

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

*Analyse périodique n°3*

*Période du 29 avril au 09 juin 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- Deuxieme rappel .....	6
C- Présentation des nouveaux évènements méritant une expertise particulière (événement sous surveillance ou signal potentiel).....	6
1- Surdité .....	6

## 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 collégialement au sein d'un comité spécifique de l'ANSM avec les CRPV, afin d'identifier des signaux potentiels, d'envisager les mesures à prendre et d'alerter, le cas échéant, l'EMA, les professionnels de santé et les patients.

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](#)).

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

- les surdités brusques
- 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 09/06/2022**

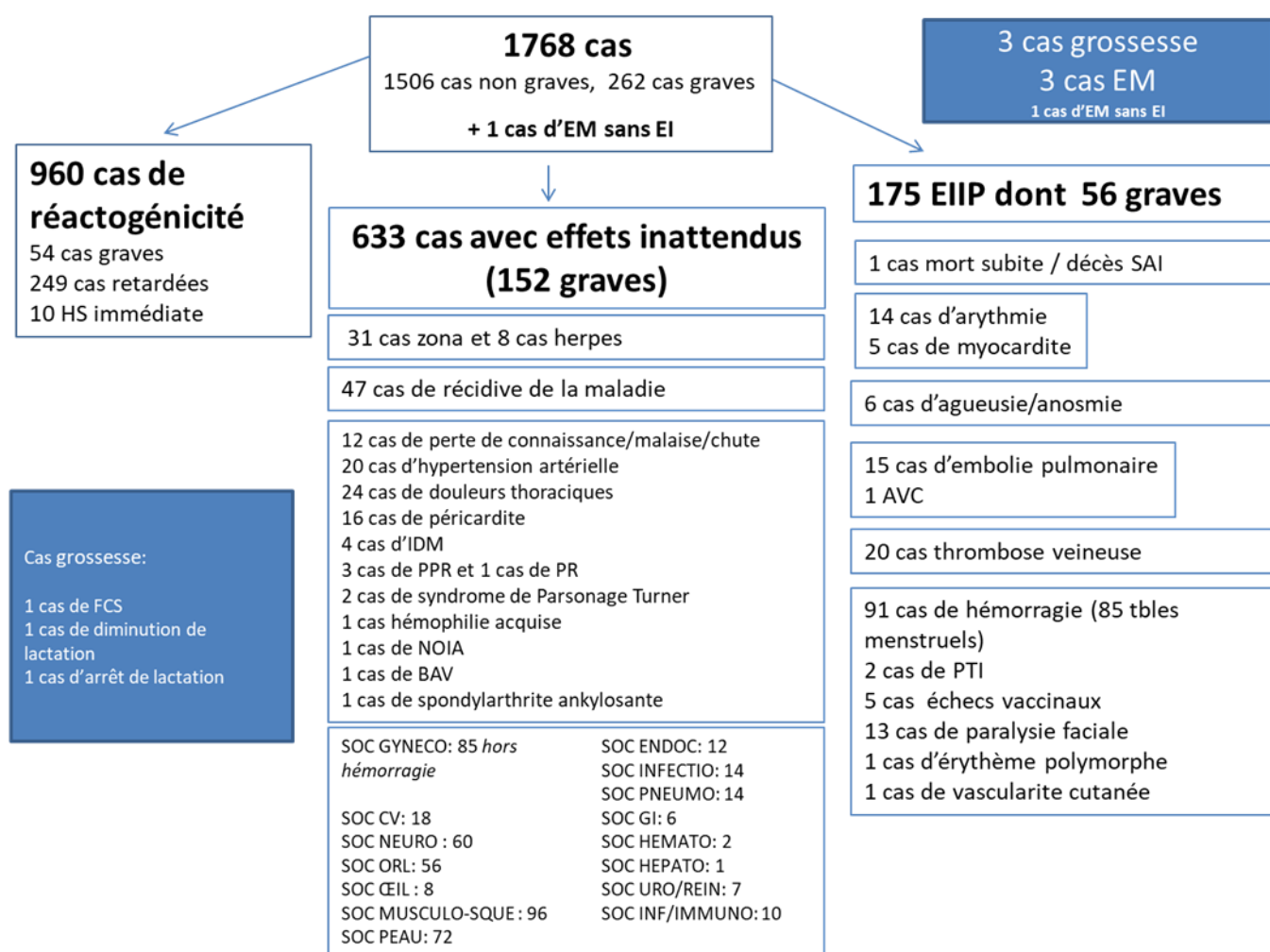
	1ère Injection	2è Injection	3è Injection	4è Injection	NR	Total général
<b>Moderna</b>	<b>6119313</b>	<b>6803392</b>	<b>10633346</b>	<b>152214</b>	<b>851</b>	<b>23709116</b>
Femme	3081337	3431567	5255954	82655	327	11851840
Homme	3017714	3353580	5355553	69399	521	11796767
NR	20262	18245	21839	160	3	60509

- **Tableau 2 : Caractéristiques générales des cas au 09/06/2022**

	Cumulé au 09/06/2022	29/04/2022 au 09/06/2022
<b>Nombre de cas dans la BNPV</b>	<b>26712</b>	<b>1769</b>
<i>cas déclarés par les PS</i>	13488 (50,5%)	758 (42,8%)
<i>cas déclarés par les patients/usagers</i>	13224 (49,5%)	1011 (57,2%)
<b>Nombre de cas non graves (n, %)</b>	<b>21803 (81,6%)</b>	<b>1507 (85,2%)</b>
<i>Répartition Patients pour les cas non graves (n, %)</i>		
Masculin	5464 (25,1%)	437 (29%)
Féminin	16324 (74,9%)	1070 (71%)
Non renseigné	15 (0,1%)	0 (0%)
<5	5 (0%)	0 (0%)
5-11	2 (0%)	0 (0%)
12-15	115 (0,5%)	9 (0,6%)
16-18	179 (0,8%)	11 (0,7%)
19-24	985 (4,5%)	42 (2,8%)
25-29	1128 (5,2%)	58 (3,8%)
30-49	9157 (42%)	750 (49,8%)
50-64	5330 (24,4%)	416 (27,6%)
65-74	2786 (12,8%)	142 (9,4%)
75 – 84	1535 (7%)	58 (3,8%)
≥ 85	418 (1,9%)	12 (0,8%)
Non renseigné	163 (0,7%)	9 (0,6%)
<b>Nombre de cas graves (n, %)</b>	<b>4909 (18,4%)</b>	<b>262 (14,8%)</b>
Hospitalisation	1553 (31,6%)	61 (23,3%)
Mise en jeu du pronostic vital	201 (4,1%)	11 (4,2%)
Invalidité ou incapacité	180 (3,7%)	30 (11,5%)
Décès	164 (3,3%)	5 (1,9%)
Médicalement significatif	2811 (57,3%)	155 (59,2%)
<i>Répartition Patients pour les cas graves (n, %)</i>		
Masculin	1940 (39,5%)	104 (39,7%)
Féminin	2967 (60,4%)	158 (60,3%)
Non renseigné	2 (0%)	0 (0%)
<5	2 (0%)	0 (0%)
5-11	1 (0%)	0 (0%)

12-15	26 (0,5%)	0 (0%)
16-18	45 (0,9%)	2 (0,8%)
19-24	227 (4,6%)	8 (3,1%)
25-29	220 (4,5%)	10 (3,8%)
30-49	1849 (37,7%)	106 (40,5%)
50-64	1208 (24,6%)	81 (30,9%)
65-74	660 (13,4%)	32 (12,2%)
75 – 84	439 (8,9%)	17 (6,5%)
≥ 85	199 (4,1%)	4 (1,5%)
Non renseigné	33 (0,7%)	2 (0,8%)

### Répartition des cas de la période



## B- Présentation du suivi des points récurrents

### 1- Deuxième rappel

#### Description générale des cas graves et non graves

Au 09/06/2022, nous avons reçu un total de 4 cas survenus au décours du 2eme rappel par Spikevax : 2 graves (un cas d'éruption cutanée associé à une éosinophilie à S3 de la R2, personne âgée, bilan en cours ; un cas de vascularite de petits vaisseaux à 7 j de la R2, personne âgée) et deux cas non graves, l'un d'aggravation d'une diplopie le lendemain de la R2 et l'autre d'une rechute de colite microscopique quelques mois après la D2.

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

### 1- Les troubles auditifs-Focus sur les cas de surdité brusque

Un travail spécifique a été réalisé sur les cas de surdité, déclarés en pharmacovigilance, depuis le début de la vaccination. Ce travail a été mené en étroite collaboration avec 2 spécialistes ORL qui ont expertisé à la fois l'ensemble de ces cas graves et non graves jusqu'au 02 février 2022 et analysé les données de la littérature scientifique en collaboration avec les CRPV rapporteurs.

### Généralités

L'oreille est composée de trois parties :

- L'oreille **externe** qui comprend le pavillon (caisse de résonance) et le conduit auditif externe.
- L'oreille **moyenne** qui comprend le tympan, les osselets et la trompe d'Eustache.
- L'oreille **interne** qui contient l'organe de l'audition : la **cochlée** et l'organe de l'équilibre : le système vestibulaire.

La cochlée contient des **cellules ciliées** au contact desquelles naissent les fibres du nerf auditif. Ce sont des cellules neurosensorielles qui transforment un signal mécanique en signal électrique. Il existe deux grands types de surdité :

- Les surdités de transmission, dues à une affection de l'oreille externe ou moyenne.
- Les surdités de perception, dues à une affection de la cochlée ou du nerf auditif. Elles peuvent être associées à des vertiges.

La perte d'audition est caractérisée par une baisse de la capacité à percevoir les sons.

Une surdité brusque se définit comme la survenue en moins de 72 heures d'une surdité neurosensorielle d'au moins 30 dB sur trois fréquences audiométriques successives (Chandrasekhar et al., 2019). Devant toute surdité d'installation brutale, il convient d'éliminer une pathologie rétrocochléaire dans l'angle ponto-cérébelleux dont la plus fréquente est le schwannome vestibulaire (Moffat et al. 1994 ; Pons et al. 2011). Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents à la survenue d'une surdité brutale idiopathique sont décrits comme pouvant être d'origine virale (Wilson et al. 1986 ; Rowson et al. 1975, Chen X et al. 2019), vasculaire (Judkins et al. 1995 ; Igarashi et al. 1969, Lin RJ et al. 2012), pressionnelle (Simmons et al. 1968 ; Gussen et al. 1981, Okazaki Y et al. 2017), auto-immune (Kang et al. 2009 ; McCabe et al. 1979, Di Stadio A et al. 2018) ou encore génétique (Oh et al. 2007, Cao Z et al. 2019 ; Corazzi V et al. 2021). Différents degrés de perte auditive peuvent être observés en cas de surdité brusque. En France, le degré de surdité obéit à la classification du Bureau International d'Audiophonologie qui répertorie les surdités de légère à profonde en fonction de la perte tonale moyenne et non pondérée sur quatre fréquences conversationnelles : 0.5 kHz, 1 kHz, 2 kHz et 4 kHz (<https://www.biap.org/en/component/content/article/65-recommendations/ct-2-classification/5-biap-recommendation-021-bis>). Pour être significative, la perte auditive mesurée en conduction osseuse pour les surdités de perception pure, et en conduction aérienne pour les surdités mixtes, devait être supérieure ou égale à 30 dB HL. La surdité est caractérisée comme légère pour une perte entre 21-40 dB, de moyenne entre 41-70 dB, de sévère entre 71-90 dB, de profonde au-delà de 90 dB et totale (cophose) avec perte de 120 dB. Une surdité brusque peut également se traduire par différents types de perte audiométrique dont le pronostic fonctionnel n'est pas le même (Lin et al. 2008 ; Held et al. 1997). Il peut s'agir de perte audiométrique affectant les fréquences graves (association possible à des désordres vestibulaires responsables de vertiges et troubles de l'équilibre) ou les fréquences aiguës, de perte audiométrique en plateau ou en encoche, ou encore de surdité totale (cophose) au pronostic fonctionnel le plus péjoratif. En France, l'incidence des surdités brusques se situe aux environs de 5 à 20 pour 100 000 habitants par an (<https://www.larevuedupraticien.fr/article/surdite-brusque>), valeur proche également indiquée dans la publication de Yanir et al. Le plus souvent unilatérales, les surdités brusques peuvent être bilatérales en présence d'un contexte génétique ou auto-immun, l'atteinte bilatérale pouvant alors ne pas être simultanée (Harris et al. 1990).

## **Ototoxicité d'origine médicamenteuse**

Les médicaments affectent généralement l'oreille interne et d'autres signes peuvent accompagner cette surdité tels que des acouphènes (sifflements), des vertiges, des nausées. L'atteinte peut être dose et/ou durée dépendante. Le délai de survenue d'une ototoxicité médicamenteuse varie selon le médicament, allant de quelques heures ou quelques jours, jusqu'à plusieurs années après le début du traitement. S'il s'agit d'une destruction des cellules ciliées, l'atteinte est irréversible. Il peut également s'agir d'une perturbation de l'équilibre des fluides de l'oreille interne (endolymphe).

Divers médicaments peuvent entraîner une ototoxicité, les plus décrits : les anti-infectieux avec les aminosides ou les macrolides, les sels de platine, les immunosuppresseurs, les diurétiques de l'anse, les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) avec essentiellement l'acide acétyl salicylique et la quinine et dérivés utilisés comme antipaludéen. Les aminosides comme les sels de platine, à la fois oto- et néphrotoxiques, agissent sur les cellules ciliées sensorielles de l'oreille interne entraînant une mort cellulaire. Une étude récente cas/non cas dans la Base Nationale de Pharmacovigilance réalisée sur la notification spontanée des cas de surdité de 2007 à 2017 a analysé 555 cas retrouve un ROR (Reporting Odd Ratio) significatif pour plusieurs classes médicamenteuses sus-citées mais aussi certains médicaments pour lesquels le risque ne figure pas dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) comme le vaccin contre la grippe ou la typhoïde, la névirapine,...(Favrelière S et al, 2020). Les atteintes auditives d'origine iatrogène sont souvent irréversibles (par atteinte des cellules ciliées, de la strie vasculaire ou du nerf auditif), bilatérales, symétriques ou asymétriques, et une oreille peut être atteinte avant l'autre.

### **Synthèse de la littérature**

Les données sur les troubles d'audition potentiellement liés aux vaccins COVID ont été publiées à partir du 2<sup>o</sup> semestre 2021 sous forme de cas rapportés, série de cas et 2 études de Pharmacoépidémiologie :

- **Case Reports** : Jeong et al publient en 2021, 3 cas de surdité unilatérale dont un cas après Vaxzevria® et 2 cas après Comirnaty® : il s'agit de 2 hommes de 42 et 18 ans sans antécédent ayant présenté une surdité brutale unilatérale respectivement 1 et 2 jours après la vaccination après D1 et D2. Evolution favorable après corticothérapie (Jeong J, Choi HS. Sudden sensorineuronal hearing loss after COVID-19 vaccination. *Int J*



*Infect Diseases, 2021 ; 113 :341-43*). Ekobena et al. rapporte 4 cas de symptômes transitoires audio-vestibulaires après une vaccination soit par Comirnaty® soit par Spikevax®, tous explorés par un ORL. Les délais de survenue sont assez variables et un cas présent un rechallenge positif et autre un rechallenge négatif. (Ekobena P et al. *Four cases of audio-vestibular disorders related to immunisation with sars cov2 mRNA vaccine. International Journal of Audiology 2022*)

Deux case reports sont publiés avec Vaxzevria®

- **Série de cas** : Wishova H et al ont publié en 2021, la plus grande série de cas de trouble d'audition post vaccination. Il s'agit d'une étude rétrospective sur une base de données de consultation des patients dans une clinique spécialisée ORL. Ils ont comparé le taux de diagnostic de « surdité idiopathique » sans mise en évidence d'une étiologie précise (auto-immune, infectieuse,...) sur une durée de 30 jours (21 février-21 mars) en 2019, 2020 et 2021. L'incidence étant estimée à 1,6% en 2019, 2,44% en 2020 et 3,85% en 2021. Parmi les 1325 consultations de surdité en 2021, 30 cas étaient survenus post vaccin COVID chez 19 hommes et 11 femmes avec un délai moyen de survenue de 10,2 jours+/- 9 jours (extr mes=1-42) dont 18 cas après Spikevax® et 12 cas après Comirnaty®, 3 cas de réintroduction positive, 15 cas post D1 et 12 cas post D2. La moitié des patients avaient des symptômes associés (vertige, acouphène). Parmi ces patients, on retrouvait un antécédent de maladie de Menière et/ou pathologie auditive auto-immune dans 11 cas. Parmi les limites, les auteurs discutent la difficulté d'accès aux consultations durant la période COVID-19 en 2020-21 et une sous-estimation du nombre de sujets atteints de trouble d'audition.
- **Etudes de Pharmacoépidémiologie** : on dispose essentiellement de 2 études publiées de manière concomitante dans le même journal en Février 2022 sur 2 bases de données américaines et israéliennes.
  - o Foremeister et al ont réalisé une étude sur 555 cas incidents de surdité brutale enregistrés au niveau CDC-VAERS sur 7 mois (14/12/2020 au 16/7/2021). Ce travail était précédé par une analyse préliminaire (14/12/2020-2/3/2021) de 40 cas par les mêmes auteurs. Les auteurs ont estimé une incidence de l' v nement de 0,6 à 28 cas/100000 sujets-année (incidence comparable entre les 3 vaccins) comparé à l'incidence dans la population générale avant la pandémie estimée de 11 à 77 cas/100000 patients-année. Par ailleurs, les auteurs ont mené une analyse plus fine sur 21 cas et n'ont pas identifié un facteur de risque particulier pour la survenue de cet  v nement (Foremeister EJ, Wu MJ, Chari DA, et al. *Assessment*

*of Sudden Sensorineural hearing loss after COVID-19 vaccination. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2022 ; 148(4) : 307-315 ; Formeister EJ, Chien W, Agrawal Y, et al. 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 Head Neck Surg. 2021 ; 147(7) : 674-76 ).*

- Yanir et al (Yanir Y, Doweck I, Shibli R, et al. Association between the BNT162b2 Messenger RNA vaccine and Sudden hearing loss. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2021 ; 148(4) : 299-306*) ont mené une étude rétrospective sur les données médicales de santé israéliennes (incluant environ 4,7 millions sujets) entre 20/12/2020 et 31/05/2021. Un total de 91 cas de surdité brutale après vaccination Comirnaty® a été identifié dans les 3 semaines suivant la dose D1 et 79 cas post D2. L'incidence estimée pour 100 000 sujet-année est de 14,49 [11,69-17,29] en 2018, de 15,68 [12,79-18,58] en 2019 et de 22,44 [11,77-33,11] après D1 et de 22,90 [11,68-34,12] après D2 du vaccin. Ils ont évalué un risque attribuable de 0,91/100000-année [0,29-1,38] 95% CI après la D1 et de 0,61/100000-année [-0,07-1,12] après la D2 par rapport à l'incidence de référence en 2018. Le risque attribuable est de 0,75/100000-année [0,10-1,24] en post D1 et de 0,45/100000-année [-0,28-0,99] en post D2 par rapport à l'incidence en 2019. L'incidence étant significativement plus élevée chez les femmes >65 ans et les hommes âgés de 16-44 ans.
  
- Un rapport de l'OMS paru en février 2022 (Rausch c and Qun-Ying Yue, Uppsala) rapporte une détection de signal au sujet des pertes d'audition et acouphènes suivant une vaccination contre la covid-19, qui doit être investigué. Ils indiquent qu'à la date du 22/02/2021, ils identifient 172 cas de perte d'audition, dont 63% surviennent chez des femmes, la moyenne d'âge est de 49 ans (142 cas avec Comirnaty®, 15 cas avec Spikevax® et 7 cas avec Vaxzevria®). Le délai médian de survenue est de 1 jour (quelques minutes-19 jours)

## **Matériel et Méthodes**

Il s'agit d'une étude descriptive sur la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) avec estimation du taux de notification générale et par mois de survenue. L'extraction des données

a été faite par l'ANSM sur une période allant du début de la vaccination jusqu'au 2 Février 2022. Le choix d'analyser les cas de « surdité » dans un premier temps a été motivé par la possibilité de récupération des explorations audiologiques et en particulier l'audiogramme et/ou un compte-rendu médical afin de pouvoir objectiver une surdité réelle et établir un lien avec le vaccin compte tenu de multiples facteurs pouvant générer une surdité provisoire. Ces cas pouvant être associés ou non à des troubles vestibulaires de type vertige et troubles de l'équilibre, ainsi qu'à d'autres troubles cochléaires de type acouphènes. L'extraction a été faite sur les PT issus de la sous-SMQ déficience auditive : *Affections de l'oreille moyenne, affection du tympan, audiogramme anormal, diplacousie, dysacousie, électrocochléogramme anormal, épanchement de l'oreille moyenne, hématome dans la caisse du tympan, hypoacousie, hypoacousie neurosensorielle, inflammation de l'oreille moyenne, lésion du nerf auditif (VIII), myringite non infectieuse, obstruction de la trompe d'Eustache, ototoxicité, paracousie, perte soudaine de l'audition, surdité, surdité bilatérale, surdité de transmission, surdité définitive, mixte, transitoire, unilatérale, surdité neurosensorielle, trouble du nerf auditif, troubles auditifs, test de stimulation acoustique anormaux, test de Weber anormal, test de Rinne anormal.*

Pour chaque cas, nous avons vérifié la disponibilité d'un compte rendu médical et/ou un audiogramme, demandé aux CRPV correspondant de récupérer si possible ces informations complémentaires permettant de classer les notifications selon 2 catégories : notifications documentées (avec compte rendu informatif – contexte audio-vestibulaire incluant le délai de survenue, le degré de perte auditive, la présence ou non de facteurs de risque - et/ou audiogramme tonal réalisé à l'octave) ou bien non documentées. Par ailleurs, pour certains cas, l'effet « surdité de perception » n'a pu être retenu au vu de la déclaration, et le cas a été classé dans la catégorie « autres symptômes » selon les informations. Enfin, le cas a pu être exclu, compte tenu de la chronologie de survenue et/ou la présence d'une étiologie évidente à la survenue d'un trouble auditif brutal ou manque d'informativité (par exemple, traitement concomitant pour une pathologie néoplasique, fracture de l'os temporal).

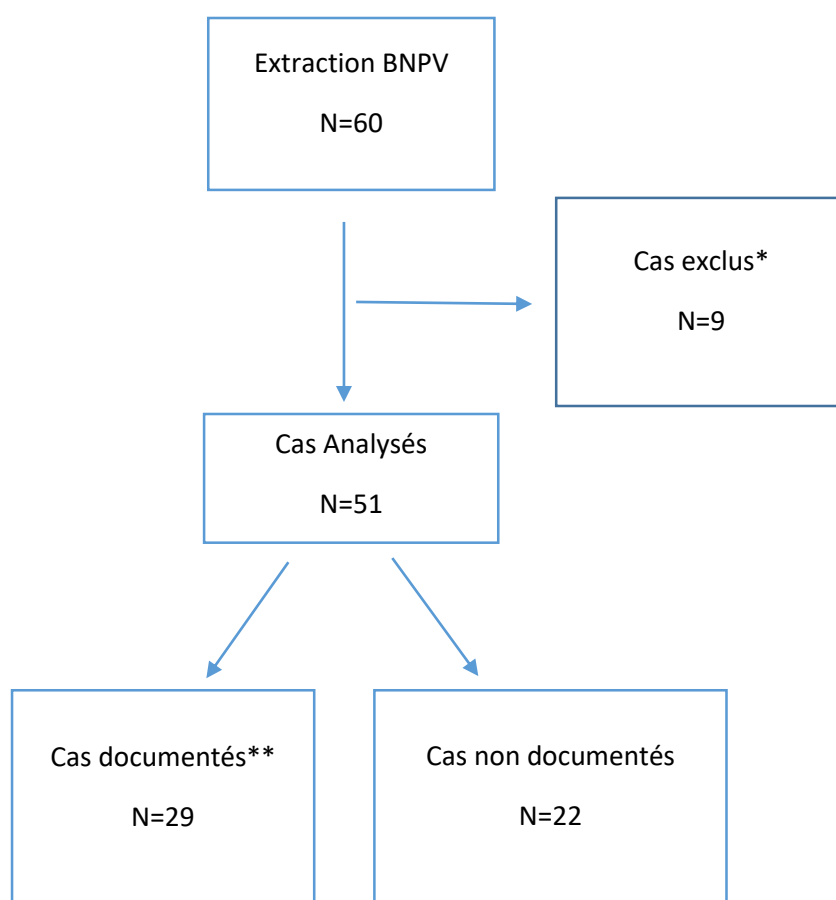
Pour chaque notification, nous avons collecté les informations suivantes : données démographiques (sexe, âge), facteurs de risque avec antécédent audiologiques et/ou otoneurologiques, antécédents cardio-vasculaires, maladie auto-immune, le rang vaccinal, le mois de survenue (caractère saisonnier), le délai de survenue, l'évolution de l'évènement indésirable, association ou non avec des troubles vestibulaires avec leur typologie, nécessité d'un appareillage auditif en cas de persistance, le degré et type de surdité selon les données

audiométriques (surdité de perception ou de transmission, le caractère uni- ou bilatéral, la sévérité de la surdité. Dans cette analyse, ont été retenues uniquement les surdités de perception et les surdités mixtes, les cas de surdité de transmission n'ayant pas été retenus.

Les différentes données de la littérature suggèrent un délai de survenue de 21 jours comme étant « compatible » pour établir un lien avec le vaccin (Foremeister et al.). Nous avons classé les notifications selon 2 délais de survenue, inférieur ou supérieur à 21 jours.

## Résultats

Le flow chart suivant montre la répartition des cas selon les critères indiqués.



BNPV : Base Nationale de Pharmacovigilance

\*exclus pour données cliniques insuffisantes ou autres causes évidentes ou autres symptômes otologiques ne correspondant pas à une surdité neurosensorielle

\*\*documentation sur la base d'une consultation ORL et/ou d'un audiogramme disponible

Neuf cas ont été exclus pour les motifs suivant :

- 1 cas de neurinome du conduit auditif externe

- 1 cas de méningiome de l'angle ponto-cérébelleux malgré un rechallenge positif (D2 R1)
- 2 cas pour délai inconnu et non documenté
- 5 cas de autres symptômes otologiques, tous dans un délai <21 jours
  - o 1 cas de distorsion auditive
  - o 4 cas de troubles conductifs (2 cas d'otite moyenne aigue, 1 surdité de 2 minutes et un tympan qui claque

Sur les 51 cas retenus, un audiogramme et/ou un compte rendu a pu être récupéré pour 29 cas (57%). Le tableau 3 récapitule les caractéristiques générales des cas de surdité documentés selon le délai de survenue < ou > 21 jours, soit 29 cas

Tableau 3 : Caractéristiques des cas de surdité, suite à une vaccination par Spikevax

<b>Caractéristiques générales</b>	Cas < 21 jours N=26 dont 20 graves	Cas >21 jours N=3 dont 3 graves
<b>Cas déclarés par les patients</b>	10 (38.5%)	1
confirmés médicalement	4	1
non confirmés médicalement	5	0
inconnu	1	0
<b>Cas déclarés par les professionnels de santé</b>	16 (61.5%)	2
<b>Sexe</b>		
Homme	13	1
Femme	13	2
BMI>25	10 (26 à 32)	0
Moyenne d'âge (année)	50.6 ans [33-81]	48.3 ans [36-68]
Médiane d'âge (année)	51 ans	43 ans
<b>Groupe d'âge</b>		
0-18	0	0
19-29	0	0
30-49	10 (38.5%)	2
50-64	9 (34.6%)	0
65-74	6 (23%)	1

75-84	1 (3.9%)	0
>85	0	0
ND	0	0
<b>Délai médian de survenue</b>	7.9 jours	231 jours (26-60-144 jrs)
<b>Evolution</b>		
Rétabli	8 (30.8%)	0
Non rétabli à la date de notification	12 (46.2%)	2
Dont avec appareillage auditif	7	0
Inconnue	6 (23%)	1
<b>Corticothérapie symptomatique</b>	14 (54%)	2
<b>Rang vaccinal</b>		
D1	12 (46.2%)	1
D2	10 (38.5%)	2
R1	2 (7.7%)	0
ND	2 (7.7%)	0
<b>Antécédents</b>	7 (27%)	2
Cardiovasculaires	2	1
Otoneurologiques	3	1
Auto-immun	1	0
Systémique non auto-immun	1	0
Unilatéral	15 (7G/7D) (58%)	3 (2G/1ND)
Bilatéral	6 (23%)	0
ND	5 (19%)	0
<b>Délai médian de régression (N=5)</b>	20.8 jours (2-plusieurs mois)	ND

<b>Degré de surdité</b>		
Hypoacousie de degré inconnu	1	0
Légère	5	1
Moyenne 1	1	0
Moyenne 2	2	0
Profonde	6	0
Sévère 1	1	0
<b>Rechallenge positif</b>	2	1
<b>Troubles cochléo-vestibulaires associés</b>		
Acouphène	8	2
Vertige	11	1
Acouphènes et vertiges	7	0

On peut retenir :

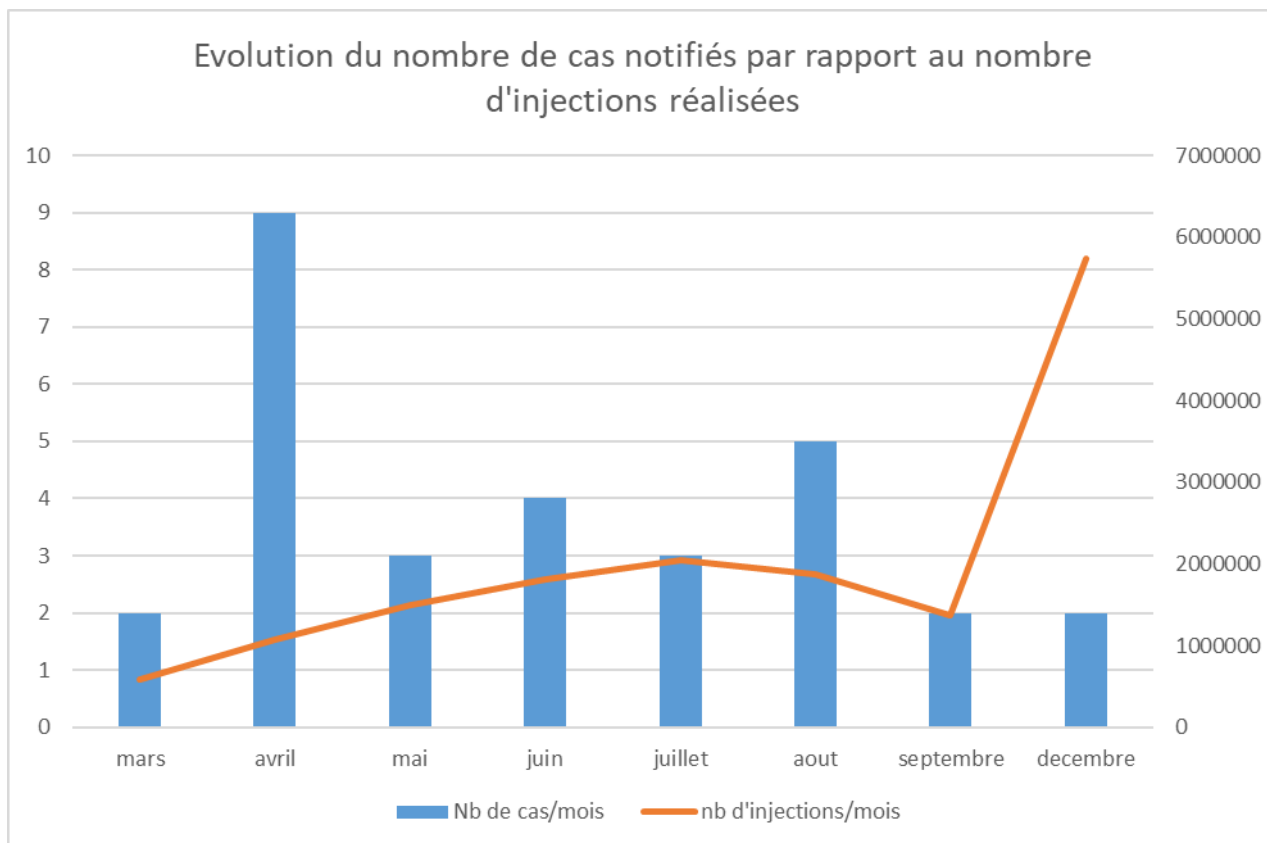
1. Un sex ratio H/F à 0.93 donc pas de vraie prédominance d'un sexe sur l'autre
2. 41.4% de patient âgés entre 30 et 49 ans
3. Un délai de survenue médian de 7.9 jours, sans prédominance de rang vaccinal
4. 54% des cas sont persistants avec nécessité d'appareillage pour la moitié d'entre eux
5. Il s'agit plutôt d'atteinte unilatérale, sans prédominance d'un côté et sans lien avec le coté vacciné.
6. Concernant les 6 cas d'atteintes bilatérales, elles concernent 5F et 1 H. la moyenne d'âge est de 52 ans [42-69] et 3 ont des antécédents/Facteurs de risques (syndrome de Susac, surdité évolutive depuis 7 ans et HTA). Le délai de survenue moyen est de 3.8 jours et 4 cas surviennent en D2 et 2 en D1. 3 cas ont une évolution favorable sur une surdité légère et parmi eux, 1 cas présente un rechallenge positif en D2 mais pas en R1. Pour les 3 cas présentant une persistance des troubles, il s'agit de 3 cas de cophose dont une aggravation d'un trouble préexistant, deux en cours d'appareillage.

7. Concernant les 7 cas de surdité profonde à sévère, incluant les cophoses, elles concernent 5H et 2 femmes. La moyenne d'âge est de 51.6 ans [38-69] et 5 ont des antécédents ou des facteurs de risques (HTA et ATCD familiaux de surdité et surdité évolutive, astrocytome, pancréatite et HTIC). Le délai moyen de survenue est de 7.9 jours [1-20] et le rang vaccinal est à 72% en D2. 5 cas sont associés avec des vertiges et 5 à des acouphènes. 2 cas sont des surdités brusques bilatérales, nécessitant un appareillage. Deux autres cas d'atteinte unilatérale ont nécessité un appareillage.
8. Concernant les 3 cas avec rechallenge positif, ils concernent 2F et 1 H, âgés de 41, 45 et 71 ans. Ils se sont tous accompagnés d'acouphènes, mais sans vertiges. 2 cas sont survenus dans un délai de 21 jours et sont d'évolution favorable, le degré de surdité est léger et pour l'un l'atteinte était unilatérale et l'autre bilatérale. Pour le 3eme cas, le délai de survenue est de plus de 21 jours, l'atteinte est unilatérale avec une aggravation au moment du rappel.
9. Les surdités brusques sont associées à un syndrome vestibulaire
10. 31% des patients ont des antécédents confondants
11. 6 cas codés non graves, qui auraient pu être retenu comme cas médicalement significatif et donc par définition grave.

Parmi les cas documentés, on note une absence d'antécédent cardiovasculaire, otoneurologique ou autoimmun dans 22 cas (76%) dont 19 cas dans un délai <21 jours (65.5%) et 3 cas survenus au-delà de 21 jours (10.3%). Les antécédents connus sont indiqués dans le tableau 3.

Voici l'évolution du nombre de cas notifiés en 2021 par rapport au nombre d'injections réalisées.





A la date de clôture de sélection des cas soit le 02/02/2022, il y a eu 22 690 893 injections réalisées, soit

Pour les 51 cas retenus, 0.22 cas pour 100 000 injections

Pour les 29 cas retenus et documentés : 0.13 cas pour 100 000 injections

Pour les 23 cas graves, retenus et analysés : 0.10 cas pour 100 000 injections

### **Cas non-documentés (n=22)**

Parmi les cas où les informations disponibles ne permettaient pas une confirmation de surdité avec le vaccin, 21 cas (95.5%) sont survenus dans un délai <21 jours dont 13 cas sans antécédent et sans vertige associé (60%). **A noter deux cas de réintroduction positive, l'un chez un patient dans un contexte de paralysie faciale ipsilatérale à la surdité et le second chez un patient greffé rénal avec une atteinte bilatérale.**

## Discussion

Compte tenu du nombre d'injections réalisées au 2/02/2022 (n=22 690 89), le taux de notification des cas de « surdité » est estimée à 0.22/100 000 (hors autres symptômes). On ne dispose pas de données précises sur l'incidence des troubles d'audition en France pour une comparaison au risque de surdité dans la population générale. Les cas de réintroduction positive parmi les cas non documentés laissent penser qu'un certain nombre de cas n'ont pas pu être retenus par indisponibilité d'informations complémentaires malgré une forte suspicion de lien chronologique avec le vaccin. Ce résultat consiste donc à une estimation à minima compte tenu d'une éventuelle sous-notification, de la sélection des cas uniquement avec données « robustes ». Enfin, beaucoup de cas ont été déclarés après le gel de la base de données en février 2022, suite à la médiatisation de ce type d'effets indésirables ne figurant pas dans le champ d'analyse.

Ce chiffre s'avère inférieur aux études existantes et en particulier à celle de Yanir en Israël incluant uniquement le vaccin Comirnaty®, mais qui finalement fourni un excès de risque pas très élevé par comparaison aux données des années précédentes. Néanmoins, la comparaison reste difficile car il s'agit d'une étude pharmacoépidémiologique sur une base de données de santé (équivalente SNDS) sans analyse des cas pour confirmer le lien avec le vaccin. De même, l'étude de Formeister et al. (2021) aux USA utilise les données du Centers for Disease Control and Prevention (CDC) et Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) pour comparer l'incidence des surdités brusques chez les individus vaccinés contre le COVID-19 avec celle rapportée dans la population générale. Les auteurs rapportent un taux de survenue inférieur à celui historiquement décrit dans la population générale. Et les données datent de plus de 1 an maintenant. Pour rappel, le VAERS consiste à un système de détection précoce d'effets indésirables, et souffre du manque d'informativité et de pertinence du codage de l'évènement indésirable. De même, la vérification des données cliniques pour établir le lien causal avec le vaccin reste impossible. Les auteurs ont pu uniquement compléter leur étude avec une analyse clinique Ad-Hoc de 21 cas de troubles d'audition.

Les cas ou série de cas rapportés restent cependant troublants et chaque auteur demande plus d'études systématiques de ces atteintes.

Une revue de la littérature concernant les pertes d'audition soudaines et les infections à Covid-19 apporte quelques éléments de réflexion et aboutit également à la notion d'un manque de données sur le sujet. Les premières publications sur le sujet sont apparues rapidement en 2020,

puis des données plus nombreuses ont été publiées en 2021 par notamment Beckers et al. et Umashankar et al, qui rapportent soit des cas et/ou une revue de la littérature, puis complètent par de nombreux auteurs en 2021 et 2022 (*Beckers E et al. SSNHL in covid19 : a case report and literature review. Clin Case Re 2021 ; 9(4) 2300-2301 et Umashankar A et al. SSHL post coronavirus disease : asystematic review of case reports, Indian J otolaryngol Hend Neck Surg 2021*), Plus récemment, Fancello et al proposent une revue de la littérature avec Swain et al et abordent quelques hypothèses physiopathologiques comme l'hypoxie, des réactions immunitaires, des désordres de la coagulation ou encore une toxicité directe du virus (*Fancello V et al. Sensorineural hearing loss post covid19 infection : an update. Audiol Res 2022, 12, 307-315 et Swain SK Covid19 patients and SSHL : a review, Int J otorhinolaryngol Head neck Surg 2022 Apr ; 8(4) : 437-442*). Le virus SARS-Cov-2 pénètre dans la cellule et infecte les différents tissus en se fixant sur le récepteur ACE2 (angiotensing-converting enzyme-2), abondant au niveau du cerveau et du lobe temporal, où se trouve le centre d'audition De même, le virus pourrait favoriser une hypoxie du centre d'audition par desoxygénation des érythrocytes et entraîner une surdité définitive (*Saniasiaya*). Il faut souligner que les troubles d'audition ont été déjà décrits avec d'autres infections virales comme la famille des herpes virus (*Wilson*). Parrino D et al. en début d'année 2022 proposent également une étude dans un centre de référence d'audiologie en Italie. Ils comparent deux périodes avant la covid et une période covid. Ils n'identifient pas de différence en terme d'incidence de cas entre les 3 périodes mais une atteinte plus grave sur les atteintes de perception pures avec une augmentation des incidences des vertiges (*Parrino D et al., Sudden hearing loss and vestibular disorders during and before covid19 pandemic : an audiology tertiary referral centre experience Am J Otolaryngology 2022 43(1)*).

## **Conclusion**

Cette première analyse a évalué les cas graves et non graves de surdité déclarés en France jusqu'au 2 Février 2022 avec le vaccin Spikevax®. L'incidence de notification des cas de surdité suggèrent une fréquence de survenue très rare de ces troubles. Néanmoins, l'analyse fine de chaque cas ne permet pas d'exclure un lien de causalité avec le vaccin pour une trentaine de cas, et ce renforcé par les cas en rechallenge positif. En ce qui concerne Spikevax®, il ne semble pas avoir de lien entre le nombre de cas /mois et le nb d'injections réalisées sur ce même mois, mais il y a trop peu de cas pour affirmer cette tendance. Ces données sont à comparer avec les données issues de l'analyse réalisée avec Comirnaty®.

Concernant les autres vaccins, les acouphènes sont mentionnés dans le RCP du vaccin JANSSEN.

Ces évènements font l'objet d'un signal potentiel.

La documentation des cas est donc essentielle pour grader le niveau de sévérité de l'atteinte, pour évaluer l'évolution et les potentielles conséquences cliniques.

## Références

Chandrasekhar SS, Tsai Do BS, Schwartz SR, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss (update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;161 (1 suppl):S1-S45.  
doi:10.1177/0194599819859885

Moffat DA, Baguley DM, Von Blumenthal H. Sudden deafness in vestibular schwannoma. *J Laryngol Otol* 1994;108:116–9.

Pons Y, Ukkola-Pons E, Kossowski M. Sudden onset hearing loss: imaging work-up. *J Radiol* 2011;92:967–97.

Wilson WR. The relationship of the herpesvirus family to sudden hearing loss: a prospective clinical study and literature review. *Laryngoscope* 1986;96:870–7.

Rowson KE, Hinchcliffe R. A virological and epidemiological study of patients with acute hearing loss. *Lancet* 1975;1: 471–3.

Chen X, Fu YY, Zhang TY. Role of viral infection in sudden hearing loss. *J Int Med Res.* 2019;47(7):2865-2872

Judkins RF, Rubin AM. Sudden hearing loss and unstable angina pectoris. *Ear Nose Throat J* 1995;74:96–9.

Igarashi M, Alford BR, Konishi S. Functional and histopathological correlations after microembolism of the peripheral labyrinthine artery in the dog. *Laryngoscope* 1969;79:603–23.

Lin RJ, Krall R, Westerberg BD, Chadha NK, Chau JK. Systematic review and meta-analysis of the risk factors for sudden sensorineural hearing loss in adults. *Laryngoscope*. 2012;122(3):624-35.

Simmons FB. Theory of membrane breaks in sudden hearing loss. *Arch Otolaryngol* 1968;88:41-8.

Gussen R. Sudden hearing loss associated with cochlear membrane rupture. Two human temporal bone reports. *Arch Otolaryngol* 1981;107:598-600.

Okazaki Y, Yoshida T, Sugimoto S, Teranishi M, Kato K, Naganawa S, Sone M. Significance of Endolymphatic Hydrops in Ears With Unilateral Sensorineural Hearing Loss. *Otol Neurotol*. 2017 ; 38(8):1076-1080.

Kang KT, Young YH. Sudden sensorineural hearing loss in a patient with primary antiphospholipid syndrome. *J Laryngol Otol* 2009;122:204-6.

McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979;88:585-9.

Di Stadio A, Dipietro L, Ralli M, Meneghello F, Minni A, Greco A, Stabile MR, Bernitsas E. Sudden hearing loss as an early detector of multiple sclerosis: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(14):4611-4624.

Oh JH, Park K, Lee SJ, Shin YR, Choung YH. Bilateral versus unilateral sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:87-91.

Cao Z, Gao J, Huang S, Xiang H, Zhang C, Zheng B, Zhan X, Chen R, Chen B. Genetic Polymorphisms and Susceptibility to Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Systematic Review. *Audiol Neurotol*. 2019;24(1):8-19.

Corazzi V, Ciorba A, Bianchini C, Pelucchi S, Skarżyński PH, Hatzopoulos S. Genetic Polymorphisms in Sudden Sensorineural Hearing Loss: An Update. *Ear Nose Throat J*. 2021 ;100(3\_suppl):337S-342S.

Lin YT, Young YH. Retrocochlear mass lesion in mid-frequency sudden deafness. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;138:13–7.

Held P, Fellner C, Fellner F, Seitz J, Strutz J. MRI of inner ear anatomy using 3D MP-RAGE and 3D CISS sequences. *Br J Radiol* 1997;70:465–72.

Harris JP, Sharp PA. Inner ear autoantibodies in patients with rapidly progressive sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1990;100:516–24.

Favrelière S, Delaunay P, Lebreton JP. Drug-induced hearing loss : a case-non case study in the French Pharmacovigilance Database. *Fundam Clin Pharmacol*, 2020 ;34 :397-40.

Jeong J, Choi HS. Sudden sensorineuronal hearing loss after COVID-19 vaccination. *Int J Infect Diseases*, 2021 ; 113 :341-43

Ekobena P, Rothuizen LE, Bedussi F. et al. Four cases of audio-vestibular disorders related to immunisation with sars cov2 mRNA vaccine. *International Journal of Audiology* 2022

Wishova H, Miller ME, Derebery MJ et al. Otologic manifestations after COVID-19 vaccination : the house ear clinic experience. *Otol Neurotol*, 202 ; 42 :e1213-e1218

Formeister EJ, Wu MJ, Chari DA, et al. Assessment of Sudden Sensorineural hearing loss after COVID-19 vaccination. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022 ; 148: 307-315 ;

Formeister EJ, Chien W, Agrawal Y, et al. 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 Head Neck Surg*. 2021 ; 147: 674-76

Yanir Y, Doweck I et al., Association between the BNT162b2 messenger RNA covid19 vaccine and the risk of sudden sensorineural hearing loss. *Jama otolaryngology-head and neck surgery* 2022 ; 148(4) :299-306

Rausch c, Qun-Ying Yue. Covid-19 vaccines and hearing loss and tinnitus. *WHO Pharmaceuticals Newsletter*. 2022 ; 1 :18-19-22.  
<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1407437/retrieve>

Beckers E, Chouvel P, Cassetto V, et al. Sudden Sensorineural hearing loss in covid19 : a case report and literature review. *Clin Case Rep* 2021; 9:2300-2301

Umashankar A, Prakash P, Prabhu P. Sudden Sensorineural hearing loss post coronavirus disease : a systematic review of case reports. *Indian J otolaryngol Hend Neck Surg* 2021; Jul 10;1-8. doi: 10.1007/s12070-021-02756-w.

Fancello V, Fancello G, Hatzopoulos S, et al. Sensorineural hearing loss post covid19 infection : an update. *Audiol Res* 2022, 12, 307-315

Saniasiaya J. Hearing loss in SARS-CoV-2 : what do we know. *Ear Nose Throat J*. 2021 ;100(2 suppl) :152S-154S.

Wilson WR. The relationship of the herpesvirus family to sudden hearing loss : a prospective clinical study and literature. *Laryngoscope*. 1989 ;96 :870-77.

Parrino D, Frosolini A, Torinato D, et al. Sudden hearing loss and vestibular disorders during and before COVID-19 pandemic : an audiology tertiary referral centre experience. *Am J Oto Laryngol*. 2022 ;43:103241.

doi: 10.1016/j.amjoto.2021.103241.

## **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 09/06/2022 depuis le début de la vaccination**

<b>Cas graves par type</b>	<b>cumulé au 09/06/2022</b>	<b>Période 29/04/2022 au 09/06/2022</b>
Accident d'exposition au sang	1	0
Accident hémorragique cérébral	5	0
Accident ischémique cérébral	153	1
Accident ischémique transitoire	20	0
Accouchement prématuré	3	0
Acouphènes	47	7
Amaurose / cécité transitoire	4	0
Aménorrhée	2	0
Algie vasculaire de la face	1	1
Anémie	3	0



Anémie hémolytique	2	0
Angioedème	6	1
Angor	7	0
Anosmie	3	0
Anurie	1	0
Anxiété généralisée, attaque de panique	4	0
Aphasie	2	0
Aponévrosite	1	0
Appendicite	1	0
Arrêt cardiorespiratoire	5	0
Artériopathie	1	0
Arthralgies	62	20
Arythmie	74	3
Asthme/ hyperréactivité bronchique	12	0
Ataxie	2	0
Atteintes hépatiques	34	1
Blocage de conduction cardiaque	7	1
Bronchospasme	1	0
Bursite	3	1
Cancer	5	1
Cardiomyopathie	3	0
Carotidynie	1	0
Cataracte	2	0
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
confusion, hallucination	2	2
Contraction grossesse	2	0
Crise tonico-clonique généralisée / convulsions	29	1
Crise vaso-occlusive	1	0
Cystite	2	1
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	3	1

Dissection artérielle	3	0
Diverticulite	1	0
Dorsalgie	4	0
Douleur abdominale	8	0
Douleur neuropathique	2	0
Douleur thoracique	98	2
Douleurs aux membres /myalgie	11	4
Dysérection	2	1
Dysfonction thyroïdienne	6	0
Dysfonction ventriculaire	2	0
Dysgueusie	2	0
Dyskinésie	1	0
Dysménorrhée	0	0
Dyspepsie	1	0
Dyspnée	20	1
Echec de vaccination	105	4
Embolie pulmonaire	225	15
Encéphalomyélite aiguë disséminée	5	0
Encéphalopathie	5	0
Endométriose	2	1
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	51	3
Erythème noueux	8	0
Erythème pigmenté fixe	1	1
Erythème polymorphe	8	0
Etat confusionnel	5	0
Extrasystoles ventriculaires	10	1
Fatigue extrême	2	1
Fausse couche / avortement spontané	23	0
Fibrillation auriculaire	18	2
Fibrose pulmonaire	1	0
Glomérulonéphrite	3	0
Granulomatose de Wegener	1	0
Grossesse extra utérine	2	0
Hématome rétroplacentaire	1	0
Hémi-parésie	9	1
Hémiplégie	4	0
Hémophilie acquise	6	1
Hémopneumothorax	1	0
Hémorragie cérébrale	5	0
Hémorragies	84	2

Hépatite autoimmune	4	0
Hyperaldostéronisme primaire	1	0
Hypertension artérielle	126	2
Hypertension intracrânienne	2	1
Hypoglycémie	1	0
Hypotension	3	0
Ictus amnésique	18	0
Ileite	1	0
Impotence fonctionnelle persistante	25	0
Infarctus du myocarde/ SCA	73	4
infarctus rénal	2	0
Infection bactérienne	11	1
Insomnie	1	0
Insuffisance cardiaque	9	0
Insuffisance rénale	3	0
Insuffisance respiratoire	2	0
Insuffisance surrénalienne	1	0
insuffisance valvulaire	1	1
Iridocyclite	3	1
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	0
Laryngospasme	1	0
Léthargie	1	0
Leucémie aigue lymphoblastique	2	0
Leucémie à grands lymphocytes	1	1
Leucémie myéloïde chronique	2	1
Livedo réticulaire	1	0
Lupus Like/LED	2	0
Lymphadénopathie	1	0
Lymphome (T ou B)	3	0
Maladie à COVID 19	5	0
Maladie de Basedow	2	0
maladie de Bowen	1	0
Maladie de Crohn de novo	1	1
Maladie de Horton	6	0
Maladie de Mondor	2	0
Maladie démyélinisante SAI	1	0
Malaise brutal	13	0
Maldie de Kreutzfeld Jacob	1	0
Malformation foetale	2	0

Menace d'accouchement prématuré	1	0
Ménaupose précoce	2	0
Méningite aseptique	4	0
Méningite lymphocytaire	3	0
Méningite virale	6	0
Méningoencéphalite	4	0
Microangiopathie thrombotique	2	0
Migraine	8	2
Mononucléose infectieuse	1	0
Mort in utero	8	0
Mort subite/ décès inexplicé	83	1
Myalgie	25	5
Myasthénie	3	0
Myélite	6	1
Myélite cervicale	1	0
Myélome	1	0
Myocardite	214	5
Myosite	1	0
Myosite autoimmune	2	0
Néphropathie interstitielle	1	0
Neuropathie / polyneuropathie	8	0
Neuropathie optique ischémique	3	1
Neutropénie / agranulocytose	3	0
Névralgie	22	1
Névrite optique	6	0
Oedeme cystoïde maculaire	1	0
Oedeme pulmonaire	4	1
Œdèmes	9	0
Pancréatite	19	1
Paralysie d'un membre	5	0
Paralysie faciale	119	4
Paralysie nerf oculomoteur	8	0
Paralysie nerf thoracique	1	0
Paresthésie	60	3
Parkinsonisme	1	1
Parotidite	1	0
Parosmie	1	0
Pelade	1	0
Péricardite	226	13
Perte d'acuité visuelle	2	0
Perte de conscience	93	4
perte de poids	3	0
Pleurésie	2	0
Pneumopathie	25	1
Pneumothorax	5	0
Polyarthrite / pseudopolyarthrite	30	2

Polyarthrite rhumatoïde de novo	9	2
Polyradiculonévrite aiguë	2	0
Polyradiculonévrite bulbaire	1	0
Psoriasis / rhumatisme psoriasique	3	0
Purpura rhumatismal	2	0
Purpura thrombopénique immunologique de novo	20	2
Purpura vasculaire / lésions purpuriques	8	1
Pyélonéphrite	1	0
Radiculopathie	1	0
RCIU	1	0
Réaction anaphylactique	11	0
Réactogénicité	1171	54
Récidive de la maladie	263	14
Rhabdomyolyse	5	0
Rhinite allergique	1	0
Rupture spontanée de la rate	1	0
Rupture d'anévrisme	1	1
Salpingite	1	0
Sarcoidose	1	0
Sciatique	4	0
sclérose en plaque	2	0
sclérose latérale amyotrophique	3	0
Sigmoïdite/ ileite	6	0
Spondylarthrite ankylosante	1	0
Stomatodynie	1	0
Surdité / hypoacousie	32	4
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	19	4
Syndrome de Posner Schlossman	1	0
Syndrome de Tako Tsubo	4	0
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 foetale	1	0
Tendinite	11	1
Ténosynovite	2	0
Thrombocytémie	1	0
Thrombopénie	6	0
Thrombophlébite superficielle	40	1

Thrombose artérielle	8	0
Thrombose de l'artère centrale de la rétine	9	0
Thrombose de l'artère mésentérique	4	0
Thrombose veineuse cérébrale	14	0
Thrombose veineuse mésentérique	10	0
Thrombose veineuse profonde	163	14
Thrombose veineuse rétinienne	23	0
Thyroïdite de novo	7	1
Torsion de l'ovaire	1	0
Toux	1	0
Toxoplasmose	1	0
troubles de la marche	3	0
Troubles de la personnalité	1	0
Troubles de mémoire	5	1
Troubles du calcium	2	0
Troubles extra pyramidaux	1	0
Troubles menstruels	17	5
Troubles thyroïdiens	14	4
Troubles visuels	20	1
Ulcères / perforations gastriques	1	0
Urticaire	12	3
Uveïte	8	0
Varicocèle	1	0
Vascularite à petits vaisseaux	4	2
Vascularite leucocytoclasique	6	2
vascularite nécrosante systémique	1	0
Vasospasme cérébral	1	0
Vertige / nevrite vestibulaire	42	1
Vomissements	3	1
Zona/ herpès	86	2
<b>Total général</b>	<b>4908</b>	<b>262</b>