événements indésirables spécifiques.

Ce focus mensuel porte, à ce stade, sur les événements indésirables suivants pour MODERNA:

1- La présentation de certains points récurrents

- les sujets ayant bénéficié d'un rappel vaccinal, c'est-à-dire d'une dose de vaccin, au moins 6 mois minimum après la complétude du schéma vaccinal initial, avec la définition des populations éligibles définies fin août 2021 ([Lien HAS](#)) et étendu, depuis le 6 octobre 2021 à une liste de professionnels de santé concernée ainsi qu'aux personnes de l'entourage des immunodéprimés, uniquement chez les adultes âgés de plus de 18 ans ([Lien HAS](#)). Depuis le 8 novembre 2021, la HAS recommande l'administration du vaccin Spikevax pour les personnes de plus de 30 ans ([lien HAS](#)).

2- La présentation de certains effets ayant nécessité une expertise :

- les troubles de la vision de type amaurose
- les troubles immuno-inflammatoires de type anémie hémolytique auto-immune et hémophilie acquise
- les cas marquants sur la période (aucun identifié sur la période mis à part le cas d'hémophilie acquise, voir point particulier p 9)

La méthode de travail pour ce focus est identique à celle déjà décrite dans les rapports nationaux de pharmacovigilance du vaccin Moderna ([COVID-19 - Vaccins - Moderna - Suivi des effets indésirables - Rapport n° 16 - Periode du 10/09/2021 au 11/11/2021 \(sante.fr\)](#)).

Résultats

A- Présentation des données générales

- **Tableau 1. Nombre de personnes vaccinées au 03/02/2022**

	1ère Injection, N = 6 084 808	2è Injection, N = 6 636 320	3è Injection, N = 9 987 991	Total général, N= 22 741 423
<i>Femme</i>	3 064 689	3 349 355	4 951 338	11 380 704
<i>Homme</i>	3 000 399	3 269 567	5 017 004	11 303 899
<i>NR</i>	19 720	17 398	19 649	56 820

- **Tableau 2 : Caractéristiques générales des cas au 03/02/2022**

	Nombre de cas cumulés
Nombre de cas dans la BNPV	20 432
<i>cas déclarés par les PS</i>	10 984
<i>cas déclarés par les patients/usagers</i>	9 448
Nombre de cas non graves (n,%)	16 602
Répartition Patients pour les cas non graves (n, %)	
Masculin	3 969
Féminin	12 620
Inconnu	13
5-11	3
12-15	86
16-18	147
19-24	875
25-29	955
30-49	6 795
50-64	3 550
65-74	2 333
75 – 84	1 357
≥ 85	367
NR	134
Nombre de cas graves (n, %)	3 830
• Hospitalisation	1 246
• Mise en jeu du pronostic vital	154
• Invalidité ou incapacité	108

• Décès	131
• Médicalement significatif	2 191
Répartition Patients pour les cas graves (n, %)	
Masculin	1 533
Féminin	2 295
Inconnu	2
5-11	0
12-15	22
16-18	39
19-24	199
25-29	188
30-49	1 476
50-64	818
65-74	526
75 – 84	369
≥ 85	≥ 171
NR	22

B- Présentation du suivi des points récurrents

1- Rappels

Description générale des cas graves et non graves

Au 03/02/2022, nous avons reçu un total de 1381 cas survenus au décours du rappel par Spikevax.

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

Tableau 3 : Présentation synthétique de la répartition des cas rappel

Rappel	
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV, n (%)	1381(6,8%)
Cas déclarés par les patients/usagers	876(63,4%)
Cas déclarés par les professionnels de santé	505(36,6%)
Délai de Survenue (min - max)	3,5 (0 - 254)
Age	
Age moyen (écart-type)	51,7(15,3)
Age médian	49
Sexe, n (%)	
Féminin	954(69,1%)
Masculin	426(30,8%)

NR	1(0,1%)
Cas non graves, n (%)	1020(73,9%)
Evolution, n (%)	
En cours de rétablissement ou résolu	590(57,8%)
Non résolu	399(39,1%)
Inconnue	31(3%)
Cas graves, n (%)	361(26,1%)
Critère de gravité, n (%)	
Décès	14(3,9%)
Hospitalisation	123(34,1%)
Mise en jeu du pronostic vital	10(2,8%)
Incapacité	9(2,5%)
Médicalement significatif	205(56,8%)
Evolution, n (%)	
En cours de rétablissement ou résolu	210(58,2%)
Non résolu	127(35,2%)
Décès	14(3,9%)
Inconnue	10(2,8%)

Sur la période supplémentaire du 4 au 11 février, nous avons reçu 261 cas d'évènements indésirables après le rappel par Spikevax, dont 70 graves. 144 cas (55.2% ; dont 15 cas graves) correspondent à des évènements de réactogénicité. Parmi les autres cas, nous ne relevons pas de cas particulier notoire en dehors des évènements bien décrits dans les précédents rapports avec le vaccin MODERNA (zona, hypertension artérielle, troubles menstruels, quelques évènements thromboemboliques, de récurrence de maladie préexistante...).

Sur les 1381 cas au total d'évènements survenus après la dose de rappel, notifiés au réseau français de pharmacovigilance, la proportion de cas graves est toujours un peu plus importante (26.1%) que celle rapportée depuis le début du suivi national (17%).

Le délai de survenue des évènements après la dose de rappel par Spikevax était inférieur ou égal à 72h pour 1062/1381 cas (76.9%). Les types d'évènements graves rapportés sont décrits dans le **Tableau 4**.

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

Cas graves au 03/02/2022	N=361	Age	ATCD (n=196 ; 54,3 %)		Schéma Hétérologue (n=52 ; 14,4%)
Reactogénicité	74	age moyen 46 ans (30 ans - 83 ans)	34	cardiovasculaire, covid 19, autres	4
Acouphènes	5	30, 38, 42, 49, 69	2	acouphènes	
Aggravation de maladie	16	age moyen 62 ans (33 ans - 90 ans)	16	cardiovasculaire, hemato, métabolique...	1
Amaurose	1	41			
Amnésie	1	95	1	cardiovasculaire	-
Anémie hémolytique auto-immune	1	72			
Arrêt cardiorespiratoire	1	86	1	cardiovasculaire	-
Arythmie	10	age moyen 51 ans (34 ans - 76 ans)	3	Covid-19, diabète, surpoids	2
Atteinte hépatique	3	48, 73, 90	3	HTA, RGO, hémato	-
AVC	17	age moyen 67 ans (41 ans - 93 ans)	10	cardiovasculaire, diabète	3
Cholelithiase aiguë	1	88	1	cardiovasculaire	1
Convulsions généralisées	2	50, 80	2	cardiovasculaire, pneumo	-
Décès/Mort subite	7	59, 62, 66, 73, 79, 86, 88	6	cardiovasculaire, diabète, pneumo	-
Décollement vitré	2	51, 68	1	-	1
Douleur thoracique	13	age moyen 45 ans (31 ans - 85 ans)	5	cardiovasculaire, covid-19	3
Dysesthésie	1	53	-	-	1
Echec	4	62, 70, 80, 89	4	cardiovasculaire, diabète, pneumo	3
Embolie pulmonaire	21	age moyen 64 ans (32 ans - 86 ans)	15	cardiovasculaire, pneumo, vasculaire	1
Epanchement péricardique	1	38	-	-	-
Erythème noueux	1	56	1	cardiovasculaire	1
Hémorragie	8	30, 32, 41 (n=2), 43, 58, 63, 74	4	cardiovasculaire, pneumo	2
HTA	4	55, 75, 77, 94	2	cardiovasculaire	3
Infarctus du myocarde	4	48, 65, 83, 91	2	neuro	1
Ischémie myocardique	1	60	-	-	1
Myocardite	10	31 (n=2), 32 (n=2), 36, 37, 40, 42, 54, 91	4	covid-19, pneumo, vasculaire	3
Oedèmes généralisés	1	77	1	AVC	-
Paralysie faciale	11	age moyen 56 ans (37 ans - 84 ans)	7	cardiovasculaire, pneumo, autres	1
Paresthésie	1	53	-		1
PC/malaise	15	age moyen 56 ans (33 ans - 85 ans)	12	cardiovasculaire, cancer, autre	1
Péricardite	23	age moyen 43 ans (23 ans - 67 ans)	11	cardiovasculaire, pneumo, covid-19...	2
Pseudopolyarthrite rhizomélique	2	68, 78	2	immuno-inflammatoire	
Purpura	1	80	1	fragilité capillaire	-
Sd de Guillain Barré	4	39, 70, 77, 78	2	cardiovasculaire	2
Syndrome coronaire aigu	3	53 (n=2), 82	3	cardiovasculaire	-
Syndrome d'activation macrophagique	1	66			
Syndrome de Parsonage Turner	2	45, 60	-	-	-
Thrombocytopénie	4	46, 60, 66, 83	3	cardiovasculaire, transplantation, autre	2
Thromboembolie	32	age moyen 62 ans (34 ans - 93 ans)	13	cardiovasculaire, cancer, transplantation, vasculaire	6
Thyroïdite	1	49			
Ulcère perforé	1	87	1	cardiovasculaire	-
Zona	7	39, 40, 49, 57, 70, 87, 88	2	cardiovasculaire	2

Autres cas graves par système organe					
SOC cardiovasculaire	2	45, 72			
SOC endocrino	1	71	-	-	-
SOC gastrointestinal	3	41, 53 (n=2)	1	dermato	-
SOC gynéco (dont 4 cas grossesse)	7	31, 34, 38, 40, 41, 43, 57	2	cardiovasculaire, endocrino	-
SOC infectieux	1	84	-	-	-
SOC musculo-squelettique	12	age moyen 47 ans (23 ans - 70 ans)	8	cardiovasculaire, gynéco, cancer, covid-19...	1
SOC neuro	4	41, 46, 51, 72	2	endocrino, rhumato	1
SOC ORL	2	47, 55	2	cardiovasculaire, ORL, neuro	1
SOC peau	5	38, 41, 44, 51, 85	1	cardiovasculaire	1
SOC pneumo	4	35, 39, 56, 84	2	cardiovasculaire, endocrino, pneumo	-
SOC uro/rein	2	36, 47	1	covid-19	-

Concernant les 14 décès (+ 6 sur cette période), il s'agit de 7 décès sans étiologie retrouvées et de 7 personnes qui ont présenté une pathologie ou une aggravation de pathologie déjà existante, le plus souvent cardiovasculaire, d'évolution fatale. Tous les patients présentent des facteurs de risques cardiovasculaires et des comorbidités graves qui peuvent, plus que la vaccination, expliquer cette issue.

Concernant les 361 cas graves rapportés, aucun ne présente de caractéristiques pouvant faire suspecter plus particulièrement un rôle du rappel, au regard du profil d'effets indésirables décrit avec ce vaccin depuis un an, de l'âge des patients et de leurs comorbidités.

Dans l'ensemble, au 15 février 2022, nous n'avons pas identifié de signal de pharmacovigilance ou d'éléments inquiétants avec les cas rappels. Les cas graves continueront de faire l'objet d'un suivi spécifique.

C- Présentation des nouveaux évènements méritant une expertise particulière (événement sous surveillance ou signal potentiel)

1- Troubles immuno-inflammatoires à type d'anémie hémolytique auto-immune et d'hémophilie acquise

Les pathologies auto-immunes et inflammatoires font l'objet d'une attention particulière, en France comme en Europe. Nous avons réalisé, à la suite de la réception d'un cas marquant d'hémophilie acquise aggravée après la vaccination et d'un cas d'anémie hémolytique auto-immune, un point sur ces deux entités.

1a-Hémophilie acquise :

Pour rappel, ce point particulier a été analysé en mai 2021 pour le vaccin à plateforme ARNm Comirnaty, avec à l'époque 3 cas rapportés (16 cas en décembre 2021) ([COVID-19 - Vaccins - Pfizer – BioNTech Comirnaty -Période du 30/04/2021 au 13/05/2021 \(sante.fr\)](#)).

Depuis janvier 2021, on dénombre pour le vaccin Spikevax, 5 cas d'hémophilie acquise (pour 22 741 423 injections réalisées depuis le début du suivi au 03/02/2022). Les caractéristiques sont présentées ci-dessous (tableau 5).

Tableau 5 : Présentation synthétique des cas hémophilies acquises

Hémophilies acquises	
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV, n (%)	5 (0,00025%)
Cas déclarés par les patients/usagers	0
Cas déclarés par les professionnels de santé	5 (100%)
Délai de Survenue moyen (min - max)	30 (2-67)
Age	
Age moyen (écart-type)	74(15,9)
Age médian	76
Antécédents de pathologies immuno-inflammatoires ou cancer, n (%)	4 (80%)
Sexe, n (%)	
Féminin	2 (40%)
Masculin	3 (60%)
Cas graves, n (%)	5(100%)
Critère de gravité, n (%)	
Décès	0
Hospitalisation	5(100%)
Mise en jeu du pronostic vital	0
Incapacité	0
Médicalement significatif	0
Evolution, n (%)	
En cours de rétablissement ou résolu	3(60%)
Non résolu	2(40%)
Décès	0
Inconnue	0
Doses	1 D1, 3 D2, 1 R1

Les personnes concernées sont plutôt âgées (3 cas > 75 ans), avec pour 2 d'entre elles, un antécédent de pathologie autoimmune / inflammatoire (polyarthrite rhumatoïde, lupus) et/ou de cancer. Les deux plus jeunes personnes (53 et 63 ans) ont toutes deux un antécédent d'hémophilie, acquise pour l'une, A pour l'autre.

Pour toutes ces personnes, le signe d'appel était hémorragique (hématomes cutanés spontanés, hémorragie cérébrale, dentaire), avec à l'exploration, la mise en évidence d'un TCA très allongé, un déficit profond en FVIII et des anticorps anti FVIII.

L'hémophilie acquise est une pathologie rare (sa prévalence est d'environ 1 à 1,5 cas/millions d'individus/an) et accompagne souvent une maladie systémique (polyarthrite rhumatoïde) ou auto-immune (lupus par exemple) (1). Elle peut également être d'origine médicamenteuse ou infectieuse. Dans la littérature, on retrouve plusieurs cas avec les vaccins à plateforme ARNm : 11 au total, dont 7 avec COMIRNATY et 4 avec SPIKEVAX (voir tableau récapitulatif des références (2) et (3)), et deux cas décrits avec la maladie COVID (4,5). Les délais de survenue sont variables, de quelques jours à quelques

semaines, après la D1 et la D2 (3 cas) ou la D2 (8 cas). Les évolutions sont favorables, toutes sous corticoïdes, 5 sous rituximab et 2 sous cyclophosphamide en association. Tous les auteurs s'accordent pour dire qu'il s'agit d'un effet indésirable très rare, dont on ne peut écarter qu'il soit potentiellement en lien avec la réaction immunitaire / inflammatoire induite par le vaccin, qui peut induire la synthèse d'anticorps. Par ailleurs, deux cas ont déjà été décrits en post vaccination contre la grippe (6).

Aussi, ces cas d'hémophilie acquise ne présentent pas de particularités qui pourraient faire évoquer un lien avec le vaccin mais continueront de faire l'objet d'une surveillance particulière. Ces cas ne constituent pas en l'état un signal.

(1) [Hémophilie acquise | SNFMI](#)

(2) Al Hennawi, H., Al Masri, M. K., Bakir, M., Barazi, M., Jazaeri, F., Almasri, T. N., ... & Zaleski, H. I. (2022). Acquired Hemophilia A Post-COVID-19 Vaccination: A Case Report and Review. *Cureus*, 14(2). [20220207-21671-5mjv2.pdf \(cureus.com\)](#)

(3) Leone, M. C., Canovi, S., Pilia, A., Casali, A., Depietri, L., Fasano, T., ... & Ghirarduzzi, A. (2022). Four cases of acquired hemophilia A following immunization with mRNA BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccine. *Thrombosis Research*. [Four cases of acquired hemophilia A following immunization with mRNA BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccine - ScienceDirect](#)

(4) Franchini M, Glingani C, De Donno G, et al. The first case of acquired hemophilia A associated with SARS-CoV-2 infection. *Am J Hematol*. 2020; 95(8): E197- e198.

(5) Olsen GM, Rinder HM, Tormey CA. De novo acquired hemophilia as an immune dysregulation phenomenon following SARS-CoV-2 infection. *Transfusion*. 2020; 61(3): 989- 991.

(6) Moulis G, Pugnet G, Bagheri H, et al. Acquired factor VIII haemophilia following influenza vaccination. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010; 66(10): 1069- 1070.

1b- Anémie hémolytique auto-immune (AHAI)

Nous avons reçu en janvier un cas d'anémie hémolytique auto-immune après un rappel qui a retenu notre attention. Depuis janvier 2021, on dénombre pour le vaccin Spikevax, 8 cas d'anémie hémolytique auto-immune (pour 22 741 423 injections réalisées depuis le début du suivi au 03/02/2022). Les caractéristiques sont présentées ci-dessous (tableau 6).

Tableau 6 : caractéristiques des cas d'anémie hémolytiques auto-immunes (AHAI)

	Anémies hémolytiques auto-immunes
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV, n (%)	8 (0,00039%)
Cas déclarés par les patients/usagers	1 (12,5%)
Cas déclarés par les professionnels de santé	7 (87,5%)
Délai de Survenue moyen (min - max)	20 (3-59)
Age	
Age moyen (écart-type)	70 (8,3)
Age médian	71
Antécédents de pathologies immuno-inflammatoires ou cancer, n (%)	4 (50,5%)
Sexe, n (%)	
Féminin	4 (50%)

Masculin	4 (50%)
Cas graves, n (%)	8 (100%)
Critère de gravité, n (%)	
Décès	0
Hospitalisation	7(87,5%)
Mise en jeu du pronostic vital	1 (12,5%)
Incapacité	0
Médicalement significatif	0
Evolution, n (%)	
En cours de rétablissement ou résolu	7(87,5%)
Non résolu	1(12,5%)
Décès	0
Inconnue	0
Doses	2 D1, 5 D2, 1 R1

Les personnes concernées sont plutôt âgées : 6 cas > 70 ans, dont 2 sont sous immunosuppresseurs (l'un pour antécédent d'AHAI et de lymphome ; l'autre pour une leucémie myéloïde chronique greffée). Les deux autres, plus jeunes (entre 60 et 69 ans) présentent l'un, un antécédent de transplantation cardiaque sous immunosuppresseurs et l'autre, un antécédent de syndrome des antiphospholipides, sous immunosuppresseurs également.

Pour toutes ces personnes, le signe d'appel était la fatigue, la dyspnée et des saignements survenant dans le mois suivant la vaccination (Délai moyen de 23 jours [3-59]. Le cas avec le délai de survenue à 3 j de la vaccination correspond à une récurrence de l'AHAI. A l'exploration, il est mis en évidence d'une haptoglobine effondrée, un test de Coombs direct positif et des anticorps :

- chauds pour 2 cas (AHAI associée à une thrombopénie, dans le cadre d'un syndrome d'Evans ; AHAH associée à une atteinte hépatique sévère, possiblement AI (bilan en cours))
- froids pour 3 cas (AHAI dans un contexte de traitement immunosuppresseur pour un SAPL pour l'un ; AHAH dans un contexte de greffe sous immunosuppresseurs, amenant au diagnostic de lymphome lymphoplasmocytaire pour le second ; AHAH amenant au diagnostic de lymphome T angio immunoblastique pour le dernier).

Pour les 3 autres cas d'AHAI sans information sur le type d'anticorps, l'un est également associé à une thrombopénie (syndrome d'Evans) ; l'autre survient chez une patiente sous immunosuppresseurs pour une leucémie myéloïde chronique greffée et le dernier survient chez un patient sous immunosuppresseurs avec antécédents d'AHAI.

Les évolutions sont favorables pour 7/8 cas sous corticoïdes, et pour 3 d'entre eux (dont les deux lymphomes associés), avec rituximab associé.

Dans la littérature, nous retrouvons 9 cas d'AHAI suite à la vaccination contre la Covid-19 avec des vaccins à ARNm (3 avec COMIRNATY (1-3) et 6 avec SPIKEVAX (4-8)). Pour les cas Moderna :

- une patiente de 41 ans sans antécédents qui, 7 jours après sa première injection de Spikevax®, a présenté une asthénie et des urines foncées. Elle a été hospitalisée 20 jours après et le bilan biologique montrait une hémoglobine à 7,1 g/dl et un VGM à 93 fl. Le test de Coombs est positif confirmant le diagnostic d'AHAI. La patiente a été traitée par corticothérapie, rituximab et mycophénolate mofetil (4).

- une patiente de 66 ans, aux ATCD de polyarthrite rhumatoïde, sous immunosuppresseurs, a présenté une AHAI 3 mois après sa deuxième dose du vaccin Spikevax®. L'évolution fut favorable sous prednisone (5).
- Deux patients, l'un de 56 ans aux antécédents de syndrome d'Evans, réactivé 3 jours après la vaccination D1, résolutif sous corticoïdes et romiplostin ; l'autre de 77 ans sans antécédents qui a présenté une AHAI 5 jours après la vaccination D1, d'évolution favorable sous corticoïdes (6).
- Une patiente de 88 ans, sans antécédents notoires, qui a présenté 2 jours après la D2, une AHAI résolutive sous corticoïdes (7).
- Une patiente de 42 ans sans antécédent notoire qui a présenté une AHAI 7 jours après la D1 de Moderna, résolutive sous corticoïdes (8).

Les caractéristiques de ces cas sont comparables à celles des cas retrouvés dans la BNPV, à savoir des diagnostics d'AHIA réalisés chez des personnes sans aucun facteur de risque d'AHAI, ou alors avec des facteurs de risque (auto-immunité, antécédents de la pathologie, traitements immunosuppresseurs) ou facteurs associés (syndromes lymphoprolifératifs notamment).

Jacobs et al, a recensé par ailleurs dans la littérature, tous les cas associant les mots clés AHAI et covid : il met à jour 50 cas, dont 46 en post maladie COVID et 4 en post vaccinal. Les caractéristiques confortent les données ci-dessus, à savoir un début des symptômes dans la semaine qui suit la maladie ou le vaccin (5-7 j en moyenne), chez des patients sans antécédents ou avec des pathologies auto-immunes sous-jacentes, des syndromes lymphoprolifératifs associés ou des néoplasies concomitantes (9). Il remarque également les nombreux sous types de ces AHAI : agglutines froides, chaudes, mixtes ; associée à un syndrome d'Evans ...

Le mécanisme évoqué repose sur une similarité entre le virus et une protéine, la ankyrin-1, présente à la surface des globules rouges et la protéine Spike du virus SARS CoV2. Les anticorps synthétisés contre la Spike protein du virus pourraient alors se fixer sur les globules rouges (10).

Comme pour les cas d'hémophilie acquise, on ne peut écarter que la réaction immunitaire / inflammatoire induite par le vaccin peut potentiellement favoriser la survenue d'une autoimmunité. Dans le cadre des AHAI, on remarque que sur les 8 cas de la BNPV, comme pour ceux de la littérature, des facteurs de risque ou des facteurs associés sont présents dans un tiers à la moitié des cas. Ces observations continueront de faire l'objet d'une surveillance particulière. Ces cas ne constituent pas en l'état un signal.

(1) Hidaka, D., Ogasawara, R., Sugimura, S., Fujii, F., Kojima, K., Nagai, J., ... & Ota, S. (2021). New-onset Evans syndrome associated with systemic lupus erythematosus after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination. *International Journal of Hematology*, 1-4.

(2) Murdych, Tomas M. "A case of severe autoimmune hemolytic anemia after a receipt of a first dose of SARS- CoV- 2 vaccine." *International Journal of Laboratory Hematology* (2022). 44(1):e10-e12

(3) Yilmaz, F., Albayrak, M., Merih, R. E. İ. S., Maral, S., ÖZTÜRK, H. B. A., Tiğlioğlu, P., ... & Sağlam, B. (2021). RECURRENT AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA AFTER MRNA COVID-19 VACCINE (PFIZER-BIONTECH). *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 43, S50.

(4) Gadi, Sanjay RV, et al. "Severe autoimmune hemolytic anemia following receipt of SARS- CoV- 2 mRNA vaccine." *Transfusion* (2021). 61(11):3267-3271.

(5) Zainab, Fatima et al. "Autoimmune Hemolytic Anemia After mRNA COVID Vaccine." *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports* (2022). 10 :1-3.

(6) Gaignard, M. E., Lieberherr, S., Schoenenberger, A., & Benz, R. (2021). Autoimmune hematologic disorders in two patients after mRNA COVID-19 vaccine. *HemaSphere*, 5(8).

(7) Brito, S., Ferreira, N., Mateus, S., Bernardo, M., Pinto, B., Lourenço, A., & Grenho, F. (2021). A case of autoimmune hemolytic anemia following COVID-19 messenger ribonucleic acid vaccination. *Cureus*, 13(5).

(8) Jaydev, F., Kumar, V., Khatri, J., Shahani, S., & Beganovic, S. (2022). A Case of Autoimmune Hemolytic Anemia after the First Dose of COVID-19 mRNA-1273 Vaccine with Undetected Pernicious Anemia. *Case Reports in Hematology*, 2022.

(9) Jacobs, J. W., & Booth, G. S. (2021). COVID-19 and Immune-Mediated RBC Destruction: A Systematic Review. *American Journal of Clinical Pathology*.

(10) Angileri, F., Légaré, S., Gammazza, A. M., de Macario, E. C., Macario, A. J., & Cappello, F. (2020). Is molecular mimicry the culprit in the autoimmune haemolytic anaemia affecting patients with COVID-19?. *British journal of haematology*.

D- Analyse d'événements indésirables pour information aux professionnels de santé ou aux patients :

1- Troubles visuels à type d'amaurose

Sur la période mensuelle écoulée, nous avons reçu un cas d'amaurose avec rechallenge positif en dose de rappel chez un patient âgé entre 40 et 50 ans et pour lequel le bilan étiologique est négatif. Nous avons ainsi repris la totalité des cas du HLT « Déficience visuelle et cécité (excl achromatopsie)», soit 78 cas. Après relecture des cas, nous identifions :

1. 26 cas isolés d'amaurose/perte de vue, ou déficit du champ visuel dont 11 cas d'amaurose ou cécité et 15 cas de déficit du champ visuel (tableau 7)
2. 7 cas avec diagnostic établi : 1 cas de maladie de Horton, une uvéite, une paralysie faciale, une paralysie du muscle oculaire, une occlusion de la veine centrale de la rétine et une névrite optique rétrobulbaire, et un cas de décollement de rétine
3. 45 cas de trouble de la vue transitoire dans contexte de réactogénicité/ migraine/ crise hypertensive qui peuvent expliquer ces troubles visuels.

Tableau 7 : Caractéristiques des cas isolés d'amaurose/perte de vue ou déficit du champ visuel

	Nombre de cas cumulés
Nombre de cas dans la BNPV	26
<i>cas déclarés par les PS</i>	12 (46.2%)
<i>cas déclarés par les patients/usagers</i>	14 (53.8%)
<i>Femmes/Hommes</i>	18/8
<i>Age moyen</i>	52.3 [20-83]
Nombre de cas non graves (n,%)	22 (84.6%)
Répartition Patients pour les cas non graves (n, %)	
Masculin	5 (22.7%)
Féminin	17 (77.3%)
<i>Age moyen</i>	53.3 [20-83]
19-24	1 (4.5%)
25-29	3 (13.6%)
30-49	4 (18.2%)
50-64	7 (31.8%)
65-74	4 (18.2%)
75 – 84	3 (13.6%)

Rang vaccinal	9D1/10D2/2R/1D1D2R1
Délai moyen	3.9 [0-14j]
Nombre de cas graves (n, %)	4 (15.4%)
• Médicalement significatif	4
Répartition Patients pour les cas graves (n, %)	
Masculin	3 (75%)
Féminin	1 (25%)
30-49	3 (75%)
65-74	1 (25%)
Rang vaccinal	1D1/2D2/1D2+R1
Délai moyen	4.5 [2-9]
Cécité/Amaurose	11 (42.3%)
Grave	2 (18.2%)
Rang vaccinal	3D1/7D2/1R1
Rechallenge positif	1
Délai moyen	5.6 [1-14]
Age moyen	53.6 [20-81]
Femme/Homme	7/4
Autres défauts Visuels isolés	15 (57.7%)
Grave	2 (13.3%)
Rang vaccinal	7D1/6D2/1D1D2R1/1R1
Rechallenge positif	1
Délai moyen	2.8[0-14]
Age moyen	51.4 [25-83]
Femme/Homme	11/4

Quelle que soit la typologie du cas, aucun ne survient plus de 15 jours après la date d'injection et 58% des cas surviennent dans les 2 jours suivant l'injection. Il ne semble pas avoir de différence de survenue sur le rang vaccinal. Les 4 cas qualifiés de graves le sont sur le critère de réalisation de bilan étiologique aux urgences. Tous les autres cas n'ont pas bénéficié de bilan devant le critère transitoire et l'évolution favorable des cas.

Concernant les cas d'amaurose ou de cécité transitoire plus ou moins monoculaire, au nombre de 11, peu de bilan étiologique ont été réalisés et sont tous d'évolution favorable.

Concernant les autres défauts visuels isolés, le délai moyen est plus court que pour celui des amauroses (2.8 vs 5.6 jours). L'âge moyen n'est pas très différent de celui des cas d'amaurose. Parmi ces défauts visuels, on retrouve, des déficits du champ visuel, des baisses d'acuité visuelle ou des flous visuels. L'évolution est connue pour 9 cas et est favorable.

Selon les données de la littérature (1), une cécité monoculaire transitoire ou amaurose fugace désigne une baisse visuelle unilatérale brutale, profonde et brève, de l'ordre de quelques minutes à une heure suivie d'une récupération spontanée complète, liée à une ischémie de la rétine, du nerf optique ou de la choroïde. La proportion de cécités monoculaires transitoires parmi les nombreux patients consultant pour un trouble visuel transitoire est faible en pratique clinique courante, et les diagnostics différentiels sont nombreux. Parmi ceux-ci, on retrouve, l'hypoglycémie, la chaleur ambiante, la

sécheresse oculaire, l'exercice physique intense (rapport sexuel inclus), ou encore un vasospasme simple, ou une migraine avec aura ou encore une crise de glaucome par fermeture de l'angle. Parmi les causes plus graves à considérer, on retrouve, les causes emboliques, les vascularites, les coagulopathies, hypertension intracrânienne.

Néanmoins, notamment lors du premier épisode, les causes ischémiques sont les premières à évoquer en urgence, en raison du risque d'accident vasculaire constitué (cérébral ou rétinien) à court terme et des conséquences en cas de retard de prise en charge.

Devant la grande diversité d'étiologie des troubles visuels, il est donc préférable de consulter pour ne pas méconnaître une pathologie sous-jacente.

Nous n'avons pas retrouvé de données publiées dans la littérature sur atteintes ophtalmiques isolées et vaccins à ARNm.

Au total, nous n'identifions pas de signal pour l'instant avec SPIKEVAX mais devant la diversité des étiologies, il est préférable, devant une amaurose/perte de vision, déficit visuel, même transitoire, de consulter un médecin et de réaliser un bilan étiologique pour ne pas méconnaître une pathologie sous-jacente.

(1) S bidot et D Biotti, Journal français d'ophtalmologie (2018) 41, 453-461

Annexe 1 :

Définitions :

Effet indésirable :

Réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du médicament y compris en cas d'usage hors-AMM, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'interaction, lors d'une prise pendant la grossesse, l'allaitement et lors d'une exposition professionnelle.

Evènement indésirable :

Toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne traitée par un/des médicament(s), sans préjuger d'un lien avec le(s) médicament(s).

Tableau 8 : Effets et Événements graves rapportés en France au 03/02/2022 depuis le début de la vaccination

Cas graves par type	Nombre cumulé au 03/02/2022 (n=3830)
Accident ischémique transitoire	15
Accident ischémique cérébral	125
Accident hémorragique cérébral	4
Accident d'exposition au sang	1
Accouchement prématuré	2
Acouphènes	27
Amaurose	2
Aménorrhée	1
Anémie hémolytique	2
Anémie	3
Angioedème	2
Angor	7
Anosmie	3
Anurie	1
Aphasie	2
Aponévrosite	1
Arrêt cardiorespiratoire	4
Artériopathie	1
Arthralgies	21
Arythmie	55
Asthme/ hyperréactivité bronchique	10
Ataxie	2
Anxiété généralisée, attaque de panique	2
Bronchospasme	1
Bloc de branche	3
Cancer	2

Cardiomyopathie	2
Carotidynie	1
Cataracte	1
Céphalées persistantes	6
Choc cardiogénique	1
Cholecystite	5
Chondrome	1
Choriorétinite	1
Chute	5
Colique néphrétique	5
Colite ischémique	6
Colite	6
Contraction grossesse	2
Crise vaso-occlusive	1
Crise tonico-clonique généralisée / convulsions	25
Cystite	1
Atteintes hépatiques	30
Décollement rétine / vitré	11
Décompensation cardiaque	2
Déficit moteur	2
Détresse respiratoire	3
Déséquilibre INR	2
Diabète de type 1	3
Diplopie	1
Dissection artérielle	3
Diarrhées	5
Diverticulite	1
Dorsalgie	3
Douleur abdominale	6
Douleur thoracique	73
Douleur neuropathique	1
Douleurs aux membres / myalgie	3
Dysfonction ventriculaire	2
Dysérection	1
Dysgueusie	1
Dyskinésie	1
Dyspepsie	1
Dyspnée	18
Echec de vaccination	80
Embolie pulmonaire	171
Encéphalopathie	4
Encéphalomyélite aiguë disséminée	2
Endométriose	1
Engelure	4
Epanchement articulaire	1

Epanchement pleural	2
Epilepsie	9
Erreur médicamenteuse	2
Eruption cutanée atypique/ toxidermie	39
Erythème polymorphe	8
Erythème noueux	6
Etat confusionnel	4
Extrasystoles ventriculaires	8
Fausse couche / avortement spontané	21
Fibrillation auriculaire	46
Fibrose pulmonaire	1
Glomérulonéphrite	3
Granulomatose de Wegener	1
Grossesse extra utérine	1
Hématome rétroplacentaire	1
Hémorragie cérébrale	5
Hémiplégie	8
Hémiplégie	4
Hémophilie acquise	5
Hémopneumothorax	1
Hémorragies	65
Choc anaphylactique	11
Hépatite autoimmune	4
Hyperaldostéronisme primaire	1
Troubles du calcium	2
Hypertension artérielle	108
Hypoglycémie	1
Hypotension	3
Dysfonction thyroïdienne	4
Ictus amnésique	17
Ileite	1
Infarctus du myocarde/ SCA	59
Infection bactérienne	10
infarctus rénal	2
Insomnie	1
Insuffisance cardiaque	3
Insuffisance rénale	2
Insuffisance respiratoire	2
Insuffisance surrénalienne	1
Iridocyclite	2
Ischémie de membres	1
Ischémie intestinale	4
Jéjunite	2
Kératoacanthome	1
Kératite	1

Kyste	3
Kyste thyroïdien	2
Leucémie aigue lymphoblastique	2
Leucémie myéloïde chronique	1
Léthargie	1
Livedo reticulaire	1
Lupus Like	1
Lymphadénopathie	1
Lymphome (T ou B)	2
Maladie de Horton	3
Maladie de Mondor	1
Maladie à COVID 19	5
Maldie de Kreutzfled Jacob	1
Malaise brutal	12
Microangiopathie thrombotique	1
Malformation foetale	1
Menace d'accouchement prématuré	1
Méningite aseptique	4
Méningite virale	5
Méningoencéphalite	3
Méningite lymphocytaire	2
Migraine	4
Mononucléose infectieuse	1
Myalgie	12
Myasthénie	3
Myélite	2
Myélite cervicale	1
Myocardite	169
Myosite	1
Myosite autoimmune	2
Mort in utero	7
Mort subite/ décès inexpliqué	73
Néphropathie interstitielle	1
Névralgie	17
Névrite optique	6
Neuropathie / polyneuropathie	8
Neuropathie optique ischémique	2
Neutropénie / agranulocytose	3
Œdèmes	9
Oedeme pulmonaire	2
Pancréatite	18
Paralysie d'un membre	3
Paralysie faciale	104
Paralysie nerf thoracique	1
Paralysie nerf oculomoteur	6

Paresthésie	46
Parotidite	1
Pelade	1
perte de poids	2
Péricardite	170
Perte d'acuité visuelle	2
Perte de conscience	80
Pleurésie	2
Pneumopathie	18
Pneumothorax	5
Polyarthrite / pseudopolyarthrite	22
Polyarthrite rhumatoïde de novo	3
Polyradiculonévrite aiguë	2
Polyradiculonévrite bulbaire	1
Psoriasis / rhumatisme psoriasique	3
Purpura vasculaire / lésions purpuriques	7
Purpura rhumatismal	2
Purpura thrombopénique immunologique de novo	16
Radiculopathie	1
Rhabdomyolyse	5
Réaction anaphylactique	11
Réactogénicité	953
Impotence fonctionnelle persistante	25
Récidive de la maladie	192
RCIU	1
Rhinite allergique	1
Rupture spontanée de la rate	1
Salpingite	1
Sarcoïdose	1
Sciatique	3
sclérose en plaque	1
sclérose latérale amyotrophique	2
Sigmoïdite/ iléite	6
Syndrome inflammatoire systémique	2
Syndrome inflammatoire multisytémique de l'enfant	2
Syndrome dépressif	1
Stomatodynie	1
Surdité / hypoacousie	17
Syndrome d'activation macrophagique	2
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	2
Syndrome de EVANS	1
Syndrome de CB Horner	1
Syndrome de Guillain Barré	22
Syndrome de Parsonage turner	10
Syndrome de Tako Tsubo	2

Syndrome de Tietze	1
Syndrome pied/main/bouche	1
Tachycardie foetale	1
Tendinite	5
Ténosynovite	1
Thrombophlébite superficielle	36
Thrombopénie	6
Thrombose artérielle	5
Thrombose veineuse cérébrale	11
Thrombose veineuse profonde	119
Thrombose veineuse mésentérique	6
Thrombose de l'artère mésentérique	4
Thrombose de l'artère centrale de la rétine	6
Thrombose veineuse rétinienne	21
Thyroidite de novo	5
Torsion de l'ovaire	1
Troubles de la personnalité	1
Troubles de mémoire	3
troubles de la marche	3
Troubles extra pyramidaux	1
Troubles menstruels	9
Troubles visuels	9
Trouble thyroïdiens	3
Vertige / névrite vestibulaire	39
Ulcères / perforations gastriques	1
Uvéite	8
Vasospasme cérébral	1
Varicocèle	1
vascularite nécrosante systémique	1
Vascularite leucocytoclasique	4
Vascularite à IgA	2
Vomissements	1
Zona/ herpès	69
Total général	3830