

Enquête de pharmacovigilance des vaccins COVID-19 / Schémas hétérologues

Focus n°4 :

21/01/2022 au 13/05/2022

CRPV d'Amiens - CRPV de Rouen



Centre régional de
pharmacovigilance
Amiens
Hauts-de-France



CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE
ET D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT
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).....	5
III.2 Nombre de cas notifiés	6
III.3 Type d'effets indésirables notifiés	8
III.4 Analyses et expertises.....	10
III.4.1 Cas de décès.....	10
III.4.2 Cas d'échecs vaccinaux	12
III.4.3 Analyse des cas d'intérêt et nouveaux signaux	13
III.4.4 « Impact du changement de spécialité »	17
IV. Conclusion.....	20
V. Annexe	21

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 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.

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 :

- 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'EI avec schéma hétérologue seront déduits de ces extractions. Si en revanche, des cas d'EI 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.

Les cas pouvant faire l'objet de mises à jour, les données figurant dans un focus sont susceptibles d'être modifiées dans les focus ultérieurs compte tenu des nouvelles informations. L'analyse des cas d'exposition *in utero* est réalisée dans le cadre du suivi spécifique dédié à la grossesse et l'allaitement.

III. Résultats

Pour ce quatrième focus, à partir des extractions adressées par l'ANSM et réalisées par les experts, 1549 répondant à la définition d'un schéma hétérologue avec un effet indésirable (**Figure 1**) ont été retenues, soit sur l'ensemble du suivi, 2390 cas dont 1 cas de schéma hétérologue impliquant Nuvaxovid®.

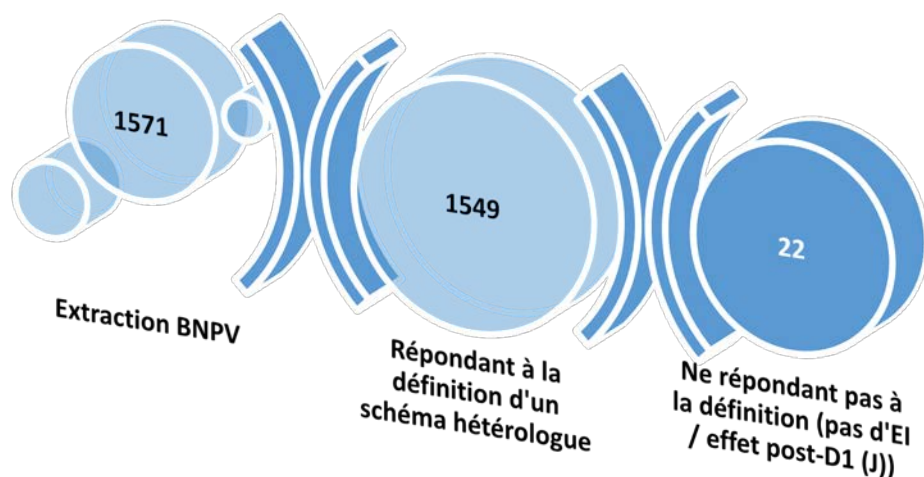


Figure 1 : Flow chart des cas retenus pour l'analyse

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

Ce 4^{ème} Focus comprend l'analyse des données de pharmacovigilance pour la période allant du 21/01/2022 au 13/05/2022.

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 4^{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 18/10/2021 au 13/05/2022.

III.2.1 Caractéristiques générales des cas

A la date du 13/05/2022 et depuis le début de la campagne vaccinale, 2390 cas d'effets/événements indésirables (816 graves) potentiellement liés à un schéma hétérologue et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 4306 effets/événements (1290 graves). Il s'agit de 1566 femmes et 822 hommes (2 NR), âgés en moyenne de 53,0 ± 16,0 ans (médiane 53 ans et extrêmes [14-100 ans] (non renseigné dans 15 cas). **Le tableau 1** reprend les caractéristiques générales des cas.

Sur la période couverte par le rapport n°4 : 1549 cas d'effets/événements indésirables (498 graves) potentiellement liés à un schéma hétérologue et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 2799 effets/événements (791 graves). Il s'agit de 1016 femmes et 532 hommes (1 NR), âgés en moyenne de 53,00 ± 15,00 ans (médiane 53 ans et extrêmes [17-95 ans] (non renseigné dans 8 cas).

Parmi ces 498 cas graves, on retrouve 16 décès (total 37), 26 mises en jeu du pronostic vital (total 50), 175 hospitalisations (total 284), 14 incapacités (total 20) et 267 cas médicalement significatifs (total 425).

Tableau 1 : Caractéristiques générales des cas

	Nombre de cas cumulés		Nombre de cas Période*	
N=Nombre de cas enregistrés dans la BNPV	N= 2390	%	N= 1549	%
Cas déclarés par les professionnels de santé	1636	68,45%	1071	69,14%
Cas déclarés par les patients/usagers	754	31,55%	478	30,86%
<i>Cas confirmés médicalement</i>	1702	71,21%	1113	71,85%
Cas non graves	1574	65,86%	1051	67,85%
Sexe n (%)				
Masculin	464	29,48%	316	30,07%
Féminin	1108	70,39%	734	69,84%
Inconnu	2	0,13%	1	0,10%
Tranches d'âge, n (%)				
<16 ans	1	0,06%	0	0,00%
16-18 ans	8	0,51%	6	0,57%
19-24 ans	42	2,67%	21	2,00%
25-29 ans	53	3,37%	35	3,33%
30-49 ans	625	39,71%	433	41,20%
50-64 ans	504	32,02%	339	32,25%

65-74 ans	241	15,31%	155	14,75%
75-84 ans	72	4,57%	45	4,28%
85 ans et +	19	1,21%	11	1,05%
NR	9	0,57%	6	0,57%
cas graves, n	816	34,14%	498	32,15%
Critère de gravité				
Décès	37	1,55%	16	1,03%
Mise en jeu du pronostic vital	50	2,09%	26	1,68%
Hospitalisation	284	11,88%	175	11,30%
Invalidité ou incapacité	20	0,84%	14	0,90%
Médicalement significatif	425	17,78%	267	17,24%
Sexe n (%)				
Masculin	358	43,87%	216	43,37%
Féminin	458	56,13%	282	56,63%
NR				
Tranches d'âge, n (%)				
<16 ans				
16-18 ans	2	0,25%	1	0,20%
19-24 ans	18	2,21%	10	2,01%
25-29 ans	22	2,70%	9	1,81%
30-49 ans	231	28,31%	147	29,52%
50-64 ans	263	32,23%	169	33,94%
65-74 ans	177	21,69%	105	21,08%
75-84 ans	61	7,48%	34	6,83%
85 ans et +	36	4,41%	21	4,22%
NR	6	0,74%	2	0,40%

*21/01/2021 au 13/05/2022

Sur les 2390 cas rapportés, 816 (34,14%) correspondaient à des cas graves et 1574 (65,86%) à des cas non graves au regard des définitions réglementaires internationales de pharmacovigilance.

III.2.2 Schémas hétérologues impliqués

Sur cette quatrième période la modification du profil des schémas hétérologues constaté au focus 3 se confirme avec plus de 85% des schémas à trois doses ou plus dont une majorité de schémas ARNm-ARNm (924 dont 660 cas Comirnaty-Comirnaty-Spikevax (71%)) (tableau 2, Annexe S2).

Par ailleurs, sur la période, sur les 955 cas impliquant un rappel par Spikevax®, 6 ont moins de 30 ans et ont présenté, une réactogénicité (3 patients), une mononucléose (1 patient), des extrasystoles (1 patient) et une paralysie faciale aggravée dans un contexte de Covid-19 (1 patient).

Tableau 2 : Schémas impliqués

2 DOSES	TYPE	T	G	NG				Total NG	GRAVE S				Total G	% cas G	Total	% cas
				R1	R2	R3	R4		R1	R2	R3	R4				
	MIXTE	456	181	125	35	29	86	275	80	17	27	57	181	22,18%	456	19,08%
	INCONNU	21	4	6	5	1	5	17	0	0	3	1	4	0,49%	21	0,88%
	ARNm	110	39	15	4	7	45	71	9	4	12	14	39	4,78%	110	4,60%
	ADENO	2	1			1		1	1				1	0,12%	2	0,08%
	SOUS TOTAL	589	225	146	44	38	136	364	90	21	42	72	225	27,57%	589	24,64%
3 DOSES ET PLUS	MIXTE	445	188	1	20	48	188	257	3	26	29	130	188	23,04%	445	18,62%
	INCONNU	130	26	2	3	18	81	104	0	3	5	18	26	3,19%	130	5,44%
	ARNm	1226	377	11	29	163	646	849	14	22	63	278	377	46,20%	1226	51,30%
	SOUS TOTAL	1801	591	14	52	229	915	1210	17	51	97	426	591	72,43%	1801	75,36%
TOTAL	2390	816	160	96	267	1051	1574	107	72	139	498	816		2390		

III.3 Type d'effets indésirables notifiés

Parmi les 2799 effets/événements indésirables graves, 1808 correspondent à un schéma vaccinal ARNm-ARNm, 766 à un schéma vaccinal Adénovirus-ARNm, 2 à un schéma vaccinal ARNm-Nuvaxovid®, et 223 où le type de schéma vaccinal n'a pu être précisé exactement. Parmi ces effets, 791 ont été jugés graves par les notificateurs (**Tableau 3 et Annexe S3**).

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

Schémas impliqués* 21/01/2022 au 13/05/2022	Adénovirus-ARNm		ARNm-ARNm		NR		Total	
	279	100,00%	472	100,0%	38	100,0%	789	100,0%
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	62	22,22%	86	18,22%	7	18,42%	155	19,65%
Échec de la vaccination**	32	11,47%	26	5,51%			58	7,35%
Douleur thoracique	3	1,08%	13	2,75%	2	5,26%	18	2,28%
Affection aggravée	4	1,43%	11	2,33%	1	2,63%	16	2,03%
Fièvre	2	0,72%	6	1,27%	1	2,63%	9	1,14%
Syndrome grippal	1	0,36%	6	1,27%	2	5,26%	9	1,14%
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	4	1,43%	4	0,85%			8	1,01%
Asthénie	4	1,43%	1	0,21%	1	2,63%	6	0,76%
Malaise	3	1,08%	2	0,42%			5	0,63%
Récidive de la maladie	2	0,72%	3	0,64%			5	0,63%
Inefficacité médicamenteuse**	1	0,36%	3	0,64%			4	0,51%
Oedèmes périphériques	1	0,36%	2	0,42%			3	0,38%
Affections du système nerveux	49	17,56%	70	14,83%	4	10,53%	123	15,59%
Accident ischémique cérébral	7	2,51%	5	1,06%			12	1,52%
Paralysie faciale	3	1,08%	8	1,69%			11	1,39%
Paresthésie	3	1,08%	7	1,48%			10	1,27%

Syndrome de Guillain-Barré	3	1,08%	6	1,27%	1	2,63%	10	1,27%
Céphalée	5	1,79%	4	0,85%			9	1,14%
Perte de conscience	2	0,72%	5	1,06%			7	0,89%
Amyotrophie névralgique	1	0,36%	3	0,64%			4	0,51%
Accident ischémique transitoire			2	0,42%	1	2,63%	3	0,38%
Sensation vertigineuse			3	0,64%			3	0,38%
Affections cardiaques	18	6,45%	48	10,17%	4	10,53%	70	8,87%
Péricardite	4	1,43%	19	4,03%			23	2,92%
Myocardite	1	0,36%	11	2,33%	1	2,63%	13	1,65%
Tachycardie	2	0,72%	2	0,42%	1	2,63%	5	0,63%
Infarctus du myocarde	2	0,72%	2	0,42%			4	0,51%
Insuffisance cardiaque	2	0,72%	1	0,21%	1	2,63%	4	0,51%
Fibrillation auriculaire	1	0,36%	2	0,42%			3	0,38%
Palpitations	1	0,36%	2	0,42%			3	0,38%
Syndrome coronaire aigu			3	0,64%			3	0,38%
Infections et infestations	29	10,39%	27	5,72%	2	5,26%	58	7,35%
Covid-19**	5	1,79%	6	1,27%			24	3,04%
Pneumonie covid-19**	14	5,02%	10	2,12%			11	1,39%
Zona	3	1,08%	3	0,64%			6	0,76%
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	19	6,81%	35	7,42%	2	5,26%	56	7,10%
Embolie pulmonaire	11	3,94%	15	3,18%	1	2,63%	27	3,42%
Dyspnée	2	0,72%	9	1,91%	1	2,63%	12	1,52%
Toux	1	0,36%	2	0,42%			3	0,38%
Affections vasculaires	15	5,38%	34	7,20%	2	5,26%	51	6,46%
Thrombose veineuse profonde	4	1,43%	10	2,12%	1	2,63%	15	1,90%
Hypertension	5	1,79%	7	1,48%	1	2,63%	13	1,65%
Crise aiguë d'hypertension	1	0,36%	2	0,42%			3	0,38%
Thrombose d'une artère périphérique	2	0,72%	1	0,21%			3	0,38%
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	19	6,81%	29	6,14%	2	5,26%	50	6,34%
Urticaire	1	0,36%	8	1,69%	1	2,63%	10	1,27%
Angioedème	3	1,08%	4	0,85%			7	0,89%
Prurit	2	0,72%	3	0,64%	1	2,63%	6	0,76%
Rash	3	1,08%	3	0,64%			6	0,76%
Psoriasis	2	0,72%	1	0,21%			3	0,38%
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	14	5,02%	29	6,14%	5	13,16%	48	6,08%
Arthralgie	3	1,08%	6	1,27%	2	5,26%	11	1,39%
Polyarthrite rhumatoïde	1	0,36%	6	1,27%	1	2,63%	8	1,01%
Extrémités douloureuses	1	0,36%	5	1,06%			6	0,76%
Myalgie	1	0,36%	2	0,42%	1	2,63%	4	0,51%
Affections de l'oreille et du labyrinthe	3	1,08%	21	4,45%	3	7,89%	27	3,42%
Acouphène	1	0,36%	7	1,48%	2	5,26%	10	1,27%
Surdité unilatérale	1	0,36%	4	0,85%			5	0,63%
Vertige			4	0,85%	1	2,63%	5	0,63%
Hypoacousie	1	0,36%	2	0,42%			3	0,38%
Affections gastro-intestinales	8	2,87%	15	3,18%		0,00%	23	2,92%
Pancréatite aiguë	2	0,72%	2	0,42%			4	0,51%
Nausée			3	0,64%			3	0,38%
Affections hématologiques et du système lymphatique	6	2,15%	12	2,54%	1	2,63%	19	2,41%

Lymphadénopathie			4	0,85%			4	0,51%
Thrombopénie	1	0,36%	1	0,21%	1	2,63%	3	0,38%
Thrombopénie immunitaire	2	0,72%	1	0,21%			3	0,38%
Affections oculaires	12	4,30%	7	1,48%	1	2,63%	20	2,53%
Baisse de l'acuité visuelle	1	0,36%	2	0,42%			5	0,63%
Occlusion de la veine rétinienne	3	1,08%	2	0,42%			3	0,38%
Occlusion de l'artère rétinienne	3	1,08%		0,00%			3	0,38%
Affections du système immunitaire	2	0,72%	14	2,97%	2	5,26%	18	2,28%
Réaction à une immunisation	1	0,36%	10	2,12%			11	1,39%
Affections des organes de reproduction et du sein	3	1,08%	14	2,97%			17	2,15%
Hémorragie intermenstruelle		0,00%	3	0,64%			3	0,38%
Ménométrorragie	1	0,36%	2	0,42%			3	0,38%
Trouble menstruel	1	0,36%	2	0,42%			3	0,38%
Affections psychiatriques	3	1,08%	2	0,42%	1	2,63%	6	0,76%
État confusionnel	1	0,36%	1	0,21%	1	2,63%	3	0,38%

* Le schéma ARNm-Nuvaxovid ne figure pas dans le tableau, est codé « grave », et correspond à deux effets indésirables « douleur thoracique » et « administration de vaccin selon un schéma inadapté » Cf III.4.4

** Cf III.4.2

NR : non renseigné

Au total, ces effets/événements 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 17 cas de décès impliquant des schémas hétérologues dont 8 cas correspondent à des échecs vaccinaux (1 cas déjà évoqué dans le focus 2, et décédé sur la période couverte par ce focus.

- **Neuf patients sont décédés hors échecs vaccinaux (Tableau 4)**, pour 7 cas il s'agit d'un schéma ARNm-ARNm (5 CCS, 1 SSC et 1 SC) et pour 2 cas d'un schéma Adénovirus-ARNm (1 VVC et 1 JC). Ces décès concernent 2 femmes et 7 hommes d'âge médian de 63 ans [46-77 ans], dans un délai médian post dernière dose vaccinale de 13 jours [1-43 jours]. Aucune autopsie n'est mentionnée.

Des antécédents et/ou des facteurs de risque cardiovasculaires sont présents chez tous les patients, aucun n'avait signalé d'effets indésirables aux précédentes injections. Pour 3 patients, le décès est survenu plus de 3 semaines après le rappel vaccinal. Une mort subite au domicile est survenue 48h après le rappel (schéma SSC), chez une patiente de moins de 50 ans, dépressive, ayant une BPCO post-tabagique, des pertes de connaissances répétées récentes et une hypotension permanente en cours d'exploration.

Tableau 4 : cas de décès sur la période* (hors échecs vaccinaux)

sex e	âge	Antécédents	Délai post D2/ R1 (jour)	PT	Schémas	EI post D1	EI post D2	EI post R1
M	65-74	HTA, Hypertrophie bénigne de la prostate, Arthrose diffuse	1	Mort subite	C C S	0	0	DECES
M	50-64	Diabète, Artériopathie périphérique Sténose carotidienne, Fibrillation atriale Obésité	2	Mort subite	V V C	0	0	DECES
M	65-74	ACFA (arythmie complète par fibrillation auriculaire), Alcoolisme sévère	2	AVC	S C	0	DECES	
M	50-64	Tabagisme	17	Arrêt cardiaque	C C S	0	0	DECES
M	75-84	Cancer de la prostate, Polyarthrite rhumatoïde, Cancer du poumon Dyslipidémie, HTA, ACFA Fibrose pulmonaire, Infarctus du myocarde Lobectomie du poumon	43	Fibrose pulmonaire idiopathique aggravée, Fièvre, Dyspnée, Infection Pneumopathie inflammatoire Détérioration générale de l'état de santé	C C S	0	0	DECES
F	50-64	HTA, DNID, Obésité morbide, Lésion du sein	37	AVC Thrombose carotidienne	C C S	0	0	DECES
F	30-49	BPCO sur tabagisme, Dépression, Pertes de connaissance répétées (4 X 2021), hypotension en attente d'exploration	2	Mort subite	S S C	0	0	DECES
M	50-64	obésité	23	Mort subite	C C S	0	0	DECES
M	65-74	Coronaropathie, AVC, exogénose	13	AVC hémorragique	J C	0		DECES

* 21/01/2021 au 13/05/2022 ; C : Comirnaty, J : Janssen, S : Spikevax, V : VaxZevria

- **Huit cas d'échecs vaccinaux après la dose de rappel** ont conduit à un décès (**Tableau 5**), dans 3 cas, il s'agit d'un schéma ARNm-ARNm (CCS) et dans les 5 autres cas d'un schéma Adénovirus-ARNm (4 VVC et 1 JC). Ces décès concernent 1 femme et 7 hommes d'âge médian de 75 ans [61-91 ans], dans un délai médian de 3,5 mois [1 mois-4,7 mois]. Aucune autopsie n'est mentionnée. Le cas d'échec vaccinal chez un soixantenaire à J116 post-R1 avait déjà été évoqué dans le focus 2 avec une évolution « non rétablie », une mise à jour du cas pour ce focus modifie l'évolution « en décès ».

Tous les patients avaient de lourds antécédents médicaux, notamment, tous des pathologies cardiovasculaires, 4 des tumeurs malignes, 2 étaient obèses et 1 patient était fumeur actif.

Tableau 5 : cas de décès, sur la période, après échecs vaccinaux

sexe	âge	Antécédents	Schémas	Délai de survenue post-R1 (jours)
M	85 et +	HTA, ACFA, Infarctus du myocarde, Athérome de l'artère carotide, Anévrisme de l'aorte, Porteur de stimulateur cardiaque, Pose de stent artériel coronaire, Tabagisme	C C S	100
M	85 et +	Coronaropathie, Utilisateur de stent coronaire, Cardiopathie ischémique, Souffle systolique, ACFA, HTA, Hyperthyroïdie, Cancer du côlon, Hypertrophie bénigne de la prostate	V V S	31
M	65-74	Lymphome non hodgkinien, Psoriasis, Hypercholestérolémie, Insuffisance aortique, Sinusite maxillaire, Tendinopathie, Hernie de la ligne blanche, Syndrome du canal carpien, Kyste	C C S	106
M	65-74	HTA, Dyslipidémie, Lymphome de bas grade, Endartériectomie carotidienne	V V C	42
M	65-74	<i>Leucémie lymphoïde chronique, Hypertension artérielle, Dyslipidémie, Utilisation de prothèse de la hanche, Varice, Hernie inguinale gauche, Hémorroïdes. Cas déjà connu en focus 2 avec une évolution « non rétablie » ayant évolué vers le décès (focus 4).</i>	V V C	116
F	75-84	HTA, Dyslipidémie, DNID, Obésité, Insuffisance respiratoire, Hypertrophie cardiaque, Polyarthrite rhumatoïde, Nodule du sein SAI, Hystérectomie, Hypertrophie du clitoris, Vulvectomy, Atrésie des voies biliaires	C C S	107
M	50-64	Obésité, HTA, DNID, Dyslipidémie, Insuffisance respiratoire chronique, Schizophrénie, Anxiété, Hypertrophie bénigne de la prostate	V V C	134
M	85 et +	ACFA, HTA, Surcharge pondérale, Cirrhose hépatique, Diabète	J C	143

*21/01/2021 au 13/05/2022 ; C : Comirnaty, J : Janssen, S : Spikevax, V : VaxZevria

Au total, les 37 décès rapportés au cours de ce 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 la période, il y a 80 cas d'échec de vaccination dont 61 cas graves correspondant à 7 décès (hors cas déclaré en focus 2 et décédé sur cette période), 45 hospitalisations, 5 mises en jeu de la vie et 4 médicalement graves.

Les 54 cas graves hors décès concernent 27 hommes et 27 femmes, d'âge médian 71 ans [20-95 ans]. Les schémas hétérologues étaient :

- A 2 doses dans 8 cas (3 JC, 2 JS, 1 VS, 1 VC, 1CS) avec une Covid-19 survenue dans un délai médian de 72 jours [extrêmes 22-143 jours] post-D2.
- A 3 doses dans 41 cas (12 CCS, 11 VVC, 8 SSC, 4 VVS, 3 VCC, 2 VSS, 1 VXS) avec une Covid-19 survenue dans un délai médian de 71 jours [extrêmes 9-185 jours] post-R1.

- A 4 doses dans 5 cas (2 CCCS, 1 SSSC, 1 SSSC, 1 VVCC) avec une Covid-19 survenue dans un délai médian de 35 jours [extrêmes 23-55 jours] post-R1. Ces 5 patients ayant eu la Covid-19 après un schéma à 4 doses, sont tous traités par immunosuppresseurs (3 tumeurs malignes et 2 greffés).

Au moment de la notification, 27 patients étaient rétablis, 14 étaient en cours de rétablissement, 12 patients n'étaient pas rétablis, 1 évolution était inconnue.

Quarante-trois patients avaient plus de 55 ans et des facteurs de risque de présenter une Covid grave; 11 patients avaient moins de 55 ans, tous ayant des facteurs de risque de Covid grave à l'exception d'un cas où les antécédents ne sont pas renseignés.

Au total, les cas d'échec de vaccination notifiés sur cette période sont majoritairement graves et concernent essentiellement des patients âgés, polyopathologiques 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 d'effets cumulés graves au 13/05/2022	Période*			NR
		ARNm-ARNm	Adéno-ARNm (mixte)	Adéno-Adéno	
AVC ischémique	29	6	8		
Thrombocytopénie immune	9	2	3		
Fibrillation ventriculaire	2				
Infarctus du myocarde/SCA/ischémie myocardique	18	6	2		
Embolie pulmonaire (EP)	45	16	11		1
Thromboses veineuses cérébrales	3				
Thromboses veineuses profondes sans EP	23	7	4		1
Myocardite et myopéricardite	16	11	1		1
Polyradiculonévrite/Syndrome de Guillain-Barré/Parsonage-Turner	21	9	5		1
Réaction anaphylactique de grade II	2	1			
Myélite	2				
Total	170	64	44	0	5

*21/01/2021 au 13/05/2022 ; NR : non renseigné

Parmi ces événements d'intérêt sur la période :

- Pour les accidents vasculaires ischémiques cérébraux, tous sont survenus post- vaccins ARNm ; on note le cas, d'une septuagénaire aux atcd d'AVC et d'infarctus splénique et rénal post-D1 VaxZevria (schéma VVS).

- Pour les thrombocytopénies immunes, tous sont survenus post-vaccins ARNm à l'exception d'un cas d'exacerbation de PTI connu, stable depuis 9 ans, survenue post-D1 VaxZevria® et R1 Comirnaty®. A noter que la numération plaquettaire est restée stable après D2 Comirnaty®. Ces effets indésirables ont été ajoutés aux RCP des vaccins adénovirus.

- Les troubles du rythme ont été évalués et sont un signal potentiel pour les vaccins ARNm.

- Pour les infarctus du myocarde/SCA, tous sont survenus post-vaccins ARNm. Il s'agit d'un signal potentiel pour les vaccins adénovirus pour lesquels l'étude EPI-PHARE¹ retrouve une légère augmentation de risque.

- Pour les embolies pulmonaires, tous sont survenus post-vaccins ARNm. Les thromboembolies veineuses, ajoutées au RCP de Janssen, sont en cours d'évaluation à l'Europe pour VaxZevria. Ce risque est également soulevé par l'étude EPI-PHARE¹ et dans la littérature^{2,3}.

- Pour les myocardites, tous sont survenus post-vaccins ARNm pour lequel l'effet figure aux RCP des vaccins ARNm.

- Pour les polyradiculonévrite/Syndrome de Guillain-Barré/Parsonage-Turner. Les syndromes de Guillain-Barré figurent aux RCP des vaccins adénovirus. Les syndromes de Parsonage-Turner sont un signal potentiel pour les vaccins adénovirus et ARNm.

TROUBLES DU CYCLE MENSTRUEL

Sur ce focus, il y a 98 cas (15 graves) de troubles du cycle menstruel ou troubles liés à la ménopause (HLGT) :

-ARNm : 72 dont 12 graves

-Inconnus : 11 cas, aucun grave, tous après un vaccin ARNm

-Mixtes : 15 cas (3 graves)

⇒ Dans 3 de ces cas (1 grave), il y a récurrence des troubles après plusieurs doses :

- VXS : avec troubles menstruels après D1 et après R1 (non grave)
- JS troubles menstruels après D1 et R1 (non grave)
- JS méno-métrorragies après D1 et R1 (grave)

⇒ *Dans un cas VCC, la symptomatologie s'est aggravée après R1 mais apparue après D2 COMIRNATY (grave)*

Sur l'ensemble du suivi, il y a 128 cas (17 graves) de troubles du cycle menstruel ou troubles liés à la ménopause (HLGT) :

Age moyen 39.96 +/- 9.94 (médiane 40 ans) extrêmes [17-74].

¹ [EPI-PHARE Évaluation du risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et d'embolie pulmonaire suite aux différents vaccins anti-COVID-19 chez les adultes de moins de 75 ans en France](#)

² [Hippisley-Cox J, Patone M, Mei XW, Saatci D, Dixon S, Khunti K, Zaccardi F, Watkinson P, Shankar-Hari M, Doidge J, Harrison DA, Griffin SJ, Sheikh A, Coupland CAC. Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. BMJ. 2021 Aug 26;374:n1931. doi: 10.1136/bmj.n1931.](#)

³ [Pottegård A, Lund LC, Karlstad Ø, Dahl J, Andersen M, Hallas J, Lidgaard Ø, Tapia G, Gulseth HL, Ruiz PL, Watle SV, Mikkelsen AP, Pedersen L, Sørensen HT, Thomsen RW, Hviid A. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study. BMJ. 2021 May 5;373:n1114. doi: 10.1136/bmj.n1114.](#)

27 cas plateforme mixte, dans 7 de ces cas, les troubles sont survenus après adénovirus avec récurrence au décours de la vaccination suivante par ARNm (2 graves : 1 VC, 1 JS) ; 1 cas grave (VCC) vu précédemment n'implique que des vaccins ARNm.

JEUNE < 18 ANS

Sur cette période de suivi, il y a 1 seul cas non grave concernant une personne de moins de 18 ans sans antécédent rapporté qui a eu un schéma vaccinal SCC, présentant depuis sa première vaccination par Spikevax® des dysménorrhées violentes systématiques qui n'existaient pas avant, justifiant la prise d'antalgiques. Ce cas se rajoute à celui décrit dans le précédent focus, également non grave.

ERREURS MEDICAMENTEUSES

Sur l'ensemble du suivi, il y a eu 15 cas d'erreurs médicamenteuses (4 cas sur la période) dont 4 sont considérés graves (1 cas sur la période), il s'agit de 8 femmes et 7 hommes de médiane d'âge de 55 ans [extrêmes 18-85 ans] (**Tableau 7**).

Il y a 10 erreurs de schéma d'administration (9 fois le mauvais vaccin, 1 fois une injection supplémentaire), 3 cas de médicament administré à un patient d'âge inapproprié (Spikevax® en rappel chez des personnes de moins de 30), 2 cas d'administration d'une dose de vaccin inadaptée (1 cas le flacon entier, 1 cas de pleine dose de Spikevax® pour le rappel).

Les effets figurent tous au RCP des spécialités concernées, mis à part 2 effets

- 1 cas grave de « cardiomyopathie dilatée » qui concerne un patient de plus de 85 ans ayant eu un schéma CCS puis une Covid-19 et qui a reçu par erreur 15 jours après, une 4^{ème} vaccination par Spikevax® avec dans les jours suivant cette injection, l'apparition d'une dyspnée stade 3 motivant l'hospitalisation. L'ETT objective une FEVG à 30% avec hypokinésie globale et dilatation VG non connue auparavant (août 2021 50% non dilaté).

- 1 cas non grave de « gencives endolories ».

L'évolution est notée favorable/en cours dans 13 cas (dont 1 cas avec séquelle chez le patient ayant la cardiomyopathie dilatée), non rétabli au moment de la notification dans 1 cas et inconnue dans un autre.

Tableau 7 : Erreurs médicamenteuses sur l'ensemble du suivi

Sexe	Age (ans)	Grave	Type d'erreur	Type d'EI	Schéma	Période	Evolution
F	50-64	N	Administration du mauvais vaccin, Erreur de schéma d'administration	Frissons, Myalgie, Mal de ventre	C V	R1	Rétabli
M	75-84	N	Administration du mauvais vaccin, Erreur de schéma d'administration	Fièvre	V J	R3	Rétabli
M	65-74	N	Administration du mauvais vaccin, Erreur de schéma d'administration	Syndrome grippal, Diarrhée, Somnolence, Insomnie, Anosmie, Agueusie	C S	R1	Rétabli

M	25-29	N	Administration du mauvais vaccin, Erreur de schéma d'administration	Fièvre, Asthénie	S V	R4	Rétabli
F	75-84	N	Administration du mauvais vaccin, Erreur de schéma d'administration	Urticaire	C S	R1	Inconnue
M	85 et +	O	Erreur de schéma d'administration	Cardiomyopathie dilatée avec dyspnée depuis 1 mois, au moment de covid-19	C C C COVID S	R4	Rétabli avec séquelles
M	50-64	N	Administration du mauvais vaccin, Erreur de schéma d'administration	Hématome au site d'une vaccination Fièvre	C S	R1	Rétabli
F	85 et +	N	Administration du mauvais vaccin, Erreur de schéma d'administration	Fièvre	V S	R1	Rétabli
M	65-74	N	Administration du mauvais vaccin, Erreur de schéma d'administration	Fièvre	V S	R1	Rétabli
M	34-49	O	Administration du mauvais vaccin, Erreur de schéma d'administration	Syndrome grippal	C S	R1	Rétabli
F	19-24	O	Médicament administré à un patient d'âge inapproprié, Erreur de médicament administré	Syndrome grippal	S V	R1	Rétabli
F	65-74	N	Erreur de préparation du produit	HTA, Douleur au site d'une vaccination	X X C	R4	Non rétabli
F	19-24	N	Administration du mauvais vaccin, Erreur de schéma d'administration	Syndrome grippal	C S	R1	Rétabli
F	≤ 18	N	Administration du mauvais vaccin, Médicament administré à un patient d'âge inapproprié	Événement de réactogénicité	C C S	R4	Rétabli
F	30-49	N	Administration d'une dose de vaccin inadaptée	Gencives endolories, Événement de réactogénicité	COVID C S	R3	Rétabli

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

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.

Sur l'ensemble du suivi, on note dans les cas de troubles menstruels, 36,7% de récives malgré des changements de spécialités et, pour 7 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 »

Sur la période, 308 patients ont présenté des effets indésirables après plusieurs doses (19,8%) dont 89 graves (28,9%) ; s'y ajoute 1 cas de récurrence de douleurs thoraciques post-Nuvaxovid®, injecté par erreur en rappel, répondant à l'Aspegic®, chez une personne dans la vingtaine chez laquelle un diagnostic de péricardite avait été posé post-D2 Comirnaty, non aggravée lors d'une infection Covid-19, 11 mois plus tard. Dans 182 cas, il s'agit de réactions similaires (47 graves) malgré un changement de plateforme dans 41 cas (12 graves) ; une aggravation a été constatée dans 26 cas (12 graves) malgré un changement de plateforme dans 5 cas (4 graves) ; une réaction différente a été constatée dans 34 cas malgré un changement au sein de la même plateforme (**Tableau 8**).

Seize cas graves de réactions similaires ou aggravées après changement de plateforme sont retrouvés (**Tableau 9**) qui ne présentent pas de caractéristique particulière au regard des cas issus des différents suivis vaccinaux et qui font toujours l'objet d'une surveillance ; parmi eux on note :

- le cas d'une personne dans la vingtaine, sans atcd, chez laquelle un diagnostic de tumeur lipomateuse atypique est posé 2 mois après D2 VaxZevria avec augmentation de volume dans le mois suivant post-R1 Comirnaty, délais trop courts pour induire un liposarcome mais qui pose la question d'une poussée révélant une pathologie pré-existante.

- le cas d'une cinquantenaire, atcd asthme, chez laquelle un diagnostic de vascularite nécrosante de type GEPA post-D1 Vaxzevria (dans le mois) compliquée de neuropathie sévère des deux nerfs médians, avec séquelles sensitivo-motrices est posé, sans récurrence lors des 2^{ème} et 3^{ème} injections par SPIKEVAX réalisées sous corticothérapie et MABTHERA et qui va rechuter à J3 de R1. La revaccination Covid répétée a pu déclencher une poussée de mononeuropathie multiple, dans les territoires antérieurement atteints, en particulier dans un contexte de corticothérapie en décroissance (5 mg/j). Il y a des cas rapportés avec tous les vaccins Covid-19 sans disproportionnalité dans la base de l'OMS ainsi qu'avec d'autres vaccins notamment viraux. La littérature concerne essentiellement les vaccins ARNm^{4,5,6}.

- Septuagénaire chez laquelle des lésions de pemphigoïde bulleuse sont apparues respectivement 1 mois après la D1 de VaxZevria®, 4 mois après une vaccination par Vaxigrip® et 18 mois après l'introduction d'un traitement par Prolia® et qui présente de nouvelles poussées de pemphigoïde après la D2 de VaxZevria® et le 1er rappel par Comirnaty®. L'interrogation de la base de l'OMS ne retrouve pas de disproportionnalité mais on note néanmoins 5 cas de rechallenge positifs. Quelques cas sont publiés la littérature avec les vaccins Covid-19^{7,8,9}.

- Cinquantenaire suivi pour un purpura vasculaire des membres inférieurs post-D1 VaxZevria récidivant après D2-Comirnaty® et Rappel Spikevax®. Ce purpura était associé à des épisodes fluctuants d'hématurie microscopique,

⁴ Chan-Chung C, Ong CS, Chan LL, Tan EK. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis after COVID-19 vaccination. QJM. 2022 Jan 5;114(11):807-809. doi: 10.1093/qjmed/hcab273.

⁵ Ibrahim H, Alkhatib A, Meysami A. Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis Diagnosed in an Elderly Female After the Second Dose of mRNA Vaccine Against COVID-19. Cureus. 2022 Jan 12;14(1):e21176. doi: 10.7759/cureus.21176.

⁶ Costanzo G, Ledda AG, Ghisu A, Vacca M, Firinu D, Del Giacco S. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis Relapse after COVID-19 Vaccination: A Case Report. Vaccines (Basel). 2021 Dec 23;10(1):13. doi: 10.3390/vaccines10010013

⁷ Alshammari F, Abuzied Y, Korairi A, Alajlan M, Alzomia M, AlSheef M. Bullous pemphigoid after second dose of mRNA- (Pfizer-BioNTech) Covid-19 vaccine: A case report. Ann Med Surg (Lond). 2022 Mar;75:103420. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103420. Epub 2022 Mar 1.

⁸ Maronese CA, Caproni M, Moltrasio C, Genovese G, Vezzoli P, et al. Bullous Pemphigoid Associated With COVID-19 Vaccines: An Italian Multicentre Study. Front Med (Lausanne). 2022 Feb 28;9:841506. doi: 10.3389/fmed.2022.841506.

⁹ Gambichler T, Hamdani N, Budde H, Sieme M, Skrygan M, Scholl L, et al. Bullous pemphigoid after SARS-CoV-2 vaccination: spike protein-directed immunofluorescence confocal microscopy and T cell receptor studies. Br J Dermatol. (2021). doi: 10.1111/bjd.20890 [Epub ahead of print].

sans altération de la fonction rénale avec une élévation isolée des IgA, sans dépôts d'IgA objectivés à la biopsie cutanée ; pas de biopsie rénale réalisée.

Tableau 8 : Cas d'effets indésirables suite à un changement de spécialité sur la période

Total 308* (89 graves)
<ul style="list-style-type: none"> • 191 SH ARNm (52 graves) • 73 SH mixtes (30 graves) • 44 SH non spécifiés (7 graves)
Réactions similaires : 182 (47 graves)
<ul style="list-style-type: none"> • 114 SH ARNm (30 graves) • 41 SH mixtes (12 graves) • 27 SH non spécifiés (5 graves)
Réactions différentes : 70 (24 graves)
<ul style="list-style-type: none"> • 34 SH ARNm (2 graves) • 23 SH mixtes (10 graves) • 13 SH non spécifiés (2 graves)
Réactions aggravées : 26 (12 graves)
<ul style="list-style-type: none"> • 19 SH ARNm (8 graves) • 5 SH mixtes (4 graves) • 2 SH non spécifiés (G)
Réactions similaires ET différentes : 24 (4 graves)
<ul style="list-style-type: none"> • 19 SH ARNm (2 graves) • 4 SH mixtes (2 graves) • 1 SH non spécifiés (NG)
Réactions similaires moindre : 1 (grave)
<ul style="list-style-type: none"> • 1 SH ARNm (grave)
Réactions persistantes : 5 (1 grave)
<ul style="list-style-type: none"> • 4 SH ARNm (1 grave) • 1 SH non spécifiés (NG)

* hors Nuvaxovid®

Tableau 9 : Cas d'effets indésirables similaires ou aggravés, grave, suite à un changement de plateforme sur la période*

Sexe	classes d'âge	BMI	Grave	Antécédents	LLT	Evolution	schéma	D1	D2	D3	R1
F	65-74 ans		8		Polyarthrite rhumatoïde	Non rétabli	V V C	X	0		X
M	50-64 ans	26	8	Cardiopathie ischémique	Occlusion du pontage	séquelles	V C	X	X		
M	50-64 ans	21	8		Tachycardie aggravée	Non rétabli	J C	X			X
M	50-64 ans		8	Herpes simplex Allergie	Poussée d'arthrose	Inconnue	V C	X	X		
F	65-74 ans		8	Migraine Ostéoporose Carcinome basocellulaire Maladie de Grover	Pemphigoïde bulleuse	Non rétabli	V V C	X	X		X
F	50-64 ans	20	8	Fibromyalgie Allergie	Dyspnée d'effort Palpitations Asthénie Règles abondantes Aggravation	Non rétabli	V C C	X	X		X
F	NR		8	Hypothyroïdie	Angioedème Prurit	Rétabli	V S	X	X		
F	50-64 ans		8		Oedème laryngé Tachycardie Sueur excessive	Rétabli	C V C	X	X		0
F	25-29 ans	27	3		Liposarcome	Non rétabli	V V C	0	X		X
F	75-84 ans	32	3	AVC HTA Dyslipidémie Asthme	Accident vasculaire cérébral ischémique Thrombose de l'artère fémorale Thrombose de l'artère poplitée	Non rétabli	V V S	X	X		X
F	50-64 ans		8	Syndrome de Churg Strauss	Affection aggravée Mononeuropathie multiple	Non rétabli	V S S S	X	0	0	X
F	30-49 ans	23	8		Ménométrorragie Cycle menstruel anormal	Non rétabli	J S	X			X
F	65-74 ans	30	8	Covid-19 Fibromyalgie SAHOS Thyroïdectomie	Thrombose veineuse profonde récidivante	Non rétabli	V X S	X	0		X
M	50-64 ans		3		Vascularite à IgA	Non rétabli	V C S	X	X		X
F	30-49 ans	23	8	Thyroïdite chronique de Hashimoto	Acouphènes aggravés	Non rétabli	V X C	X	0		X
M	50-64 ans		8	Hématome sous-dural aigu Trouble dépressif Ex-alcoolique	Poussée de psoriasis	Non rétabli	J S	X			X

*21/01/2021 au 13/05/2022

Au total, parmi les 1549 patients de la période, 309 ont présenté des effets indésirables au décours de plusieurs injections. Dans 63,3% on note une récurrence de l'effet qui dans 15,4% 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/événement indésirable.

IV. Conclusion

La notification spontanée n'a pas identifiée, à ce stade, de signal de sécurité propre aux schémas hétérologues ; ceux-ci ne semblent plus justifier d'une surveillance spécifique, la surveillance des effets indésirables se poursuivant par ailleurs pour chacun des vaccins.

V. Annexes

Tableau S2 : Détail des schémas impliqués sur l'ensemble du suivi

			NON GRAVES				Total NG	GRAVES				Total G	% cas G	Total	% cas	
TYPE	T	G	SCHMAS	R1	R2	R3		R4	R1	R2	R3					R4
MIXTE	456	181	C J					1				1	0,12%	1	0,04%	
			C V					1				1	0,12%	1	0,04%	
			J C	3	6	8	30	47	1	4	9	21	35	4,29%	82	3,43%
			J C GRIPPE				1	1						0,00%	1	0,04%
			S V	1			1	2	1				1	0,12%	3	0,13%
			V C	82	22	8	12	124	49	9	14	13	85	10,43%	209	8,74%
			V S	32	4	2	10	48	21	3	2	8	34	4,17%	82	3,43%
			J S	7	3	11	32	53	6	1	2	15	24	2,94%	77	3,22%
INCONNU	21	4	V X		1			1						0,00%	1	0,04%
			X C	4	2		2	8			1	1	2	0,25%	10	0,42%
			X S	2	2	1	3	8			2		2	0,25%	10	0,42%
ARNm	110	39	C S	8	2	3	30	43	4	2	7	7	20	2,45%	63	2,64%
			S C	7	2	4	15	28	5	2	5	7	19	2,33%	47	1,97%
ADENO	2	1	V J			1		1	1				1	0,12%	2	0,08%
SOUS TOTAL	589	225		146	44	38	136	364	90	21	42	72	225	28%	589	25%
MIXTE	445	188	C V C									1	1	0,12%	1	0,04%
			CC COVID N									1	1		1	0,04%
			COVID J C				1	1		1			1	0,12%	2	0,08%
			COVID J S				1	1						0,00%	1	0,04%
			COVID V C			1	5	6				3	3	0,37%	9	0,38%
			COVID V S		1			1			1	1	2	0,25%	3	0,13%
			COVID V S C				1	1						0,00%	1	0,04%
			COVID V S S				2	2				1	1	0,12%	3	0,13%
			COVID V V S				1	1			1		1	0,12%	2	0,08%
			J C C				2	2				2	2	0,25%	4	0,17%
			J COVID S									1	1	0,12%	1	0,04%
			J J C									1	1	0,12%	1	0,04%
			J J S				1	1						0,00%	1	0,04%
			J S C			1	3	4						0,00%	4	0,17%
			J S S				2	2						0,00%	2	0,08%
			SINOPHARM SINOPHARM C			1		1						0,00%	1	0,04%
			V C C	1	2	3	21	27		1	4	7	12	1,47%	39	1,63%
			V C C C				1	1						0,00%	1	0,04%

					7	7				3	3	0,37%	10	0,42%	
				1		1						0,00%	1	0,04%	
					2	2		1			1	0,12%	3	0,13%	
					1	1						0,00%	1	0,04%	
			2	3	10	15		1	3	2	6	0,74%	21	0,88%	
										4	4	0,49%	4	0,17%	
										1	1	0,12%	1	0,04%	
			9	19	74	102	1	16	12	60	89	10,92%	191	7,99%	
										1	1	0,12%	1	0,04%	
			1			1		1			1	0,12%	2	0,08%	
					1	1						0,00%	1	0,04%	
					1	1						0,00%	1	0,04%	
										1	1	0,12%	1	0,04%	
			3	16	42	61	2	5	6	34	47	5,77%	108	4,52%	
					1	1						0,00%	1	0,04%	
									1	1	2	0,25%	2	0,08%	
			1	1	5	7			1	4	5	0,61%	12	0,50%	
			1	1	3	5				1	1	0,12%	6	0,25%	
				1		1						0,00%	1	0,04%	
INCONNU	130	26			3	10	13				3	3	0,37%	16	0,67%
									1		1	0,12%	1	0,04%	
					1	1						0,00%	1	0,04%	
					5	5			1		1	0,12%	6	0,25%	
				2	6	8						0,00%	8	0,33%	
				6	20	26		2	1	5	8	0,98%	34	1,42%	
			1	1	9	11				3	3	0,37%	14	0,59%	
			1	1	11	13		1	1	3	5	0,61%	18	0,75%	
			1	1	6	19	27			1	4	5	0,61%	32	1,34%
ARNm	122	37									2	2	0,25%	2	0,08%
	6	7									1	1	0,12%	1	0,04%
					2	2	4			1	5	6	0,74%	10	0,42%
				1	1	2						0,00%	2	0,08%	
					1	1						0,00%	1	0,04%	
			9	12	117	470	608	10	10	43	190	253	31,04%	861	36,03%
					2	2						0,00%	2	0,08%	
					1	1				1	1	0,12%	2	0,08%	
					2	2			1	2	3	0,37%	5	0,21%	
										1	1	0,12%	1	0,04%	
					2	2				2	2	0,25%	4	0,17%	
				1	8	9				1	1	0,12%	10	0,42%	
				7	25	32			1	21	22	2,70%	54	2,26%	

				3	6	9		1	2	3	6	0,74%	15	0,63%		
					2	2						0,00%	2	0,08%		
					4	4				1	1	0,12%	5	0,21%		
					1	1				2	2	0,25%	3	0,13%		
					1	1						0,00%	1	0,04%		
			2	17	32	118	169	4	11	14	43	72	8,83%	241	10,08%	
											1	1	0,12%	1	0,04%	
									1	2	3	0,37%	3	0,13%		
SOUS TOTAL	180	59		14	52	229	915	1210	17	51	97	426	591	72,43%	1801	75,36%
TOTAL	239	81		160	96	267	1051	1574	107	72	139	498	816		2390	
	0	6														

Tableau S3 : Détail des effets/événements indésirables (EI) rapportés dans les cas graves en France sur l'ensemble du suivi par SOC et PT par type de schéma (seuls les cas avec 3 cas graves et plus sont présentés).

	Adénovirus-ARNm		ARNm-ARNm		NR		Total	
Total sur l'ensemble du suivi	581	100,00%	651	100,00%	56	100,0%	1288	100,00%
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	127	21,86%	113	17,36%	11	19,64%	251	19,49%
Échec de la vaccination	42	7,23%	30	4,61%	1	1,79%	73	5,67%
Douleur thoracique	9	1,55%	16	2,46%	3	5,36%	28	2,17%
Affection aggravée	12	2,07%	12	1,84%	1	1,79%	25	1,94%
Syndrome grippal	10	1,72%	8	1,23%	2	3,57%	20	1,55%
Asthénie	13	2,24%	1	0,15%	2	3,57%	16	1,24%
Fièvre	3	0,52%	8	1,23%	1	1,79%	12	0,93%
Malaise	8	1,38%	4	0,61%			12	0,93%
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	5	0,86%	4	0,61%			9	0,70%
Mort	3	0,52%	4	0,61%			7	0,54%
Mort subite	4	0,69%	3	0,46%			7	0,54%
Récidive de la maladie	2	0,34%	4	0,61%	1	1,79%	7	0,54%
Oedèmes périphériques	2	0,34%	4	0,61%			6	0,47%
Fatigue	3	0,52%	1	0,15%			4	0,31%
Inefficacité médicamenteuse	1	0,17%	3	0,46%			4	0,31%
Douleur			3	0,46%			3	0,23%
Gêne thoracique	1	0,17%	2	0,31%			3	0,23%
Hyperthermie	2	0,34%	1	0,15%			3	0,23%
Affections du système nerveux	97	16,70%	113	17,36%	8	14,29%	218	16,93%
Accident ischémique cérébral	13	2,24%	10	1,54%			23	1,79%
Céphalée	13	2,24%	7	1,08%			20	1,55%
Paralysie faciale	5	0,86%	11	1,69%			16	1,24%
Paresthésie	4	0,69%	11	1,69%			15	1,16%
Perte de conscience	6	1,03%	8	1,23%			14	1,09%
Syndrome de Guillain-Barré	3	0,52%	8	1,23%	1	1,79%	12	0,93%
Accident ischémique transitoire	1	0,17%	2	0,31%	2	3,57%	5	0,39%

Amyotrophie névralgique	2	0,34%	3	0,46%			5	0,39%
Sensation vertigineuse	2	0,34%	3	0,46%			5	0,39%
Accident cérébrovasculaire	1	0,17%	3	0,46%			4	0,31%
Convulsion	1	0,17%	3	0,46%			4	0,31%
Névrалgie	1	0,17%	3	0,46%			4	0,31%
Sciatique	1	0,17%	1	0,15%	2	3,57%	4	0,31%
Trouble de l'équilibre	2	0,34%	1	0,15%	1	1,79%	4	0,31%
Crise tonico-clonique généralisée	1	0,17%	2	0,31%			3	0,23%
Hyperesthésie		0,00%	3	0,46%			3	0,23%
Prodromes de syncope	2	0,34%	1	0,15%			3	0,23%
Syncope	1	0,17%	1	0,15%	1	1,79%	3	0,23%
Trouble cognitif	2	0,34%	1	0,15%			3	0,23%
Affections cardiaques	47	8,09%	69	10,60%	7	12,50%	123	9,55%
Péricardite	9	1,55%	24	3,69%	1	1,79%	34	2,64%
Myocardite	4	0,69%	11	1,69%	1	1,79%	16	1,24%
Tachycardie	6	1,03%	4	0,61%	1	1,79%	11	0,85%
Syndrome coronaire aigu	2	0,34%	7	1,08%			9	0,70%
Infarctus du myocarde	6	1,03%	2	0,31%			8	0,62%
Fibrillation auriculaire	3	0,52%	3	0,46%	1	1,79%	7	0,54%
Palpitations	3	0,52%	2	0,31%			5	0,39%
Arythmie	3	0,52%	1	0,15%			4	0,31%
Insuffisance cardiaque	2	0,34%	1	0,15%	1	1,79%	4	0,31%
Affections vasculaires	38	6,54%	50	7,68%	2	3,57%	90	6,99%
Thrombose veineuse profonde	9	1,55%	16	2,46%	1	1,79%	26	2,02%
Hypertension	13	2,24%	9	1,38%	1	1,79%	23	1,79%
Crise aiguë d'hypertension	2	0,34%	4	0,61%			6	0,47%
Thrombophlébite	1	0,17%	3	0,46%			4	0,31%
Thrombose de veine superficielle	2	0,34%	2	0,31%			4	0,31%
Thrombose d'une artère périphérique	3	0,52%	1	0,15%			4	0,31%
Hypotension	1	0,17%	2	0,31%			3	0,23%
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	38	6,54%	46	7,07%	3	5,36%	87	6,75%
Embolie pulmonaire	21	3,61%	21	3,23%	2	3,57%	44	3,42%
Dyspnée	4	0,69%	11	1,69%	1	1,79%	16	1,24%
Toux	2	0,34%	2	0,31%			4	0,31%
Asthme	1	0,17%	2	0,31%			3	0,23%
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	36	6,20%	37	5,68%	5	8,93%	78	6,06%
Arthralgie	5	0,86%	9	1,38%	2	3,57%	16	1,24%
Extrémités douloureuses	5	0,86%	6	0,92%			11	0,85%
Myalgie	6	1,03%	3	0,46%	1	1,79%	10	0,78%
Polyarthrite rhumatoïde	1	0,17%	6	0,92%	1	1,79%	8	0,62%
Pseudopolyarthrite rhizomélique	2	0,34%	1	0,15%			3	0,23%
Infections et infestations	39	6,71%	36	5,53%	3	5,36%	78	6,06%
Pneumonie covid-19	17	2,93%	10	1,54%			27	2,10%
Covid-19	7	1,20%	7	1,08%			14	1,09%
Zona	5	0,86%	6	0,92%	1	1,79%	12	0,93%
Zona ophtalmique	2	0,34%	2	0,31%	1	1,79%	5	0,39%
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	34	5,85%	40	6,14%	2	3,57%	76	5,90%
Urticaire	4	0,69%	12	1,84%	1	1,79%	17	1,32%
Angioedème	3	0,52%	6	0,92%		0,00%	9	0,70%

Prurit	3	0,52%	3	0,46%	1	1,79%	7	0,54%
Rash	3	0,52%	4	0,61%			7	0,54%
Psoriasis	2	0,34%	1	0,15%			3	0,23%
Purpura	3	0,52%					3	0,23%
Affections gastro-intestinales	30	5,16%	21	3,23%	1	1,79%	52	4,04%
Nausée	6	1,03%	3	0,46%	1	1,79%	10	0,78%
Pancréatite aiguë	2	0,34%	3	0,46%			5	0,39%
Vomissement	2	0,34%	3	0,46%			5	0,39%
Hémorragie rectale	4	0,69%		0,00%			4	0,31%
Trouble gastro-intestinal	1	0,17%	2	0,31%			3	0,23%
Affections de l'oreille et du labyrinthe	8	1,38%	24	3,69%	6	10,71%	38	2,95%
Acouphène	4	0,69%	9	1,38%	4	7,14%	17	1,32%
Surdité unilatérale	1	0,17%	5	0,77%	1	1,79%	7	0,54%
Vertige	1	0,17%	4	0,61%	1	1,79%	6	0,47%
Hypoacousie	1	0,17%	2	0,31%			3	0,23%
Affections du système immunitaire	5	0,86%	20	3,07%	2	3,57%	27	2,10%
Hypersensibilité	2	0,34%	3	0,46%			16	1,24%
Réaction à une immunisation	1	0,17%	15	2,30%			5	0,39%
Affections hématologiques et du système lymphatique	12	2,07%	14	2,15%	1	1,79%	27	2,10%
Thrombopénie immunitaire	4	0,69%	3	0,46%			7	0,54%
Lymphadénopathie	2	0,34%	4	0,61%			6	0,47%
Thrombopénie	2	0,34%	1	0,15%	1	1,79%	4	0,31%
Affections oculaires	17	2,93%	8	1,23%	2	3,57%	27	2,10%
Baisse de l'acuité visuelle	1	0,17%	2	0,31%			6	0,47%
Occlusion de la veine rétinienne	4	0,69%	2	0,31%			3	0,23%
Occlusion de l'artère rétinienne	3	0,52%					3	0,23%
Affections des organes de reproduction et du sein	6	1,03%	15	2,30%			21	1,63%
Hémorragie intermenstruelle		0,00%	3	0,46%			4	0,31%
Ménométrorragie	2	0,34%	2	0,31%			3	0,23%
Trouble menstruel	1	0,17%	2	0,31%			3	0,23%
Affections psychiatriques	8	1,38%	6	0,92%	1	1,79%	15	1,16%
État confusionnel	2	0,34%	4	0,61%	1	1,79%	7	0,54%
Lésions, intoxications et complications d'interventions	8	1,38%	4	0,61%			12	0,93%
Chute	3	0,52%	2	0,31%			5	0,39%

NR : non renseigné