

RAPPORT D'ENQUÊTE DE PHARMACOVIGILANCE

ENQUÊTE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE RELATIVE AUX VACCINS CONTRE LA COVID RAPPORT SEMESTRIEL N°2

**NUVAXOVID®
Protéine
Spike de
Sars-CoV-2 et
adjuvant
Matrix-M
NOVAVAX**

Référence de l'enquête	E-2021-00799
Date d'ouverture de l'enquête	25/03/2022
CRPV rapporteur	Grenoble et Lyon
Nom des experts rapporteurs *	
Autre(s) participant(s) du CRPV rapporteur- (nom et fonction dans le CRPV) nommés par l'ANSM	
CRPV coordonnateur (le cas échéant)	Tours et Dijon
Noms des experts coordonnateurs *	
Nom du ou des laboratoires	Novavax®
Date(s) du ou des rapports semestriels précédents +/- présentation en CSP Surveillance et Pharmacovigilance (Formation restreinte Expertise)	Rapport n°1 présenté le 20/09/2022
Période couverte par le rapport	15/07/2022 - 12/01/2023

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

RESUMÉ	4
I/ Introduction	5
II/ Généralités sur Nuvaxovid® (protéines Spike recombinantes de Sars-CoV-2).....	6
A. Données de pharmacodynamie	6
B. Données pharmacocinétiques.....	6
C. Population cible, indication(s) et posologie	6
D. Avis de la HAS	6
III/ Contexte/Objectifs/Périmètres	7
IV/ Méthodes.....	8
A. Données issues des bases de PV	8
B. Données de la littérature	8
C. Autres	8
V/ Résultats et discussions	8
A. Données en France.....	8
B. Situations particulières.....	14
VII/ Conclusions du CRPV rapporteur.....	15

ABRÉVIATIONS

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
EMA	European medicines agency
FDA	Food and drugs administration
IMC	Indice de masse corporel
PRAC	Pharmacovigilance risk assessment committee
RCP	Résumé des caractéristiques du produit

1- Introduction

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre la COVID19, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Grenoble et le CRPV de Lyon assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin Nuvaxovid®. 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. L'analyse des cas déclarés prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques. Elle peut conduire à écarter la responsabilité du vaccin dans la survenue d'un événement indésirable observé dès lors qu'une autre cause, certaine, est mise en évidence. Aussi ce rapport présente uniquement les effets indésirables pour lesquels le rôle du vaccin est confirmé ou suspecté, seul ou avec d'autres médicaments, et a été validé et enregistré comme tel par le CRPV qui l'a pris en charge.

2- Méthode

Le suivi de pharmacovigilance a été réalisé à partir des cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance sur la période du 15/07/2022 au 12/01/2023 ainsi qu'à partir des données de la littérature internationale (Pubmed) et de la base mondiale de Pharmacovigilance (Vigilyze). Une analyse d'éventuel fait marquant après la période de gel des données de ce rapport a été réalisée.

3- Principaux résultats et discussion

En cumulé, depuis le début de la campagne vaccinale avec le vaccin Nuvaxovid®, 38 065 doses ont été administrées en France et 92 cas d'effets/événements indésirables ont été analysés, dont 23 considérés comme graves (25 %). Il est à noter que parmi ces 23 cas graves, 18 présentaient un critère de gravité "autre". Il n'y a pas eu de cas de décès sur la période analysée. Les données analysées correspondent pour la majorité à des effets indésirables attendus et non graves, en particulier des effets de réactogénicité (41,3%).

Sur la période de ce 2nd rapport, 42 nouveaux cas d'effets/événements indésirables ont été notifiés et analysés par le réseau français des CRPV, dont 9 considérés comme graves (21,4%). Parmi ces cas, une myopéricardite, une anaphylaxie et une paresthésie viennent s'ajouter aux cas déjà signalés et analysés dans le 1^{er} rapport. Ces effets ont été confirmés par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et ajoutés au RCP du vaccin sur la période de ce 2nd rapport.

Par ailleurs, 12 cas supplémentaires de troubles menstruels ont été notifiés dont 3 concernent des saignements chez des femmes ménopausées. Cette particularité ainsi que la forte proportion de cas nous conduisent à mettre ces événements sous surveillance rapprochée. De plus, 3 cas supplémentaires d'acouphènes ont été notifiés, cela représente au total 4 cas cumulés dont 2 graves. Compte-tenu du nombre de cas dans la base mondiale de pharmacovigilance, cet événement est mis sous surveillance.

Concernant les autres cas graves et inattendus, compte-tenu de leur très faible nombre et des facteurs de risque associés, il n'est pas possible de conclure ni d'évoquer un signal potentiel à ce stade.

4- Conclusions

En conclusion, l'analyse cumulée des 92 cas rapportés avec le vaccin Nuvaxovid® ne remet pas en cause la balance bénéfice/risque du vaccin.

I/ Introduction

	PRINCEPS
Nom commercial	Nuvaxovid®
DCI	Protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M
Classe ATC	vaccins, autres vaccins viraux, Code ATC : J07BX03
Excipient(s) à effet notoire <i>(si nécessaire)</i>	
Forme pharmaceutique et dosage	Nuvaxovid® dispersion injectable Une dose (0,5 ml) contient 5 microgrammes de la protéine* Spike de SARS- et un adjuvant Matrix-M.
Classe pharmacologique	vaccins, autres vaccins viraux
Indication(s)	Immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 12 ans et plus.
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste 1
Procédure d'enregistrement <i>(pays rapporteur et corapporteur si procédure européenne)</i>	Procédure centralisée
PSUR : EURD list,¹ (oui/non) Si oui : - pays rapporteur - prochaine DLP - fréquence de soumission	Pays rapporteur = Allemagne PSUR n°1 (période du 20/12/2021 au 19/06/2022) Fréquence actuelle de soumission = 6 mois
Titulaire d'AMM / Exploitant	Novavax
Date d'obtention de l'AMM	20/12/2021
Date de commercialisation en France	16/06/2022
Pays en Europe commercialisant la (les) spécialité(s)	Tous

¹ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000361.jsp&mid=WC0b01ac058066f910

II/ Généralités sur Nuvaxovid® (protéines Spike recombinantes de Sars-CoV-2)

Source : RCP mis à jour le 24/01/2023

A. Données de pharmacodynamie

Nuvaxovid® est composé de la protéine Spike (S) recombinante de SARS-CoV-2 purifiée de pleine longueur stabilisée dans la conformation de préfusion. L'ajout de l'adjuvant Matrix-M à base de saponine facilite l'activation des cellules du système immunitaire inné, ce qui améliore l'ampleur de la réponse immunitaire spécifique à la protéine S. Les deux composants du vaccin induisent des réponses immunitaires en lymphocytes B et T contre la protéine S, notamment des anticorps neutralisants pouvant contribuer à la protection contre la COVID-19.

B. Données pharmacocinétiques

Sans objet.

C. Population cible, indication(s) et posologie

Nuvaxovid® est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 12 ans et plus.

Schéma de **primo-vaccination** :

Personnes âgées de 12 ans et plus : Nuvaxovid® est administré par voie intramusculaire selon un schéma de vaccination en 2 doses de 0,5 ml chacune. Il est recommandé d'administrer la deuxième dose 3 semaines après la première dose.

Interchangeabilité : Il n'existe aucune donnée disponible sur l'interchangeabilité de Nuvaxovid® avec les autres vaccins contre la COVID-19 pour terminer le schéma de primo-vaccination. Les personnes qui ont reçu une première dose de Nuvaxovid® doivent recevoir la deuxième dose de Nuvaxovid® pour compléter leur schéma de vaccination.

Dose de rappel chez les personnes âgées de 18 ans et plus : une dose de rappel de Nuvaxovid® (0,5 ml) peut être administrée par voie intramusculaire environ 6 mois après le schéma de primo-vaccination par Nuvaxovid® chez les personnes âgées de 18 ans et plus (dose de rappel homologue). Nuvaxovid peut également être administré en dose de rappel chez les personnes âgées de 18 ans et plus ayant reçu une primo-vaccination avec un vaccin à ARNm ou d'un vaccin à vecteur adénoviral (dose de rappel hétérologue). L'intervalle d'administration pour la dose de rappel hétérologue est le même que celui autorisé pour la dose de rappel du vaccin utilisé dans la primo-vaccination.

Population pédiatrique : la sécurité et l'efficacité de Nuvaxovid® chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Population âgée : aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées de ≥ 65 ans.

D. Avis de la HAS

- ❖ Avis du 14/01/2022 : Stratégie de vaccination contre la Covid-19 - Place du vaccin Nuvaxovid® (NVX-CoV2373)²

² [Haute Autorité de Santé - Stratégie de vaccination contre la Covid-19 - Place du vaccin NUVAXOVID \(NVX-CoV2373\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/maladies/infectieuses/maladies_a_transmission_aerienne/covid-19/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-nuvaxovid-(nvx-cov2373))

Dans le contexte épidémiologique actuel caractérisé par une progression rapide du variant Omicron sur le territoire national, la HAS estime ainsi que l'utilisation du vaccin NVX-CoV2373, dans le cadre de son AMM conditionnelle, en primovaccination chez les personnes non encore vaccinées de plus de 18 ans, pourrait contribuer à augmenter la couverture vaccinale sur le territoire national.

- ❖ Avis du 8/12/2022 : Stratégie de vaccination contre la Covid-19 : Place du vaccin Nuvaxovid® dans la **stratégie de rappel**³

La HAS recommande d'intégrer le vaccin Nuvaxovid® dans la stratégie vaccinale de rappel contre la Covid-19 en alternative aux vaccins à ARNm bivalents seulement chez les sujets qui ne souhaitent ou ne peuvent plus recevoir un vaccin à ARNm. La HAS recommande que la campagne de rappel en cours soit réalisée préférentiellement avec un vaccin à ARNm bivalent, quel(s) que soi(en)t le(s) vaccin(s) utilisé(s) précédemment.

- ❖ Avis du 19/12/2022 : Stratégie de vaccination contre la Covid-19 : Place du vaccin Nuvaxovid® **chez les 12-17 ans**⁴

La HAS recommande l'utilisation du vaccin Nuvaxovid®, en primovaccination si besoin chez les personnes non encore vaccinées de 12 à 17 ans qui ne souhaitent ou ne peuvent pas recevoir un vaccin à ARNm.

La HAS rappelle que le vaccin Nuvaxovid® (Novavax) peut être utilisé si besoin en primovaccination chez les personnes de 18 ans et plus qui ne souhaitent ou ne peuvent pas recevoir un vaccin à ARNm.

La HAS précise que le schéma de primovaccination du vaccin Nuvaxovid® repose sur l'administration de 2 doses espacées de 3 semaines.

III/ Contexte/Objectifs/Périmètres

Un suivi 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.

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Grenoble et le CRPV de Lyon assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin Nuvaxovid®. 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

L'analyse des cas déclarés prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques et peut donc conduire à écarter un événement indésirable observé car lié à une autre cause que le vaccin. Aussi ce rapport semestriel présente uniquement les effets indésirables pour lesquels le rôle du vaccin est confirmé ou suspecté et a été validé et enregistré comme tel par le CRPV qui l'a pris en charge.

³ [Haute Autorité de Santé - Stratégie de vaccination contre la Covid-19 : Place du vaccin Nuvaxovid dans la stratégie de rappel \(has-sante.fr\)](#)

⁴ [Haute Autorité de Santé - Stratégie de vaccination contre la Covid-19 : Place du vaccin Nuvaxovid chez les 12-17 ans \(has-sante.fr\)](#)

IV/ Méthodes

A. Données issues des bases de PV

- ❖ Critères de la requête dans la BNPV:
 - Produit « Nuvaxovid »,
 - Date de saisie initiale de la version zéro du cas : 15/07/2022 - 12/01/2023,
 - Imputabilité OMS : Suspect/Interaction,
 - Gravité : Cas graves et non graves,
 - Effets : Pas de restriction,
 - Population : Pas de restriction.

- ❖ Critères d'exclusion des cas :
 - Doublons au sein des cas enregistrés par les CRPV

- ❖ Les suivis de cas collectés et analysés dans les précédents rapports ont fait l'objet d'une analyse afin de vérifier si les informations complémentaires apportées étaient pertinentes et modifiaient les conclusions de l'analyse initiale.

B. Données de la littérature

Une recherche bibliographique dans Pubmed a été réalisée si nécessaire pour investiguer certains effets indésirables graves ou d'intérêt.

C. Autres

La base mondiale de pharmacovigilance Vigilyze a été consultée pour investiguer certains effets indésirables graves ou d'intérêt.

VI/ Résultats et discussions

A. Données en France

1. Données de vaccination :

Depuis le début de la campagne de vaccination en France, 38 065 doses de vaccins Nuvaxovid® ont été administrées selon la répartition décrite dans le tableau 1.

Tableau 1 : répartition des chiffres de vaccination au 12/01/2023

	1 ^{ère} injection, N = 18567	2 ^{ème} injection, N = 13791	3 ^{ème} injection, N = 1994	4 ^{ème} injection, N = 3043	5 ^{ème} injection et plus, N = 670	Total général, N = 38065
<i>Femme</i>	10614	7653	1122	1563	334	21286
<i>Homme</i>	7938	6128	870	1479	336	16751
<i>NR</i>	15	10	2	1	0	28

2. Caractéristiques générales des cas :

Les caractéristiques générales des cas cumulés depuis le début de la campagne de vaccination avec Nuvaxovid® en France (01/03/2022), jusqu'au 12/01/2023 sont rapportées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : caractéristiques générales des cas transmis jusqu'au 12/01/2023

	Cas totaux, N = 92 (%)
Cas déclarés par les patients/usagers	60 (65,2%)
Cas déclarés par les professionnels de santé	32 (34,8%)
Cas non graves	69 (75,0%)
<i>Sexe</i>	
Féminin	55 (79,7%)
Masculin	14 (20,3%)
Inconnu	0
<i>Groupes d'âge</i>	
5-11 ans	0
12-18 ans	0
19-24 ans	3 (4,3%)
25-29 ans	2 (2,9%)
30-49 ans	39 (56,5%)
50-64 ans	18 (26,1%)
65-74 ans	5 (7,2%)
75-84 ans	2 (2,9%)
85 ans et plus	0
Non renseigné	0
Cas graves	23 (25,0%)
<i>Critères de gravité</i>	
Décès	0
Mise en jeu du pronostic vital	0
Hospitalisation	5 (21,7%)
Anomalie congénitale	0
Invalidité ou incapacité	0

Autre situation médicale grave	18 (78,3%)
Sexe	
Féminin	12 (52,2%)
Masculin	11 (47,8%)
Inconnu	0
Groupes d'âge	
5-11 ans	0
12-18 ans	0
19-24 ans	0
25-29 ans	4 (17,4%)
30-49 ans	9 (39,1%)
50-64 ans	4 (17,4%)
65-74 ans	5 (21,7%)
75-84 ans	0
85 ans et plus	1 (4,3%)
Non renseigné	0

3. Analyse et expertise des effets/événements d'intérêt de cette nouvelle période de suivi :

Tableau 3 : Récapitulatif des informations marquantes de cette nouvelle période de suivi

	Nb cas cumulés (rapports n°1+2)	Nb cas rapport n°2	Conclusions
Nouveaux signaux confirmés			
Myocardite/péricardite	3	1	Ajouté au RCP
Anaphylaxie	2	1	Ajouté au RCP
Hypoesthésie/Paresthésie	8	1	Ajouté au RCP
Nouveaux signaux potentiels			
-			
Nouveaux EI à suivre			
Troubles menstruels	17	12	

Acouphènes	3	4	
------------	---	---	--

3.1. Analyse détaillée pour les nouveaux signaux confirmés

- **Myocardite/péricardite**

La survenue de myocardite/péricardite était particulièrement suivie au niveau européen avec ce vaccin suite à un signal évoqué par la *Food and Drug Administration* (FDA) sur la base de 6 cas de myocardite et/ou péricardite identifiés dans les essais cliniques (*versus* 1 cas dans le groupe placebo)⁵.

En France, en cumulé, les CRPV ont reçu et analysé 2 cas de péricardite (rapport n°1) et 1 cas de myopéricardite dans les suites de la vaccination par Nuvaxovid®.

Ce dernier concerne un sujet âgé de moins de 30 ans, qui a développé une majoration de ses palpitations présentes depuis 6 mois, associées à une douleur thoracique et des céphalées le lendemain de la 1ère injection de Nuvaxovid®. Une IRM cardiaque a confirmé le diagnostic de myopéricardite, qui a été prise en charge par bisoprolol, avec une évolution favorable.

Dans la base mondiale de pharmacovigilance, 21 cas de myocardites non infectieuses (*high level term*) et 59 cas de péricardites non infectieuses (*high level term*) ont été rapportés avec ce vaccin.

Dans la littérature médicale, 3 cas de myopéricardites ont été rapportés avec ce vaccin :

- Un homme de 30 ans a présenté une douleur thoracique **17 jours après sa 2^{ème} dose** de Nuvaxovid®. Le diagnostic de myopéricardite a été confirmé à la biopsie myocardique. Le patient a été traité par corticostéroïde, et l'évolution favorable en 12 jours. (DOI: 10.3346/jkms.2022.37.e265)
- Un homme de 26 ans, sans antécédent ni facteur de risque cardiovasculaire, a tout d'abord présenté une péricardite 11 jours après sa 2^{ème} dose de Comirnaty®, puis une infection COVID-19 2 mois après, puis un **nouvel épisode de péricardite 2-3 jours après sa dose de rappel** par Nuvaxovid® (réalisée 6 mois après la 2^{ème} dose). Il est à noter que l'infection COVID-19 n'avait pas été suivie de récurrence de péricardite. (DOI: 10.1186/s13223-022-00750-7)
- Une femme de 25 ans, sans facteur de risque cardiovasculaire, a tout d'abord présenté une myopéricardite 48h après sa 2^{ème} dose de Comirnaty®, puis un **nouvel épisode de myopéricardite 5 jours après sa dose de rappel** par Nuvaxovid® (réalisée 9 mois après la 2^{ème} dose). (DOI: 10.1186/s13223-022-00750-7)

Les auteurs de la série de 2 cas avec les vaccins Comirnaty® et Nuvaxovid® évoquent une probable physiopathologie similaire dans la survenue de ces péricardites/myocardites étant donné la présentation similaire entre les deux. D'autres évoquent le rôle potentiel des nanoparticules lipidiques présentes dans les vaccins anti-COVID-19 à ARNm et Nuvaxovid® (DOI: 10.1016/j.metop.2021.100159).

En juin 2022, le PRAC a retenu le signal : ces effets ont été **ajoutés au RCP du vaccin Nuvaxovid® en section 4.4 des mises en garde spéciales et précautions d'emploi ainsi qu'en 4.8 des effets indésirables avec une fréquence indéterminée.**

- **Anaphylaxie**

Des cas d'anaphylaxie ont été décrits en post-commercialisation, motivant son ajout au RCP du vaccin Nuvaxovid® en section 4.8 des effets indésirables (fréquence indéterminée)⁶.

⁵ [Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee June 7, 2022 Meeting Briefing Document - FDA](#)

⁶ https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccines-safety-update-14-july-2022_en.pdf

Sur la période de ce 2nd rapport, un cas non grave a été rapporté aux CRPV : 15 min après la 1^{ère} dose, la patiente (50-59 ans) a présenté une hypersensibilité immédiate avec urticaire généralisée et œdème de la lèvre. L'évolution a été favorable sous traitement antihistaminique H1. La patiente avait un terrain d'hypersensibilité multiple (plusieurs classes d'antibiotiques, piqûres d'insectes). Aucun test cutané n'a été réalisé par la suite.

Ce cas s'ajoute au 1^{er} cas non grave de réaction anaphylactoïde décrit dans le rapport n°1.

- **Hypoesthésies et paresthésies**

Les hypoesthésies et paresthésies ont été retenues comme effets indésirables du vaccin Nuvaxovid® et ajouté dans le RCP en section 4.8 des effets indésirables avec une fréquence indéterminée⁷.

Depuis le début du suivi, en France, 8 cas de paresthésies ont été notifiés aux CRPV, dont 2 graves. Il n'y a pas eu de cas d'hypoesthésie. Ces 8 cas concernaient essentiellement des femmes (n=7), d'âge médian 38 ans (min 34, max 66). Dans 4 cas, les paresthésies sont apparues après la 1^{ère} dose, dans 3 cas après la 2^{ème} dose, et dans 1 cas, le rang de la dose était inconnu. Le délai d'apparition médian est très court : 3 jours (min 0, max 7). La présentation clinique est hétérogène avec des sites touchés très variables : lèvres, visage, cheville, cervicales, les 4 membres ou unilatéral, au site de vaccination.

3.2. Analyse détaillée pour les nouveaux signaux potentiels :

Aucun nouveau signal potentiel n'a été identifié sur la période de ce rapport de sécurité pour le vaccin Nuvaxovid®.

3.3. Analyse détaillée pour les nouveaux événements sous surveillance :

Troubles menstruels

Dans le 1^{er} rapport de sécurité, 5 cas non graves de **troubles menstruels** avaient été rapportés et analysés. Sur la période de ce 2nd rapport, 2 cas graves et 10 cas non graves supplémentaires ont été rapportés chez des femmes âgées de 21 à 59 ans (âge médian de 40,5 ans [IQ : 30,7-46,5]). On note à nouveau une grande disparité dans le type d'événement enregistré : cycle menstruel raccourci ou prolongé, ménorragie ou oligoménorrhée, mais également des métrorragies, des dysménorrhées ou encore des douleurs mammaires. Seuls 2 cas mentionnent l'absence de contraception chez les femmes, cette information n'est pas connue pour les autres cas. Aucun antécédent gynécologique n'est rapporté. Un indice de masse corporel (IMC) est connu pour 11 femmes et est normal pour 9 d'entre elles (entre 18 et 25). Une femme est en surpoids (IMC à 26) et une seconde présente une obésité sévère (IMC à 36). Parmi l'ensemble des cas, trois surviennent chez des femmes ménopausées âgées de 42 à 59 ans, dans un délai de 2 jours, 4 jours et 15 jours après la 1^{ère} vaccination par Nuvaxovid®. Dans un cas, les saignements sont associés à des douleurs pelviennes et dans un second cas, elles sont associées à des douleurs mammaires. Pour ce dernier, un bilan gynécologique revient normal et en faveur d'une ménopause. L'évolution est favorable pour ces 3 patientes.

Le taux de notification des troubles menstruels chez les femmes avec ce vaccin est 56 cas / 100 000 injections.

Le rôle du vaccin est difficile à déterminer dans la survenue de ces troubles menstruels devant l'absence de bilan complémentaire rapporté dans les cas notifiés, et devant l'absence d'information sur les antécédents gynécologiques ou l'antériorité des cycles chez ces femmes.

⁷ https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccines-safety-update-14-july-2022_en.pdf

Néanmoins, les 3 cas de saignements survenant chez des femmes ménopausées attirent notre attention, et font que cet événement est mis sous surveillance.

Les données de la littérature sur les troubles menstruels, notamment les saignements abondants, sont nombreuses avec les vaccins à ARNm contre la COVID-19. Néanmoins, on ne retrouve à ce stade aucun article s'intéressant à ce sujet avec le vaccin Nuvaxovid® spécifiquement.

Depuis fin 2021, l'ANSM en lien avec les CRPV rapporteurs des vaccins à ARNm et le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), a établi des conduites à tenir à destination des femmes et des professionnels de santé et rappelle l'importance de la déclaration de ces troubles menstruels à la pharmacovigilance⁸. Ces informations peuvent être généralisées à tous les vaccins de la COVID-19 y compris le vaccin Nuvaxovid®.

Acouphènes

Sur la période de ce 2nd rapport, 3 cas rapportant des **acouphènes** ont été notifiés et analysés. Ils concernent des sujets âgés de 30 à 39 ans ayant présenté des acouphènes le lendemain (n=1) et 3 jours après la vaccination (n=2). Ils surviennent après la D1 dans 2 cas et après la D2 dans le dernier (D1 avec Spikevax®). Dans les 3 cas, les acouphènes sont associés d'autres symptômes (céphalées, sueurs, malaise, asthénie tachycardie; paresthésie, puis douleurs thoraciques) et l'évolution est rapidement favorable pour 2 cas. Le dernier patient n'est pas rétabli 3 mois après le début des acouphènes et un examen ORL n'a retrouvé aucune étiologie. Dans le précédent rapport, 1 cas grave d'acouphène relié à une surdité unilatérale a été notifié.

Dans la base mondiale de pharmacovigilance, 62 cas d'acouphènes (*preferred term*) ont été rapportés avec ce vaccin ; une disproportionnalité statistique est observée entre le nombre de cas observé par rapport à l'attendu. En revanche, une recherche dans la littérature médicale n'a pas été concluante avec aucun article identifié sur d'éventuels acouphènes ou troubles auditifs au sens large avec ce vaccin spécifiquement.

Compte-tenu du nombre de cas dans la base mondiale de pharmacovigilance et de la disproportionnalité statistique, cet événement est mis sous surveillance.

3.4 Analyse détaillée de toute nouvelle donnée nécessitant une expertise des rapporteurs

Depuis le 1^{er} rapport (période du 01/03/22 au 14/07/22), 42 nouveaux cas d'effets/événements indésirables ont été déclarés et analysés, dont 9 cas considérés comme graves.

Dans le 1^{er} rapport, un focus avait été fait suite au signalement de 5 cas de **douleur thoracique**. Depuis, 1 nouveau cas grave de douleur thoracique a été rapporté, apparue 33 jours après la 2^{ème} dose de Nuvaxovid®, sans diagnostic associé. Etant donné la confirmation du signal de myocardite/péricardite, ces événements indésirables ne seront plus suivis dans les prochains rapports.

Un 2^{ème} cas grave de **perte auditive** unilatérale a été rapporté au cours de la période, chez une femme de 70-79 ans, le lendemain de la 2^{ème} dose de Nuvaxovid®, non rétablie lors du signalement. Dans la base mondiale de pharmacovigilance, 15 cas de pertes auditives (*high level term*) au total ont été rapportés avec ce vaccin.

⁸<https://ansm.sante.fr/actualites/troubles-menstruels-apres-la-vaccination-contre-le-covid-19-etat-des-connaissances-et-conseils-aux-femmes-concernees>

Dans la littérature médicale, plusieurs études ne montrent pas d'augmentation de l'incidence des pertes auditives neurosensorielles soudaines dans les populations vaccinées, par rapport à avant la pandémie (DOI : 10.1016/j.vacun.2023.01.004 et 10.1097/MAO.0000000000003777).

Un cas grave a été remonté comme cas marquant. Il s'agit d'une **périfolliculite disséquante du cuir chevelu**, apparue chez un homme de 30-39 ans, 40 jours après sa 1^{ère} dose de Nuvaxovid®, en cours de guérison sous isotrétinoïne. Il y a 11 cas rapportés dans la base mondiale de pharmacovigilance avec tous les vaccins anti-COVID-19, dont 1 seul avec le Nuvaxovid® (ce cas français), sans disproportionnalité entre le nombre de cas observés et le nombre de cas attendus. Aucune donnée n'a été retrouvée dans la littérature médicale. Si d'autres cas surviennent, ils feront l'objet d'une surveillance particulière.

Les autres cas graves concernent soit des événements isolés (nécrose tubulaire aiguë, névralgie du trijumeau), soit des cas sans diagnostic associé (tachycardies), soit un signal confirmé et déjà présenté plus haut (myopéricardite).

Au total, ces événements ne constituent pas un signal pour l'instant pour le vaccin Nuvaxovid®.

B. Situations particulières

1. Méusages, Erreurs médicamenteuses, Surdosages

Il n'y a pas eu de nouveau cas d'erreur médicamenteuse durant la période de ce suivi, ce qui fait un total de 1 cas en cumulé depuis le début de la campagne vaccinale avec le vaccin Nuvaxovid®.

Tableau 4 : Récapitulatif des informations marquantes de cette nouvelle période de suivi

<i>Cause de l'erreur</i>	<i>Effets indésirables associés O/N</i>	<i>Nb cas sur la période (n)</i>	<i>Nb cas Cumulés (n)</i>
Schéma d'administration inapproprié	oui (douleur thoracique)	0	1

2. Deuxième dose de rappel

Aucun cas d'événement indésirable n'a été rapporté secondairement à une 2^{ème} dose de rappel avec le vaccin Nuvaxovid®, lorsque le rang vaccinal est connu.

3. Co-administration avec vaccin antigrippal (garder la section même si absence de cas)

Aucun cas d'événement indésirable faisant suite à une coadministration Nuvaxovid® + vaccin antigrippal n'a été rapporté depuis le début de la campagne vaccinale jusqu'au 12/01/2023.

4. Pédiatrie

Aucun cas d'effet indésirable n'est survenu chez les enfants/adolescents, depuis le début du suivi de Nuvaxovid® en France.

VII/ Conclusions du CRPV rapporteur

Depuis le début de la campagne vaccinale, 38 065 doses de vaccin Nuvaxovid® ont été administrées en France et 92 cas d'effets/événements indésirables ont été déclarés et analysés par le réseau français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, dont 23 considérés comme graves (25 %). Il est à noter que parmi ces 23 cas graves, 18 présentaient un critère de gravité "autre". Il n'y a pas eu de cas de décès sur la période analysée.

Les données analysées correspondent pour la majorité à des effets indésirables attendus et non graves, en particulier des effets de réactogénicité (41,3%).

Au niveau réglementaire, 3 entités d'événements ont été ajoutées au RCP du vaccin après évaluation par l'agence européenne du médicament : l'anaphylaxie, la paresthésie/hypoesthésie ainsi que les myocardites et péricardites.

En France, les troubles menstruels ont été mis sous surveillance devant une proportion importante de cas (17 cas sur un total de 92 cas soit 18,5%) correspondant à un taux de notification de 56/100 000 doses de vaccins administrées chez les femmes. Ces événements sont d'autant plus suivis que trois d'entre eux sont survenus chez des patientes ménopausées.

De plus, 4 cas cumulés d'acouphènes, dont 3 au cours de cette période, ainsi qu'un nombre important dans la base mondiale de pharmacovigilance et une disproportionnalité statistique nous conduisent à mettre cet événement sous surveillance.

Concernant les autres cas graves et inattendus, compte-tenu de leur très faible nombre et des facteurs de risque associés, il n'est pas possible de conclure ni d'évoquer un signal potentiel à ce stade.

Au total, l'analyse des 92 cas rapportés avec le vaccin Nuvaxovid® ne remet pas en cause la balance bénéfice/risque du vaccin.