

Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19

VACCINE MODERNA

Analyse périodique n°2

Période du 1 au 28 avril 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	6
1- Rappels.....	6
2- Acouphènes.....	11
3- Troubles menstruels.....	14
C- Présentation des nouveaux évènements méritant une expertise particulière (événement sous surveillance ou signal potentiel).....	18
1- Uvéites.....	18

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.

Ces rapports de pharmacovigilance sont désormais substitués par la publication d'analyses périodiques avec une méthodologie revue selon les besoins de l'enquête. Ainsi, cette analyse périodique présente uniquement la surveillance réalisée sur des populations ou situations particulières et certaines analyses ponctuelles sur des événements indésirables spécifiques.

Cette analyse périodique concerne :

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](#)).
- Les acouphènes
- Les troubles menstruels

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

- les uvéites

- les cas marquants sur la période (aucun identifié sur la période)

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

Résultats

A- Présentation des données générales

- **Tableau 1. Nombre de personnes vaccinées au 28/04/2022**

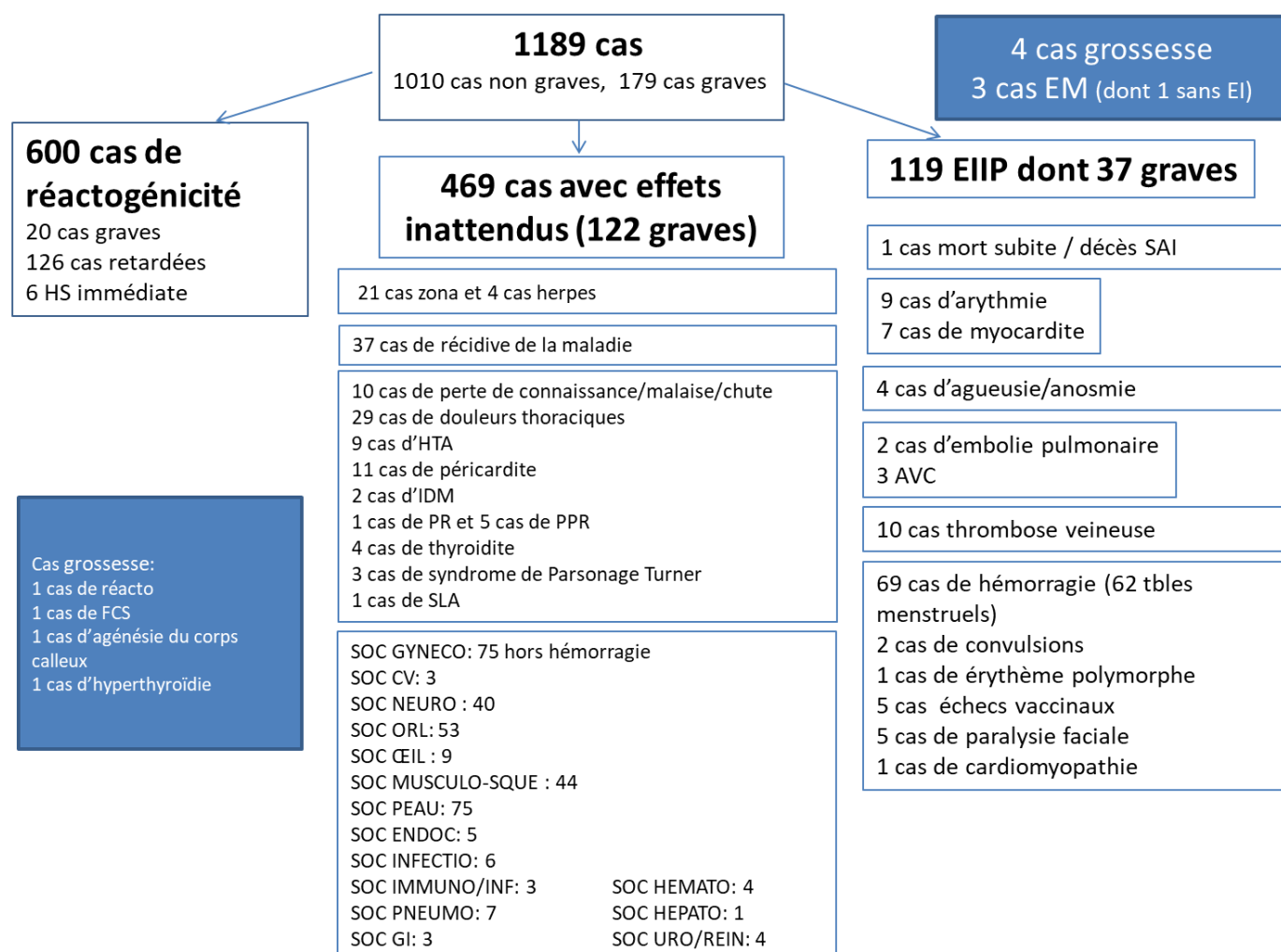
	N° d'injection				TOTAL
	1ère	2è	3è	NR	
Femme	3079202	3427548	5243143	57610	11807503
Homme	3015993	3350427	5344626	49942	11760988
NR	20231	18214	21773	120	60338
TOTAL	6115426	6796189	10609542	107061	23628829

- **Tableau 2 : Caractéristiques générales des cas au 28/04/2022**

	Cumulé au 28/04/2022	01/04/2022 au 28/04/2022
Nombre de cas dans la BNPV	24951	1189
<i>cas déclarés par les PS</i>	12736 (51%)	454 (38,2%)
<i>cas déclarés par les patients/usagers</i>	12215 (49%)	735 (61,8%)
Nombre de cas non graves (n,%)	20305 (81,4%)	1010 (84,9%)
<i>Répartition Patients pour les cas non graves (n, %)</i>		
Masculin	5030 (24,7%)	289 (28,6%)
Féminin	15260 (75,2%)	721 (71,4%)
Non renseigné	15 (0,1%)	0 (0%)
<5	5 (0%)	1 (0,1%)
5-11	2 (0%)	0 (0%)
12-15	106 (0,5%)	9 (0,9%)
16-18	168 (0,8%)	10 (1%)
19-24	942 (4,6%)	24 (2,4%)
25-29	1070 (5,3%)	29 (2,9%)
30-49	8407 (41,4%)	523 (51,8%)
50-64	4921 (24,2%)	253 (25%)
65-74	2645 (13%)	101 (10%)
75 – 84	1479 (7,3%)	45 (4,5%)
≥ 85	406 (2%)	12 (1,2%)
Non renseigné	154 (0,8%)	3 (0,3%)
Nombre de cas graves (n, %)	4646 (18,6%)	179 (15,1%)
Hospitalisation	1494 (32,1%)	35 (19,6%)
Mise en jeu du pronostic vital	190 (4,1%)	4 (2,2%)
Invalidité ou incapacité	151 (3,3%)	14 (7,8%)
Décès	158 (3,4%)	6 (3,4%)

Médicalement significatif	2653 (57,1%)	120 (67%)
Répartition Patients pour les cas graves (n, %)		
Masculin	1834 (39,5%)	64 (35,8%)
Féminin	2810 (60,5%)	115 (64,2%)
Non renseigné	2 (0%)	0 (0%)
<5	2 (0%)	1 (0,6%)
5-11	1 (0%)	0 (0%)
12-15	26 (0,6%)	1 (0,6%)
16-18	43 (0,9%)	1 (0,6%)
19-24	221 (4,8%)	3 (1,7%)
25-29	210 (4,5%)	3 (1,7%)
30-49	1745 (37,6%)	83 (46,4%)
50-64	1123 (24,2%)	39 (21,8%)
65-74	628 (13,5%)	23 (12,8%)
75 – 84		
≥ 85	195 (4,2%)	7 (3,9%)
Non renseigné	31 (0,7%)	3 (1,7%)

Répartition des cas de la période



B- Présentation du suivi des points récurrents

1- Rappels

Description générale des cas graves et non graves

Au 28/04/2022, nous avons reçu un total de 3498 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 Au 28/04/2022
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV, n (%)	3498 (14%)
Cas déclarés par les patients/usagers	2362 (67,5%)
Cas déclarés par les professionnels de santé	1136 (32,5%)
Délai de Survenue (min - max)	3,5 (0 - 254)
Age	
Age moyen (écart-type)	49,7 (14,1%)
Age médian	48
Antécédents, n (%)	3200 (91,5%)
Sexe, n (%)	
Féminin	2408 (68,8%)
Masculin	1088 (31,1%)
NR	2 (0,1%)
Cas non graves, n (%)	2780 (79,5%)
Evolution, n (%)	
En cours de rétablissement ou résolu	1543 (55,5%)
Non résolu	1147 (41,3%)
Inconnue	90 (3,2%)
Cas graves, n (%)	718 (20,5%)
Critère de gravité, n (%)	
Décès	28 (3,9%)
Hospitalisation	237 (33%)
Mise en jeu du pronostic vital	28 (3,9%)
Incapacité	27 (3,8%)
Médicalement significatif	398 (55,4%)
Evolution, n (%)	
En cours de rétablissement ou résolu	409 (57%)
Non résolu	259 (36,1%)
Décès	28 (3,9%)

Inconnue	22 (3,1%)
----------	-----------

Le délai de survenue des événements après la dose de rappel par Spikevax était inférieur ou égal à 72h pour 2623/3498 cas (74.9%). Les types d'événements graves rapportés sont décrits dans le **Tableau 4**.

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

Cas graves au 28/04/2022	N=718	Shéma Hétérologue (n=90 ; 12,5%)
Reactogénicité	128	15
Acouphènes	13	1
Agueusie	1	-
Aggravation de maladie	46	2
Amaurose	1	-
Amnésie	1	-
Anémie hémolytique auto-immune	1	-
Arrêt cardiorespiratoire	1	-
Arythmie	21	2
Atteinte hépatique	2	-
AVC	34	5
Cholécystite aigue	1	1
Convulsions généralisées	3	-
Cytolyse hépatique	1	-
Décès/Mort subite	11	3
Décollement vitré	3	1
Diabète	3	-
Douleur thoracique	21	3
Dyesthésie	1	1
Echec	9	3
Embolie pulmonaire	44	4
Epanchement péricardique	1	-
Erythème noueux	1	1
FCS	1	-
Hémorragie	15	2
HTA	13	4
Infarctus du myocarde	6	1
Insuffisance cardiaque	1	1
Ischémie myocardique	1	1
Myélite transverse	1	-
Myocardite	24	3
Oedèmes généralisés	1	-
Paralysie faciale	19	2
Paralysie du VI	1	1
Paresthésie	2	1
PC/malaise	20	1
Péricardite	39	4
Pneumonie	1	-
Pseudopolyarthrite rhizomélique	4	-
Purpura	1	-
Sd de Guillain Barré	10	3
Syndrome coronaire aigu	4	-
Syndrome d'activation macrophagique	1	-
Syndrome de Parsonage Turner	4	-
TakoTsubo	1	-
Thrombocytopénie	7	2
Thromboembolie	53	10
Thyroidite	1	-
Ulcère perforé	1	-
Vascularite cutanée	1	-
Zona	16	4

Autres cas graves par système organe	N= 121	Schéma hétérologue
SOC cardiovasculaire	5	1
SOC endocrino	5	-
SOC gastrointestinal	7	-
SOC gynéco	7	-
SOC hemato	2	-
SOC hepato	1	-
SOC immuno-inf	7	1
SOC infectieux	2	-
SOC musculo-squeletique	25	1
SOC neuro	22	4
SOC œil	7	-
SOC ORL	6	-
SOC peau	17	1
SOC pneumo	6	-
SOC uro/rein	2	-
	718	90

Sur la période, 70 cas graves dont 2 avec une évolution fatale ont été notifiés. Concernant ces 2 décès, il s'agit de 1 décès sans étiologie retrouvée ni informations complémentaires, et d'un échec vaccinal d'évolution défavorable.

Concernant les 470 cas graves rapportés, on ne relève pas de cas particulier pouvant faire suspecter plus particulièrement un rôle du rappel, au regard du profil d'effets indésirables décrit avec ce vaccin depuis plus de un an avec les doses 1 et 2, de l'âge des patients et de leurs comorbidités.

Una analyse des profils d'EIM par système organe rapportés depuis 17 mois avec les doses 1, 2 et le rappel permet de conforter l'absence de profil spécifique avec la dose de rappel, que ce soit pour les EI graves ou non graves (figure 1 et 2).

Depuis le suivi spécifiquement mis en place sur les rappels par Spikevax en novembre 2021 (soit 6 mois de recul), nous n'avons pas identifié de signal de pharmacovigilance ou d'éléments préoccupants particuliers avec cette dose de rappel. Le profil des effets indésirables est comparable à celui décrit avec les doses 1 et 2. Nous proposons d'arrêter le suivi spécifique de ces cas rappel R1 et de ne plus les distinguer particulièrement dans l'analyse systématique de tous les cas reçus. Les cas R2 feront l'objet d'une attention particulière (aucun cas reçu dans cette condition pour le moment).

Figure 1 : profil des EIM graves déclarés en fonction du système organe et par dose ou rappel

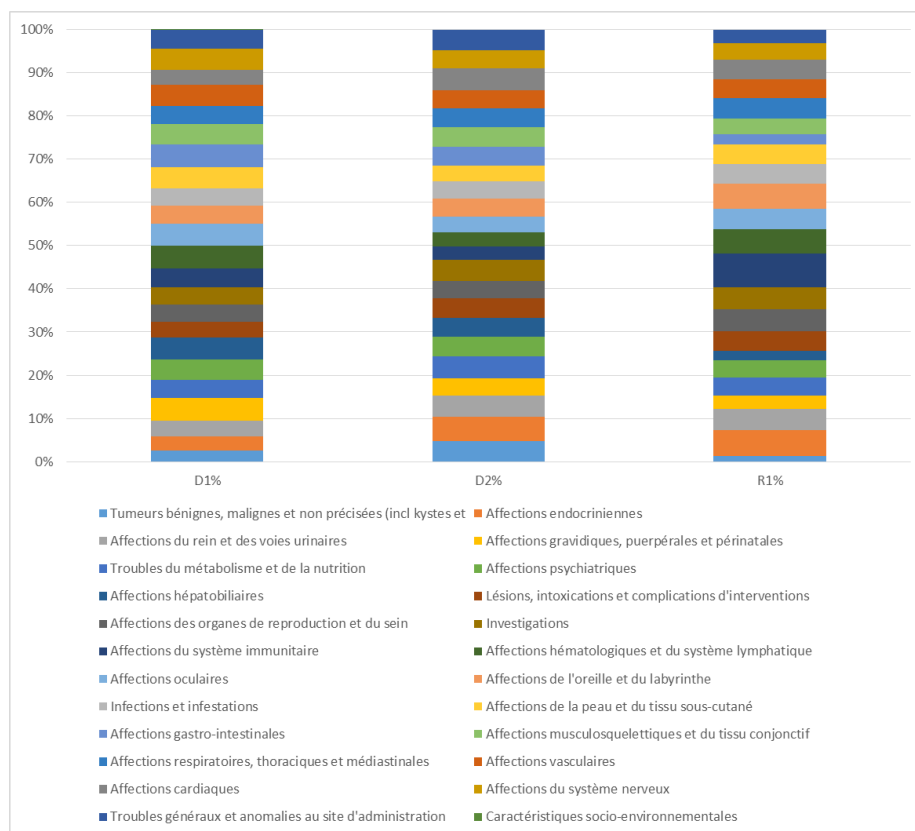
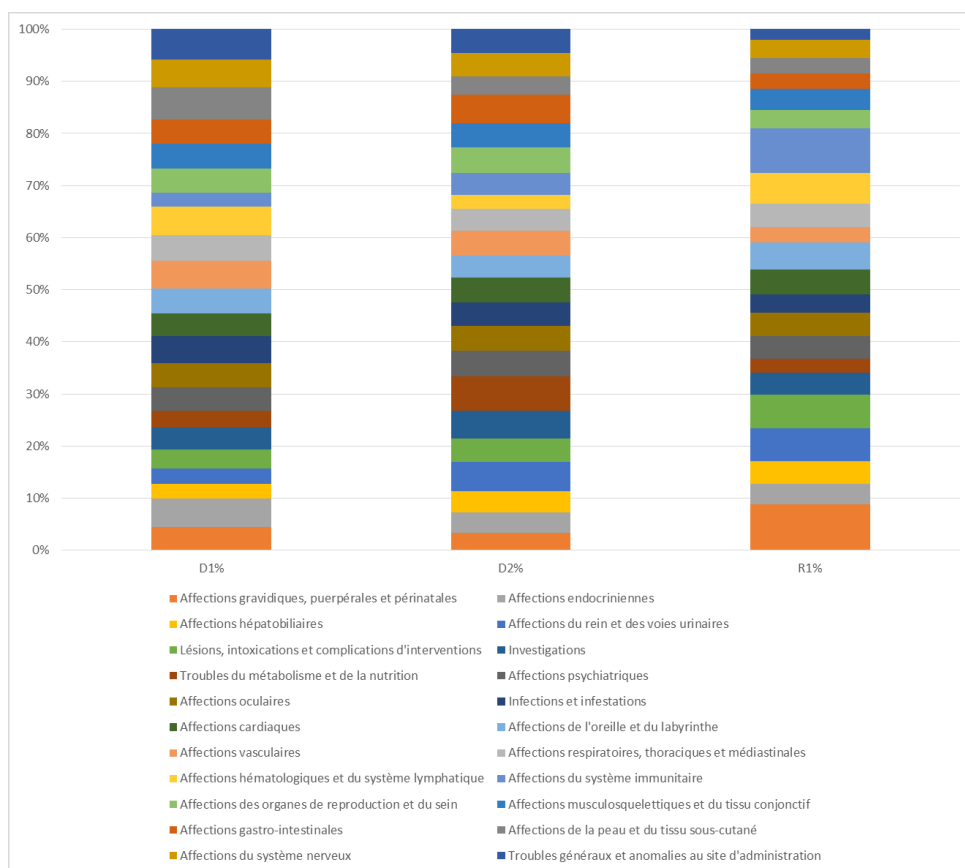


Figure 2 : profil des EIM non graves déclarés en fonction du système organe et par dose ou rappel



2- Acouphènes

Une mise à jour des données quantitatives est présentée ci-dessous et permet d'identifier 287 cas supplémentaires depuis la 1ere analyse détaillée, réalisée dans le rapport n°16 (<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/12/21/20211221-covid-19-vaccins-rapport-pv-moderna-16.pdf>) qui reprenait les 123 cas enregistrés au 04/11/2021, avec une grande majorité des troubles survenant dans les 5 jours suivants la vaccination. L'estimation du taux de notification était de 1 cas pour 89214 injections chez des patients dont la moyenne d'âge était de 48 ans.

Tableau 5 : cas acouphènes du 5/11/2021 au 28/04/2022

Cas du 05/11/2022 au 28/04/2022	
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV, n (%)	287(1,7677%)
Cas déclarés par les patients/usagers	236(82,2%)
Cas déclarés par les professionnels de santé	51(17,8%)
Délai de survenue (min-max)	12,25 (0-366)
Age moyen (écart-type)	47,7(11,5)
Age médian	48
Cas non graves, n (%)	231(80,5%)
Sexe, n (%)	
Féminin	132(57,1%)

Masculin	99(42,9%)
Rang vaccinal, n (%)	
D1	60(26%)
D2	57(24,7%)
R1	107(46,3%)
Rechallenge	4(1,7%)
Non renseigné	3(1,3%)
<i>Schéma hétérologue</i>	27(11,7%)
Évolution, n (%)	
En cours de rétablissement ou résolu	58(25,1%)
Inconnu	3(1,3%)
Non rétabli/non résolu	170(73,6%)
Cas graves, n (%)	56(19,5%)
Critère de gravité, n (%)	
Hospitalisation	2(3,6%)
Incapacité	6(10,7%)
Médicalement significatif	48(85,7%)
Rang vaccinal, n (%)	
D1	11(19,6%)
D2	16(28,6%)
R1	25(44,6%)
Rechallenge	4(7,1%)
Non renseigné	0(0%)
<i>Schéma hétérologue</i>	11(19,6%)
Sexe, n (%)	
Féminin	31(55,4%)
Masculin	25(44,6%)
Evolution, n (%)	
En cours de rétablissement ou résolu	9(16,1%)
Inconnu	2(3,6%)
Non rétabli/non résolu	45(80,4%)

Pour ce nouveau point (tableau 5), le taux de notification depuis le début de la vaccination est ramené à 1 cas pour 56 800 injections. La moyenne d'âge des personnes concernées est de 47.7 ans, comme pour la première analyse. 19.5% des cas présentent un critère de gravité. Les cas surviennent presque autant en D1 que en D2, mais 45% surviennent en R1. Presque 10% des cas présentent un rechallenge positif à chaque injection. 13 % de nos cas surviennent sur un schéma hétérologue. Le délai moyen de survenue est de 12 jours (0-366).

Les dernières données issues d'une revue de la littérature rapportent quelques cas publiés de survenue d'acouphènes post vaccination : Ahmed et al propose une revue des données dans annals of medicine and surgery en janvier 2022(1) ; Parino et al décrit 3 cas de survenue d'acouphènes entre 7 heures et 6 jours post COMIRNATY (2) et Tseng et al. décrit la survenue d'acouphènes 5 h après une vaccination

par VAXZVRIA (3). Les auteurs reprécisent les incidences des acouphènes (estimées à 20.7% chez les adultes âgés de 20 à 98 ans). Les cas publiés ne sont pas nombreux et les auteurs insistent sur un rapport bénéfice risque conservé pour les vaccins contre la covid-19. Ils estiment les troubles ORL post vaccin comme rare et recommandent une prise en charge adaptée (2,3) .

Wichova et al. propose une étude originale basée sur l'observation du nombre de cas de troubles ORL en 2021, comparée aux années précédentes dans une clinique spécialisée. Ainsi, ils observent 30 cas post vaccination dont 18 post SPIKEVAX et 12 post COMIRNTY. Leur moyenne d'âge est de 60.9 ans avec un délai moyen de survenue de 10.18 jours +/-9. 83.3% des patients présentent une perte d'audition et 50% des acouphènes. 3 de leurs patients ont présenté un rechallenge positif à chaque injection (4). Ils rappellent que selon la publication de Almufarrij et al. en 2021, le pourcentage d'acouphènes post covid est évalué à 14.8%. (5). Il est à noter toutefois qu'une autre étude menée en pleine pandémie retrouve une incidence plus faible d'acouphènes post infection COVID, à 4.5% (6).

Woodcock et al. Propose une nouvelle analyse à la suite de celle de Formeister parue en juillet 2021 qui ne montrait pas de lien entre la perte d'audition et la vaccination à partir des données du VAERS aux Etats -Unis. Dans cette nouvelle étude, disponible sur MedRxiv, les auteurs selon une méthodologie originale montre une augmentation statistiquement significative de l'incidence de vertiges, d'acouphènes et de perte d'audition pour tous les vaccins avec un excès d'incidence statistiquement significatif de ces mêmes troubles pour le vaccin VAXZEVIRA par rapport aux vaccins à ARNm (7,8).

Une dernière étude de Pisani et al. parue en avril 2022 propose une revue des cas publiés d'acouphènes et cités ci-dessus pour insister sur le manque de recueil systématique de ces troubles ORL en post vaccination (9).

The British tinnitus association (<https://www.tinnitus.org.uk/coronavirus-vaccines-and-tinnitus>) a développé une page dédiée aux acouphènes post infection et post vaccination covid-19. Les données britanniques retrouvent un cas pour 7180 personnes vaccinées ce qui qualifie les acouphènes comme un évènement rare. Ils citent deux études, l'une évaluant la survenue des acouphènes post infection covid -19 à 6.6% et une seconde qui rapporte une aggravation des acouphènes chez 40% des personnes infectées par la covid-19 avec antécédents d'acouphènes. Ils incitent les personnes souffrant d'acouphènes à le signaler et à une consultation ad hoc, sans remettre en doute le bénéfice net de la vaccination(10,11) .

L'expertise des cas d'acouphènes sera discutée avec un expert pour envisager la nécessité d' une analyse détaillée au cours du deuxième semestre 2022.

Références

1. Ahmed SH, Waseem S, Shaikh TG, Qadir NA, Siddiqui SA, Ullah I, et al. SARS-CoV-2 vaccine-associated-tinnitus: A review. *Ann Med Surg.* 1 mars 2022;75:103293.
2. Tseng PT, Chen TY, Sun YS, Chen YW, Chen JJ. The reversible tinnitus and cochleopathy followed first-dose AstraZeneca COVID-19 vaccination. *QJM Int J Med.* 1 sept 2021;114(9):663-4.
3. Parrino D, Frosolini A, Gallo C, De Sisti RD, Spinato G, de Filippis C. Tinnitus following COVID-19 vaccination: report of three cases. *Int J Audiol.* 13 juin 2021;0(0):1-4.
4. Wichova H, Miller ME, Derebery MJ. Otologic Manifestations After COVID-19 Vaccination: The House Ear Clinic Experience. *Otol Neurotol.* oct 2021;42(9):e1213-8.

5. Almufarrij I, Munro KJ. One year on: an updated systematic review of SARS-CoV-2, COVID-19 and audio-vestibular symptoms. *Int J Audiol.* 1 déc 2021;60(12):935-45.
6. Jafari Z, Kolb BE, Mohajerani MH. Hearing Loss, Tinnitus, and Dizziness in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Neurol Sci.* mars 2022;49(2):184-95.
7. Formeister EJ, Chien W, Agrawal Y, Carey JP, Stewart CM, Sun DQ. Preliminary Analysis of Association Between COVID-19 Vaccination and Sudden Hearing Loss Using US Centers for Disease Control and Prevention Vaccine Adverse Events Reporting System Data. *JAMA Otolaryngol Neck Surg.* 1 juill 2021;147(7):674-6.
8. Woodcock RA, Bartels LJ. Preliminary Evidence of a Link between COVID-19 Vaccines and Otologic Symptoms. *medRxiv*; 2022. p. 2022.02.23.22271144.
9. Pisani D, Gioacchini FM, Viola P, Scarpa A, Astorina A, Re M, et al. Audiovestibular Disorders after COVID-19 Vaccine: Is There an Association? *Audiol Res.* juin 2022;12(3):212-23.
10. Munro KJ, Uus K, Almufarrij I, Chaudhuri N, Yioe V. Persistent self-reported changes in hearing and tinnitus in post-hospitalisation COVID-19 cases. *Int J Audiol.* déc 2020;59(12):889-90.
11. Beukes EW, Baguley DM, Jacquemin L, Lourenco MPCG, Allen PM, Onozuka J, et al. Changes in Tinnitus Experiences During the COVID-19 Pandemic. *Front Public Health [Internet].* 2020 [cité 9 mai 2022];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2020.592878>

3- Troubles menstruels

Une mise à jour quantitative des données est présentée ci-dessous, elle permet d'identifier 1002 cas supplémentaires depuis la dernière analyse détaillée, réalisée dans le rapport n°16 (<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/12/21/20211221-covid-19-vaccins-rapport-pv-moderna-16.pdf>) qui reprenait les 324 cas enregistrés entre septembre et le 04/11/2021, avec une grande majorité des troubles survenant dans les 7 jours suivants la vaccination (délai médian 3 jours), chez des patients dont la moyenne d'âge était de 35.2 ans.

Tableau 6 : cas troubles menstruels entre 05/11/2021 et 28/04/2022 avec Spikevax

	Cas du 05/11/2021 au 28/04/2022
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV, n (%)	1002 (4.02%)
Cas déclarés par les patients/usagers	708(70,7%)
Cas déclarés par les professionnels de santé	294(29,3%)
Délai de survenue (min-max)	11 (0-258)
Age moyen (écart-type)	36,9(9)
Age médian	37
Cas non graves, n (%)	935(93,3%)
Rang vaccinal, n (%)	

D1	263(28,1%)
D2	353(37,8%)
R1	255(27,3%)
Rechallenge	32(3,4%)
Non renseigné	32(3,4%)
<i>Schéma hétérologue</i>	68(7,3%)
Évolution, n (%)	
En cours de rétablissement ou résolu	407(43,5%)
Inconnue	40(4,3%)
Non rétabli/non résolu	488(52,2%)
Cas graves, n (%)	67(6,7%)
Critère de gravité, n (%)	
Hospitalisation	6(9%)
Mise en jeu du pronostic vital	1(1,5%)
Incapacité	1(1,5%)
Médicalement significatif	59(88,1%)
Rang vaccinal, n (%)	
D1	20(29,9%)
D2	23(34,3%)
R1	18(26,9%)
Rechallenge	6(9%)
Non renseigné	0(0%)
<i>Schéma hétérologue</i>	8(11,9%)
Evolution, n (%)	
En cours de rétablissement ou résolu	31(46,3%)
Non rétabli/non résolu	36(53,7%)

Pour ce nouveau point (tableau 6), le taux de notification depuis le début de la vaccination est estimé à 1 cas pour 20002 injections, chez des patients dont la moyenne d'âge est de 37 ans. Le délai moyen de survenue est de 11 jours (0-258), médiane à 3 jours. 6.7% des cas présentent un critère de gravité (le double par rapport à la dernière analyse). Les cas surviennent presque autant en D1 que en R1, mais sont plus nombreux en D2. Presque 10% des cas présentent un rechallenge positif.

La classification des cas en fonction des symptômes (selon le codage) se décline comme suit (une personne pouvant présenter plusieurs symptômes) (tableau 7).

Tableau 7 : détails des codages des cas de troubles menstruels (1232 effets codés pour 1002 cas patients)

Étiquettes de lignes	Non grave	Grave	Total général
Trouble du cycle menstruel	123	1	124
Menstruation retardée	80		80
Règles irrégulières	43	1	44

Aménorrhée	164	3	167
Aménorrhée	140	3	143
Oligoménorrhée	19		19
Hypoménorrhée	5		5
Hémorragies	384	32	416
Hémorragie intermenstruelle	161	17	178
Saignement menstruel abondant	131	9	140
Ménométrorragie	35	6	41
Polyménorrhée	49		49
Hémorragie vaginale	5		5
Hémorragie postménopausique	1		1
Saignement utérin anormal	1		1
Hémorragie utérine	1		1
Douleurs	139	8	147
Douleur pelvienne	14	2	16
Dysménorrhée	90	4	94
Douleur dans l'annexe utérine	7	1	8
Douleur prémenstruelle	3		3
Douleur utérine	5		5
Spasme utérin	1		1
Douleur mammaire	19	1	20
Autre	359	15	374
Trouble menstruel SAI	340	11	351
Arrêt de la lactation	2		2
Galactorrhée	2	1	3
Douleur du mamelon		1	1
Kyste de l'ovaire	3		3
Masse du sein	3		3
Kyste du sein	1		1
Maladie fibrokystique du sein	1		1
Accroissement mammaire	1		1
Syndrome prémenstruel	5		5
Gêne mammaire	1		1
Endométriose/Adénomyose	4	2	6
Endométriose	3	1	4
Adénomyose	1	1	2
Total général	1173	59	1232

Les évènements rapportés sont toujours variés et concernent l'intensité ou la durée des saignements ainsi que les troubles du cycle menstruel. Certains de ces tableaux ont motivé la réalisation d'investigations complémentaires (examen clinique, biologie, échographie). Peu sont graves (6.7% des cas, surtout médicalement significatifs) même si ce chiffre a doublé par rapport à l'analyse précédente. Les caractéristiques quantitatives de ces cas ne sont pas différentes de celles retrouvées dans le rapport 16 mais on voit que la notification de ces observations reste bien active et que le sujet est une préoccupation persistante.

Dans la littérature, le sujet est aussi bien présent puisqu' on retrouve énormément de publications depuis décembre. Dans les plus intéressantes, on relève :

- Edelman et al, 2022 (cohorte US)
(https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/9900/Association_Between_Menstrual_Cycle_Length_and.357.aspx?fbclid=IwAR2n7pc46ceKBk8sjRAuXCH9AMY5818HtdyLnt4EJ8-g3WdGQxj30UnuYTc)
Methodo : un groupe vacciné (environ 2400) versus un groupe non vacciné (environ 1500), étude prospective, avec pour chaque groupe, 3 cycles réguliers avant l'inclusion, données récupérées par une application de suivi des règles et suivi pendant 6 mois post première vaccination (50% Pfizer, 35 % Moderna, autres vaccins adenovirus) ou témoin. Résultats: augmentation de la durée des cycles de moins d'un jour chez les vaccinées mais pas d'augmentation de la durée des règles. Modification observé à la D2 également. De façon intéressante, les personnes les plus impactées (augmentation du cycle de deux jours) sont celles qui ont reçu sur le même cycle les deux injections. Ces modifications sont transitoires (2 cycles) pour la grande majorité. Il n'y a pas de différences entre les vaccins.
- Deux editos dans le BMJ de V. Male.
 - 2021 : <https://www.bmj.com/content/374/bmj.n2211.short>
L'auteur revient sur ces observations de troubles menstruels et propose des mécanismes de survenue : influence immunologique sur les hormones impliquées dans le cycle menstruel ou effets en lien avec les cellules de l'immunité au niveau utérin, impliquées dans le mise en place et l'évacuation de la paroi utérine.
 - 2022 : <https://www.bmj.com/content/376/bmj.o142.full>
L'auteur souligne que beaucoup de travail reste à faire sur la question, malgré les études nombreuses et les fonds alloués (les US ont accordé une bourse de 1.67 millions de dollars pour explorer ce sujet). Le mécanisme reste encore inconnu et il faut également mieux définir les populations les plus à risque (si il y en a) et le rôle de la maladie COVID, qui s'accompagne également de troubles menstruels.
- Etude US medRxiv, 2022 ; sur l'ampleur du phénomène
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.30.22270125v1.full.pdf+html>
À partir de google trends et Tiktok, les auteurs ont regardé le volume des recherches sur le sujet des troubles menstruels en langue anglaise (Australie, canada, USA et UK) entre janvier 2020 et novembre 2021. L'étude retrouve un pic de recherche sur google trends au moment du lancement des campagnes de vaccination anti COVID dans ces pays (par des gens concernés mais aussi sûrement par des gens qui se renseignent avant la vaccination). Sur TikTok, les auteurs relèvent deux pics, l'un au moment du début de la pandémie mondiale en mars 2020 et l'autre au moment du lancement des campagnes vaccinales, début janvier 2021. D'après les auteurs, ces caractéristiques de recherche écartent l'hypothèse de troubles menstruels en lien avec le stress induit par la pandémie.
- Plusieurs études : Norvège https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3998180;
UK <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.23.21266709v3>; Espagne <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9013667/pdf/ijwh-14-529.pdf>; sur des séries de plusieurs milliers de femmes, dont les données sont collectées à partir de questionnaires, qui constatent :
 - pour l'étude norvégienne (5688 femmes âgés de 18-30 ans, enregistrées dans une cohorte norvégienne. Etude sur les 6 semaines post vaccin en comparant avant et après la vaccination D1 et D2). Prévalence des troubles menstruels avant la vaccination de 37.8%) que le risque relatif de règles plus hémorragiques après la D1 était augmenté à 1.90 (95% CI: 1.69-2.13), et à 1.84 (1.66-2.03) pour la D2.

- pour l'étude anglaise (4,989 participants pre-menopausées et vaccinées, âgées de 28 à 43 ans, via facebook, étude en mars 2021 avant que les medias ne s'emparent du sujet en UK). 20% rapportent des changements dans leurs cycles menstruels jusqu'à 4 mois après la première dose. Parmi ces femmes, celles qui avaient eu une infection COVID (symptomatique ou non) étaient plus concernées. De plus, les femmes sous contraceptifs rapportaient moitié moins de changement de leurs cycles menstruels après vaccination. A part le tabac, aucun facteur (âge, poids, milieu socioéconomique ou type de vaccin, n'était associé à un surrisque.
- l'étude espagnole confirme l'impact de l'antécédent COVID et de la contraception, mais retrouve un impact de l'âge, du niveau socioéconomique et du niveau d'accès à la santé.
- Enfin, une étude de PV (étude suédoise) https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2022/05000/Association_Between_Menstrual_Cycle_Length_and.34.aspx montre des chiffres comparables à ceux français (fin du mois de mars 2022, l'ANSM relève 152 302 cas d'effets indésirables dans la BNPV, dont 4432 concernant les troubles menstruels). Ainsi, entre décembre 2020 et janvier 2022, l'agence de PV suédoise a reçu environ 97,000 effets indésirables sur les vaccins COVID-19, dont 7,000 environ concernent des troubles menstruels, en particulier des meno – metrorragies. Par ailleurs, à partir d'une étude attendus/ observés dans un registre des consultations médicales, avec un codage spécifique de celles en lien avec des troubles menstruels, les auteurs montrent, chez les femmes vaccinées par vaccins à ARNm dans les 100 jours qui suivent la vaccination (1.6 millions de femmes), comparées aux résultats de l'année 2019 (femmes consultant en l'absence de vaccination), un ratio d'incidence standardisé légèrement mais significativement augmenté pour les règles irrégulières, très abondantes et plus fréquentes de 1.04 (1.01–1.07) et pour les saignements utérins et vaginaux anormaux de 1.23 (1.17–1.28).

Toutes ces données confirment le signal potentiel et l'actualité de ce sujet qui continuera à être suivi.

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

1- Uvéites

Suite à la réception d'un cas marquant de syndrome de Posner Schlosman (F 25-30 ans, myope, qui présente à J27 de D1, une hypertension oculaire à 37-38 mmHg avec uvéite bilatérale. Consultation pour douleurs rétro-orbitaires avec instauration d'un traitement anti-inflammatoire et plusieurs semaine après, visite de contrôle avec instauration d'un traitement hypotonisant), un point sur les uvéites a été réalisé.

Définition : inflammation à l'intérieur de l'œil qui affecte une ou plusieurs des trois parties de l'uvée: l'iris, le corps ciliaire et la choroïde. Elle peut survenir à tout âge, étant plus fréquente chez les patients jeunes ou d'âge moyen.

Extraction BNPV au 28/04/2022 (PT uvéite, iridocyclite) : 12 cas.

Taux de notification : 12 pour 24951 cas d'effets /évènements reçus au 28/04/2022, soit 0.05% des cas ; 0.06 cas pour 100000 injections.

Tableau 5 : Présentation synthétique des cas d'uvéite

Cas au 28/04/2022	
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV, n (%)	12(0,05%)
Cas déclarés par les patients/usagers	5(41,7%)
Cas déclarés par les professionnels de santé	7(58,3%)
Délai de survenue (min-max)	4,6 (0-17)
Age moyen (écart-type)	49,5(20,1)
Age médian	57
Cas non graves, n (%)	1(8,3%)
Sexe, n (%)	
Féminin	1(100%)
Masculin	0(0%)
Évolution, n (%)	
En cours de rétablissement ou résolu	0(0%)
Inconnu	0(0%)
Non rétabli/non résolu	1(100%)
Cas graves, n (%)	11(91,7%)
Critère de gravité, n (%)	
Hospitalisation	0(0%)
Mise en jeu du pronostic vital	1(9,1%)
Médicalement significatif	10(90,9%)
Sexe, n (%)	
Féminin	7(63,6%)
Masculin	4(36,4%)
Evolution, n (%)	
En cours de rétablissement ou résolu	9(81,8%)
Non rétabli/non résolu	2(18,2%)
Doses	
D1	5
D2	5
R1	2

On ne relève pas de caractéristiques particulières à ces observations (répartition H/F, âge moyen...), si ce n'est le délai de survenue (4,6 j en moyenne) qui peut être suggestif d'un rôle éventuel du médicament. La moitié est une uvéite antérieure, la plus commune. Cinq cas sur 12 surviennent dans des contextes favorisant (2 infectieux ou inflammatoire, 3 maladies auto-immunes), 3 autres cas sont particuliers : un cas est une récurrence d'un épisode avant vaccination, un cas se produit à la D1 puis la D2 (rechallenge positif), le dernier survient dans un contexte d'anticorps ANCA positif. Les données

ne sont pas très précises pour tous les cas mais quand cela est indiqué, l'uvéite peut être unilatérale ou bilatérale.

Les vaccins en général ont été associés avec la survenue d'uvéite (1,2). Quelques cas d'uvéites antérieures sont décrits avec les vaccins contre la COVID, dont deux avec le vaccin Spikevax et 5 avec le vaccin Comirnaty (dont 3 avec des antécédents d'uvéites) (3-5). On retrouve aussi un cas de récurrence d'uvéite antérieure après un vaccin Covidshield (6) ainsi qu'un cas avec rechallenge positif après un vaccin Comirnaty (7). Les cas concernent un peu plus de femmes que d'hommes, d'âge moyen à 49.8 ans, et un délai médian de survenue à 7 jours (6). Les mécanismes ne sont pas identifiés avec certitude mais un rôle des phénomènes inflammatoires générés par la stimulation vaccinale (souche ou adjuvants) est évoqué.

Les caractéristiques de nos cas et de ceux retrouvés dans la littérature sont comparables. Cependant, avec un pic de fréquence chez les personnes en âge de travailler, et une prévalence de 38 à 204 cas pour 100 000 habitants, il n'apparaît pas, avec l'analyse de ces observations dans le cadre de la vaccination par Spikevax, qu'il y ait de signal particulier. Ces cas continueront de faire l'objet d'une attention particulière.

(1) Cunningham Jr, E. T., Moorthy, R. S., Fraunfelder, F. W., & Zierhut, M. (2019). Vaccine-associated uveitis. *Ocular immunology and inflammation*, 27(4), 517-520.

(2) Cunningham Jr, E. T., & Moorthy, R. S. (2020). Vaccine-associated posterior uveitis. *Retina*, 40(4), 595-598.

(3) Nanji, A. A., & Fraunfelder, F. T. (2022). Anterior uveitis following COVID vaccination: A summary of cases from Global Reporting Systems. *Ocular Immunology and Inflammation*, 1-3.

(4) Renisi, G., Lombardi, A., Stanzione, M., Invernizzi, A., Bandera, A., & Gori, A. (2021). Anterior uveitis onset after bnt162b2 vaccination: is this just a coincidence?. *International Journal of Infectious Diseases*, 110, 95-97.

(5) Bolletta, E., Iannetta, D., Mastrofilippo, V., De Simone, L., Gozzi, F., Croci, S., ... & Cimino, L. (2021). Uveitis and Other Ocular Complications Following COVID-19 Vaccination. *Journal of Clinical Medicine*, 10(24), 5960.

(6) Jain, A., & Kalamkar, C. (2021). COVID-19 vaccine-associated reactivation of uveitis. *Indian Journal of Ophthalmology*, 69(10), 2899.

(7) Alhamazani, M. A., Alruwaili, W. S., Alshammri, B., Alrashidi, S., & Almasaud, J. (2022). A Case of Recurrent Acute Anterior Uveitis After the Administration of COVID-19 Vaccine. *Cureus*, 14(3).

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 28/04/2022 depuis le début de la vaccination

Cas graves par type	Cumulé au 28/04/2022	Période 01/04/2022 au 28/04/2022
Accident d'exposition au sang	1	0
Accident hémorragique cérébral	5	0
Accident ischémique cérébral	152	3
Accident ischémique transitoire	20	0
Accouchement prématuré	3	0
Acouphènes	40	6
Amaurose / cécité transitoire	4	0
Aménorrhée	2	1
Anémie	3	0
Anémie hémolytique	2	0
Angioedème	5	0
Angor	7	0
Anosmie	3	0
Anurie	1	0
Anxiété généralisée, attaque de panique	4	2
Aphasie	2	0
Aponévrosite	1	0
Appendicite	1	0
Arrêt cardiorespiratoire	5	0
Artériopathie	1	0
Arthralgies	42	6
Arythmie	71	2
Asthme/ hyperréactivité bronchique	12	0
Ataxie	2	0
Atteintes hépatiques	33	0
Blocage de conduction cardiaque	6	1
Bronchospasme	1	0
Bursite	2	2
Cancer	4	0
Cardiomyopathie	3	0
Carotidynie	1	0
Cataracte	2	1
Céphalées persistantes	8	0
Choc anaphylactique	12	0
Choc cardiogénique	1	0
Cholelscystite	5	0
Chondrome	1	0
Choriorétinite	1	0

Chute	5	0
Colique néphrétique	5	0
Colite	8	0
Colite ischémique	6	0
Contraction grossesse	2	0
Crise tonico-clonique généralisée / convulsions	28	2
Crise vaso-occlusive	1	0
Cystite	1	0
Décollement rétine / vitré	13	0
Décompensation cardiaque	3	0
Déficit moteur	2	0
Déséquilibre INR	2	0
Détresse respiratoire	3	0
Diabète de type 1/type2	6	0
Diarrhées	7	0
Diplopie	2	0
Dissection artérielle	3	0
Diverticulite	1	0
Dorsalgie	4	0
Douleur abdominale	8	0
Douleur neuropathique	2	1
Douleur thoracique	96	7
Douleurs aux membres /myalgie	7	1
Dysérection	1	0
Dysfonction thyroïdienne	6	0
Dysfonction ventriculaire	2	0
Dysgueusie	2	0
Dyskinésie	1	0
Dysménorrhée	0	0
Dyspepsie	1	0
Dyspnée	19	1
Echec de vaccination	101	5
Embolie pulmonaire	210	2
Encéphalomyélite aiguë disséminée	5	0
Encéphalopathie	5	1
Endométriose	1	0
Engelure	4	0
Eosinophilie	1	0
Epanchement articulaire	1	0
Epanchement pleural	2	0
Epilepsie	10	0
Erreur médicamenteuse	2	0
Eruption cutanée atypique/ toxidermie	48	2
Erythème noueux	8	0
Erythème polymorphe	8	0
Etat confusionnel	5	1

Extrasystoles ventriculaires	9	0
Fatigue extrême	1	1
Fausse couche / avortement spontané	23	1
Fibrillation auriculaire	16	3
Fibrose pulmonaire	1	0
Glomérulonéphrite	3	0
Granulomatose de Wegener	1	0
Grossesse extra utérine	2	0
Hématome rétroplacentaire	1	0
Hémi-parésie	8	0
Hémiplégie	4	0
Hémophilie acquise	5	0
Hémopneumothorax	1	0
Hémorragie cérébrale	5	0
Hémorragies	82	0
Hépatite auto-immune	4	0
Hyperaldostéronisme primaire	1	0
Hypertension artérielle	124	4
Hypertension intracrânienne	1	0
Hypoglycémie	1	0
Hypotension	3	0
Ictus amnésique	18	0
Ileite	1	0
Impotence fonctionnelle persistante	25	0
Infarctus du myocarde/ SCA	69	2
infarctus rénal	2	0
Infection bactérienne	10	0
Insomnie	1	0
Insuffisance cardiaque	9	0
Insuffisance rénale	3	0
Insuffisance respiratoire	2	0
Insuffisance surrénalienne	1	0
Iridocyclite	2	0
Ischémie de membres	1	0
Ischémie intestinale	4	0
Jéjunite	2	0
Kératite	1	0
Kératoacanthome	1	0
Kyste	6	0
Kyste thyroïdien	2	0
Labyrinthite	1	1
Laryngospasme	1	0
Léthargie	1	0
Leucémie aigue lymphoblastique	2	0
Leucémie myéloïde chronique	1	0
Livedo réticulaire	1	0

Lupus Like/LED	2	0
Lymphadénopathie	1	0
Lymphome (T ou B)	3	1
Maladie à COVID 19	5	0
Maladie de Basedow	2	0
maladie de Bowen	1	0
Maladie de Horton	6	0
Maladie de Mondor	2	1
Maladie démyélinisante SAI	1	0
Malaise brutal	13	0
Maldie de Kreutzfled Jacob	1	0
Malformation foetale	2	1
Menace d'accouchement prématuré	1	0
Ménaupose précoce	2	1
Méningite aseptique	4	0
Méningite lymphocytaire	3	0
Méningite virale	6	0
Méningoencéphalite	4	0
Microangiopathie thrombotique	2	0
Migraine	6	0
Mononucléose infectieuse	1	0
Mort in utero	8	0
Mort subite/ décès inexpliqué	82	1
Myalgie	20	0
Myasthénie	3	0
Myélite	5	1
Myélite cervicale	1	0
Myélome	1	1
Myocardite	209	6
Myosite	1	0
Myosite autoimmune	2	0
Néphropathie intertitielle	1	0
Neuropathie / polyneuropathie	8	0
Neuropathie optique ischémique	2	0
Neutropénie / agranulocytose	3	0
Névralgie	21	1
Névrite optique	6	0
Oedeme cystoide maculaire	1	0
Oedeme pulmonaire	3	0
Œdèmes	9	0
Pancréatite	18	0
Paralyse d'un membre	5	2
Paralyse faciale	115	3
Paralyse nerf oculomoteur	8	0
Paralyse nerf thoracique	1	0
Paresthésie	57	2

Parotidite	1	0
Parosmie	1	1
Pelade	1	0
Péricardite	213	10
Perte d'acuité visuelle	2	0
Perte de conscience	89	1
perte de poids	3	1
Pleurésie	2	0
Pneumopathie	24	0
Pneumothorax	5	0
Polyarthrite / pseudopolyarthrite	28	3
Polyarthrite rhumatoïde de novo	7	2
Polyradiculonévrite aiguë	2	0
Polyradiculonévrite bulbaire	1	0
Psoriasis / rhumatisme psoriasique	3	0
Purpura rhumatismal	2	0
Purpura thrombopénique immunologique de novo	18	0
Purpura vasculaire / lésions purpuriques	7	0
Pyélonéphrite	1	1
Radiculopathie	1	0
RCIU	1	0
Réaction anaphylactique	11	0
Réactogénicité	1117	20
Récidive de la maladie	249	16
Rhabdomyolyse	5	0
Rhinite allergique	1	0
Rupture spontanée de la rate	1	0
Salpingite	1	0
Sarcoidose	1	0
Sciatique	4	0
sclérose en plaque	2	0
sclérose latérale amyotrophique	3	1
Sigmoïdite/ ileite	6	0
Spondylarthrite ankylosante	1	0
Stomatodynie	1	0
Surdité / hypoacousie	28	9
Syndrome d'activation macrophagique	2	0
Syndrome de CB Horner	1	0
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	2	0
Syndrome de EVANS	1	0
Syndrome de Guillain Barré	31	0
Syndrome de Parsonage turner	15	3
Syndrome de Posner Schlossman	1	1
Syndrome de Tako Tsubo	4	1
Syndrome de Tietze	1	0
Syndrome dépressif	1	0

Syndrome inflammatoire multisytémique de l'enfant	2	0
Syndrome inflammatoire systémique	2	0
Syndrome pied/main/bouche	1	0
Tachycardie fœtale	1	0
Tendinite	10	0
Ténosynovite	2	1
Thrombocytémie	1	1
Thrombopénie	6	0
Thrombophlébite superficielle	39	2
Thrombose artérielle	8	1
Thrombose de l'artère centrale de la rétine	9	0
Thrombose de l'artère mésentérique	4	0
Thrombose veineuse cérébrale	14	1
Thrombose veineuse mésentérique	10	0
Thrombose veineuse profonde	149	4
Thrombose veineuse rétinienne	23	0
Thyroïdite de novo	6	1
Torsion de l'ovaire	1	0
Toux	1	0
Toxoplasmose	1	1
troubles de la marche	3	0
Troubles de la personnalité	1	0
Troubles de mémoire	4	1
Troubles du calcium	2	0
Troubles extra pyramidaux	1	0
Troubles menstruels	12	2
Troubles thyroïdiens	10	3
Troubles visuels	19	3
Ulcères / perforations gastriques	1	0
Urticaire	9	4
Uveite	8	0
Varicocèle	1	0
Vascularite à IgA	2	0
Vascularite leucocytoclasique	4	0
vascularite nécrosante systémique	1	0
Vasospasme cérébral	1	0
Vertige / nevrite vestibulaire	41	1
Vomissements	2	0
Zona/ herpès	84	3
Total général	4646	179