

RAPPORT D'ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE

ENQUETE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE RELATIVE AUX VACCINS CONTRE LA COVID RAPPORT ANNUEL N°23

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 *	████████████████████ et ██████████ ██████████ ██████████, ██████████
Autre(s) participant(s) du CRPV rapporteur- (nom et fonction dans le CRPV) nommés par l'ANSM	Pr ██████████ - Expert Médecine Interne- ██████████ ; CRPV d'Amiens ; Pr ██████████ - Expert neurologie- ██████████ ██████████
CRPV point de contact	Tours et Dijon
Noms des experts points de contact *	████████████████████ et ██████████ ████████████████████
Nom du ou des laboratoires	Moderna
Période couverte par le rapport	24/02/2024 au 30/06/2025

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

RESUME	3
I/ Introduction.....	4
II/ Généralités sur Spikevax® (Elasoméran).....	5
III/ Contexte/Objectifs/Périmètres	6
IV/ Méthodes	6
V/ Résultats et discussions	7
VI/ Conclusions des CRPV rapporteurs	17

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. Des expertises ciblées sur les cas de fatigue chronique, de dermatomyosite et des cas de sclérose latérale amyotrophique (SLA) sont fournies dans le cadre de ce rapport.

2- Méthode

Le suivi de pharmacovigilance a été réalisé à partir des cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance sur la période du 24/02/2024 au 30/06/2025. Ce rapport présente les cas marquants pour lesquels le rôle du vaccin a été suspecté, seul ou avec d'autres médicaments, et a été validé et enregistré comme tel par le CRPV qui l'a pris en charge, et dans le cadre des expertises des cas de fatigue chronique et des cas de sclérose latérale, les cas cumulés depuis 2021 ont été pris en compte. .

3- Principaux résultats et discussion

Cinq cas marquants ont été identifiés sur la période :

- 2 cas de sclérose latérale amyotrophique
- 1 cas de dermatomyosite
- 1 cluster de 4 cas de syndrome de fatigue chronique
- 1 cas de syndrome de fatigue chronique ;

Aucun d'entre eux n'apporte d'éléments supplémentaires par rapport à ce qui a été analysé précédemment. Les requêtes ciblées ont permis d'analyser en cumulatif trois effets à surveiller :

- La requête ciblée sur les syndromes de fatigue chronique (SPC) -l'encéphalomyélite myalgique (EMM) ou le Syndrome de tachycardie orthostatique posturale (POTS) a identifié un total de 18 cas dont 5 cas ayant le code EMM (ou aggravation EMM), 4 cas de PoTs (ou aggravation PoTs), 7 cas de SFC (ou aggravation SFC) et 2 dysautonomie (ou aggravation de dysautonomie). Le délai d'apparition est difficile à caractériser car peu précis mais les premiers symptômes (donc pas le moment du diagnostic) sont observés après quelques jours le plus souvent, après la D1 pour 2 cas, la D2 pour 12 cas et la R1 pour 4 cas. On retrouve dans 44% des cas un contexte pouvant favoriser la survenue de ces effets indésirables : Covid-19 (n=5), SFC (n=2), fibromyalgie (n=1) tachycardie (n=1). Le tableau clinique est considéré comme compatible ou évocateur avec le vaccin pour 11 cas /18 (61% ; 6 non évaluables). Compte tenu du nombre de vaccinés dans le monde, il s'agit de tableaux cliniques très rares pour lesquels le lien avec la vaccination (ou la pathologie COVID) n'émerge pas de façon claire. Effet à surveiller.
- La requête spécifique sur les dermatomyosites a identifié un total de 3 cas, dont l'analyse n'aboutit pas à un signal au regard du faible nombre de cas à l'échelle nationale et internationale, de la complexité du diagnostic, et du manque d'information sur la photoexposition et les serologies des patients.
- L'analyse des cas de SLA expertisés pour tous les vaccins ARNm antiCOVID ne permet pas de faire émerger un signal.

4- Conclusions

L'analyse sur la période de fin février 2024 à juin 2025 des cas marquants reçus concernant le vaccin ARNm SPIKEVAX et enregistrés dans la BNPV et en cumulé, des cas spécifiques (POTS/EMM/SPC ; dermatomyosite ; SLA) ne fait pas émerger de nouveaux signaux. Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, et de l'expérience acquise depuis 4 ans sur ce vaccin dont l'administration a concerné des millions de personnes dans le monde, les rapporteurs proposent la clôture de l'enquête. Nous proposons une clôture de l'enquête dans son ensemble, et réouverture possible sur certains signaux potentiels si nécessaire.

I/ Introduction

	PRINCEPS
Nom commercial	Spikevax
DCI	Elasoméran
Classe ATC	Vaccin, autres vaccins viraux, Code ATC : J07BX03
Excipient(s) à effet notoire	Sodium
Forme pharmaceutique et dosage (ne sont plus disponibles en France depuis 2023)	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 Spikevax monovalent targeting Omicron JN.1 Spikevax monovalent Omicron XBB.1.5 Spikevax monovalent targeting Omicron LP.8.1
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 (pays rapporteur et corapporteur si procédure européenne)	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

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

III/ 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 répliquatif, 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.

IV/ Méthodes

Données issues des bases de PV

- **Critères de la requête dans la base cas marquants :**
- o **Produit « Spikevax »,**

- o Imputabilité OMS : Suspect/Interaction
- o période du 23/02/2024 au 30/06/2025

Une requête spécifique a été effectuée à partir des cas marquants identifiés, pour permettre l'analyse de tous les cas d'intérêt en cumulatif.

1. Source des cas : Cas CRPV/CEIP ;
2. Type des cas : Sans restriction ;
3. Date : Date de saisie de la V0 depuis le 24/02/2024 au 30/06/2025 ;
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 (déterminés à partir des cas marquants déclarés sur la période du rapport):
 - dermatomyosite
 - syndrome de fatigue chronique
 - syndrome de tachycardie en posture orthostatique (POTS)
 - dysautonomie
 - encéphalomyélite myalgique

Une analyse bibliographique, à partir des PT des cas marquants, a été réalisée via pubmed et google scholar pour compléter l'analyse des cas BNP (juillet 2025).

VI Résultats et discussions

1. Caractéristiques générales des cas marquants

Au total, sur la période, 5 cas marquants ont été identifiés :

- 2 cas de sclérose latérale amyotrophique, repris dans le rapport en annexe réalisé par l'expert neurologue.
 - 1 cas de dermatomyosite
 - 1 cluster de 4 cas de syndrome de fatigue chronique et 1 autre cas isolé de syndrome de fatigue chronique ;
- Tous ces cas, mis à part les 2 de SLA qui ont été spécifiquement revus par un expert neurologue, sont détaillés ci après.

2. Analyse détaillée des effets/événements d'intérêt

❖ Analyse des cas de dermatomyosite (1 CM et 2 cas dans la BNPV):

Au total, on identifie 3 cas de dermatomyosite déclarés entre le 1^{er} janvier 2021 et le 30 juin 2025, dont un cas marquant sur la période d'étude du rapport.

La dermatomyosite est une pathologie auto-immune rare et hétérogène, caractérisée par une atteinte inflammatoire non infectieuse des muscles et de la peau associée à une vasculopathie qui représente l'élément physiopathologique prédominant. Elle peut être très sévère et ses complications sont nombreuses. La dermatomyosite juvénile (DMJ) est plus rare que la DM de l'adulte (PNDS 2025). Les myopathies inflammatoires de l'adulte sont des connectivites rares dont l'incidence annuelle est estimée entre 2 et 20 cas par million d'habitants et par an et la

prévalence de 2,4 à 33,8/100 000 personnes selon les séries. Une incidence relative de la DM pourrait suivre un gradient Nord-Sud qui peut être expliqué par l'exposition aux ultra-violets. Compte tenu de la rareté et de la difficulté de prise en charge de la maladie, il est nécessaire de faire confirmer rapidement le diagnostic par un médecin ayant l'expérience de la DM/DMJ (centres de référence, centres de compétences, centres experts et leurs réseaux de correspondants). Le diagnostic repose sur l'existence de signes cutanés caractéristiques et sur un déficit musculaire bilatéral et symétrique à prédominance proximale confirmé par l'élévation des enzymes musculaires, la biopsie musculaire interprétée dans un laboratoire expert, l'existence d'auto-anticorps spécifiques de myosites, l'IRM musculaire et/ou l'électromyogramme (plusieurs critères sont nécessaires).

Le diagnostic de DM/DMJ est porté sur les critères cliniques, anatomopathologiques et immunologiques comme définis par le 119ème ENMC de 2003.

Les formes cliniques : Les DM/DMJ telles que les définitions actuelles les identifient, regroupent en fait des pathologies très hétérogènes. Cette hétérogénéité est en cours de démembrement mais il apparaît clairement aujourd'hui que les Anticorps (Ac) spécifiquement associés aux DM/DMJ permettent d'identifier des groupes plus homogènes de patients. À ce jour, une révision des classifications fondées sur le statut sérologique est en cours de discussion mais n'est pas encore validée. La seule forme clinique définie de manière consensuelle est la « dermatomyosite amyopathique » caractérisée par une atteinte purement cutanée. Elle se manifeste par des lésions caractéristiques du visage, des papules de Gottron et parfois d'autres signes de vascularite cutanée et une absence totale de manifestations musculaires cliniques initiales. Il existe des formes purement musculaires appelées « DM sine dermatitis » dont le diagnostic repose sur la biopsie musculaire et les Ac. Il faut distinguer 2 catégories d'auto-Ac au cours des DM/DMJ :

- Les auto-Ac spécifiques des myosites (ASM) non observés au cours d'autres maladies auto-immunes.
- Les auto-Ac associés aux myosites (AAM) qui peuvent être présents au cours d'autres pathologies auto-immunes.

Les ASM spécifiques des DM sont : - Les anti-Mi2, - Les anti-SAE, - Les anti-TIF1-gamma, - Les anti- NXP2, - Les anti-MDA5.

Les AAM présents au cours des myosites sont : - Les anti-nucléaire sans spécificité, - Les anti-U1RNP, - Les anti-RO52, - Les anti-RO60, - Les anti-SSB, - Les anti-Ku, - Les anti-PM/ScI

Cas marquant reçu sur la période :

Homme âgé entre 40 et 50 ans, avec des allergies multiples non renseignées. A J1 de la R1, apparition d'un événement de réactogénicité d'environ 24h associé à une réaction cutanée au site d'injection : le gonflement a persisté une semaine. Sont alors apparues des plaques rouges de type éczémateux sur le bras et le haut du torse avec de l'urticaire sur les 2 membres.

A J7, nouvelle réaction au site de vaccination caractérisée par : une éruption cutanée associant plaques rouges de type éczémateux et urticaire sur les membres supérieurs. Traitement par hydroxyzine 25 mg X4 permettant l'amélioration en cours de l'éruption.

Initialement un diagnostic d'urticaire avait été évoqué devant l'aspect migrateur des lésions. Un traitement par SOLUPRED, DIPROSONE et XYZALL avait été introduit 4 mois plus tard sans efficacité

A M6, Biopsie cutanée : épiderme hyperacanthosique avec hypergranulose et hyperkératose avec rares corps de nécrose kératinocytaire : aspect de type lichénification.

Cliniquement présence de plaques érythémateuses plates mal limitées du décolleté, de la nuque des deux membres supérieurs plaques bilatérales lombaires, érythème en bande en regard des articulations du dos des mains, pas d'atteinte du visage le reste de l'examen est sans particularité.

Bilan biologique du 19/08 : AAN à [REDACTED] : Ac anti-DOT : positif pour Ac anti-Mi2; CPK : [REDACTED] ([REDACTED]) ; Diagnostic d'une dermatomyosite à anticorps antiMi2. Le bilan d'un autre diagnostic étiologique reste négatif 1 an après l'apparition des lésions. Schéma de vaccination total inconnu.

Autres cas dans la BNPV :

Le cas N°2 concerne un homme, d'âge inconnu, ayant eu l'infection COVID-19 et pour lequel un diagnostic de dermatomyosite amyopathique à M6 post R1 SPIKEVAX est établi. Schéma de vaccination hétérologue.

Le cas N°3 concerne une femme, âgée entre 30 et 40 ans, avec des antécédents de maladie auto-immune (thyroïdite d'Hashimoto) et pour laquelle un diagnostic de dermatomyosite est établi environ 3 semaines après la D2 SPIKEVAX. Pas de caractéristique mentionné de la dermatomyosite. Le cas est succinct.

Dans l'hypothèse énoncée dans le PNDS d'un gradient nord-sud lié à la photoexposition, nous notons que les 3 cas proviennent de 3 centres situés dans le sud de la France.

La revue de la littérature est assez pauvre avec quelques cas isolés décrits. Il n'y a aucun cas européen. Il est difficile de mettre en évidence le rôle de la photoexposition à partir de ces cas décrits.

Cas de dermatomyosites décrits après vaccination par SPIKEVAX®

Référence	Sexe	Age	Pays	Délai de survenue	Tableau cutané / Autres éléments cliniques	Sérologie	Biologie	Biopsie	Traitement correcteur
Ooi XT et al. 2022 [1]	Homme	44	Singapour	2 semaines après la D1, aggravation après la D2	- Plaques érythémateuses sur les paupières, la glabelle et les sillons nasogéniens - Plaques poikilodermiques sur le haut du dos - Plaques érythémateuses sur les articulations métacarpiennes et interphalangiennes - Carcinome nasopharyngé	TIF-1 gamma	CPK, aldolase, enzymes hépatiques normales	Dermatite d'interface, kératinocytes apoptotiques, infiltrat lymphocytaire péricapillaire superficiel	Prednisolone Hydroxychloroquine
Gonzalez et al. 2022 [2]	Homme	45	Mexique	2 jours après la D2 (aucun évènement rapporté après la D1)	- Œdème et érythème importants de l'œil gauche - Lésions ulcéreuses sur les régions métacarpophalangiennes bilatérales (papules de Gottron) - Lésions maculopapuleuses érythémateuses sur les plis palmaires interphalangiens (papules palmaires) - Erythème sur les paupières supérieures (éruption héliotrope), sur la poitrine (signe en V), le dos (signe du châle), les bras, la partie latérale supérieure de la cuisse et les genoux - Lésions réticulaires érosives ont également été observées sur le dos - Œdème et douleur du bras droit avec limitation des amplitudes mais pas de faiblesse musculaire (scanner en faveur d'une myosite) - Atteinte pulmonaire secondaire : hémorragie alvéolaire diffuse	MDA5 SSA-52 (Ro-52)	CPK 336 puis 1066 U/L ASAT 66 U/L ALAT 139 U/L	Dermatite d'interface et infiltrat lymphocytaire péricapillaire clairsemé compatible avec une dermatomyosite	Méthylprednisolone/ prednisone Immunoglobuline IV Rituximab Méthotrexate Folates
Venkateswaran et al. 2022 [3]	Homme	43	Singapour	1 jour après la D1	- Eruption cutanée douloureuse sur les joues, le cuir chevelu, le dos et la poitrine - Eruption érythémateuse linéaire sur les articulations métacarpophalangiennes des deux mains - Eruption érythémateuse maculaire sur les faces latérales des deux cuisses - Faiblesse musculaire : membres supérieurs et inférieurs proximaux	anti-nucléaire	aldolase 6,8 U/L ASAT 70 U/L	Atrophie épidermique associée à infiltrat inflammatoire dermique clairsemé composé de lymphocytes et sans éosinophilie, dépôt de mucine	Dermocorticoïdes Prednisolone Immunoglobuline IV Hydroxychloroquine

Cas de « dermatomyosite like » décrits après vaccination par SPIKEVAX®

Référence	Sexe	Age	Pays	Délai de survenue	Tableau cutané / Autres éléments cliniques	Sérologie	Biologie	Biopsie	Traitement correcteur
Kondo et al. 2022 [4]	Femme	47	Japon	3 jours après la D2	- Erythèmes diffus sur le visage et le cou avec érosion et photosensibilité - Erythème du cou et du dos (signe en V, signe du châle) - Dermatite de grattage sur le tronc et extrémités - Faiblesse musculaire : membres supérieurs et inférieurs proximaux dominants - Dysphagie	négative	CPK 84056 U/L aldolase 100 U/L	Cellules dyskératosiques, dermatite d'interface, infiltrat lymphocytaire péricapillaire	Prednisolone
	Homme	51	Japon	6 jours après la D2	- Erythèmes sur le visage, le cou et les avant-bras avec érosion/ulcère et photosensibilité - Dermatite de grattage sur le tronc et les extrémités. - Signe de Gottron sur les doigts extenseur. - Signe du châle et du col en V, main du mécanicien. - Faiblesse musculaire : membres supérieurs et inférieurs proximaux dominants	négative	CPK 3310 U/L	Dermatite d'interface, infiltrat lymphocytaire péricapillaire, dépôt de mucine	aucun
	Homme	26	Japon	7 jours après la D2	- Erythèmes diffus sur le visage et les avant-bras avec érosion et photosensibilité - Papule de Gottron sur les doigts, main de mécanicien - Faiblesse musculaire : membres supérieurs et inférieurs proximaux dominants	négative	CPK 1681 U/L	Dermatite d'interface, infiltrat lymphocytaire péricapillaire, dépôt de mucine	aucun

Cas de réactivation de dermatomyosite décrit après vaccination par SPIKEVAX®

Référence	Sexe	Age	Pays	Délai de survenue	Tableau cutané / Autres éléments cliniques	Sérologie	Biologie	Biopsie	Traitement correcteur
Chan et al. 2022 [5]	Femme	36	-	1 jour après la D2	<i>Antécédent de dermatomyosite (anti-Mi-2), en rémission complète depuis 18 mois (traitement maintenu : azathioprine, hydroxychloroquine et perfusions mensuelles de méthylprednisolone)</i> <i>Après la D2 Moderna</i> - Erythème mal défini sur les joues, sur la poitrine (signe du col en V) - Légère myalgie <i>Aucun évènement rapporté après la D1 (Moderna), ni après le R1-Pfizer</i>	-	-	-	Aucun Pas de nécessité de majorer le traitement de fond

Par ailleurs, Sprow et al. [6] ont mis en évidence que dans une cohorte de 119 patients atteint de dermatomyosite et présentant un schéma vaccinal complet, 22.7 % d'entre eux ont présenté une aggravation de leur pathologie sous-jacente. Toutefois, cet article ne ventile pas les effectifs de patients en fonction des vaccins administrés ; la seule information disponible reste d'ordre général, à savoir parmi les patients présentant un schéma vaccinal complet, le vaccin Pfizer apparaît majoritaire (46.5% de D1 Pfizer vs 35.6 % de D1 Moderna ; 45.8% de D2 Pfizer vs 34.8 % de D2 Moderna). Il n'est donc pas possible d'isoler, à partir de cette publication, les données relatives aux cas d'aggravation de dermatomyosite après vaccination Moderna.

Conclusion

Nous avons identifié depuis janvier 2021, 3 cas de dermatomyosite confirmée avec un diagnostic tardif pour 2 cas / 3 avec des premiers signes cutanés survenant très rapidement après la vaccination, quel que soit la dose et le schéma.

Nous ne retenons pas de signal au regard du faible nombre de cas à l'échelle nationale et internationale, de la complexité du diagnostic, et du manque d'information sur la photo-exposition des patients.

Références

PNDS 2025 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-09/pnds_-_dermatomyosite_de_l'enfant_et_de_l'adulte.pdf

[1] Ooi XT, Choi EC, Lee JS. Manifestation of a cancer-associated TIF-1 gamma dermatomyositis after COVID-19 vaccine. Int J Dermatol. 2022 Nov;61(11):1425-1426

[2] Gonzalez D, Gupta L, Murthy V, Gonzalez EB, Williamson KA, Makol A, Tan CL, Sulaiman FN, Shahril NS, Isa LM, Martín-Nares E, Aggarwal R. Anti-MDA5 dermatomyositis after COVID-19 vaccination: a case-based review. Rheumatol Int. 2022 Sep;42(9):1629-1641

[3] Venkateswaran K, Aw DC, Huang J, Angkodjojo S. Dermatomyositis following COVID-19 vaccination. Dermatol Ther. 2022 Jun;35(6):e15479

[4] Kondo Y, Oyama M, Nakamura Y, Matsubara S, Tanikawa A, Kaneko Y. Dermatomyositis-like rash and inflammatory myopathy after mRNA-1273 vaccination. Rheumatology (Oxford). 2022 Jul 6;61(7):e171-e173

[5] Chan AR, Cohen Tervaert JW, Redmond D, Yacyshyn E, Ferrara G, Hwang PM, Osman M, Gniadecki R. A case series of dermatomyositis following SARS-CoV-2 vaccination. Front Med (Lausanne) 2022;9:1013378

[6] Sprow G, Afarideh M, Dan J, Feng R, Keyes E, Grinnell M, Concha J, Werth VP. Autoimmune Skin Disease Exacerbations Following COVID-19 Vaccination. Front Immunol. 2022 May 27;13:899526

❖ Analyse des cas de syndrome de fatigue chronique, POTS, encephalomyélite myalgique et dysautonomie.

Le PoTS est un syndrome multifactoriel défini par une augmentation de la fréquence cardiaque supérieure à 30 bpm, dans les 10 premières minutes après la mise en station debout ou sur un tilt-test et l'absence d'hypotension orthostatique. Il s'associe à des symptômes d'hypoperfusion cérébrale et une hyperréactivité sympathique s'accroissant à l'orthostatisme et s'améliorant en décubitus. Les patients ont une asthénie intense avec une répercussion importante sur la qualité de vie. Ce syndrome correspond à différents mécanismes physiopathologiques. Il peut s'associer à la

maladie d'Ehlers-Danlos et à certaines maladies auto-immunes ainsi que la fibromyalgie, Covid long, la maladie de Lyme, le syndrome d'activation mastocytaire, le virus Epstein Barr (mononucléose) et la syncope vasovagale. Le PoTS est une comorbidité fréquente de l'[encéphalomyélite myalgique](#). L'hypotension orthostatique se caractérise par une baisse excessive de la pression artérielle lorsque la personne passe de la position assise à debout. Toutefois, pour le syndrome de tachycardie orthostatique posturale (PoTS), il se manifeste par une augmentation anormale du pouls lorsque lors d'un changement de position, par exemple, passer de la position couchée à debout (Astudillo 2018 ; Agem, consulté en juin 2025).

L'encéphalomyélite myalgique (EMM) ou syndrome de fatigue chronique (SFC) est un syndrome de fatigue qui perturbe la vie durant > 6 mois, inexpliquée et accompagnée d'un certain nombre de symptômes associés. L'étiologie reste inconnue. Aucune cause infectieuse, hormonale, immunologique ou psychologique n'a été établie. De même, on ne retrouve pas de marqueurs allergiques ou une immunosuppression mais la maladie se déclare souvent à la suite d'une infection virale (grippe, mononucléose ou certains coronavirus, comme la COVID-19 ou le SRAS, etc.). Les patients ont souvent également des troubles du sommeil et de la cognition, tels que des problèmes de mémoire, une "pensée brumeuse", une hypersomnolence et un sentiment d'avoir eu un sommeil non réparateur. La douleur généralisée est également une plainte fréquente. L'examen clinique est normal, sans signe objectif de faiblesse musculaire, d'arthrite, de neuropathie ou d'organomégalie. Cependant, certains patients présentent une fébricule, une pharyngite non exsudative et/ou des ganglions palpables ou douloureux (Caducee, consulté en juin 2025).

Dans le rapport précédent (Rapport 19-Juin 2024, [2024-06-25-rapport-19-enquete-pv-vaccin-spikevax.pdf](#)), nous avons identifié 9 cas de syndrome de fatigue chronique/encéphalopathie myalgique. Compte tenu de ces tableaux particuliers, il a été proposé d'analyser tous les cas de PoTS, EMM et SFC enregistrés dans la BNPV avec SPIKEVAX, avec une expertise par un spécialiste de médecine interne.

Objectif

Analyse descriptive des cas de PoTS, de syndrome de fatigue chronique et d'encéphalomyélite myalgique notifiés pour le vaccin ARNm Spikevax, associée à une expertise (médecine interne), enregistrés dans la Base nationale de Pharmacovigilance depuis le début de la campagne vaccinale COVID-19.

Méthodes

L'ANSM a extrait tous les cas enregistrés dans la BNPV avec Spikevax correspondant aux 3 entités : PoTS, EMM et SFC (LLT encéphalomyélite myalgique, LLT dysautonomie, PT syndrome de fatigue chronique, PT syndrome de tachycardie en posture orthostatique) sur la période de l'enquête (tous les cas enregistrés jusqu'au 27 janvier 2025). Sur la proposition de l'expert ayant été sollicité pour cette analyse, nous avons demandé des informations complémentaires aux CRPVs permettant d'affiner le diagnostic (tilt test, dosage du cortisol, syndrome d'apnée du sommeil, hypotension orthostatique,...). Nous avons classé les cas en 4 catégories, en particulier en fonction de la chronologie d'apparition des symptômes et de la qualité de la démarche de diagnostic différentiel :

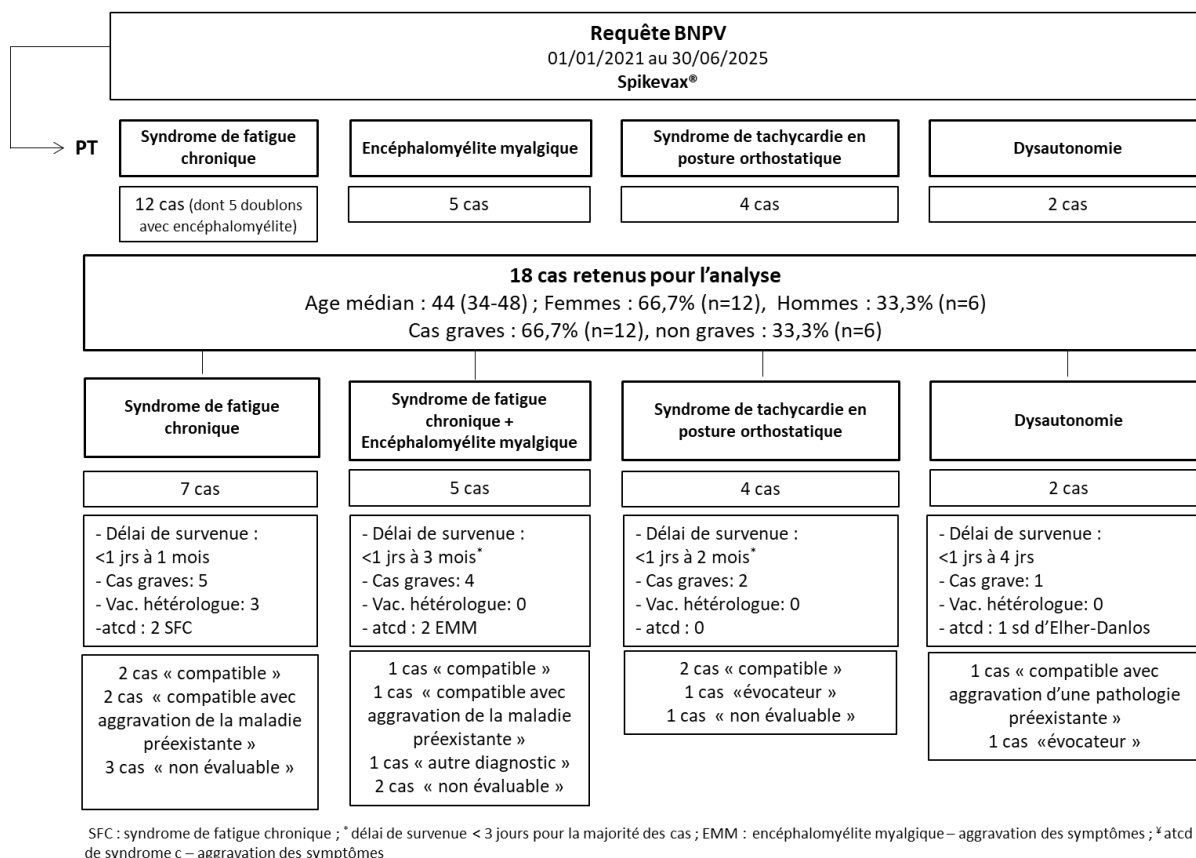
- Evocateur : délai compatible associé à un tableau clinique et des investigations écartant toute autre cause
- Compatible : délai compatible, les investigations peuvent orienter vers un diagnostic
- Non évocateur : délai incompatible et/ou à priori d'autres étiologies interférentes

- Non évaluable : Un manque d'information important et absence de données clinico-biologiques n'ont pas permis de conclure

L'expertise a été parfois difficile compte tenu d'un certain flou dans la chronologie des événements. Il était malheureusement impossible sur la foi des déclarations disponibles d'appliquer des critères diagnostiques internationaux pour classer les patients, faute d'une précision suffisante.

Résultats

L'analyse apporte les éléments suivants (voir tableau ci après) :



Au total, l'extraction a identifié 18 cas avec les 3 entités : 5 cas ayant le code EMM (ou aggravation EMM), 4 cas de PoTs (ou aggravation PoTs), 7 cas de SFC (ou aggravation SFC) et 2 dysautonomie (ou aggravation de dysautonomie). Dans 5 cas où le tableau contenait les 2 codes SFC et EMM, nous l'avons classé en EMM comme diagnostic principal. Un cas d'EMM était un diagnostic erroné, il s'agissait d'un COVID long (cas « autre diagnostic »).

Le délai d'apparition est difficile à caractériser car peu précis mais les premiers symptômes (donc pas le moment du diagnostic) sont observés après quelques jours le plus souvent, après la D1 pour 2 cas, la D2 pour 12 cas et la R1 pour 4 cas. On retrouve dans 55% des cas un contexte pouvant favoriser la survenue de ces effets indésirables : Covid-19 (n=5), SFC (n=2), fibromyalgie (n=1), EMM (n=1), tachycardie (n=1). Le tableau clinique est considéré comme compatible ou évocateur avec le vaccin pour 11 cas /18 (61% ; 6 non évaluables). Compte tenu du nombre de vaccinés dans le monde, il s'agit de tableaux cliniques très rares.

Pour information, cela représente un taux de notification de 5 cas/ 10000 déclarations depuis janvier 2021, date de la mise en place de la vaccination (nb total de déclarations d'EIM avec Moderna : 34793 cas).

Discussion- Conclusion

Dans la littérature, depuis 2022, un syndrome post vaccination COVID, qui comprend des syndromes de dysautonomie multisystémique à type de SFC, EMM et POTS, est décrit, comparable au tableau clinique rapporté en post infection COVID (COVID long). Ce syndrome post vaccination survient dans les jours qui suivent la vaccination mais persiste plusieurs semaines voire mois ou années, à l'instar de ce qui est observé avec le COVID long également (Scholkmann et al, 2023). Comme le suggère les données issues de la BNPV et de la littérature, ces 3 entités SFC, PoTs et EMM sont diagnostiquées par exclusion des autres étiologies (et notamment de l'infection COVID, ce qui n'est pas évident puisque nombre de patients ont été contaminés sans le savoir). Les symptômes décrits sont un mal être général (épuisement, fatigue chronique, malaise), des troubles cardiovasculaires (hypotension orthostatique, tachycardie, palpitations), neuropathies périphériques (dysesthesie, 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 (Fedorowski et al, 2023) et persistent au-delà de 4 semaines après une infection COVID-19 ou une vaccination (Mundorf 2024). Dans les cas décrits, des explorations complémentaires sont nécessaires (diagnostic d'exclusion), mais très rarement complètes.

Une étude observationnelle (Kwan et al 2022) réalisée sur une cohorte de 284592 patients vaccinés (via la méthode analyse de la symétrie des séquences) est retrouvée dans la littérature. Le risque apparent de PoTs (ainsi que d'autres effets indésirables comme la myocardite) est comparée par son odds ratio 90 jours avant et après la vaccination COVID 19 (dont 31 % par le vaccin MODERNA). Il apparaît que l'OR à 90 jours post vaccinal est significativement plus important que à 90 jours pré vaccination (Odds ratio post expositon de 1,33 [1,25-1,44]). Cependant, la comparaison du PoTs entre la population vaccinée COVID-19 et celle ayant eu l'infection COVID-19 a montré un risque plus élevé chez les patients infectés que vaccinés (Odds ratio=5,35 [5,05-5,68]). Les auteurs suggèrent une possible association entre vaccin COVID-19 et PoTs mais l'incidence de ce dernier est plus faible en post vaccination que post infection COVID-19. Les biais méthodologiques compte tenu de la difficulté du diagnostic sont aussi soulignés dans cette étude (Rubin 2023).

En janvier 2024, le LAREB a réalisé une expertise sur le sujet du syndrome post vaccination COVID 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 conclure sur une relation causale et que des études complémentaires sont nécessaires.

A noter, les américains, très récemment, ont proposé des recommandations spécifiques pour l'évaluation et la prise en charge des tableaux de COVID long (dans lesquels on retrouve les POTS, EMM et SFC) (Cheng 2025).

Commentaires : dans le rapport 19, nous avons retenu un signal potentiel pour le syndrome de fatigue chronique. Les nouvelles données issues de la BNPV et de la littérature, au délai de survenue et diagnostic évocateur ou compatible pour 61% des cas (non évaluable pour 33% des cas et 1 diagnostic erroné), avec la difficulté du diagnostic

et des facteurs associés (infection COVID en particulier), ne permettent pas de faire émerger un signal de façon claire. Effet à surveiller. References

Astudillo L et al. Rev. Med. Interne, 2018, 39(8): 627-34. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.04.017>

<https://aqem.ca/2022/10/20/quest-ce-que-le-pots-syndrome-de-tachycardie-orthostatique-posturale/>

<https://www.caducee.net/DossierSpecialises/neurologie/fatigue-chronique.asp>

Cheng, A. L., Herman, E., Abramoff, B., Anderson, J. R., Azola, A., Baratta, J. M., ... & Niehaus, W. N. (2025). Multidisciplinary collaborative guidance on the assessment and treatment of patients with Long COVID: A compendium statement. *PM&R*, 17(6), 684-708.

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.

Gomez-Moyano E, rodriguez-capitan J, Roman DG, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome and other related dysautonomic disorders after SARS-CoV-2 infection and after COVID-19 messenger RNA vaccination. *Front Neurol*. 2023;14:1221518. doi: 10.3389/fneur.2023.1221518

Kwan AC, Ebinger JE, Wei J, et al. Apparent risks of postural orthostatic tachycardia syndrome diagnoses after COVID-19 vaccination and SARS-Cov-2 Infection. *Nat. Cardiovasc. Res*. 2022, 1 : 1187–1194 doi: 10.1038/s44161-022-00177-8.

Rubin, R. (2023). Large cohort study finds possible association between postural orthostatic tachycardia syndrome and COVID-19 vaccination but far stronger link with SARS-CoV-2 infection. *JAMA*, 329(6), 454-456.

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

Mundorf AK, Semmler A, Heidecke H, et al. Clinical and Diagnostic Features of Post-Acute COVID-19 Vaccination Syndrome (PACVS). *Vaccines (basel)*. 2024, 12(7) : 790 . doi: 10.3390/vaccines12070790.

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

❖ **Analyse des cas de sclérose latérale amyotrophique (SLA) avec les deux vaccins ARNm (Spikevax et Comirnaty)**

OBJECTIF

Analyser les cas de Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) notifiés après vaccination antiCovi-19 par les vaccins ARNm commercialisés en France, Comirnaty® et Spikevax® jusqu'au 31/01/2025, complétant ainsi les expertises déjà réalisées sur la SLA (cf rapports précédents) et ceci afin de déterminer un éventuel signal de pharmacovigilance.

METHODOLOGIE

Tous les cas de SLA (terme PT : Sclérose latérale amyotrophique) validés jusqu'au 31/01/2025 où l'un des vaccins ARNm (Comirnaty® et/ou Spikevax®) était codé comme médicament suspect ou en interaction ont été extraits de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) et transmis aux CRPV rapporteurs.

Une recherche bibliographique a également été effectuée par les rapporteurs sur les bases PubMed, Micromedex, Google Scholar et Reaction Weekly.

RESULTATS

Depuis le début du suivi national de pharmacovigilance des vaccins Covid-19 à ARNm (Comirnaty® et Spikevax®), 52 cas de de SLA et 4 cas de SLA aggravées ont été notifiés et analysés.

Dix cas n'ont pas été considérés comme des SLA. En effet, pour 4 d'entre eux, la symptomatologie ne correspondait pas aux critères diagnostics d'une SLA, et dans 6 autres cas, le diagnostic n'a pas pu être confirmé à la lecture du résumé.

Les 46 cas graves de SLA ou SLA aggravée concernent 30 hommes et 16 femmes, âgés en moyenne de 62

± 12,6 ans (médiane 66 ans ; extrêmes 29 à 85 ans). Huit patients sont décédés à la date de la notification dans un délai moyen par rapport aux premiers symptômes de 15 mois (médiane 15 mois; extrêmes 3,5 à 24 mois).

Les médicaments codés en suspects sont 32 fois Comirnaty®, **9 fois Spikevax®** et **5 fois co-suspects avec Comirnaty® : Spikevax® (2 cas)**, Keytruda® (1 cas), Twicor® (1 cas) et Vaxzevria® (1 cas).

Ces cas proviennent de 19 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) dont un cluster de 6 cas en provenance d'un même service et se répartissent de la façon suivante :

- Début de la SLA avant la vaccination : 12 cas
- Forme génétique : 3 cas
- Découverte inaugurale de SLA avec symptomatologie initiale apparaissant dans les suites de la vaccination : 31 cas

Le détail des cas est repris en annexe. Pour les 31 cas de découverte inaugurale de SLA avec symptomatologie initiale apparaissant dans les suites de la vaccination, il s'agit de 24 hommes et 7 femmes d'âge moyen 62,8± 11,9 ans (médiane 65 ans ; extrêmes 35 à 85 ans). Il y a 24 cas qui concernent des formes spinales, 6 cas des formes bulbaires et 1 cas associe une démence frontale et une SLA de forme spinale.

Le rang de la vaccination concerné est : D1 (7 cas), D2 (10 cas), D1+D2 (6 cas), D1+D2+R1 (2 cas), D1+D2+R1+R2 (1 cas) et R1 (5 cas). Les délais de survenue post-vaccination à partir des premiers signes évocateurs vont de 12 heures à 2,5 ans avec une moyenne de 4,1 ± 7,6 mois (médiane 1 mois). Dans 64,5% (20 cas), le délai de survenue est ≤ 1 mois et dans 83,8% ≤ 3 mois. Dans 15 cas, on relève une forme de SLA très évoluée qui n'est pas compatible avec un délai court allant de quelques jours à quelques mois. Dans 8 cas, les analyses génétiques demandées sont négatives, 2 dossiers mentionnent qu'elles sont en cours et dans 21 autres, aucune recherche ne semble avoir été effectuées.

Calcul cas Observés/Attendus

En utilisant une incidence de SLA comprise entre 1.5-2.5 /100 000 habitants [filière FilSLAN, 2025, Orphanet, 2025] et un nombre d'injections de vaccins ARNm de 147 786 100 doses (données ANSM au 08/06/2023), nous avons estimé le potentiel sur-risque de SLA chez les sujets vaccinés (42 cas observés de SLA de novo) en prenant une fenêtre de temps maximale de 2 ans (délai de survenue de SLA post vaccination maximal des cas notifiés). Le ratio calculé, compris entre 0,006 [IC95%: 0,007-0,013] et 0,009 [IC95%: 0,004-0,008], ne met pas en évidence de sur-risque de SLA avec la vaccination ARNm anti COVID, sur les chiffres à notre disposition même si l'interprétation de ce calcul est une estimation approximative qui ne tient pas compte de la sous-notification potentielle.

CONCLUSION

À ce jour, l'analyse des données de la base nationale de pharmacovigilance et de la littérature disponibles ne mettent en évidence aucun signal de sécurité suggérant un lien entre la SLA et les vaccins Covid-19 à ARNm.

B. Données expertisées en dehors de la période de suivi

Aucune donnée

VII/ Conclusions des CRPV rapporteurs

L'analyse sur la période de fin février 2024 à juin 2025 des cas marquants reçus concernant le vaccin ARNm SPIKEVAX et enregistrés dans la BNPV et des cas spécifiques (POTS/EMM/SPC ; dermatomyosite ; SLA) ne fait pas émerger de nouveaux signaux. Nous proposons une clôture de l'enquête dans son ensemble, et réouverture possible sur certains signaux potentiels si nécessaire.

➤ **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.