

RAPPORT D'ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE

ENQUETE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE RELATIVE AUX VACCINS CONTRE LA COVID RAPPORT ANNUEL N°19

SPIKEVAX®
Elasoméran

Référence de l'enquête	E-2021-00799
Date d'ouverture de l'enquête	12/10/2020
CRPV rapporteur	Besançon et Lille
Nom des experts rapporteurs *	
Autre(s) participant(s) du CRPV rapporteur- (nom et fonction dans le CRPV) nommés par l'ANSM	
CRPV point de contact	Tours et Dijon
Noms des experts points de contact *	
Nom du ou des laboratoires	Moderna
Période couverte par le rapport	24/02/2023 au 23/02/2024

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 MATIERES

I/ INTRODUCTION	5
II/ GENERALITES SUR SPIKEVAX® (Elasoram)	6
A. DONNEES DE PHARMACODYNAMIE	6
B. POPULATION CIBLE, INDICATION(S) ET POSOLOGIE	6
III/ CONTEXTE/OBJECTIFS/PERIMETRES	7
IV/ METHODES	7
V/ RESULTATS ET DISCUSSIONS.....	7
A. DONNEES EN FRANCE	8
B. SITUATIONS PARTICULIERES	11
C. DONNES EXPERTISEES EN DEHORS DE LA PERIODE DE SUIVI.....	12
VI/ DISCUSSION ET CONCLUSIONS DU CRPV RAPPORTEUR.....	13
VII/ ANNEXES	

ABREVIATIONS

/.../

1- Introduction

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Lille et le CRPV de Besançon assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin Spikevax. Ce suivi a pour objectif d'identifier des effets indésirables inattendus (en termes de nouveauté ou de gravité) sur la base des cas marquants issus de la base nationale de pharmacovigilance, afin de détecter le cas échéant de nouveaux signaux, en vue de prendre des mesures de réduction du risque pertinentes. L'analyse des cas marquants (correspondant à un ou plusieurs cas d'effets indésirables pouvant constituer un signal potentiel) déclarés prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques. Ce rapport présente les cas marquants 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. Leur analyse 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.

2- Méthode

Le suivi de pharmacovigilance a été réalisé à partir des cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance sur la période du 23/02/2023 au 22/02/2024. Ce rapport présente les cas marquants 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. Une analyse d'éventuels faits marquants après la période de gel des données de ce rapport a été réalisée. Par ailleurs, une synthèse sur les cas de d'acouphènes est également fournie dans le cadre de ce rapport.

3- Principaux résultats et discussion

L'analyse sur la période de fin février 2023 à février 2024 des cas reçus concernant le vaccin ARNm SPIKEVAX et enregistrés dans la BNPV est comparable à celles réalisées durant les deux années précédentes.

L'analyse plus précise des CM et de certains cas particuliers (d'après les rapports précédents) amène à considérer :

- Un signal potentiel fort pour le syndrome de fatigue chronique
- Le maintien d'un signal potentiel fort pour les acouphènes
- Le maintien d'un signal potentiel fort pour le syndrome de Parsonage Turner
- Le cas des vascularites rétiniennes à garder en mémoire
- Le cas des hémorragies post-ménopausiques à garder en mémoire

4- Conclusions

Nous proposons une clôture de l'enquête dans son ensemble, et réouverture possible sur certains signaux potentiels si nécessaire (ex fatigue chronique).

I/ Introduction

	PRINCEPS
Nom commercial	Spikevax
DCI	Elasoméran
Classe ATC	Vaccin, autres vaccins viraux, Code ATC : J07BX03
Excipient(s) à effet notoire <i>(si nécessaire)</i>	Sodium
Forme pharmaceutique et dosage	Spikevax 0,2mg/mL, dispersion injectable Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable
Classe pharmacologique	vaccins, autres vaccins viraux
Indication(s)	Spikevax est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 6 mois 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 = Danemark; Co-rapporteur : Allemagne PSUR n°4 (période du 19/06/2022 au 17/12/2022) Fréquence de soumission = A ce jour, 6 mois
Titulaire d'AMM / Exploitant	Moderna
Date d'obtention de l'AMM	06/01/2021
Date de commercialisation en France	22/01/2021
Pays en Europe commercialisant la (les) spécialité(s)	Tous

nb : tableau pré-rempli par ANSM

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

II/ Généralités sur Spikevax® (Elasoméran)

A. Données de pharmacodynamie

Spikevax (élasoméran) contient un ARNm encapsulé dans des nanoparticules lipidiques. L'ARNm code la protéine Spike de pleine longueur du SARS-CoV-2, modifiée par 2 substitutions de proline dans le domaine de répétition d'heptades 1 (S-2P) pour stabiliser la protéine Spike dans sa conformation de préfusion. Après injection par voie intramusculaire, les cellules au site d'injection et les ganglions lymphatiques drainants intègrent les nanoparticules lipidiques et délivrent efficacement la séquence d'ARNm dans les cellules pour la traduction en protéine virale. L'ARNm produit n'entre pas dans le noyau cellulaire ou n'interagit pas avec le génome, il est non réplicatif, et est exprimé de 12 façons transitoires principalement par les cellules dendritiques et les macrophages du sinus souscapsulaire. La protéine Spike de la membrane du Sars-CoV-2 exprimée est alors reconnue par les cellules immunitaires comme un antigène étranger. Cela induit une réponse immunitaire en lymphocytes T et en lymphocytes B pour générer des anticorps neutralisants pouvant contribuer à la protection contre la COVID-19.

B. Population cible, indication(s) et posologie

Spikevax est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 6 mois et plus.

1) Avec le Vaccin Spikevax 0,2 mg/ml, dispersion injectable :

Primovaccination :

- Personnes de 12 ans et plus : 2 (deux) doses (0,5 ml chacune contenant 100 microgrammes d'ARNm). Il est recommandé d'administrer la seconde dose 28 jours après la première dose.
- Enfants de 6 ans à 11 ans : 2 (deux) doses (0,25 ml chacune, contenant 50 microgrammes d'ARNm, soit la moitié de la dose administrée pour la primovaccination des personnes de 12 ans et plus. Il est recommandé d'administrer la seconde dose 28 jours après la première dose.
-

Troisième dose chez les personnes sévèrement immunodéprimées :

- Personnes de 12 ans et plus : 1 (une) dose de 0,5 ml, contenant 100 microgrammes d'ARNm. Une troisième dose peut être administrée au moins 28 jours après la deuxième dose.
- Enfants de 6 ans à 11 ans : 1 (une) dose de 0,25 ml, contenant 50 microgrammes d'ARNm. Une troisième dose peut être administrée au moins 28 jours après la deuxième dose.

Dose de rappel :

- Personnes de 12 ans et plus : 1 (une) dose de 0,25 ml, contenant 50 microgrammes d'ARNm. Spikevax peut être utilisé pour la dose de rappel chez les personnes de 12 ans et plus dont la primovaccination a été réalisée avec Spikevax ou avec un autre vaccin à ARNm ou un vaccin à vecteur adénoviral, au moins 3 mois après la primovaccination

2/ Avec le vaccin Spikevax 0,1 mg/ml, dispersion injectable et Spikevax 50 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie :

Primovaccination :

- Enfants de 6 ans à 11 ans : 2 (deux) doses (0,5 ml chacune contenant 50 microgrammes d'ARNm chacune). Il est recommandé d'administrer la seconde dose 28 jours après la première dose.

- Enfants de 6 mois à 5 ans : 2 (deux) doses (0,25 ml chacune, contenant 25 microgrammes d'ARNm chacune), ce qui correspond à la moitié de la dose utilisée pour la primovaccination chez les enfants âgés de 6 ans à 11 ans

Troisième dose chez les personnes sévèrement immunodéprimées :

- Enfants de 6 ans à 11 ans : 1 (une) dose de 0,5 ml, contenant 50 microgrammes d'ARNm
- Enfants de 6 mois à 5 ans : 1 (une) dose de 0,25 ml, contenant 25 microgrammes d'ARNm

Dose de rappel :

- Personnes de 12 ans et plus : 1 (une) dose de 0,5 ml, contenant 50 microgrammes d'ARNm. Spikevax peut être utilisé pour la dose de rappel chez les personnes de 12 ans et plus dont la primovaccination a été réalisée avec Spikevax ou avec un autre vaccin à ARNm ou un vaccin à vecteur adénoviral, au moins 3 mois après la primovaccination.
- Enfants de 6 ans à 11 ans : 1 (une) dose de 0,25 ml, contenant 25 microgrammes d'ARNm. Spikevax peut être utilisé pour la dose de rappel chez les personnes de 12 ans et plus dont la primovaccination a été réalisée avec Spikevax ou avec un autre vaccin à ARNm ou un vaccin à vecteur adénoviral, au moins 3 mois après la primovaccination.

C. Avis de la HAS

Depuis l'avis de la HAS du [8 novembre 2021](#), le vaccin Spikevax est recommandé chez les personnes à partir de 30 ans.

III/ Contexte/Objectifs/Périmètres

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.

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Besançon et le CRPV de Lille assurent la synthèse et le suivi des cas marquants rapportés avec le vaccin Spikevax. Ce suivi a pour objectif d'identifier des effets indésirables inattendus (en termes de nouveauté ou de gravité) afin de détecter le cas échéant des signaux en vue de prendre des mesures de réduction du risque pertinentes

L'analyse des cas marquants (correspondant à un ou plusieurs cas d'effets indésirables pouvant constituer un signal potentiel) déclarés prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques. Ce rapport présente les cas marquants 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. Leur analyse 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.

Par ailleurs, une synthèse sur les cas de d'acouphènes est également fournie dans le cadre de ce rapport.

IV/ Méthodes

Données issues des bases de PV

- Critères de la requête dans la BNPV:

1. *Source des cas* : Cas CRPV/CEIP ;
2. *Type des cas* : Sans restriction ;
3. *Date* : Date de saisie de la V0 depuis le 24/02/2023 au 23/02/2024 ;
4. *Médicament (Substance)* :
 - ARNM CODANT LA GLYCOPROTÉINE S (SPIKE) STABILISÉ EN CONFORMATION PRÉ-FUSION DU SARS-COV-2 ;
 - ELASOMERAN ;
 - IMELASOMERAN ;
 - DAVESOMERAN ;
5. *Imputabilité OMS* : Suspect ou Interaction ;
6. *Gravité* : Sans restriction ;
7. *Population* : Sans restriction ;
8. *Effet(s)* : Sans restriction ;

Au total, 579 cas ont été identifiés.

Une requête spécifique est effectuée pour les cas d'acouphènes.

1. *Source des cas* : Cas CRPV/CEIP ;
2. *Type des cas* : Sans restriction ;
3. *Date* : Date de saisie de la V0 depuis le 01/01/2021 au 30/06/2023 ;
4. *Médicament (Substance)* :
 - ARNM CODANT LA GLYCOPROTÉINE S (SPIKE) STABILISÉ EN CONFORMATION PRÉ-FUSION DU SARS-COV-2
 - ELASOMERAN ;
5. *Imputabilité OMS* : Suspect ou Interaction ;
6. *Gravité* : Sans restriction ;
7. *Population* : Sans restriction ;
8. *Effet(s)* : codé(s) en PT :
 - Acouphène

Au total, 685 cas ont été identifiés.

Requête pour le vaccin COMIRNATY

1. *Source des cas* : Cas CRPV/CEIP ;
2. *Type des cas* : Sans restriction ;
3. *Date* : Date de saisie de la V0 depuis le 01/01/2021 au 30/06/2023 ;
4. *Médicament (Substance)* :
 - ARNM CODANT POUR LA PROTÉINE VIRALE DE POINTE (S) DU SARS-COV-2 ;
 - FAMTOZINAMERAN ;
 - RAXTOZINAMERAN ;
 - RILTOZINAMERAN ;
 - TOZINAMERAN ;
5. *Imputabilité OMS* : Suspect ou Interaction ;
6. *Gravité* : Sans restriction ;
7. *Population* : Sans restriction ;
8. *Effet(s)* :
 - codé(s) en PT
 - Acouphène ;

Au total, 2 169 cas ont été identifiés.

V/ Résultats et discussions

A. Données en France

1. Données de vaccination (complétées par l'ANSM):

Nombre de personnes vaccinées au 23/02/2024

	N° d'injection										Total général	
	1ère	2è	3è	4è	5è	6è	7è	8è	9è	10è		
Moderna	6127465	6816442	10674656	331662	4393	500	21	2				23955141
Femme	3085844	3438728	5277633	175889	2073	226	6	2				11980401
Homme	3021262	3359367	5375042	155457	2313	274	15					11913730
NR	20359	18347	21981	316	7							61010
Moderna Spikevax Bivalent Ori/Omi BA.5	519	701	2056	7664	17692	8492	301	33	8	1		37467
Femme	268	391	1140	4068	9207	4166	120	11	2			19373
Homme	243	307	905	3580	8460	4318	181	22	6	1		18023
NR	8	3	11	16	25	8						71
Moderna Spikevax-50 XBB1.5 1d/10d	2	1	10	25	48	48	5	1				140
Femme		1	5	15	27	29	4	1				82
Homme	2		5	10	21	19	1					58
SPIKEVAX BIVALENT ORIGINAL/OMICRON BA.1	1613	2125	15871	154379	60632	1235	56	11	1			235923
Femme	864	1163	8337	80042	32064	566	24	3				123063
Homme	735	950	7498	74215	28516	668	32	8	1			112623
NR	14	12	36	122	52	1						237
Total général	6129599	6819269	10692593	493730	82765	10275	383	47	9	1		24228671

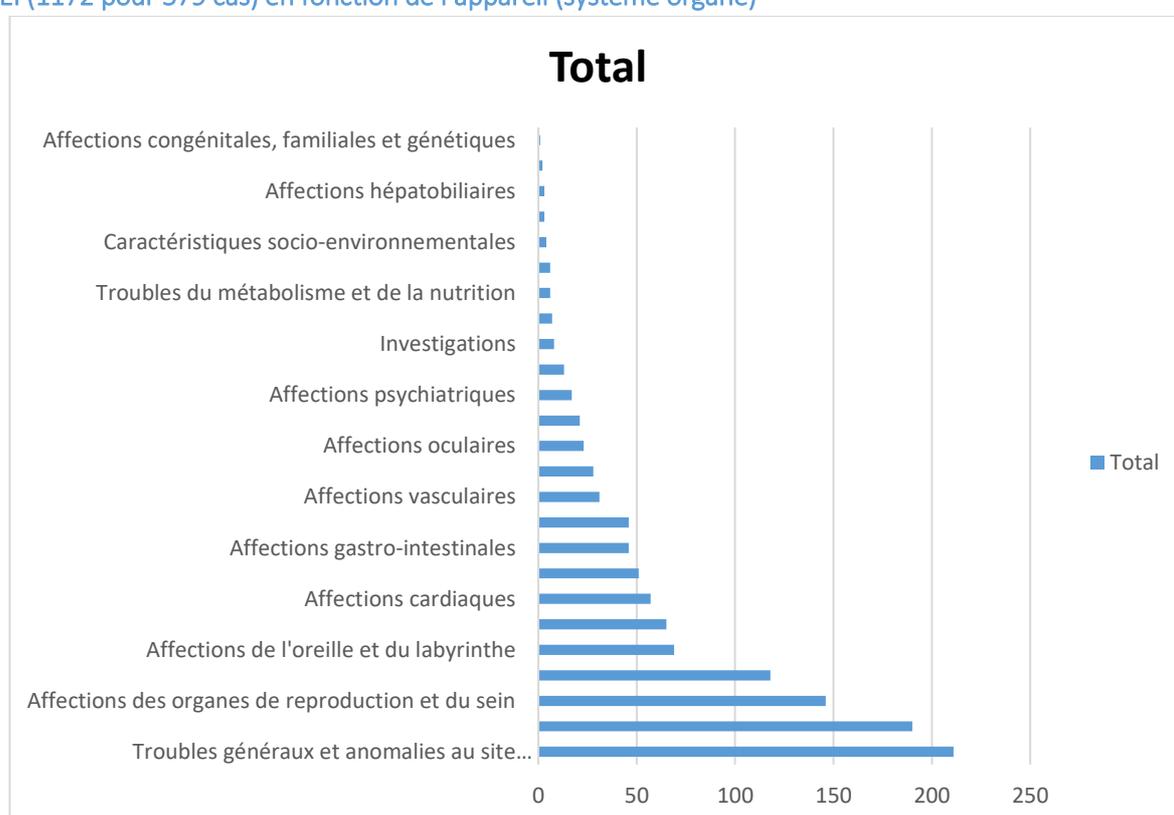
2. Caractéristiques générales des cas :

Caractéristiques générales des cas transmis au 23/02/2024

	Cas du 24/02/2023 au 23/02/2024
Nombre de cas dans la BNPV	579
<i>cas déclarés par les PS</i>	221 (38,2%)
<i>cas déclarés par les patients/usagers</i>	358 (61,8%)
Nombre de cas non graves (n,%)	307 (53%)
<i>Répartition Patients pour les cas non graves (n, %)</i>	
Masculin	88 (28,7%)
Féminin	218 (71%)
Non renseigné	1 (0,3%)
<5	-
5-11	-
12-15	3 (1%)
16-18	2 (0,65%)
19-24	8 (2,6%)
25-29	14 (4,6%)
30-49	148 (48,2%)
50-64	76 (24,8%)
65-74	28 (9,1%)
75 – 84	24 (7,8%)
≥ 85	2 (0,65%)
Non renseigné	2 (0,65%)
Nombre de cas graves (n, %)	272 (47%)
Hospitalisation	69 (25,3%)
Mise en jeu du pronostic vital	7 (2,6%)
Invalidité ou incapacité	50 (18,4%)
Décès	7 (2,6%)
Médicalement significatif	139 (51,1%)

Répartition Patients pour les cas graves (n, %)	
Masculin	111 (40,8%)
Féminin	161 (59,2%)
Non renseigné	-
<5	-
5-11	-
12-15	-
16-18	-
19-24	4 (1,5%)
25-29	8 (2,9%)
30-49	109 (40,1%)
50-64	85 (31,3%)
65-74	41 (15,1%)
75-84	10 (3,7%)
≥ 85	8 (2,9%)
Non renseigné	7 (2,6%)

Répartition des EI (1172 pour 579 cas) en fonction de l'appareil (système organe)



Répartition des 579 cas en fonction de l'année de survenue des événements indésirables déclarés :

Cas pour lesquels le(s) EI survient au cours de l'année

2021	282
2022	233
2023	45

Cas pour lesquels plusieurs EI sont notifiés sur les années différentes

2021 et 2023	6
2022 et 2023	3
<i>unk</i>	10
TOTAL	579

Sur la période du rapport, 39 patients de moins de 30 ans ont présenté 65 effets:

- Tous les patients ont été vaccinés avant le 08/11/2021 sauf 1 patient qui a été vacciné le 12/11/2021
- 65 EI : 52 EI survenus en 2021, 10 survenus en 2022, 3 survenus en 2023.
- 3 cas ayant présentés des EI en 2021 et 2022
- 1 cas ayant présenté des EI en 2021 et 2023

3. Analyse détaillée des effets/événements d'intérêt, période du 24/02/2023 au 23/02/2024 et en cumulatif

Analyse des cas marquants (CM):

Sur la période du rapport, 13 cas marquants ont été reçus et analysés. Concernant le cas de neuropathie neuronale, la patiente est décédée.

❖ **Endométriose thoracique**

- 1 CM d'endométriose qui avait déjà été expertisé dans le rapport précédent (cas de 2022, mis à jour).

Cf rapport 18 (ANSM 2023) dont les conclusions ne sont pas modifiées par les données de la littérature ou les données de la BNPV (2 cas d'aggravation de l'endométriose après la vaccination, enregistrés sur la période d'étude dans la BNPV avec Spikevax).

References

ANSM 2023 ; <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/08/28/2023-05-rapport-enquete-pv-vaccin-spikevax.pdf>

❖ **Gastroentéropathie avec fuite protéique :**

- CM : Il est rapporté une gastroentéropathie sprue-like, de diagnostic confirmé par un centre expert dont le principal médicament suspect est un sartan et le vaccin SPIKEVAX qui aurait servi de boost immunitaire pour la révélation des symptômes.

Il s'agit d'un cas très bien documenté par le CRPV rapporteur avec une bibliographie exhaustive au 15/03/2023 avec aucun cas similaire rapporté. Une nouvelle interrogation des bases de pharmacovigilance au 11/04/2024 ne permet pas d'identifier de nouvelles données sur d'autres cas similaires.

Commentaires : Au regard des analyses régulières sur les maladies auto-immunes réalisées dans le cadre de cette enquête depuis 2021, il y a bien des cas d'aggravation ou de révélation de maladies autoimmunes et/ou inflammatoires après la vaccination COVID à ARNm, sans qu'un signal ait pu être dégagé. Le mécanisme supposé serait un boost immunitaire engendré par la vaccination. Nous ne retenons pas de signal pour ce cas marquant.

❖ **Pemphigoïde bulleuse (PB)**

- *CM : femme âgée de 65-70 ans, suivie pour une pemphigoïde bulleuse depuis plusieurs années. Vaccination contre la Covid-19 par le vaccin Moderna (deux doses). Peu de temps après, apparition de plaques rouges œdémateuses, compatibles avec des piqûres d'insecte. A partir de mi-juillet, apparition de bulles, en faveur d'une récurrence de sa pemphigoïde.*

Il y a un autre cas de pemphigoïde bulleuse sur la période du rapport, apparu quelques semaines après la R2 par SPIKEVAX (le patient avait reçu toutes ces injections avec COMIRNATY) : anticorps anti-BP230 et anti-BP180 positifs et clinique évocatrice, biopsie cutanée négative à l'immunofluorescence directe. Evolution favorable avec les soins locaux, CLARELUX cutanée et DOXYCYCLINE per os.

Depuis la commercialisation du vaccin en France, 8 cas de PB (dont 2 de récurrence) ont été rapportés avec Spikevax dans la BNPV, le premier cas de suspicion de PB ayant été relevé dans le rapport 14 de juin 2021 (ANSM, 2021).

On retrouve de la littérature récente sur ce sujet, avec le vaccin à adénovirus Vaxevria et le vaccin à ARNm Comirnaty, mais également avec le vaccin Spikevax (Mahmood et al, 2023, Najary et al, 2024, Schmid et al, 2024). Les PB apparaîtraient autant à D1 qu'à D2 (3,1% versus 2,6%), dans un délai de 9,9 jours pour D1 et 5,6 jours pour D2. La régression serait observée en 2 à 3 semaines (Mahmood et al, 2023). Des réactivations d'une PB existante sont décrites.

En janvier 2024, la pemphigoïde bulleuse fait partie des signaux ouverts à l'Europe (en avril 2023) et clos non validé pour Spikevax après deux études PAS (cohorte anglaise et cohorte espagnole), qui n'ont pas permis de mettre en évidence d'association entre SPIKEVAX et la survenue de pemphigoïde bulleuse (études PAS 1 et 2).

Commentaires : l'analyse des cas BNPV sur la période d'étude du rapport n'apporte pas d'éléments supplémentaires à ceux dont nous disposons déjà.

References :

ANSM 2021 ; <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/07/16/20210716-vaccins-covid-19-rapport-moderna-periode-28-05-2021-01-07-2021.pdf>

Mahmood, F., Cyr, J., Li, A., Lipson, J., Pratt, M., & Beecker, J. (2023). Vesiculobullous and other cutaneous manifestations of COVID-19 vaccines: a scoping and narrative review. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 27(3), 260-270.

Najary, S., Vatankhah, M., Khadivi, G., Salehi, S. N., Tabari, M. A., Samieefar, N., & Behnaz, M. (2024). A comprehensive review of oral microenvironment changes and orofacial adverse reactions after COVID-19 vaccination: The good, the bad, and the ugly. *Health Science Reports*, 7(3), e1967.

Schmid, U., Galambos, J., Pfaltz, K., Hegyi, I., & Courvoisier, S. (2024). Cutaneous Reactions after COVID-19 Vaccines—Analysis of the Clinical and Histological Spectrum—Case Series and Review of the Literature.

1. EU PAS Register. <https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=50610>. Accessed 1 Oct 2023.

❖ **Syndrome d'activation des macrophages :**

- *CM : Il est rapporté un syndrome d'activation des macrophages diagnostiqué 22 jours après une deuxième dose de SPIKEVAX, avec rapidement l'établissement d'un diagnostic de syndrome myéloprolifératif/myélodysplasique avec anomalie de RUN X1 (chromosome 21). Evolution en leucémie aigüe myéloïde diagnostiquée quelques mois plus tard.*

Ce cas est très bien documenté par le CRPV rapporteur.

Il est important de noter plusieurs points qui rendent difficile l'évaluation du lien avec le vaccin :

- Asthénie présente depuis plusieurs mois avant la vaccination
- Bilan étiologique des principales atteintes virales négatif sauf pour un profil EBV compatible avec une infection récente ou une réactivation
- Les mutations ou délétions de RUNX1 sont associées aux thrombopénies familiales et au risque de développer une leucémie aiguë myéloïde.
- Un caryotype médullaire qui évoque la présence d'un clone à 47 chromosomes avec présence d'un petit marqueur chromosomique surnuméraire d'origine indéterminée, avec un gain de deux copies de la région 15q11.1q11.2, non décrit dans la littérature.

Commentaires : Dans la cadre de l'enquête SPIKEVAX, nous n'avons pas de cas similaire et les anomalies chromosomiques et caryotypiques ne peuvent être acquises post vaccination. Nous ne retenons pas de signal à partir de ce cas marquant.

❖ **Sclérose latérale amyotrophique (SLA)**

- *CM : Patient entre 60 et 69 ans, aux antécédents d'infection Covid-19. Pas d'antécédents familiaux de maladies neurologiques. Quelques heures après D2, intenses lombalgies associées à une faiblesse des membres inférieurs. Diminution des douleurs dans les jours suivants, mais apparition de troubles de l'équilibre et de la marche. Aggravation progressive du déficit avec perte d'autonomie. Evolution en faveur d'une sclérose latérale amyotrophique spinale avec atteinte quasi-exclusive des membres inférieurs.*

En juin 2022, 16 cas (13 avec Comirnaty et 3 avec Spikevax) avaient été reçus et analysés par l'expert neurologue (ANSM 2022). Les données disponibles à cette époque n'évoquaient pas de signal de sécurité pour la SLA avec les vaccins à ARNm. Depuis, 6 autres cas (dont un cas avec origine génétique démontrée), dont le CM, ont été reçus avec le vaccin Spikevax et enregistrés dans la BNPV: les caractéristiques sont comparables aux 3 autres cas.

On retrouve peu de littérature récente sur ce sujet. Une (Parry et al, 2023) suggère des mécanismes d'interactions potentielles entre la protéine Spike et les protéines amyloïdogéniques impliquées dans la SLA.

Pour rappel, La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) ou maladie de Charcot est la plus fréquente des maladies du neurone moteur. Son incidence annuelle en France est de 2.7 nouveaux cas pour 100000 habitants. Le risque d'être atteint d'une SLA à l'échelle d'une vie est évalué à 1/350 pour les hommes et 1/400 pour les femmes. Le pic d'incidence de la maladie se situe entre 50 et 75 pour décroître ensuite. Les formes juvéniles, définies par un âge de survenue inférieur à 25 ans, sont exceptionnelles, de même que les formes de l'enfant.

Dans environ 10% des cas, la SLA est dite « familiale » lorsque surviennent deux cas dans une même famille. Plus de 25 gènes ont actuellement incriminés comme responsables de SLA familiale même si 4 d'entre eux (*C9ORF72*, *SOD1*, *TARBP*, *FUS*) rendent compte de plus de 50% de ces cas.

90% des patients atteints de SLA n'ont cependant pas d'antécédents familiaux et sont dits « sporadiques ». Un interrogatoire précis des antécédents familiaux est nécessaire avant de conclure à une SLA sporadique. La physiopathologie des formes sporadiques intrique probablement également des facteurs génétiques à des facteurs environnementaux.

En janvier 2024, la SLA ne fait pas partie des signaux ouverts à l'Europe pour Spikevax.

Commentaires : l'analyse des cas BNPV sur la période d'étude du rapport n'apporte pas d'éléments supplémentaires à ceux dont nous disposons déjà. Pas de signal.

References

ANSM 2022; <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/06/30/20220414-enquete-pv-vaccin-pfizer-analyse-periodique-3-2.pdf>

Parry, P. I., Lefringhausen, A., Turni, C., Neil, C. J., Cosford, R., Hudson, N. J., & Gillespie, J. (2023). 'Spikeopathy': COVID-19 spike protein is pathogenic, from both virus and vaccine mRNA. *Biomedicines*, 11(8), 2287.

❖ **Encéphalite à anticorps antirécepteur NMDA :**

- *CM : Il est rapporté un cas d'encéphalite à anticorps antirécepteur NMDA dont les premiers symptômes neurologiques sont survenus 48 heures après la dose de rappel SPIKEVAX et 213 jours après le début du schéma vaccinal. Ce cas survient chez une femme entre 50 et 59 ans aux antécédents de cancer du sein et de maladie de Basedow.*

Il existe seulement deux cas d'encéphalite de cette typologie avec le vaccin SPIKEVAX en France, mais le 1^{er} cas n'est pas exploitable car pas de documentation possible et non confirmé médicalement.

Concernant l'encéphalite à anticorps antirécepteur à NMDA, il s'agit d'une maladie neurologique auto-immune rare. Son incidence est estimée à moins de 0.6 cas pour 1 million d'habitants/an, est probablement sous-estimée. Le Centre de Référence français recense 40 à 50 nouveaux cas par an. Cette maladie touche principalement les femmes jeunes et les adolescentes, qui représentent deux tiers des patients. La présentation clinique est classiquement stéréotypée avec l'apparition d'un tableau psychotique aigu avec idées délirantes et agitation. L'anamnèse permet parfois d'identifier des prodromes infectieux et/ou des céphalées dans les jours précédents. Un tératome est retrouvé chez 40 % des patientes de moins de 45 ans, et chez moins de 10 % des petites filles de moins de 12 ans. En revanche, chez les patients de plus de 45 ans, qui ne constituent que 5 % des malades, une tumeur maligne (poumon, sein, testicule, thymus, lymphome, ou autre) est retrouvée dans environ 20% des cas. Ceci justifie un scanner TAP et un PET scanner systématiques dans cette population. Si négatif, ce bilan est à reconstruire une fois six à douze mois plus tard. L'encéphalite à anti-NMDAr est considérée comme une maladie auto-immune médiée par les auto-anticorps. Les auto-anticorps ciblent la sous-unité NR1 du récepteur au N-méthyl-D-aspartate (NMDAr), sur sa portion extra-cellulaire. Il s'agit d'un récepteur membranaire post-synaptique du système glutamatergique, impliqué dans le phénomène de potentiation à long terme, un mécanisme majeur de la plasticité synaptique au sein du système nerveux central. L'ensemble des travaux réalisés sur des modèles animaux, montre que la physiopathologie des encéphalites à anticorps anti-NMDAR repose sur les altérations moléculaires neuronales directement induites par la fixation des anticorps des patients sur le NMDAr. Les mécanismes immunologiques à

l'origine de la rupture de tolérance immune et de la production d'anticorps anti-NMDAr restent mal connus. De rares biopsies cérébrales de patients ont mis en évidence l'accumulation de lymphocytes B et de plasmocytes dans les espaces péri-vasculaires du cerveau, où ils pourraient sécréter des anticorps anti-NMDAr, présenter l'antigène NMDAr aux lymphocytes T, et sécréter des cytokines pro-inflammatoires. Les lymphocytes B semblent peu infiltrer le parenchyme cérébral, où sont observés surtout des infiltrats dispersés de lymphocytes T CD4. Les lymphocytes B semblent activement recrutés dans le compartiment intrathécal grâce à la sécrétion de la chémokine CXCL-13 par la microglie et des monocytes non-résidents présents dans le parenchyme cérébral. Dans le LCR, on observe une très importante expansion des cellules B, tandis que les lymphocytes T sont surtout représentés par des CD4 mémoires exprimant l'interleukine-17A. L'origine de la rupture de tolérance et du développement d'une immunisation contre le NMDAr, un antigène du soi, n'est pas élucidée. Différents mécanismes pourraient entrer en jeu, selon qu'il s'agisse de formes paranéoplasiques ou primitives. Le rôle du terrain génétique, et celui de facteurs environnementaux comme les infections, sont suspectés. Ces données sont issues du PNDS rédigé par le Centre de Référence des Syndromes neurologiques paranéoplasiques et encéphalites auto-immunes en décembre 2021.

Commentaires il y a un seul cas documenté en France déclaré au système de pharmacovigilance. Dans la base mondiale de Pharmacovigilance, il y 88 cas enregistrés dont 40 cas en post vaccination, tous vaccins confondus (Hep B, Grippe, COVID...). Nous ne pouvons pas exclure un rôle de trigger de la vaccination dans la survenue de cette encéphalite, mais la patiente présente un antécédent de cancer du sein sans notion d'antériorité et aucun bilan d'extension n'est rapporté dans ce cas pour éliminer formellement une cause paranéoplasique. Nous ne retenons pas de signal.

❖ **Syndrome de Guillain Barré (SGB)**

- *CM : Patiente entre 50 et 59 ans, sans antécédents, vaccinée trois fois. Environ un mois après la dose de rappel, diagnostic de paralysie faciale périphérique. Rapidement apparition puis aggravation de troubles de la marche et d'une majoration de la paralysie faciale. Evolution favorable avec la persistance de quelques épisodes de fourmillements dans les membres et la face, quelques troubles de la parole et de la mémoire.*

Sur la période d'étude du rapport, 3 cas de SGB (diagnostic médical), en plus du CM, ont été rapportés : 3 hommes, 43 à 66 ans, tous après un rappel par Spikevax, dans un délai de 1 semaine après, 4 mois et 5 mois après. Evolution favorable à un an pour l'un, avec séquelles pour les deux autres.

Fin 2023, une étude épidémiologique montrait un risque augmenté de SGB avec le vaccin à adenovirus mais pas avec les vaccins à ARNm (Le Vu et al, 2023). Une revue de la littérature à partir des cas publiés ne retrouvait pas d'augmentation générale du risque de SGB avec les vaccins anti COVID, mais un risque 5 fois plus important avec les vaccins à adenovirus par rapport aux vaccins à ARNm (Censi et al, 2024). Enfin, une étude sur une cohorte internationale de 99 millions de patients vaccinés (183,559,462 doses de BNT162b2, 36,178,442 doses de mRNA-1273 et 23,093,399 doses de ChAdOx1) montre un surrisque de SGB avec le vaccin à adenovirus mais pas avec les vaccins à ARNm (Faksova et al, 2024).

A l'Europe, en janvier 2024, le signal est clos non validé avec suivi de routine.

Commentaires : pas de nouveaux éléments dans les observations BNPV pour nourrir un signal.

References :

Censi, S., Bisaccia, G., Gallina, S., Tomassini, V., & Uncini, A. (2024). Guillain–Barré syndrome and COVID-19 vaccination: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology*, 1-9. Faksova, K., Walsh, D., Jiang, Y., Griffin, J., Phillips, A., Gentile, A., ... & Hviid, A. (2024). COVID-19 vaccines and adverse events of special interest: A multinational Global Vaccine Data Network (GVDN) cohort study of 99 million vaccinated individuals. *Vaccine*. Le Vu, S., Bertrand, M., Botton, J., Jabagi, M. J., Drouin, J., Semenzato, L., ... & Zureik, M. (2023). Risk of Guillain-Barré syndrome following COVID-19 vaccines: a nationwide self-controlled case series study. *Neurology*, 101(21), e2094-e2102.

❖ **Atrophie multisystématisée**

- *CM : homme entre 70 et 79 ans, ayant des antécédents de trouble du goût et de l'odorat, de constipation et de mouvements anormaux durant le sommeil, qui a développé des signes de parkinsonisme 6 à 8 semaines après la deuxième vaccination par COMIRNATY, s'améliorant spontanément, puis récidive 3 semaines après le rappel par SPIKEVAX. Installation d'un tremblement permanent et suspicion d'une atrophie multisystématisée. Prise en charge par Ropinirole et kinésithérapie. Patient non rétabli.*

Pas d'autres cas enregistré dans la BNPV avec Spikevax depuis la commercialisation en France en février 2021.

Pas de cas publié dans la littérature (mots clés : Shy Drager syndrome ; multiple system atrophy).

Deux cas dans Vigilyse (dont le cas français).

Commentaires : pas de signal.

❖ **Vascularite rétinienne**

- *CM : Homme entre 30 et 39 ans, sans antécédent médical. Trouble de la vision avec bilan ophtalmologique en sans particularité un mois avant rappel par Spikevax. Trois semaines après le vaccin, accentuation de la gêne visuelle. Au bilan ophtalmologique, images de vascularite artérioveineuse bilatérale occlusive très sévère à l'angiographie avec une OVCR, des œdèmes maculaires et une rétinopathie ischémique bilatérale. Aucun signe clinique de maladie auto-immune associée. Bilan étiologique négatif. Il est évoqué une vascularite artério-veineuse type Behçet après avis interniste.*

Un autre cas dans la BNPV avec Spikevax depuis la commercialisation : uvéite intermédiaire bilatérale d'étiologie indéterminée compliquée d'une vasculite veineuse rétinienne, et d'une périphlébite bilatérale à J2 d'une première vaccination par Spikevax chez une jeune femme entre 25 et 29 ans, obèse, tabagisme actif et contraception par oestroprogestatifs.

Deux autres cas dans Vigilyse (italiens) : 2 hommes entre 18 et 49 ans.

Dans la littérature, quelques cas de chronologie compatibles, avec les vaccins à ARNm et adenovirus (Girbardt et al, 2021; Yi et al, 2023; Mohamad et al, 2023 ; Chandrasekaran 2023). A noter, des cas de vascularite rétinienne après vaccination grippe sont décrits (Williams et al, 2015).

Pas de signal à l'Europe.

Commentaires : à garder en mémoire.

References

Chandrasekaran PR. A Curious Case of Occlusive Retinal Vasculitis in a Young Individual Associated with COVID-19 Vaccination. *Ocul Immunol Inflamm.* 2023 Aug;31(6):1254-1260.

Girbardt, C., Busch, C., Al-Sheikh, M., Gunzinger, J. M., Invernizzi, A., Xhepa, A., ... & Rehak, M. (2021). Retinal vascular events after mRNA and adenoviral-vectored COVID-19 vaccines—A case series. *Vaccines*, 9(11), 1349.

Mohamed S, Chan CK, Tsang CW, Szeto SK, Fong AH, Chan JC, Wong CY. Case Report: Retinal Vasculitis in Two Adolescents After COVID-19 Vaccination. *Ocul Immunol Inflamm.* 2023 Aug;31(6):1245-1249.

Williams, G. S., Evans, S., Yeo, D., & Al-bermani, A. (2015). Retinal artery vasculitis secondary to administration of influenza vaccine. *Case Reports*, 2015, bcr2015211971.

❖ **Neuropathie neuronale :**

- *CM : Il s'agit d'un cas complexe de polyradiculonévrite grave survenu chez une femme entre 40 et 49 ans 67 jours après la vaccination D2 par Spikevax.*

Commentaires : après avis/ relecture d'expert, non compatible sur le plan chronologique puisque les 1ers symptômes se manifestent trop tardivement par rapport à la vaccination (fenetre habituellement retenue de 21 jours).

❖ **Prurigo :**

- *CM : prurigo très invalidant, confirmé par analyse anatomopathologique, survenu chez une patiente entre 60 et 69 ans, un mois après un rappel par SPIKEVAX (D1 D2 par Comirnaty). Bilan étiologique négatif. Mis sous Dupilumab. Evolution favorable sous traitement puis à l'arrêt du dupilumab (publié en 2023, avec deux autres cas décrits avec COMIRNATY) (Bedos et al, 2023).*

Deux autres cas dans la BNPV dont le diagnostic n'est pas confirmé par biopsie.

Dans la BNPV : 3 cas Spikevax et 16 cas Comirnaty ; dans Vigilyse : 25 Spikevax et 129 cas Comirnaty (IC0,25 NS).

Deux publications : [1] Un case report publié en 2023 dans *JEADV Clinical Practice* mentionnant la survenue d'un prurigo nodulaire ayant débuté 2 jours après la seconde injection de CoronaVac® (vaccin inactivé), chez une patiente de 57 ans d'origine chinoise, n'ayant aucun antécédent personnel ou familial d'atopie (Wang et al, 2023). ; [2] un case report publié en 2022 dans *Cureus*, présentant le cas d'une patiente de 63 ans, sans antécédents d'atopie ou de maladie dermatologique, qui a présenté un prurigo nodulaire deux semaines après la première injection de COMIRNATY®. Les auteurs rappellent que le système immunitaires joue un rôle crucial dans la physiopathologie du prurigo nodulaire, et qu'une dysrégulation du système immunitaire induite par le vaccin SARS-Cov-2 a pu déclencher la survenue de ce prurigo nodulaire, sur un probable terrain favorisant sous-jacent (Barnawi et al, 2022).

Les mécanismes pathogéniques du prurigo sont encore partiellement incompris. Ils dépendent d'une interaction complexe entre les structures nerveuses, les neurothrophines, les neuropeptides, les cellules inflammatoires et vasculaires de la peau.

Commentaires : peu d'éléments pour en faire un signal à l'heure actuelle.

References :

Wang, S. S., Chen, Q. Y., & Xiang, L. H. (2023). Recalcitrant prurigo nodularis after COVID-19 vaccination and successfully treated by dupilumab. *JEADV Clinical Practice*, 2(3), 590-593.

Barnawi G, Alghamdi F S, Almuqati A S, et al. (October 04, 2022) Prurigo Nodularis Eruption Triggered by SARS-CoV-2 Vaccine. *Cureus* 14(10): e29914. DOI 10.7759/cureus.29914

Berros, S., Gourier, G., Misery, L., & Réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance. (2023). Prurigo nodulaire après vaccination anti-COVID-19. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie-FMC*, 3(8), A134.

❖ **Syndrome de fatigue chronique**

- *CM : femme entre 40 et 49 ans. Antécédents rapportés : Tremblement essentiel , Spasmophilie, allergie au nickel et au colophane. Vaccinée par Spikevax. 7 jours après, apparition d'une crise de spasmophilie, courbature hémicorps droit, lâchage MID intermittent. CS neuro : diagnostic de syndrome de fatigue chronique post vaccin antiCOVID19.*
- *CM : homme entre 40 et 49 ans. Antécédents rapportés : Spondylarthrite ankylosante, Hypertension artérielle, Dyslipidémie, Ectopie testiculaire. (D2) par Spikevax. Depuis 2 ans, apparition de troubles de la marche, vertiges, fessalgie, douleur adducteur, paresthésies des pieds, fatigabilité, contractures, debutant 3 semaines après la vaccination. Pas de chute, pas de troubles vésico-sphinctériens. CS neuro: diagnostic de syndrome de fatigue chronique post-vaccin antiCOVID19.*

Huit autres cas ont été rapportés dans la BNPV depuis la commercialisation en France de Spikevax, dont 3 de récurrence/aggravation de la maladie. Il s'agit de 8 femmes, âgées entre 30 à 69 ans (moyenne 46 ans), qui ont présenté dans les heures ou jours qui suivaient la D1 (n=1), la D2 (n=6) ou la R1 par Spikevax, des symptômes à type de fatigue, épuisement, étourdissements, vertiges, arthralgies, hyperalgies, Le diagnostic de syndrome de fatigue chronique / encéphalomyélite myalgique était posé par des médecins internistes en moyenne 18 mois après le début des symptômes, mis en relation avec la vaccination COVID par ces spécialistes, chez 7 patientes (dont trois qui aggravaient leur maladie préexistante).

Dans la littérature, depuis 2022, le syndrome post vaccination COVID (SPVC) est de plus en plus décrit, apparemment rare mais certainement sous diagnostiqué, survenant dans les jours qui suivent la vaccination mais persistant plusieurs semaines voire mois ou années, à l'instar de ce qui est observé avec le COVID long (Shrestha et al, 2024 ; Scholkman et al, 2023). Sont décrits un mal être général (épuisement, fatigue chronique, malaise), des troubles cardiovasculaires (hypotension orthostatique, tachycardie, palpitations), neuropathies périphériques (dysesthésie, hyperesthésie), dysfonction du SNC (manque de concentration, confusion, déficits cognitifs, troubles du sommeil), dysfonction musculaire (myalgie, faiblesse, fasciculations), et troubles gastro-intestinaux (nausées, variations de poids). Ces symptômes traduiraient un phénotype de dysfonction acquise du SNV qui rejoindrait les syndromes de dysautonomie multisystémique : syndrome de fatigue chronique / encéphalomyélite myalgique ; syndrome de tachycardie orthostatique posturale (POTS) ou encore de fibromyalgie / syndrome de douleur chronique (Fedorowski et al, 2023). Une équipe a ainsi montré que la réponse aux vaccins COVID était différente entre patients avec SPVC et patients sans, notamment concernant les récepteurs aux anticorps impliqués dans la régulation cardiovasculaire et de l'homéostasie immunitaire (Semmler et al, 2023). Le niveau d'expression des interleukines IL6/IL-8 et des anticorps contre les récepteurs à l'angiotensine AT1R et Alpha-2A adrenergique permettrait également de distinguer les deux profils, avec ou sans SPVC.

A l'Europe, il n'y a pas de signal sur le syndrome de fatigue chronique, ni sur un syndrome post vaccination COVID, et celui sur les fatigues a été clos. Néanmoins, en janvier 2024, le LAREB a réalisé une expertise sur ce sujet à partir de ses cas de pharmacovigilance (LAREB, 2024), où il conclut que malgré

des facteurs confondants et la difficulté du diagnostic, on ne peut trancher sur une relation causale entre SSPVC et vaccins antiCOVID mais que des études complémentaires sont nécessaires.

Commentaires : à partir de nos données de BNPV et de l'analyse de la littérature, on ne peut écarter la possibilité d'un syndrome post vaccination COVID, et une attention particulière doit être apportée sur ce point. Signal potentiel.

References

Fedorowski, A., & Sutton, R. (2023). Autonomic dysfunction and postural orthostatic tachycardia syndrome in post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Reviews Cardiology*, 20(5), 281-282.

LAREB 2024 ; https://www.lareb.nl/media/g54d3xrc/signals_2024_long-covid-like-symptoms-after-covid-19-vaccination_website.pdf

Scholkmann, F., & May, C. A. (2023). COVID-19, post-acute COVID-19 syndrome (PACS, "long COVID") and post-COVID-19 vaccination syndrome (PCVS, "post-COVIDvac-syndrome"): Similarities and differences. *Pathology-Research and Practice*, 154497.

Semmler, A., Mundorf, A. K., Kuechler, A. S., Schulze-Bosse, K., Heidecke, H., Schulze-Forster, K., ... & Ruhrländer, J. (2023). Chronic fatigue and dysautonomia following COVID-19 vaccination is distinguished from normal vaccination response by altered blood markers. *Vaccines*, 11(11), 1642.

Shrestha, Y., & Venkataraman, R. (2024). The prevalence of post-COVID-19 vaccination syndrome and quality of life among COVID-19-vaccinated individuals. *Vacunas*, 25(1), 7-18.

➔ *Présenter pour un signal potentiel déjà mis en évidence, les nouveaux aspects importants mis en exergue par les nouvelles données sur la période l'enquête*

Point sur Syndrome de Parsonage Turner

Selon les conclusions du rapport d'août 2023 (ANSM 2023) : « Bien que le nombre de syndrome de Parsonage-Turner rapportés en France soit faible (mais ce syndrome est lui-même très rare), et que les études sur des séries de cas ou sur les bases de données de déclarations soient de faible puissance, les caractéristiques cliniques communes de ces cas de SPT, avec une chronologie très évocatrice, la conscience d'un diagnostic difficile et en conséquences d'une évidente sous-évaluation des cas, et la possibilité reconnue de ce type d'effet avec d'autres vaccins (antigrippaux notamment) sont en faveur du signal potentiel relevé précédemment ».

Depuis, 3 cas ont été rapportés (diagnostic médical) avec le vaccin Spikevax dans la BNPV, d'apparition rapide (une semaine après D1 ; paralysie totale du MS 3 mois après D2 et 1 délai inconnu après D2). Il s'agit de deux femmes (autour de 40 et de 50 ans) et un homme autour de 70 ans.

De la littérature sur le sujet depuis mi-2023, qui souligne la rareté mais aussi la complexité de ce syndrome, pouvant survenir après une infection COVID ou une vaccination antiCOVID, avec un délai moyen de survenue post vaccinal à 11,3 jours et une récupération partielle meilleure en post vaccinal qu'en post infection (78% versus 38%) (Ameer et al, 2023). On y retrouve une synthèse des caractéristiques de ce

tableau clinique à partir des cas publiés dans la littérature (32 cas post vaccinaux dont 23 après un vaccin ARNm et 36 cas post infection COVID) (voir figure ci-dessous)

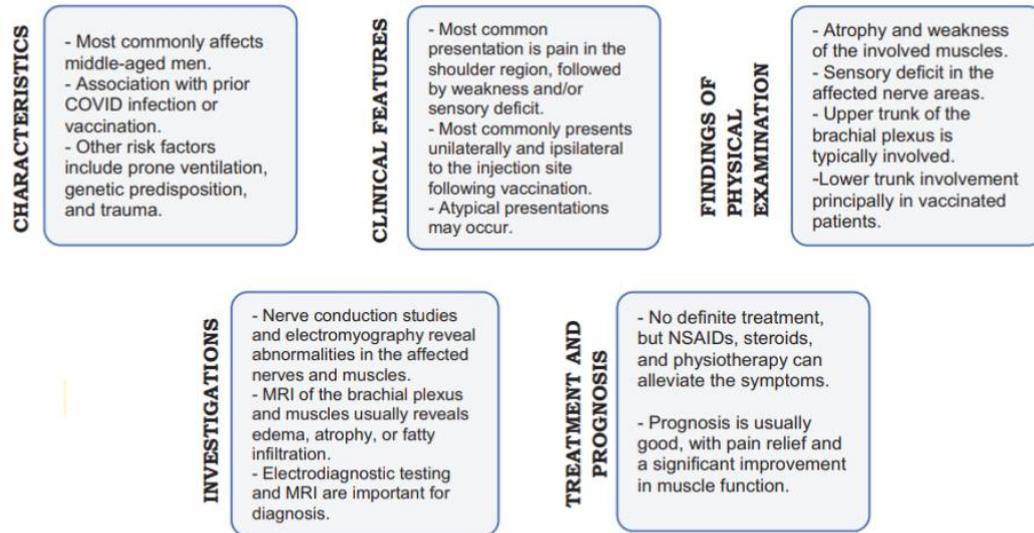


Figure 2. Summary of Parsonage–Turner syndrome associated with COVID vaccination or infection MRI, magnetic resonance imaging; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs

Une revue de littérature rapporte également sur 40 cas de STP retrouvés (dont 28 après vaccins ARNm) les caractéristiques suivantes (voir tableau ci-dessous) (Tayebi et al, 2023):

Parsonage-turner syndrome

Age (year), Median (IQR)	40	50 (38, 63)
Gender, n (%) male		25(62.5%)
mRNA-based vaccine ^a	1st dose / 2nd dose	28 14 (50%) / 14 (50%)
Vector-based vaccine ^b	1st dose / 2nd dose	12 10 (83%) / 2 (17%)
Symptom side	Injection side / Contralateral / Bilateral	38 30 (79%) / 5 (13%) / 3 (%)
Presenting symptoms	Shoulder or arm pain / Weakness / Paresthesia	28 20 (71%) / 17 (61%) / 8 (29%)
Time from vaccine to symptom (days), Median (IQR)	40	8 (5, 15)
Tests		
Positive EMG / NCS	26	22 (85%)
Positive Brachial plexus MRI	35	11 (31%)
Treatment		
Corticosteroid without / with GABA analogue	38	14 (37%) / 10 (26%)
NSAID + GABA analogue		2 (5%)
IVIg		1 (2.5%)
Clinical outcomes		
Complete / Partial / or Poor recovery at follow-up	37	15 (41%) / 15 (41%) / 7 (18%)

Une dernière publication rapporte enfin 36 cas de SPT post vaccin à ARNm comparés à 18 cas de SPT post vaccins adenovirus). Les tableaux cliniques sont comparables et les auteurs concluent que les vaccins anti COVID dans leur ensemble peuvent induire un SPT (Rosca et al, 2024).

A l’Europe, en janvier 2024, le signal a été clos non validé pour tous les vaccins. Néanmoins, ces publications confortent les données déjà disponibles et les conclusions du rapport précédent.

Commentaires : les données de la littérature et nos quelques cas confortent le fait qu'un signal potentiel de SPT ne peut être écarté après la vaccination par vaccin anti COVID dont à ARNm.

References

Ameer, M. Z., Haiy, A. U., Bajwa, M. H., Abeer, H., Mustafa, B., Ameer, F., ... & Rehman, A. U. (2023). Association of Parsonage–Turner syndrome with COVID-19 infection and vaccination: a systematic review. *Journal of International Medical Research*, 51(7), 03000605231187939.

ANSM 2023; <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/08/28/2023-05-rapport-enquete-pv-vaccin-spikevax.pdf>

Rosca, E. C., Al-Qiami, A., Cornea, A., & Simu, M. (2024). Parsonage–Turner Syndrome following COVID-19 Vaccination: A Systematic Review. *Vaccines*, 12(3), 306.

Tayebi, A., Samimisedeh, P., Jafari Afshar, E., Mahmoudnia, S., Milan, N., Ayati, A., ... & Rastad, H. (2023). Neuromuscular diseases associated with COVID-19 vaccines: a systematic review and pooled analysis of 258 patients. *BMC neurology*, 23(1), 437.

Point sur les hémorragies post ménopausiques

Sur la période du rapport, le signal européen EPITT sur les hémorragies post ménopausiques a été évalué et clos non validé malgré des données cliniques, notamment de rechallenge positif, et bibliographiques (notamment Blix et al, 2023) qui rendaient plausible le lien.

Trois cas dans la BNPV sur la période d'étude du rapport :

- une femme entre 50 et 59 ans ménopausée, qui rapporte 4 mois de saignements, survenus 3 semaines après le R1 par Spikevax.
- une femme entre 60 et 69 ans ménopausée, qui rapporte la survenue de saignements le surlendemain de la D3.
- une femme entre 60 et 69 ans ménopausée depuis 10 ans, qui rapporte la survenue de saignements 6 mois après la D3 par Spikevax. Contexte de fibrome connu depuis 15 ans, sans symptomatologie associée. Persistance des saignements plus de 10 mois après leur début.

Dans la littérature, depuis l'avis européen en janvier 2024, une étude sur la cohorte allemande Kaiser Permanente Northwest ne montre pas de différence d'incidence de saignements post ménopausiques avant et après introduction de la vaccination COVID (données déclaratives) (Kaufmann et al, 2024). Elle confirme qu'il s'agit d'un événement rare.

Commentaires : à partir de nos données de BNPV et de l'analyse de la littérature, on ne peut écarter la possibilité de saignements post ménopausiques. Une attention particulière reste nécessaire sur ce point. A garder en mémoire.

References

Blix, K., Laake, I., Juvet, L., Robertson, A. H., Caspersen, I. H., Mjaaland, S., ... & Trogstad, L. (2023). Unexpected vaginal bleeding and COVID-19 vaccination in nonmenstruating women. *Science Advances*, 9(38), eadg1391.

Kauffman, T. L., Irving, S. A., Brooks, N., Vesco, K. K., Slaughter, M., Smith, N., ... & Zerbo, O. (2024). Postmenopausal bleeding after COVID-19 vaccination. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 230(1), 71-e1.

B. Données expertisées en dehors de la période de suivi

Présentation des éventuels faits marquants jugés pertinents par les rapporteurs, survenus après la période de gel des données du rapport.

Les données présentées sont les cas marquants survenant après la DLP et dont l'expertise peut amener à détecter un nouveau signal potentiel / événement à surveiller, ou tout cas jugé pertinent/nécessaire par les rapporteurs à présenter dans le rapport.

C. Analyse des cas d'acouphènes

Les notifications d'acouphènes reçues dans le cadre du suivi national du vaccin SPIKEVAX ont fait l'objet de deux synthèses précédentes.

La première synthèse a été réalisée dans le rapport n°16 couvrant la période du 10/09/2021 au 11/11/2021. Nous faisons état de 123 cas enregistrés, majoritairement déclarés par les patients, non graves, un âge médian de 46 ans, et 65% de femmes. Le taux de notification était estimé à 0.11 cas/100000 injections. Cette première analyse a permis de fournir les données épidémiologiques et de discuter les facteurs de risques de survenue d'acouphènes en dehors de toute vaccination.

La seconde analyse a été réalisée dans l'analyse périodique n°2 avec des données actualisées au 28/04/2022. 287 cas ont été analysés dont plus de 80% était déclarés par les patients et toujours non graves selon les critères de gravité de pharmacovigilance. Les données présentées étaient très similaires à celles du rapport 16 avec cependant, près de 46% des cas survenant en post rappel vaccinal. Cette synthèse permettait d'évaluer un taux de notification à 1.7 cas pour 100000 injections et 10% de cas avec un rechallenge positif. Les limites de ces analyses étaient l'absence de bilan ORL fourni pour évaluer notamment les diagnostics différentiels ou les facteurs de risques ou encore le retentissement sur la vie quotidienne grâce au questionnaire THI.

Pour ce troisième bilan dont les données sont actualisées au 30/06/2023, nous avons analysé, avec l'aide d'un Médecin ORL, 683 cas, selon la documentation disponible. Pour ce rapport, les 683 cas sont présentés selon un délai de survenue de plus ou moins 21 jours, délai validé à partir des données OMS et du travail réalisé sur les surdités brusques. Nous avons également fait un focus sur les cas présentés comme ayant un rechallenge positif au nombre de 48, soit 7% des cas.

Le taux de notification est de 2.8 cas pour 100 000 injections.

Tableau 1 représente les caractéristiques des 683 patients ayant présentés un épisode d'acouphènes au moins selon le délai de survenue.

Les points surlignés en jaunes sont les points discutés.

Les caractéristiques générales des patients sont similaires à celles présentés dans les deux rapports précédents, avec une majorité des cas déclarés par les patients à près de 80% et une majorité de femme et sans critère de gravité à 75%. A plus de 40%, les cas surviennent après une dose de rappel. Malheureusement, l'évolution n'est pas connue dans plus de 75% des cas.

L'analyse approfondie qui est en cours a permis d'identifier 243 cas dit médicalement documentés, mais pour lesquels nous n'avons pas ou peu de comptes-rendus de spécialistes ORL. Les autres cas ne seront

malheureusement pas exploitables car non documentés médicalement. Parmi ces 243 cas, il est retrouvé 48 cas avec rechallenge positif qui sont en cours de documentation complémentaire.

Il est identifié dans 25% des cas des antécédents connus pour être des facteurs de risque de survenue d'acouphènes, mais malheureusement, nous n'avons pas de données concernant les antécédents d'infection COVID. Il est mentionné pour 7 cas, la survenue d'acouphènes après une vaccination et aggravés ensuite lors d'une infection COVID.

Le tableau 2 présente les données pour les cas rapportés avec un rechallenge positif. De façon intéressante, ces cas concernent plus les hommes que les femmes (58.4% vs 41.6%). Les autres caractéristiques sont similaires.

Tableau 1. Caractéristiques des patients ayant présenté au moins 1 épisode d'acouphène sous SPIKEVAX

	< 21 jours (n=559,81.9%)	>21 jours (n=107, 15.6%)	Délai inconnu (n=17, 2.5%)	Total (n=683, 100%)
Déclarants				
PS	130 (19)	12 (1.8)	3 (0.4)	145 (21.2)
Patients	429 (62.8)	95 (14)	14 (2)	538 (78.8)
Genre, n (%)				
Homme	216 (31.6)	64 (9.4)	9 (1.3)	289 (42.3)
Femme	343 (50.2)	43 (6.3)	8 (1.2)	394 (57.7)
Age (années), n (%)				
donnée, mediane (extreme)	49 (18-91)	49 (19-83)	50 (37-67)	49 (18-91)
0-18	1 (0.1)	-	-	1 (0.1)
19-29	15 (2.2)	3 (0.4)	-	18 (2.6)
30-49	278 (36.3)	36 (5.3)	10 (1.5)	324 (47.4)
50-64	196 (28.7)	49 (7.2)	4 (0.6)	249 (36.5)
65-74	54 (7.9)	14 (2)	2 (0.3)	70 (10.3)
≥75	15 (2.2)	4 (0.6)	-	19 (2.8)
Inconnu	-	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.3)
Antécédents médicaux, n (%)				
Cardiovasculaire	38 (5.5)	3 (0.4)	1 (0.1)	42 (6.1)
Otoneurologique	35 (5.1)	7 (1.1)	-	42 (6.1)
Maladie Autoimmune	5 (0.7)	2 (0.3)	-	7 (1.1)
Psychiatrique	21 (3.1)	3 (0.4)	1 (0.1)	25 (3.6)
Endocrine et métabolique	29 (4.2)	7 (1.1)	-	36 (5.3)
Médicaments ototoxiques	9 (1.3)	-	-	9 (1.3)
Dorsalgies	6 (0.9)	2 (0.3)	-	8 (1.2)
Vaccination rang, n (%)				
Première dose	171 (25.1)	15 (2.2)	7 (1.1)	193 (28.3)
Seconde dose	130 (19.1)	40 (5.8)	4 (0.6)	174 (25.5)
Troisième dose	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.6)
premier Booster	240 (35.1)	49 (7.2)	4 (0.6)	293 (42.9)
Second booster	1 (0.1)	-	-	1 (0.1)
Inconnu	15 (2.2)	2 (0.3)	1 (0.1)	18 (2.6)
Gravité, n (%)				
oui	131 (19.2)	41 (6)	1 (0.1)	173 (25.3)
Non	428 (62.7)	66 (9.7)	16 (2.3)	510 (74.7)
Lateralité, n (%)				
Unilateral	106 (15.5)	24 (3.5)	-	130 (19.1)

Bilateral	115 (16.8)	21 (3.1)	-	136 (19.9)
Inconnu	338 (49.5)	62 (9.1)	17 (2.5)	417 (61)
Signes, associés, n (%)				
Vertiges	109 (16)	19 (2.8)	4 (0.6)	132 (19.3)
Perte auditive	93 (13.6)	33 (4.8)	2 (0.3)	128 (18.7)
Hyperacousie	11 (1.6)	2 (0.3)	-	13 (1.9)
Douleur de l'oreille	12 (1.8)	-	-	12 (1.8)
Plénitude de l'oreille	33 (4.8)	4 (0.6)	-	37 (5.4)
Evolution, n (%)				
Guérison	76 (11.1)	8 (1.2)	1 (0.1)	85 (12.5)
Guérison avec sequelles	4 (0.6)	-	-	4 (0.6)
En cours de guérison	58 (8.5)	12 (1.8)	2 (0.3)	72 (10.5)
Non rétabli	400 (58.6)	87 (12.7)	14 (2)	501 (73.3)
Inconnu	21 (3.1)	-	-	21 (3.1)

Tableau 2. Caractéristiques des patients avec rechallenge positif

	< 21 jours (n=38, 79.2%)	>21 jours (n=7, 14.6%)	Délai inconnu (n=3, 6.2%)	Total (n=48, 100%)
Déclarants				
PS	4 (8.3)	1 (2.1)	1 (2.1)	6 (12.5)
Patients	34 (70.8)	6 (12.5)	2 (4.2)	42 (87.5)
Genre, n (%)				
Homme	20 (41.7)	5 (10.4)	3 (6.2)	28 (58.4)
Femme	18 (37.5)	2 (4.2)	0	20 (41.6)
Age (années), n (%)				
Valeur, median (extrême)	51 (30-79)	51 (39-53)	51 (47-62)	51 (30-79)
0-18	-	-	-	-
19-29	-	-	-	-
30-49	15 (31.3)	4 (8.3)	2 (4.2)	21 (43.8)
50-64	17 (35.4)	3 (6.2)	1 (2.1)	21 (43.8)
65-74	5 (10.4)	-	-	5 (10.4)
≥75	1 (2.1)	-	-	1 (2.1)
Inconnu	-	-	-	-
Antécédent médicaux, n (%)				
Cardiovasculaire	3 (6.2)	-	-	3 (6.2)
Otoneurologique	5 (10.4)	-	-	5 (10.4)
Maladie Autoimmune	-	-	-	-
Psychiatrique	1 (2.1)	-	-	1 (2.1)
Endocrine et métabolique	-	-	-	-
Médicaments Ototoxiques	1 (2.1)	-	-	1 (2.1)
Dorsalgies	-	-	-	-
Vaccination rang, n (%)				
Première dose	12 (25)	1 (2.1)	2 (4.2)	15 (31.3)
Seconde dose	9 (18.8)	4 (8.3)	1 (2.1)	14 (29.1)
Troisième dose	-	-	-	-
Premier Booster	17 (35.4)	2 (4.2)	-	19 (39.6)
Second booster	-	-	-	-
Inconnu	-	-	-	-
Gravité, n (%)				
Oui	15 (31.3)	3 (6.2)	-	18 (37.5)
Non	23 (48)	4 (8.3)	3 (6.2)	30 (62.5)

Lateralité, n (%)				
Unilateral	7 (14.6)	4 (8.3)	-	11 (23)
Bilateral	9 (18.8)	1 (2.1)	1 (2.1)	11 (23)
Inconnu	22 (45.8)	2 (4.2)	2 (4.2)	26 (54)
Signes associés, n (%)				
Vertiges	8 (16.6)	2 (4.2)	-	10 (20.8)
Perte auditive	4 (8.3)	2 (4.2)	2 (4.2)	8 (16.6)
Hyperacousie	1 (1.2)	-	-	1 (1.2)
Douleur de l'oreille	2 (2.4)	-	-	2 (2.4)
Plénitude de l'oreille	-	-	-	-
Evolution, n (%)				
Guérison	9 (18.8)	1 (2.1)	-	10 (20.8)
Guérison avec séquelles	-	-	-	-
En cours de guérison	3 (6.2)	2 (4.2)	-	5 (10.4)
Non rétabli	26 (54.2)	4 (8.3)	3 (6.2)	33 (68.8)
Inconnu	-	-	-	-

Données épidémiologiques

Une récente et large étude européenne a estimé que la prévalence des acouphènes était de 14,7 % dans la population adulte, et entre 1 à 2 % pour les formes sévères. En France, cette fréquence des acouphènes est de 14 % (1 % pour les formes sévères) [1]. La fréquence des acouphènes augmente avec l'âge et sans distinction de sexe. Selon une large méta-analyse ayant compilé 113 études, 740 millions de personnes seraient concernées par les acouphènes dans le monde, dont 120 millions seraient atteintes d'une forme sévère. Par ailleurs, le taux d'incidence poolé des acouphènes serait de 1 164 pour 100 000 personnes-années [479-2828]. Selon cette étude, la prévalence poolée des acouphènes chroniques serait de 9,8 % et celle du diagnostic d'acouphènes de 3,4 % seulement. La prévalence augmentait avec l'âge : elle était 2,5 fois plus fréquente chez les adultes les plus âgés par rapport aux jeunes adultes, mais celle des seules formes sévères était 20 fois supérieure chez les premiers par rapport aux seconds.

Chez les adultes, la prévalence poolée des acouphènes était de 14,4 % [12,6 %-16,5 %] et variait de 4,1 % [3,7 %-4,4 %] à 37,2 % [34,6 %-39,9 %] selon les études. S'il n'existait pas de différence d'après le sexe, l'âge était un facteur associé à une prévalence plus élevée : elle était ainsi comprise entre 9,7 % chez les 18-44 ans et 23,6 % pour les sujets ≥ 65 ans. Concernant les acouphènes sévères, la prévalence poolée était de 2,3 % [1,7 %-3,1 %] et croissait de 0,5 % pour les plus jeunes adultes à 12,6 % pour les plus âgés. Enfin, ces chiffres variaient selon la région géographique d'appartenance : la prévalence était comprise entre 5,2 % en Afrique et 21,9 % en Amérique du Sud, (14,7 % en Europe) et celle des formes sévères comprise entre 0,8 % en Afrique et 12,6 % en Amérique du Sud (2,2 % en Europe).[2].

Il n'y pas à ce jour de mécanismes physiopathologiques démontrés qui expliqueraient comment le vaccin ARNm anti-Covid pourrait être à l'origine de la survenue d'acouphènes. Il existe des cas d'acouphènes avec d'autres vaccins, comme par exemple la grippe, sans plus d'explication reconnue sur le mécanisme en cause [5]. Ainsi, Dorney et al. ont évalué la fréquence de survenue des acouphènes survenus après une vaccination contre la Covid-19, la grippe, le pneumocoque et l'association vaccinale contre diphtérie/tétanos/coqueluche (DTC) [3]. Dans les 21 jours après une vaccination, le nombre de nouveaux cas d'acouphènes étaient de 0,038 cas pour 100 personnes après la première injection et de 0,031 cas pour 100 personnes après la deuxième des vaccins Covid ARNm, mais deux fois plus importante pour la grippe ou DTC (0,062 et 0,069 cas pour 100 personnes, respectivement), plus faible pour le pneumocoque (0,088 cas pour 100 personnes).

Il a été observé des acouphènes lors de la maladie Covid-19. Zafari et al. estiment cette fréquence de survenue des acouphènes chez les patients atteints de la maladie Covid-19 à 4,5 % [4]. Une autre étude a montré que 40 % des patients présentant des symptômes liés au Covid-19 ont déclaré que leurs acouphènes étaient plus gênants [5]. Ces acouphènes sont généralement d'évolution lente, voire irréversible, et ont été reconnus comme une maladie Covid longue par le NICE (équivalent de la HAS en France) [6].

Pour certains effets indésirables survenus après la vaccination anti-Covid, il est évoqué un mimétisme moléculaire des antigènes du vaccin qui pourraient entraîner des effets similaires à ceux observés pendant une infection au virus SARS-Cov2 [7]. Les principales théories avancées sont les suivantes : (1) cochléite ou névrite (atteinte virale du nerf vestibulocochléaire ou de l'oreille interne), (2) production de cytokines pro-inflammatoires, (3) lésions accidentelles de l'oreille interne suite à des réactions croisées de lymphocytes T ou d'anticorps, (4) lésions microvasculaires dans la zone du système nerveux central et périphérique causées par le dysfonctionnement endothélial, (5) troubles vasculaires pouvant affecter la cochlée et les canaux semi-circulaires par ischémie. Les hypothèses vasculaires (4 et 5) sont probablement plus spécifiques aux vaccins adénovirus Covid (VAXEVRIA de AstraZeneca et JCOVDEN de Janssen), par analogie aux effets thrombotiques spécifiques à ce type de vaccin. Dans le cas des vaccins ARNm (COMIRNATY de Pfizer, SPIKEVAX de Moderna), il n'y pas à ce jour de théorie confirmée.

Signal en pharmacovigilance

L'OMS dans sa newsletter 2022 évoquait un signal entre acouphènes et vaccin Covid19 [8]. Dans le cadre du suivi des cas enregistrés dans la base mondiale de pharmacovigilance, en date du 22/02/2021, il est compté 367 déclarations d'acouphènes, conduisant une analyse de disproportionnalité avec un indice IC025=0,4 (supérieur à 0 est significatif). L'âge médian des patients atteints d'acouphènes post-vaccin était de 48 ans (de 19 à 91 ans), majoritairement des femmes (73 %). Les vaccins concernés étaient dans 80 % des cas COMIRNATY, puis SPIKEVAX (11%), VAXEVRIA (8,4 %). Le délai d'apparition variait de quelques minutes à 30 jours (médiane à 1 jour). Les symptômes (co-termes) les plus fréquemment rapportés avec les acouphènes étaient céphalées (36 %), vertiges (18 %), asthénie (18 %), nausées (18 %), fièvre (16 %). Il y avait aussi des cas de réintroduction positive (c'est-à-dire une réapparition ou aggravation des acouphènes après une nouvelle dose vaccinale). L'actualisation de l'analyse de disproportionnalité le 18/11/2021 confirme le signal avec un IC025 global de 1,9 quel que soit le vaccin Covid. A cette date, le signal avait été affiné par type de vaccin : pour le vaccin COMIRNATY (IC025=1,9), SPIKEVAX (IC025=1,9), VAXEVRIA (IC025=1,7) et JCOVDEN (IC025=2,1). Dans une étude plus récente sur les données de pharmacovigilance américaine (VAERS), l'analyse de disproportionnalité montre une disproportionnalité statistique sur les acouphènes (n = 4377 cas, PRR: 3,97 et ROR: 3,98 ; supérieur à 1 est significatif) [9]. L'interrogation de la base mondiale de pharmacovigilance au 16/04/2024 indique un IC025 à 1.6 pour les vaccins covid-19 tout confondu, 1.9 pour tozinameran et 1.8 pour élasomeran. Ces analyses de disproportionnalité sont des méthodes statistiques qui permettent d'identifier si un couple effet indésirable/médicament est plus signalé qu'attendu. Il existe plusieurs méthodes de calculs (IC025 pour l'OMS, PRR ou ROR) mais l'interprétation est la même du moment qu'ils sont significatifs. Dans le cas de SPIKEVAX, les évaluations dans les bases de pharmacovigilance mondiale et américaine montrent une disproportionnalité statistique qui doit être vérifié en étudiant en détail les histoires cliniques notifiées.

En août 2021, l'EMA avait fait ajouter les acouphènes dans la liste des effets indésirables du vaccin JCOVDEN [10]. En Juillet 2022, l'EMA émet également la recommandation d'ajouter les acouphènes dans la liste des effets indésirables du vaccin VAXEVRIA [11]. Ceci fait suite à des cas survenus dans les essais cliniques et déclarés après la mise sur le marché. Pour les vaccins ARNm, aucun cas d'acouphènes n'avait été observé dans les essais cliniques. Les cas d'acouphènes ont été seulement observés après la mise sur le marché. Pour

rappel, le rapport d'enquête de pharmacovigilance du vaccin SPIKEVAX (période du 1 avril au 28 avril 2022) analyse en détail les 287 cas d'acouphènes [12] : le délai de survenue moyen est de 12 jours, 45 % lors de la 3ème dose et dans 43 % des cas chez des hommes. A ce jour, les autorités de surveillance des médicaments (EMA, FDA, ANSM...) n'ont pas reconnu le signal de pharmacovigilance évoqué plus haut avec les analyses de disproportionnalité ; les acouphènes ne sont donc pas reconnus comme des effets indésirables possiblement liés aux vaccins Covid ARNm à ce jour.

Dans la littérature, on retrouve quelques cas avec les vaccins Covid ARNm et discutés dans les rapports précédents. En juin 2021, Parrino et al. sont les premiers à publier 3 cas d'acouphènes unilatéraux d'apparition brutale après une injection de COMIRNATY [13]. Il s'agissait de 2 hommes (37 et 63 ans) et une femme (37 ans) ; 2 patients avaient des antécédents ORL (baisse d'audition, otites avec acouphènes dans l'enfance) ou des facteurs de risque d'acouphènes (maladie auto-immune, dépression). Le délai d'apparition des acouphènes était de 7 heures à 6 jours après l'injection, avec une résolution spontanée pour un cas et sous corticoïdes pour les 2 autres cas. Les acouphènes étaient associés à d'autres signes comme des vertiges, une hyperacousie. L'examen audiolgique était perturbé dans 2 cas, le THI était entre 76 et 90 pour ces 3 cas. Finsterer et al. rapportent le cas d'un homme de 35 ans, sans antécédent signalé, présentant des acouphènes unilatéraux avec céphalée et tension faciale 22 jours après la première dose du vaccin COMIRNATY, et avec une aggravation après une 2ème dose [14]. Aucune autre cause n'avait été retrouvée. Les corticoïdes avaient apporté une amélioration. Wichova et al. décrivent les manifestations audiolgiques survenus chez 30 patients avec les vaccins Covid ARNm [15]. Dans l'ensemble, 15 patients (50 %) se sont plaints d'acouphènes, et le délai moyen d'apparition des symptômes était de $10,18 \pm 9$ jours après la vaccination (fourchette : 1 à 42 jours). Ces patients ont été traités avec des corticoïdes et/ou des antiviraux. Il n'y pas de données de suivi et toutes les autres causes n'ont pas été éliminées. Comme soulignait Ahmed et al. dans une revue de la littérature, il est possible que les vaccins aggravent les troubles otologiques sous-jacents et exacerbent les lésions morphologiques pré-existantes chez les patients. De même les auteurs soulignent que le stress et l'anxiété post-vaccination anti-Covid peuvent également jouer un rôle dans l'apparition des acouphènes, dans la mesure où des événements indésirables liés à l'anxiété après vaccination ont été signalés. L'anxiété liée au vaccin doit être explorée comme cause potentielle des acouphènes [16].

L'étude clinique la plus large à ce jour sur les acouphènes a été réalisée dans un centre médical d'ORL (Etats-Unis) [17]. Ils ont étudié les dossiers des patients venus consulter pour des d'acouphènes entre le 01/12/2020 et le 31/12/2021. Au total, 27 patients vaccinés pour la Covid ont été identifiés sur 1254 consultants sur la période. Le délai de survenue des acouphènes après la vaccination était de 25 minutes à 4 semaines. Les patients avaient un âge médian de 59 ans (de 41 à 84 ans), 74 % étaient des femmes. Les acouphènes survenaient dans 44 % des cas après la 1ère dose vaccinale, 48% après la 2ème dose. Les vaccins Covid étaient dans 60 % des cas avec COMIRNATY, 26% avec VAXEVRIA et 14 % avec JCOVDEN. Dans 13 cas, les acouphènes étaient bilatéraux. Pour certains cas, il y avait d'autres signes associés comme des vertiges et/ou une perte d'audition. Les patients présentaient souvent des comorbidités (dépression, hypertension artérielle, asthme, rhinite allergique, reflux gastro-oesophagien...). Quatorze patients ont eu une IRM normale. A l'audiogramme, on retrouvait une perte d'audition entre 5 et 75 dB. Les patients qui ont reçu des corticoïdes ont eu des résultats mitigés sur leurs acouphènes. Cette étude souffre bien sûr des certaines limites : monocentrique, rétrospective, non comparative, absence de recherche d'une co-infection au SARS-COV2, pas d'information sur la prise concomitante de médicaments ototoxiques et autres atteintes somato-sensorielles (ex : trouble articulaire mandibulaire).

Enfin, une étude récente parue dans *vaccine* en 2024 et réalisée par une équipe australienne met en évidence une augmentation du risque de survenue d'acouphènes dans les 42 jours suivants une dose de vaccin anticovid-19, mais plus important avec VAXEVRIA qu'avec les vaccins ARNm [18].

Autres données françaises :

Pour compléter l'analyse SPIKEVAX, nous avons demandé, avec l'accord des rapporteurs COMIRNATY, la même extraction de cas d'acouphènes et selon la même méthodologie de requête. Nous avons obtenu 2 169 cas d'acouphènes. Les principales caractéristiques sont présentées dans le tableau 3. Ces cas font l'objet d'une description des principales caractéristiques.

Tableau 3. Caractéristiques des patients ayant présenté au moins 1 épisode d'acouphène sous COMIRNATY

	Délai de survenue			Total
	≤ 21 jrs	>21 jrs	inconnu	
Nombre de cas dans la BNPV (n, %)	1643 (75.7)	280 (13)	246 (11.3)	2169 (100)
cas déclarés par les PS	448 (20.6)	36 (1.7)	54 (2.5)	538 (24.8)
cas déclarés par les patients/usagers	1195 (55)	244 (11.3)	192 (8.9)	1631 (75.2)
Homme	633 (29.2)	125 (5.7)	91 (4.2)	849 (39.1)
Femme	1010 (46.5)	155 (7.2)	155 (7.2)	1320 (60.9)
Age médian	50 (39-60)	50 (39-60)	51 (40-60)	49 (40-60)
<i>Distribution par tranches d'âge</i>				
0-18	16 (0.7)	3 (0.1)	4 (0.2)	23 (1.1)
19-29	128 (5.9)	14 (0.6)	12 (0.5)	154 (7.1)
30-49	656 (30.2)	107 (4.9)	101 (4.7)	864 (39.8)
50-64	534 (24.6)	117 (5.4)	71 (3.3)	722 (33.3)
65-74	240 (11.1)	33 (1.5)	36 (1.7)	309 (14.2)
≥ 75	63 (3)	6 (0.3)	9 (0.4)	78 (3.6)
inconnue	6 (0.3)	-	13 (0.6)	19 (0.9)
Gravité				
Cas non graves	1158 (53.4)	156 (7.2)	145 (6.7)	1459 (67.3)
Cas graves	485 (22.4)	124 (5.7)	101 (4.7)	710 (32.7)
Rang vaccinal				
D1	716 (33)	67 (3.1)	90 (4.2)	873 (40.2)
D2	544 (25.1)	127 (5.8)	85 (3.9)	756 (34.9)
D3	5 (0.2)	3 (0.1)	1 (0.1)	9 (0.4)
R1	295 (13.6)	73 (3.4)	52 (2.4)	420 (19.4)
R2	23 (1.1)	3 (0.1)	5 (0.2)	31 (1.4)
R3	2 (0.1)	-	-	2 (0.1)
inconnu	58 (2.7)	7 (0.3)	13 (0.6)	78 (3.6)
rechallenge +	41 (1.9)	30 (1.4)	48 (2.2)	119 (5.5)

Evolution

Non rétabli	1148 (53)	244 (11.2)	196 (9)	1588 (73.2)
Rétabli	243 (11.2)	13 (0.6)	22 (1)	278 (12.8)
Rétabli avec séquelles	9 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.1)	13 (0.6)
En cours de résolution	179 (8.2)	15 (0.7)	17 (0.8)	211 (9.7)
inconnue	64 (3)	7 (0.3)	8 (0.4)	79 (3.6)

Ainsi, les caractéristiques générales des cas COMIRNATY sont très similaires de celles des cas SPIKEVAX, sauf pour la répartition des cas par rapport à la dose reçue. En effet, pour les cas COMIRNATY, ceux-ci se répartissent plus sur les doses 1 et 2 que sur les doses de rappel alors que les cas SPIKEVAX sont plus rapportés après une dose de rappel.

Il y a plus de données dont le délai est inconnu pour les cas COMIRNATY que pour les cas SPIKEVAX.

Le pourcentage de cas codés en rechallenge positif est de 5.5% pour COMIRNATY contre 7% avec SPIKEVAX. Mais nous rappelons que les cas COMIRNATY n'ont pas été analysés en détail.

Le taux de notification pour les cas COMIRNATY est estimé à 1.75 cas pour 100 000 injections.

Le taux de notification pour les vaccins issus de la plateforme ARNm est donc de 1.9 cas pour 100 000 injections. En faisant l'hypothèse que en moyenne chaque personne a reçu 2 injections, 100 000 injections représentent 50 000 personnes vaccinées. Notre taux de notification est de 0.004 cas pour 100 personnes vaccinées. Nous rappelons que la fréquence estimée de personnes souffrant d'acouphènes en France est de 14%.

Commentaires : Bien que le taux de notification des acouphènes survenant après une vaccination anti-covid par ARNm soit rare, il est décrit dans la littérature des cas d'acouphènes survenant après une vaccination par ARNm et il existe des cas de rechallenge positif qui tendent à renforcer l'implication du vaccin ARNm. Notre étude présente des limites liées à la documentation des cas concernant les examens ORL permettant d'exclure d'autres causes, le bilan d'acouphènes y intégrant le THI, la notion d'infection COVID et le schéma de vaccination. Ainsi, il est important de déterminer la physiopathologie précise, les facteurs de risques et la prise en charge, car une meilleure compréhension des événements indésirables peut aider à lever l'hésitation vaccinale. Un travail avec un représentant de l'AFREPA pourrait être intéressant afin de mettre à disposition des cliniciens un bilan standard à réaliser et les éléments d'anamnèse à récupérer de façon systématique lors d'une consultation au cours de laquelle un effet indésirable du vaccin est soupçonné afin de pouvoir étudier de façon exhaustive les cas et évaluer la plausibilité du signal de pharmacovigilance.

Références

1. Biswas R, Lugo A, Akeroyd MA, Schlee W, Gallus S, Hall DA. Tinnitus prevalence in Europe: a multi-country cross-sectional population study. *Lancet Reg Health Eur.* 2021 Nov 4;12:100250.
2. Jarach CM, Lugo A, Scala M, et al. Global Prevalence and Incidence of Tinnitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2022;79(9):888–900.
3. Dorney I, Bobak L, Otteson T, Kaelber DC. Prevalence of New-Onset Tinnitus after COVID-19 Vaccination with Comparison to Other Vaccinations. *Laryngoscope.* 2023 Jul;133(7):1722-1725

4. Jafari Z, Kolb BE, Mohajerani MH. Hearing Loss, Tinnitus, and Dizziness in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Neurol Sci.* 2022 Mar;49(2):184-195.
5. Beukes EW, Baguley DM, Jacquemin L, Lourenco MPCG, Allen PM, Onozuka J, Stockdale D, Kaldo V, Andersson G and Manchaiah V. Changes in tinnitus experiences during the Covid-19 pandemic. *Frontiers in Public Health* 2020; 8:592878
6. National Institute for Health and Care Excellence. Long-term effects of coronavirus (long COVID). <https://cks.nice.org.uk/topics/long-term-effects-of-coronavirus-long-covid/> [accessed 19 September 2023]
7. Di Mauro P, La Mantia I, Cocuzza S, Sciancalepore PI, Rasà D, Maniaci A, Ferlito S, Tundo I, Anzivino R. Acute Vertigo After COVID-19 Vaccination: Case Series and Literature Review. *Front Med (Lausanne).* 2022 Jan 6;8:790931.
8. WHO Pharmaceuticals Newsletter N°1, 2022. Geneva. World Health Organization; 2022. Licence; CC BY-NC-SA 3.0 IGO / Uppsala Monitoring Centre (UMC). The UMC measures of disproportionate reporting: A brief guide to their interpretation [Internet].. Available from: https://who-umc.org/media/164041/measures-of-disproportionate-reporting_2016.pdf
9. Ahsanuddin S, Jin R, Dhanda AK, Georges K, Baredes S, Eloy JA, Fang CH. Otolaryngologic Side Effects After COVID-19 Vaccination. *Laryngoscope.* 2023 Aug 4.
10. European Medicines Agency (EMA). COVID-19 vaccines safety update [Internet]. Rev. 1; 2022 Aug 3. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccines-safety-update-14-july-2022_en.pdf
11. European Medicines Agency (EMA). Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 5 August 2021 [Internet]. 2021 Aug 6 [cited 2022 Aug 10]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-5-august-2021>
12. ANSM. Enquête de pharmacovigilance du vaccin Covid-19 Moderna. Analyse périodique n°2. Période du 1 au 28 avril 2022.
13. Parrino D., Frosolini A., Gallo C., De Sisti R.D., Spinato G., de Filippis C. Tinnitus following COVID-19 vaccination: report of three cases. *Int J Audiol.* 2021 Jun;13:1–4
14. Finsterer J, Edmonds R. Persisting, unilateral tinnitus 22 days after first dose of an mRNA-based SARS-CoV-2 vaccine. *J Family Med Prim Care.* 2022 Jun;11(6):3330-3332
15. Wichova H., Miller M.E., Derebery M.J. Otologic Manifestations After COVID-19 Vaccination: The House Ear Clinic Experience. *Otol Neurotol.* 2021;42:e1213–e1218
16. Ahmed SH, Waseem S, Shaikh TG, Qadir NA, Siddiqui SA, Ullah I, Waris A, Yousaf Z. SARS-CoV-2 vaccine-associated-tinnitus: A review. *Ann Med Surg (Lond).* 2022 Mar;75:103293
17. Lin D, Selleck AM. Tinnitus cases after COVID-19 vaccine administration, one institution's observations. *Am J Otolaryngol.* 2023 Jul-Aug;44(4):103863.
18. Aishwarya N. Shetty, Hannah J. Morgan, Linny K. Phuong, John Mallard, Diana Vlasenko, Christopher Pearce, Nigel W. Crawford, Jim P. Buttery, Hazel J. Clothier, Audiovestibular adverse events following COVID-19 vaccinations. *Vaccine*, Volume 42, Issue 8, 2024, Pages 2011-2017

VI/ Conclusions des CRPV rapporteurs

L'analyse sur la période de fin février 2023 à février 2024 des cas reçus concernant le vaccin ARNm SPIKEVAX et enregistrés dans la BNPV est comparable à celles réalisées durant les deux années précédentes.

L'analyse plus précise des CM et de certains cas particuliers (d'après les rapports précédents) amène à considérer :

- Un signal potentiel fort pour le syndrome de fatigue chronique
- Le maintien d'un signal potentiel fort pour les acouphènes
- Le maintien d'un signal potentiel fort pour le syndrome de Parsonage Turner
- Le cas des vascularites rétiniennes à garder en mémoire
- Le cas des hémorragies post-ménopausiques à garder en mémoire

Nous proposons une clôture de l'enquête dans son ensemble, et réouverture possible sur certains signaux potentiels si nécessaire (ex fatigue chronique).

➤ **Définitions :**

Les effets/ évènements indésirables peuvent être classés en :

- **événements à surveiller** : l'analyse des cas remontés montre une gravité, une fréquence et/ou un caractère inattendu au regard de la connaissance du profil de risque, sans que les informations soient suffisamment étayées pour conclure sur un rôle du vaccin ;
- **signal potentiel** : l'analyse des cas remontés suggère un rôle potentiel du vaccin sans qu'il soit possible de conclure. Ces effets font l'objet d'une surveillance spécifique et sont transmis à l'Agence européenne des médicaments (EMA) ;
- **signal confirmé** : Signal détecté en France et confirmé au niveau européen. Le lien entre l'effet indésirable et le vaccin est avéré. Des mesures de santé publique sont mises en place afin de prévenir ou réduire la probabilité de survenue du risque chez les personnes vaccinées.