

Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 VACCINE MODERNA

AMM européenne conditionnelle délivrée le 06 janvier 2021

Rapport n°5 : période du 26 février 2021 au 04 mars 2021

CRPV de Lille, CRPV de Besançon



Contexte

Une enquête de pharmacovigilance a pour objectif une analyse médicale et pharmacologique des effets indésirables médicamenteux (EI) 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. Cette analyse prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques. Cette enquête a pour objectif d'identifier des effets indésirables inattendus (en terme de nouveauté ou de gravité) afin d'émettre des signaux en vue de prendre des mesures de réduction du risque pertinentes, ce qui explique sa périodicité rapprochée.

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de BESANCON et le CRPV de LILLE assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin COVID-19 Vaccine Moderna.

En complément, s'il est observé un nombre conséquent de cas d'Effets / événements Indésirables d'intérêt particulier (EIIP) nécessitant une discussion approfondie, le(s) expert(s) CRPV nommé(s) sur l'analyse de cet(s) EIIP pourra faire un rapport d'expertise spécifique pouvant être annexé au rapport, sur demande directe du CRPV rapporteur de l'enquête en concertation avec l'ANSM.

Les résultats de cette évaluation et de ce suivi sont présentés et discutés collégialement de façon hebdomadaire au sein d'un comité spécifique de l'ANSM avec les CRPV, afin d'identifier des signaux potentiels, d'envisager les mesures à prendre et d'alerter, le cas échéant, l'EMA, les professionnels de santé et les patients.

I- Périmètre et vaccin concerné

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

Ce rapport reprend l'ensemble des cas d'effets indésirables saisies et validées par les CRPV dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) jusqu'au 04/03/2021 et transmis le 05/03/2021 par l'ANSM. La période couverte par ce cinquième rapport s'étend du 26/02/2021, date d'envoi par l'ANSM de cas de pharmacovigilance avec MODERNA aux 2 CRPV rapporteurs, au 04/03/2021.

Ce rapport hebdomadaire concerne le vaccin COVID-19 Vaccine Moderna dont les principales caractéristiques sont :

- Dispersion injectable
- Voie intramusculaire
- Flacon multidose, contenant 10 doses de 0,5 ml.
- Une dose (0,5 ml) contient 100 microgrammes d'ARN messenger (ARNm) (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques SM-102)
- Composition:
 - ARN messenger simple brin, à coiffe en 5', produit par transcription sans cellule in vitro à partir des matrices d'ADN correspondantes, codant la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2.
 - Excipients: Lipide SM-102, cholestérol, 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3 méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG-2000)

DMG), Trométhamol, Chlorhydrate de trométhamol, Acide acétique, Acétate de sodium trihydraté, Saccharose et Eau pour préparation injectable

- Conservation à $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ pendant 6 mois, à $2-8^{\circ}\text{C}$ à l'abri de la lumière pendant 30 jours, 12h à température ambiante, flacon fermé, ou 6h à température ambiante une fois ouvert.
- Contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Précaution d'emploi en cas d'affection fébrile aiguë sévère ou d'infection aiguë et de thrombopénie ou de troubles de la coagulation notamment en cas de traitement anticoagulant concomitant.

II- Organisation et calendrier

- Transmission quotidienne par l'ANSM des cas extraits de la BNPV aux 2 CRPV rapporteurs (cas graves et cas non graves, cas initiaux et suivis)
- Transmission des cas marquants par chaque CRPV à l'ANSM en mettant en copie les 2 CRPV rapporteurs.
- Transmission des cas graves laboratoires une fois par semaine le vendredi.

L'analyse des cas en vue de l'élaboration du rapport hebdomadaire reprend tous les cas saisis par les CRPV et validés par l'ANSM jusqu'au jeudi inclus, avec envoi au CRPV rapporteur le vendredi. Le rapport hebdomadaire doit être envoyé au plus tard le mardi en vue de la réunion spécifique comité de suivi ANSM-CRPV du jeudi suivant.

Ce calendrier et cette organisation peuvent être adaptés en fonction de la volumétrie des cas reçus.

III- Méthodes

III.a- Critères de requête sur les cas concernant le vaccin COVID-19 VACCINE MODERNA dans la BNPV par l'ANSM :

- Origine des cas : cas enregistrés par les CRPV
- Version : dernière version validée par l'ANSM
- Critère de date : date de saisie de la version initiale du cas postérieure au **25/02/2021** et date de validation par l'ANSM du cas jusqu'au **04/03/2021**
- Critère de gravité : cas graves et non graves- Critères de requête sur les effets : aucun critère
- Concernant le vaccin COVID-19 VACCINE MODERNA avec imputabilité OMS : Suspect ou Interaction

Les cas pouvant faire l'objet de mises à jour, les données figurant dans un rapport sont susceptibles d'être modifiées dans les rapports ultérieurs compte tenu des informations figurant dans la mise à jour.

Les annexes 1 et 2 incluent tous les termes et les codes utilisés pour l'identification des cas de réactogénicité et d'intérêt particulier (définis ci-après) à partir des données de la Base Nationale de Pharmacovigilance.

III.b- Analyses

L'analyse descriptive des caractéristiques des cas est réalisée en termes d'effectifs et de pourcentages. L'analyse des délais de survenue et des délais de résolution est réalisée en estimant la médiane et l'intervalle Inter-Quartile (IIQ) en jours de ces deux délais.

Les **cas sont considérés comme graves** s'ils rapportent au moins :

- un effet ayant entraîné : décès ; mise en jeu du pronostic vital ; hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ; incapacité ou handicap importants ou durables ; anomalie ou malformation congénitale ;

- ou un effet considéré comme « médicalement significatif » comme défini par le réseau des CRPV : arrêt de travail, interruption de scolarité, consultation dans un service d'urgence si EI grade 3 et plus (cf Annexe 3), réalisation d'un examen invasif ou une imagerie pour explorer l'effet/événement indésirable déclaré, un EI « sévère » et un terme inclus dans la liste « designed medical events » de l'EMA (annexe 3).

Sont considérés comme effets de réactogénicité, ceux en lien avec la réaction du système immunitaire de la personne vaccinée aux antigènes présents dans le vaccin. Ces effets se divisent en effets locaux (incluant réaction au point d'injection à type de douleur, rougeur ou gonflement) et effets systémiques (pouvant comprendre fièvre, fatigue, maux de tête, frissons, vomissements, diarrhée, douleur musculaire, douleur articulaire). Ces effets indésirables sont attendus, bien identifiés et caractérisés dans les essais cliniques. Ils sont transitoires, réversibles et régressent habituellement en 2 à 4 jours. Le syndrome pseudo grippal, non mentionné comme tel dans le RCP, a cependant été considéré comme effet de réactogénicité attendu.

Les événements indésirables d'intérêt correspondent aux événements dits d'intérêts spécifiques (AESI) retenus au niveau européen. L'annexe 2 inclut tous les termes et les codes utilisés pour cette enquête.

Les effets ont été considérés comme inattendus si le CRPV qui a évalué le cas a donné un score d'imputabilité bibliographique de B0, B1 ou B2. Néanmoins, lorsque l'effet s'intègre dans un tableau multiple d'effets, l'analyse s'est attachée à caractériser le tableau général présenté par le patient et ne s'est pas systématiquement arrêté au seul effet inattendu (analyse par cas d'intérêt et non toujours par effet d'intérêt).

Les erreurs médicamenteuses sont identifiées par le champ « type de cas » (=« erreur ») ou par l'HLGT (High Level Group Terms du dictionnaire MedDRA) « Erreurs médicamenteuses ainsi qu'autres erreurs et problèmes ».

Les cas d'inefficacité sont considérés uniquement si une infection au SARS-CoV-2 est rapportée avec un délai minimal de 14 jours suivant la dose de rappel. Ces cas sont identifiés s'ils incluent au moins un terme de la SMQ (Standardized MedDRA query) « COVID-19 » (SMQ n°20000237) ou l'un des PT (Preferred Term du dictionnaire MedDRA) « inefficacité médicamenteuse » ou « Échec de la vaccination ». En dehors de ces conditions, l'infection à COVID-19 est considérée sans rapport avec une inefficacité vaccinale. La confirmation d'un cas de COVID-19 doit comprendre une confirmation clinique (symptomatologie de l'infection COVID-19) et biologique (recherche par PCR souche virale sur prélèvement buccal ou nasal).

Les cas marquants sont analysés sur la période qui court de la date d'analyse du dernier rapport à la date du rendu du rapport suivant, le mardi précédent le comité de suivi, soit pour ce rapport du 26/02/2021 au 09/03/2021.

Les cas graves, les cas marquants et les cas d'intérêt spécifique font l'objet d'une analyse qualitative spécifique. L'objectif de cette analyse est d'identifier les cas potentiellement en lien avec des effets / événements indésirables non encore identifiés du vaccin et qui constitueraient des signaux potentiels.

IV- Résultats

1/Données générales sur les cas issus de la BNPV

Evolution du nombre de doses injectées

Période	Vaccin	D1	D2	Total
Du 26/02/2021 au 04/03/2021	Moderna	29130	21 414	50544
Depuis le début de la vaccination au 04/03	Moderna	183 748	59 049	242 797

Nombre de vaccinés par le vaccin Moderna depuis le début de la campagne vaccinale				
Répartition par sexe				
Femmes		Hommes		
131 416		110 231		
Répartition par âge				
16-49 ans	50-64 ans	65-74 ans	75-84 ans	85 et + ans
9 694	18 514	26 736	133 374	53 495

Evolution du nombre de cas

Sur la 5eme période (26/02 au 04/03/2021) :

- ❖ 82 cas initiaux saisis par les CRPV, dont 15 à la deuxième injection et 1 avec une donnée inconnue
- ❖ 8 mises à jour de cas 8
- ❖ 4 cas marquants envoyés par le circuit dédié, qui correspond à
 - un cas de fibrillation atriale FA, 1 cas de thrombose (embolie pulmonaire EP et thrombose veineuse profonde TVP) discutés en p 13, et comptabilisés dans les cas validés de la semaine.
 - un cas reçu le 08/03/2021 de paralysie du nerf oculomoteur (III) 9 jours après la première injection. L'hypothèse d'une augmentation de l'adénome hypophysaire connu est évoquée pour expliquer cette symptomatologie (ptosis œil gauche) et pour lequel le rôle du vaccin est indéterminé
 - un cas reçu le 09/03 de thrombophlébite surale superficielle, 48 heures après la vaccination. Le rôle du vaccin est indéterminé.

portant à un total cumulé de 302 cas initiaux depuis le 22/01/2021, dont 28 cas en D2 (tableaux 1 et 2).

Tableau 1. Nombre de cas reçus sur la période du rapport et en cumulé depuis le 22/01/2021

	Cumulatif	Période 26/02/2021 au 04/03/2021
Nombre de cas total	322	90
Nombre de mise à jour	20	8
Nombre de cas initiaux	302	82

Tableau 2 : présentation synthétique de la répartition des cas

	Cumulatif	Période 26/02/2021 au 04/03/2021
Nombre de cas BNPV	302	82
<i>déclarés par les PS</i>	193 (63.9%)	51 (62.2%)
<i>déclarés par les patients/usagers</i>	109 (36.1%)	31 (37.8%)
Nbre cas non graves (n, %)	257 (85.1%)	70 (85.4%)
<i>Répartition Patients (n, %)</i>		
Sexe : Masculin	50 (19.5%)	18 (25.7%)
Féminin	207 (80.5%)	52 (74.3%)
Age : 16-49	25 (9.7%)	4 (5.7%)
50-64	47 (18.3%)	10 (14.3%)
65-74	19 (7.4%)	8 (11.4%)
75 – 84	122 (47.5%)	33 (47.2%)
≥ 85	40 (15.6%)	14 (20.0%)
Non renseigné	4 (1.5%)	1 (1.4%)
Nbre de cas graves (n, %)	45 (14.9%)	12 (14.6%)
Hospitalisation	9 (20.0%)	3 (25.0%)
Mise en jeu pronostic vital	4 (8.9%)	1 (8.3%)
Invalidité ou incapacité	3 (6.7%)	2 (16.7%)
Décès	2 (4.4%)	0
Médicalement significatif	27 (60.0%)	6 (50.0%)
<i>Répartition Patients (n, %)</i>		
Sexe Masculin	19 (42.2%)	4 (33.3%)
Féminin	26 (57.8%)	8 (66.7%)
Age 16-49	7 (15.6%)	3 (25.0%)
50-64	9 (20.0%)	0
65-74	5 (11.1%)	2 (16.7%)
75 – 84	19 (42.2%)	5 (41.7%)
≥ 85	4 (8.9%)	1 (8.3%)
Non renseigné	1 (2.2%)	1 (8.3%)

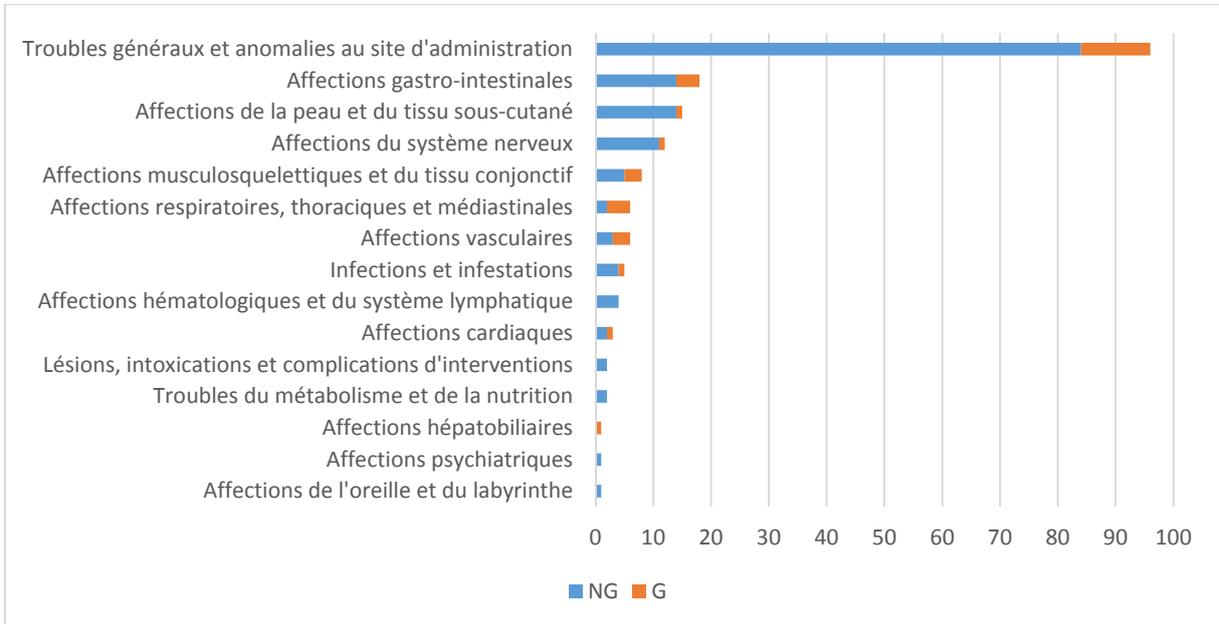
Les 82 cas de la période du 26/02 au 04/03/2021 sont survenus à 64.3 % chez les plus de 75 ans et sont à l'origine de la description de 180 effets indésirables (Figure 1 et Tableau 3). Sur la totalité des cas, les femmes sont majoritaires sur la cumulatif ou la période. Cependant, pour les cas graves, la proportion d'hommes se rapproche de celle des femmes (en cumulé, 42.2% vs 57.8%) et est proche de celle de la population vaccinée (46% d'hommes vs 54% de femmes).

Parmi ces 180 effets indésirables, 31 sont graves et 149 sont non graves.

Sur cette période 5, nous observons en proportion des déclarations enregistrées, une diminution des cas graves (12 cas soit 14.6% des cas de la période versus 18 cas (25%) sur la période précédente) ; la moitié des cas graves l'étant sur le critère « autre situation médicalement grave ». Sur ces 12

personnes, 2 sont en D2 et une personne a un antécédent de COVID. Il s'agit pour la moitié des cas, d'effets de réactogénicité, attendus et bien décrits.

Période A : période 26/02 au 04/03/2021



Période B : données cumulées

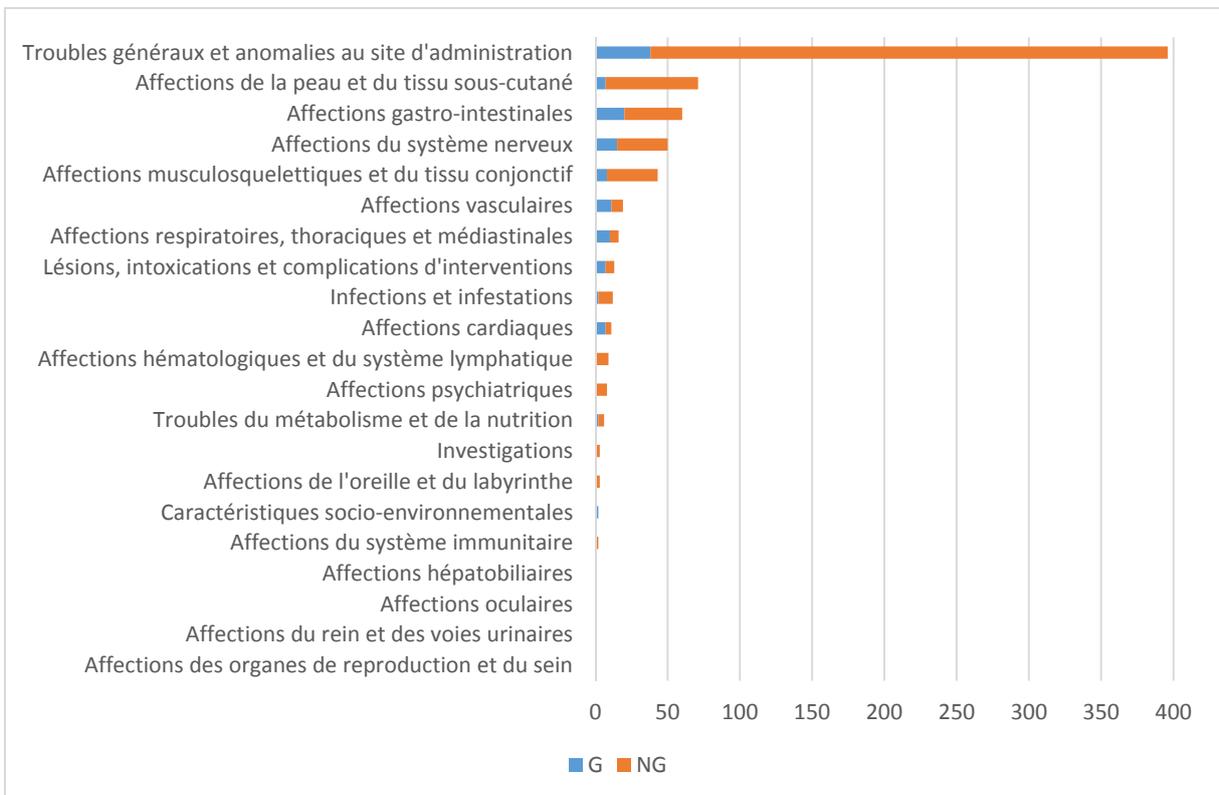


Figure 1 : Réparation des El graves et non graves par organe (SOC). A : sur la période 19/02 au 25/02 ; B : en cumulé.

Tableau 3 : Répartition des EI graves et non graves par type (High Level Terms, classification MedDRA) en cumulé et sur la période 5.

HLT	Cumulé	Période 26/02/2021 au 04/03/2021
Grave (G)	134	31
Affections de la pression artérielle NCA	1	
Affections des glandes sudorales apocrines et eccrines	3	
Affections du tissu conjonctif NCA	1	
Affections nasales NCA	1	1
Affections rénales vasculaires et ischémiques	1	
Anomalies respiratoires	3	1
Arythmies supraventriculaires	2	1
Bronchospasme et obstruction des voies aériennes	1	
Céphalées NCA	5	1
Conditions hygiéno-diététiques	1	
Confusion et désorientation	1	
Congestion et inflammations nasales	1	
Crises convulsives généralisées tonico-cloniques	1	
Crises et troubles convulsifs NCA	1	
Décès et mort subite	1	
Diarrhées (excl infectieuses)	2	
Douleur et gêne NCA	3	1
Douleur et inconfort musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	1	1
Douleurs dans les muscles	4	1
Douleurs gastro-intestinales et abdominales (excl bouche et gorge)	2	
Embolies et thromboses périphériques	3	1
Erreurs et problèmes de prescription du produit	1	
Etats asthéniques	10	2
Fractures et luxations de la cage thoracique	1	
Hémorragies du système nerveux central et accidents vasculaires	1	
Infections à Coronavirus	1	
Infections à herpesvirus	1	1
Investigations NCA	1	
Lésions de localisation spécifique NCA	2	
Lésions hépatocellulaires et hépatites NCA	1	1
Lésions sans localisation spécifique NCA	3	
Obstruction vasculaire et infarctus gastro-intestinal	1	
Œdèmes NCA	1	
Œdèmes pulmonaires	1	1
Pertes de mémoire (excl démence)	1	
Perturbations de la conscience NCA	5	
Problèmes liés au handicap	1	
Purpura et troubles apparentés	1	
Rash, éruptions et exanthème NCA	3	1
Réactions au site de vaccination	5	3

Réactions au site d'injection	2	2
Réponses anaphylactiques et anaphylactoïdes	1	
Sentiments et sensations NCA	2	
Signes et symptômes articulaires	2	1
Signes et symptômes des voies aériennes supérieures	1	
Signes et symptômes généraux NCA	9	3
Signes et symptômes neurologiques NCA	1	
Sténoses et occlusions gastro-intestinale NCA	1	1
Symptômes de nausées et vomissements	13	2
Thromboses et embolies pulmonaires	1	1
Toux et symptômes associés	1	
Troubles atoniques et d'hypomobilité gastro-intestinaux NCA	1	1
Troubles de l'appétit	1	
Troubles du rythme et de la fréquence cardiaque NCA	3	
Troubles du rythme ventriculaire et arrêt cardiaque	2	
Troubles fébriles	5	1
Troubles hypertensifs vasculaires NCA	6	1
Troubles hypoglycémiques NCA	1	
Troubles hypotensifs vasculaires	1	1
Non grave (NG)	594	149
Affections allergiques NCA	1	
Affections dermiques et épidermiques NCA	22	4
Affections du nerf crânien facial	1	1
Affections exfoliatrices	3	
Affections gastro-intestinales NCA	1	
Affections liées à la faiblesse musculaire	1	
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif NCA	1	
Affections nasales NCA	1	1
Altération de la température corporelle	1	
Analyses des gaz du sang et de l'équilibre acidobasique	1	
Anomalies du comportement NCA	1	
Anomalies du tonus musculaire	1	
Anomalies respiratoires	2	
Anomalies sensorielles NCA	1	1
Céphalées NCA	20	5
Complications liées à une vaccination	1	
Confusion et désorientation	1	
Déficience visuelle et cécité (excl achromatopsie)	1	
Diarrhées (excl infectieuses)	6	3
Douleur et gêne NCA	9	2
Douleur et inconfort musculosquelettiques et du tissu conjonctif	7	4
Douleurs dans les muscles	20	1
Douleurs gastro-intestinales et abdominales (excl bouche et gorge)	3	1
Erreurs et problèmes d'administration du produit	2	
Erreurs médicamenteuses, erreurs et problèmes d'utilisation	1	
Erythèmes	11	4
États asthéniques	26	4
Explorations de la coagulation et du saignement	1	
Flatulence, ballonnement et distension	1	1
Infections à herpesvirus	7	2
Infections des structures de la peau et du tissu mou	2	1

Infections streptococciques	1	1
Inflammations	2	1
Lésions sans localisation spécifique NCA	2	2
Œdèmes NCA	4	2
Paresthésies et dysesthésies	3	
Perturbations de l'endormissement et du maintien du sommeil	4	
Prurit NCA	11	2
Rash, éruptions et exanthème NCA	8	1
Réactions au site d'administration NCA	1	
Réactions au site de vaccination	229	49
Réactions au site d'injection	21	4
Sécheresse buccale et anomalies salivaires	1	
Sentiments et sensations NCA	13	3
Signes et symptômes articulaires	4	
Signes et symptômes de la langue	3	
Signes et symptômes de l'appareil génital NCA	1	
Signes et symptômes de l'oreille interne	3	1
Signes et symptômes des voies aériennes supérieures	2	1
Signes et symptômes généraux NCA	37	15
Signes et symptômes neurologiques NCA	10	4
Symptômes de nausées et vomissements	25	9
Toux et symptômes associés	1	
Troubles de la pensée	1	1
Troubles de l'appétit	4	2
Troubles du rythme et de la fréquence cardiaque NCA	4	2
Troubles du système lymphatique NCA	9	4
Troubles fébriles	15	4
Troubles hypertensifs vasculaires NCA	6	2
Troubles hypotensifs vasculaires	1	1
Troubles liés aux articulations NCA	1	
Urticaires	9	3
Vasoconstriction, nécrose et insuffisance vasculaire périphérique	1	
Total général	728	180

Les délais de survenue de ces 82 cas vont de la réaction immédiate après la vaccination à des effets indésirables survenant jusqu'à 15 jours après la vaccination (tableau 4). Près de la moitié des cas (n=39, 47.5%) survient dans les 2 jours suivant la vaccination.

Tableau 4 : Délai de survenue effets / vaccination

délai de survenue	nb de cas
≤ 2 jours	39
de 3 à 5 jours	12
≥ 6 jours	28
inconnu	3
total	82

En termes d'évolution, 57 cas sont résolus ou en cours de résolution (69.5%) ; 23 non résolus au moment de la déclaration au CRPV et 2 dont l'évolution est inconnue. Pas de décès sur cette période d'analyse.

Ces 82 cas correspondent à :

- 64 cas (dont 5 graves: 3 médicalement significatifs, 2 avec incapacité) qui correspondent à des effets indésirables de type réactogénicité, attendus et bien décrits (effets locaux et systémiques) parmi lesquels on identifie :
 - 30 cas de réactions retardées (36.5%), locales au site d'injection en grande majorité, dont le délai de survenue est compris entre 3 et 15 jours après la vaccination. Pour une de ces personnes, l'évolution a été marquée par une suspicion de sepsis post vaccinal nécessitant la mise sous antibiothérapie de couverture.
 - 3 cas de réactions immédiates (<1h après le vaccin) dont une avec « paresthésies » survenues dans la minute qui a suivi la vaccination, dans tout le membre jusqu'à la main homolatérale pendant une heure. Persistance de douleurs avec baisse de la force musculaire du bras vacciné, amenant à une consultation médicale ; un cas d'éruption cutanée et rougeur sur le visage (apparu 15 minutes après la vaccination); un cas de douleurs diffuses du thorax, des bras et de la nuque à 15 minutes de l'injection (résolu en 1 heure).
 - un cas d'érysipèle associé à un érythème au site d'administration survenu le lendemain de la vaccination.
- 18 cas (dont 2 cas d'intérêt, voir infra) avec effets inattendus (dont 7 graves: 3 médicalement significatifs, 3 hospitalisations et une mise en jeu du pronostic vital) : outre les cas de fibrillation atriale et d'embolie pulmonaire décrits dans les EI d'intérêt p 13, on relève 3 cas de vertiges, 3 cas de zona, 4 cas d'hypertension artérielle, un cas de lombalgie aiguë, et un cas de syndrome occlusif (voir analyse qualitative p 12).
- 2 cas d'intérêt (cas marquants ; graves) : un cas de fibrillation atriale et un cas d'embolie pulmonaire proximale bilatérale et thrombose veineuse profonde bilatérale (analyse p13).

2/Analyse et expertise des effets indésirables graves (n=12)

Critère de gravité	Nombre de cas
Décès	0
Mise en jeu du pronostic vital	1
Invalidité/incapacité	2
Hospitalisation	3
Médicalement significatif	6

- ❖ 1 cas avec mise en jeu de pronostic vital, par détresse respiratoire aiguë survenue à J2 de la première vaccination. Patient pris en charge en réanimation, sérologie COVID négative. Les antécédents de la personne ne sont pas connus. Le rôle de la vaccination est indéterminé.
- ❖ 2 cas avec invalidité/incapacité : 2 cas de syndromes grippaux (fièvre, arthralgie/myalgie, asthénie et dyspnée associée pour un des cas), l'un en première vaccination, l'autre en deuxième. Le rôle du vaccin est possible dans ces deux cas (effets de réactogénicité, attendus et bien décrits).
- ❖ 3 cas avec hospitalisation : un cas de lombalgie aiguë survenue 3 jours après la première vaccination (dossier succinct), le rôle du vaccin est indéterminé ; un cas de syndrome occlusif 2 jours après la vaccination, mais après étude détaillée, le patient avait consulté 4 jours avant la vaccination pour douleurs abdominales et constipation ; pas de rôle du vaccin ; un cas d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse décrit dans les effets d'intérêt p 13.

- ❖ Pour information, les 6 cas médicalement significatifs concernent pour 3 d'entre eux des effets de réactogénicité, 1 cas d'intérêt (FA ; p 12) et 2 cas inattendus (zona thoracique et HTA ; p 13).

3/ Analyse et expertise des effets indésirables d'intérêt (annexe 2) (n=2)

Pour certains cas, une expertise cardiologique par le CRPV de Nice a été demandée. La grille des effets, utilisées est celle définie par l'Organisation Mondiale de la Santé :

- **1 Réaction en lien avec les propriétés du produit vaccin**
- **2 Réaction en lien avec un défaut de qualité du vaccin**
- **3 Réaction en lien avec une erreur d'administration**
- **4 Réaction découlant de l'anxiété du sujet**
- **5 Réaction considérée comme « coïncidentale »**

Effets indésirables graves dits « d'intérêt particulier »	Nombre d'effets indésirables sur la période n=2	Nombre d'effets indésirables cumulés n=14
Convulsions	0	3
Troubles du rythme cardiaque	1	5
Décès	0	2
AVC hémorragique sur hypertension artérielle	0	1
Thromboembolie	1	2
Réaction anaphylactique grade II et III	0	1

- un cas de fibrillation atriale dans un contexte de malaise avec hypotension à 90 mmHg, vertiges, céphalées, survenus le lendemain de la deuxième vaccination chez un patient aux lourds antécédents cardiaques (valvulaire et coronarien, porteur d'un pace maker). L'évolution est marquée par des passages en arythmie complète paroxystique traitée par Cordarone 1 comprimé 5 jours par semaine. Selon l'avis d'expert du CRPV de Nice, les symptômes peuvent s'inscrire dans une réaction de type 4. Cependant, l'intensité de la réaction vagale pourrait également qualifier ce cas sur une réaction de type R1 en relation avec la réactivité intense attendue à la deuxième dose du vaccin, qui s'exprime par des modifications profondes du système nerveux autonome et de sa réactivité.
- un cas d'embolie pulmonaire proximale bilatérale et thrombose veineuse profonde bilatérale chez une femme entre 70 et 80 ans, aux antécédents d'anévrisme de l'aorte ascendante et d'hypertension artérielle. Diagnostic à J11 de la vaccination dans un contexte de dyspnée et de douleur au mollet droit ressentis à J7 et après un trajet en voiture de 2 x 2heures (J7 et J10) et de palpitations depuis 2 à 3 mois. Le rôle de la vaccination est indéterminé.

4/ Analyse et expertise des effets indésirables inattendus (non listés) (n=18)

Parmi les 18 cas inattendus, 1 cas est décrit dans les réactions immédiates (douleur thoracique, p 11), 2 sont cotés en cas avec effets d'intérêt (FA et EP) et ont déjà été décrits (p12). Trois cas ont été décrits parmi les cas graves (lombalgie, détresse respiratoire et occlusion intestinale, p12). Les 12 autres cas concernent :

- 3 cas de vertiges (12 cas au cumulé) : un cas de vertiges, de nausée et de ralentissement de l'idéation à J2 de la vaccination ; un cas de vertiges et tachycardie le jour de la vaccination, d'évolution favorable ; un cas de vertiges avec chute, le

lendemain d'une deuxième vaccination. Le rôle de la vaccination possible dans ces cas.

- 3 cas de zona, tous après la première vaccination (7 cas au cumulé) : un cas de dermatose très prurigineuse 2 heures après la vaccination, puis suspicion de zona thoracique à J4 ; un cas à J1 d'éruption cutanée du dos et du tronc, érythémateuse et vésiculeuse, associée à une douleur et une sensation de brûlure, le long d'un trajet métamérique très fortement évocatrice d'un zona thoracique ; un cas de zona survenu sur la fesse droite (bras gauche vacciné), mis sous Zelitrex. Le rôle de la vaccination est indéterminé dans ces cas.
- 3 cas d'hypertension artérielle /poussée hypertensive, tous en première dose de la vaccination chez des personnes aux antécédents d'hypertension artérielle (ce qui amène à 8 cas en cumulé) : un cas à J3 de la vaccination (pic hypertensif à 190/80 mmHg avec épistaxis). Normalisation le lendemain ; un cas de poussée hypertensive nocturne à 10 jours de la vaccination, normalisée sous nifédipine 20mg/j ; un cas de poussée hypertensive avec valeur systolique à 220mmHg (automesure) et sensation de bourdonnements d'oreille, le lendemain de la vaccination, résolu en 12 heures. Le rôle de la vaccination est indéterminé dans ces trois cas.
- 1 cas de légère paralysie faciale (déviation labiale droite), associée à une asthénie, des myalgies et une chute à J12 de la vaccination, non grave. Rôle de la vaccination indéterminé.
- 1 cas de dysgueusie (10 minutes après l'injection, goût métallique, disparu en 10 minutes). Rôle du vaccin indéterminé.
- 1 cas de bradycardie (40 bpm), hypotension (80/60 mmHg), vertiges et diarrhées à J1 de la vaccination, résolus en 24h.

Analyse et expertise des situations particulières

Pour la période 5, il n'y a pas de situation d'erreurs.

	Nombre de cas sur la période 4 N=0	Dont avec EI graves associés N=0	Nombre de cas cumulés N=4	Dont avec EI graves associés N=1
Schéma d'administration inapproprié	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>2</u>	<u>0</u>
Erreur de site d'administration	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
Erreur d'indication	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>1</u>

5/Données générales sur les cas graves survenus en France issus des laboratoires

Le laboratoire a envoyé un listing des cas reçus entre le 06/01/2021 et le 23/02/2021, retrouvant 17 cas dont 1 seul n'a pas été enregistré dans la base nationale de Pharmacovigilance. Il s'agit d'un cas peu documenté survenant chez une personne entre 50 et 60 ans qui va présenter une maladie de Basedow et des boutons sur les bras diagnostiqués 8 jours après la première dose de MODERNA. Aucune autre information n'est disponible.

6/ Publications

Le second rapport européen public en date du 04/03/2021 ne relève aucune donnée inquiétante et confirme que le bénéfice de la vaccination par Moderna est supérieur aux risques (1).

Aucun signal n'est par ailleurs relevé à partir de l'analyse de la détection automatisée de signal fournie le 03 mars 2021.

Une série de cas concernant la survenue des lymphadénopathies unilatérales post vaccination a été publiée dans le JACR sous l'angle de l'inquiétude des femmes présentant ces lymphadénopathies et cancer du sein. Cet article rassure les femmes sur l'aspect bénin de ces ganglions et de leur évolution favorable. (2)

7/ Conclusion

Sur la période du 26/02/2021 au 04/03/2021, 82 nouveaux cas ont été déclarés (12 graves, 70 non graves), correspondant pour 64 d'entre eux à des réactions de type réactogénicité, locales et systémiques, sans caractère de gravité pour la grande majorité. Trois cas sont des réactions immédiates à la vaccination, dont un rapporte une paresthésie transitoire. Dix-huit cas rapportent des effets inattendus (dont trois cas de poussées hypertensives soit 8 au cumulé, 3 cas de vertiges soit 12 au cumulé, 3 cas de zonas soit 7 cas au cumulé et un cas de paralysie faciale transitoire). Deux cas sont avec des effets d'intérêt (une fibrillation atriale et une embolie pulmonaire avec thrombose veineuse profonde associée). On peut ajouter avec les cas d'intérêt, les deux cas marquants sur cette période (un cas de thrombose superficielle du bras vacciné et une paralysie du nerf oculomoteur).

A suivre : cas de poussées hypertensives et d'arythmies, cas de zona

Références

(1) <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/monitoring-covid-19-medicines-0>

(2) : unilateral lymphadenopathy post covid-19 vaccination : a practical management plan for radiologists across specialties. JACR 2021

Annexes

I. ANNEXE 1. Codes concernant les effets de réactogénicité

Effet	HLGT	HLT	PT
Locaux			
<i>Réactions au site d'administration</i>	10001316		
Généraux			
<i>Complications liées à une vaccination</i>		10068755	
<i>Fièvre</i>		10016286	
<i>Céphalées</i>	10019231		
<i>Diarrhée</i>		10012736	
<i>Douleur articulaire</i>			10003239

<i>Asthénie/Fatigue/Malaise</i>		10003550	
<i>Frissons</i>			10008531
<i>Douleur et inconfort musculosquelettiques et du tissu conjonctif</i>		10068757	
<i>Myalgies</i>			
<i>Nausée/Vomissement</i>		10028817	

II. ANNEXE 2. Codes concernant les effets d'intérêt particulier

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
Cardiaque					
Arythmie	20000051				
Cardiomyopathie provoquée par le stress		10066286			
Maladie coronarienne (Cardiopathie ischémique)	20000043				
Insuffisance cardiaque	20000004				
Microangiopathie		10054044 OU 10067466 OU 10062198 OU 10043645			
Myocardite			10029548		
Cutanée					
Erythème polymorphe		10015218			
Lésions type engelures		10022119 OU 10081993			
Vasculite	20000174				
Gastro-intestinale					
Affections hépatiques aiguës	20000006				
Hématologie/Circulation					
AVC	20000061				
Embolie Pulmonaire		10037377			
Maladie hémorragique	20000038				
Ischémie des membres			10034640 OU 10034572		
Thrombocytopénie			10043555		

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
Thrombose veineuse profonde	20000084				
Immunologie					
Arthrite	20000216				
Réaction anaphylactique	20000021				
Choc anaphylactique	20000071				
Syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant		10023320; 10084767			
Diabète tout confondu	20000041				
Neurologie					
Anosmie ou agueusie		10002653; 10001480			
Convulsions généralisées	20000212				
Narcolepsie		10028714			
Encéphalomyélite disséminée aiguë		10012302			
Méningoencéphalite		10014581			
Méningite aseptique		10027201			
Myélite transverse		10028527			
Paralysie faciale		10016062			
Syndrome de Guillain-Barré	20000131				
Rein					
Insuffisance rénale aiguë	20000003				
Respiratoire					
Syndrome de détresse respiratoire aiguë		10001052			
Autres effets d'intérêt					
Mortalité toute cause*				10053 172	DECES dans champs évolution OU gravité
Mort subite		10042434			
COVID-19	20000237				

III. ANNEXE 3. Codes concernant les effets graves

HARMONISATION CODAGE GRAVITE



Problématique :

L'information du critère de gravité des cas patients tel qu'apparent sur le portail des signalements des événements indésirables du ministère de la santé ne reprend pas les termes ci-dessus.

Par ailleurs, certains cas actuellement codés en « médicalement significatif » n'ont pas une « gravité » clinique avérée et peut conduire à surestimer la sévérité des effets indésirables rapportés avec les vaccins.

Critères de gravité en pharmacovigilance, rappel ¹

- Décès
- Mise en jeu (immédiate) du pronostic vital
- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
- Incapacité / invalidité
- Anomalie congénitale
- Médicalement significatif

Définition du critère « médicalement significatif » ²

"Medical and scientific judgment should be exercised in deciding whether other situations should be considered serious such as important medical events that might not be immediately life-threatening or result in death or hospitalisation but might jeopardise the patient or might require intervention to prevent one of the other outcomes listed in the definition above. Examples of such events are intensive treatment in an emergency room or at home for allergic bronchospasm, blood dyscrasias or convulsions that do not result in hospitalization, or development of drug dependency or drug abuse."

Critères de sévérité des EI ³

- Grade 1 : Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement
- Grade 2 : Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne (cf ci-dessous)
- Grade 3 : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne (cf ci-dessous)
- Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
- Grade 5 : Décès lié à l'EI

Activités de la vie quotidienne :

- **Les activités instrumentales** de la vie quotidienne font référence à la capacité à préparer ses repas, faire les courses (alimentation, vêtements), utiliser un téléphone, gérer son argent...
- **Les activités élémentaires** de la vie quotidienne font référence à la capacité de faire sa toilette, de s'habiller et se déshabiller, manger seul, aller aux toilettes, prendre ses médicaments et ne pas rester alité.

Propositions

Les critères de gravité suivants seront codés dans la BNPV si l'information est clairement apparete dans les précisions apportées dans la déclaration ou au cours de la documentation du cas :

- Décès
- Mise en jeu (immédiate) du pronostic vital
- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation pour l'EI
- Incapacité / invalidité (importante ou durable)
- Anomalie congénitale