

# Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 JANSSEN®

Rapport n°1 : période du 24 avril 2021 au 20 mai 2021

CRPV de Grenoble et CRPV de Lyon

Version finale



## Déclarations d'intérêt

Les déclarations d'intérêt des experts sont consultables en ligne sur le site du Ministère des Solidarités et de la Santé -Consultation des déclarations publiques d'intérêts ;

<https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/recherche/declarant>

## Sommaire

I.	Périmètre et vaccin concerné .....	4
II.	Organisation et calendrier .....	5
III.	Méthodes .....	6
III.1.	Données analysées .....	6
III.2.	Analyse quantitative : méthodologie et définitions retenues .....	6
III.3.	Analyse qualitative des cas graves, des cas marquants, des cas d'intérêt spécifique et des cas de décès .....	8
IV.	Résultats .....	9
IV.1.	Données sur les cas issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance .....	9
IV.1.1.	Analyse quantitative .....	9
IV.1.2.	Analyse qualitative : effets/événements de réactogénicité, hypersensibilité immédiate / anaphylaxie, effets/événements indésirables d'intérêt spécifique, effets/événements inattendus graves .....	13
IV.1.3.	Analyse qualitative : décès et cas marquants .....	15
IV.1.4.	Analyse qualitative : autres effets .....	16
IV.1.5.	Synthèse des cas graves rapportés depuis le début de la campagne vaccinale ...	16
IV.1.6.	Analyse et expertise des situations particulières .....	17
IV.2.	Données générales sur les cas graves survenus en France issus du laboratoire .....	18
V.	Conclusion .....	18

## Contexte

Un suivi de pharmacovigilance a pour objectif une analyse médicale et pharmacologique des effets indésirables médicamenteux déclarés par les professionnels de santé ou les patients avec un médicament ou une classe de médicaments survenant en dehors des essais cliniques. Ces déclarations sont analysées puis enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance. Cette analyse prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques. Ce suivi a pour objectif d'identifier des effets indésirables inattendus (en termes 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 Grenoble et le CRPV de Lyon assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin covid-19 Janssen®.

En complément, s'il est observé un nombre conséquent d'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 à ce rapport, sur demande directe des CRPV rapporteurs de l'enquête en concertation avec l'ANSM.

Les résultats de cette évaluation et de cette enquête sont présentés et discutés collégalement 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. Elle peut conduire à écarter la responsabilité du vaccin dans la survenue d'un événement indésirable observé dès lors qu'une autre cause, certaine, est mise en évidence. Aussi ce rapport présente uniquement les effets indésirables pour lesquels le rôle du vaccin est confirmé ou suspecté, seul ou avec d'autres médicaments, et a été validé et enregistré comme tel par le CRPV qui l'a pris en charge (Cf. méthode).

Ce rapport correspond à l'ensemble des cas d'effets indésirables saisis et validés par les CRPV français dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) jusqu'au 20/05/2021 et transmis le 21/05/2021 au matin par l'ANSM sous forme cumulative. La période couverte par ce premier rapport s'étend donc du 24/04/2021, date de début de la campagne vaccinale avec le vaccin covid-19 Janssen® en France, au 20/05/2021.

Ce rapport concerne le vaccin covid-19 Janssen®. Il s'agit d'un vaccin non répliatif à vecteur viral adénovirus 26 (Ad26) qui code pour la protéine Spike du SARS-CoV-2. Il est indiqué dans l'immunisation active pour la prévention de la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les

personnes âgées de 18 ans et plus. Les recommandations nationales préconisent la vaccination avec ce vaccin aux patients de plus de 55ans.

Le vaccin Covid-19 Janssen® est disponible en suspension pour injection sous forme de flacon multi-doses prêt à l'emploi. Chaque flacon multi-doses permet d'administrer 5 doses de 0,5 ml, soit un volume total de 2,5 ml (chaque dose contient  $5 \times 10^{10}$  particules virales, correspondant à au moins 8,92 log<sub>10</sub> unités infectieuses). Le schéma de vaccination par le vaccin Covid-19 Janssen® comprend l'administration d'une seule dose de 0,5 ml par voie intramusculaire.

Les flacons multi-doses peuvent être conservés et/ou transportés congelés entre -25°C et -15°C pendant au maximum 2 ans. Le vaccin peut être conservé jusqu'à 3 mois au réfrigérateur entre 2 et 8°C. Après la première ouverture, le flacon multi-doses peut être conservé pendant au maximum 6 heures au réfrigérateur entre 2 et 8 °C et jusqu'à 3 heures à température ambiante (jusqu'à 25°C).

## II. Organisation et calendrier

L'ANSM transmet aux 2 CRPV rapporteurs :

- une extraction quotidienne de tous les cas validés la veille par l'ANSM dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), cas graves et non graves, cas initiaux et follow-up ;
- une extraction hebdomadaire des cas cumulés depuis le début du suivi jusqu'au dernier cas validé le jeudi soir (envoi le vendredi) en vue de l'analyse globale.

Les cas marquants sont transmis par chaque CRPV à l'ANSM en mettant en copie les 2 CRPV rapporteurs.

Le laboratoire transmet tous ses cas graves à l'ANSM ainsi qu'aux 2 CRPV rapporteurs de manière hebdomadaire, le vendredi.

Le jour d'arrêt pour l'analyse des cas en vue de l'élaboration du rapport bimensuel est le vendredi après validation des cas par l'ANSM, qui seront envoyés le vendredi (ce sont donc les cas jusqu'au jeudi inclus qui seront analysés) en vue de la réunion du comité spécifique ANSM-CRPV du jeudi suivant en fin de matinée. Le rapport bimensuel correspondant à ce template doit être envoyé au plus tard le mardi à 16h (avant le comité de suivi).

De même, une fiche de synthèse mettant à jour les données analysées au cours de chaque semaine sera publiée sur un rythme bimensuel, en alternance avec la parution du rapport.

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

### III. Méthodes

#### III.1. Données analysées

Les critères de requête retenus pour les extractions de données réalisées par l'ANSM à partir de la Base Nationale de Pharmacovigilance sont :

- 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 24/04/2021 et date de validation par l'ANSM du cas jusqu'au jeudi inclus de la semaine précédant l'élaboration du rapport.
- Critère de gravité : cas graves et non graves
- \*Critères de requête sur les médicaments : vaccin covid-19 Janssen
- \*Critères de requête sur les effets : aucun critère
- \*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.

#### III.2. Analyse quantitative : méthodologie et définitions retenues

Une distribution des cas graves/non graves par âge et sexe est réalisée. Les cas sont considérés comme graves s'ils rapportent au-moins l'un des 6 critères de gravité suivants :

- décès ;
- mise en jeu du pronostic vital ;
- hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ;
- incapacité ou handicap importants ou durables ;
- anomalie ou malformation congénitale ;
- ou 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, 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 (cf Annexe 1).

**Les caractéristiques générales** des cas en cumulé depuis le début de l'enquête sont données en termes d'effectifs et de pourcentages.

**Les cas marquants** transmis après la date de transmission des données cumulées pour la période considérée (cf. section III. Organisation et calendrier) ne sont pas pris en compte dans

l'analyse quantitative car ils ne correspondent pas à la période considérée ; leurs caractéristiques ne sont donc pas présentées dans la section d'Analyse quantitative ni dans les tableaux et figures qu'elle contient. Les cas transmis par ce canal et venant soutenir une analyse déjà effectuée pour un événement d'intérêt sont cependant pris en compte dans l'analyse qualitative pour les cas transmis avant le mardi soir de la semaine d'élaboration du rapport.

**Les effets de réactogénicité** sont liés à la propriété d'un vaccin à produire des réactions indésirables en lien avec une réponse immunologique excessive se manifestant en particulier par de la fièvre, de la douleur à l'endroit d'injection accompagnée d'un gonflement, d'une induration et d'une rougeur. Ces effets se divisent en effets locaux (réaction au point d'injection à type de douleur, rougeur ou gonflement) et effets systémiques (pouvant comprendre fièvre, fatigue, maux de tête, frissons, vomissements, diarrhées, douleurs musculaires, douleurs articulaires). Ces effets indésirables sont attendus car déjà identifiés et caractérisés dans les essais cliniques. L'annexe 2 inclut tous les termes et les codes utilisés pour l'identification de ces cas à partir des données de la Base Nationale de Pharmacovigilance.

**Les événements indésirables d'intérêt** correspondent aux événements dits d'intérêts spécifiques (AESI) retenus au niveau européen. L'annexe 3 inclut tous les termes et les codes utilisés pour cette enquête.

**Les effets indésirables inattendus** sont considérés comme tels si le CRPV qui a évalué le cas a attribué un score d'imputabilité bibliographique B1, B2 ou B3 (1)<sup>1</sup>.

**Les erreurs médicamenteuses** sont considérées comme telles si le CRPV qui a évalué le cas a renseigné l'effet comme « erreur » dans le « type de cas » ou si parmi les événements, l'un se rattache à 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 21 jours suivant la dose unique de vaccin covid-19 Janssen®. 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 ». 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).

---

<sup>1</sup>1. Arimone Y, Bidault I, Dutertre J-P, Gérardin M, Guy C, Haramburu F, et al. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Therapies*. nov 2011;66(6):517-25.

### III.3. Analyse qualitative des cas graves, des cas marquants, des cas d'intérêt spécifique et des cas de décès

Les cas graves, les cas marquants, les cas d'intérêt spécifique et les cas de décès font également l'objet d'une analyse qualitative. L'objectif de cette analyse est d'identifier, au sein de ces cas, ceux potentiellement en lien avec des effets indésirables non encore identifiés du vaccin et qui pourraient constituer de nouveaux signaux.

L'analyse qualitative des cas est réalisée quotidiennement par une revue de l'ensemble des nouveaux cas graves transmis par l'ANSM. Les résultats individualisent, pour chaque rapport, les conclusions concernant les cas conduisant à considérer un signal potentiel. L'analyse de chaque cas est effectuée en concertation par les experts des deux CRPV en charge de l'enquête avant d'être intégrés dans l'analyse globale.

Les cas de décès font en plus l'objet d'une classification selon la nature du décès.

#### 1/ Cas déclarés d'emblée comme décès :

- a) Mort soudaine ou inexplicée dans les jours suivants la vaccination chez une personne qui n'a présenté aucune manifestation nouvelle entre la vaccination et le décès (en dehors d'éventuels effets réactogènes bénins)
- b) Arrêt cardiorespiratoire précédé de manifestations cliniques inaugurales (ex : douleur thoracique, puis ACR, dyspnée aiguë, manifestations anaphylactiques...etc.) orientant vers une cause éventuelle du décès
- c) Décès en lien avec l'évolution d'une pathologie chronique déjà présente avant la vaccination (ex : insuffisant respiratoire ou cardiaque connu qui se dégrade après le vaccin).

#### 2/ Cas pour lesquels le décès est l'évolution de l'EI :

- a) Décès après un ou plusieurs jours d'évolution d'une symptomatologie aiguë apparue après la vaccination

## IV. Résultats

### IV.1. Données sur les cas issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance

#### IV.1.1. Analyse quantitative

##### IV.1.1.1 Données générales

Ce rapport est le premier réalisé dans le cadre du suivi de pharmacovigilance renforcé du vaccin covid-19 Janssen®. Il concerne l'ensemble des cas d'effets/événements indésirables potentiels déclarés au Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance pour la période du 24/04/2021, date de début de la campagne vaccinale avec ce vaccin en France, au 20/05/2021 inclus. A cette date, 184 126 injections de vaccin covid-19 Janssen® ont été administrées (tableau 1). Plus de 3% des vaccinés ont entre 16 et 49 ans, contrairement aux recommandations nationales de réserver ce vaccin aux plus de 55 ans.

**Tableau 1 : nombre d'injections réalisées avec le vaccin covid-19 Janssen® depuis le début de la vaccination jusqu'au 20/05/2021 inclus (Source VAC-SI)**

Nombre total d'injections N = 184 126	
<b>Sexe</b>	
Femme	89 399
Homme	94 610
Non renseigné	117
<b>Âge</b>	
16-49 ans	6 371
50-64 ans	105 201
65-74 ans	52 524
75-84 ans	12 290
85 et + ans	7 740

Depuis le début de la campagne vaccinale le 24/04/2021 au 20/05/2021, 37 cas potentiellement liés au vaccin covid-19 Janssen® et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 74 effets/événements (nombre médian d'effets/événements renseignés par cas : 2 ; Intervalle Inter-Quartile, IIQ : 1-3).

Les principales caractéristiques des cas sont présentées dans le tableau 2. Parmi ces cas, **16 (43%)** présentaient des critères de gravité.

Dans 65%, ces observations concernaient des femmes. Plus de la moitié des cas (51%) est survenu le jour même de la vaccination. L'effet indésirable le plus tardif est apparu 6 jours après la vaccination (urticaire).

L'évolution est favorable (patient rétabli ou en cours de rétablissement au moment de la notification) dans 26 cas (70%).

**Tableau 2 : caractéristiques générales des cas d'effets/événements indésirables du vaccin COVID-19 Janssen® depuis le début de la vaccination**

	Nombre de cas N (%)
<b>Nombre de cas enregistrés dans la BNPV</b>	37
Cas déclarés par les professionnels de santé	30 (81%)
Cas déclarés par les patients/usagers	7 (19%)
<b>Délai de survenue</b>	
J0	19 (51%)
J1	7 (19%)
J2	5 (14%)
J3-J6	6 (16%)
Inconnu	0
<b>Evolution</b>	
En cours de rétablissement/résolution	10 (27%)
Rétabli/résolu	16 (43%)
Rétabli/résolu avec séquelles	0
Non rétabli/non résolu	8 (22%)
Décès	1 (3%)
Inconnu	2 (5%)
<b>Sexe</b>	
Masculin	13 (35%)
Féminin	24 (65%)
Inconnu	0
<b>Tranches d'âge, N (%)</b>	
16-49	3 (8%)
50-64	23 (62%)

65-74	8 (22%)
75-84	3 (8%)
≥ 85	0
Inconnu	0
<b>Cas graves, N (%)</b>	<b>16 (43%)</b>
<b>Critère de gravité</b>	
Décès	1 (6%)
Mise en jeu du pronostic vital	0
Hospitalisation	5 (31%)
Invalidité ou incapacité	0
Médicalement significatif	10 (63%)
<b>Sexe, N (%)</b>	
Masculin	6 (37%)
Féminin	10 (63%)
Inconnu	0
<b>Tranches d'âge, N (%)</b>	
16-49	1 (6%)
50-64	9 (56%)
65-74	3 (19%)
75-84	3 (19%)
≥ 85	0
Inconnu	0

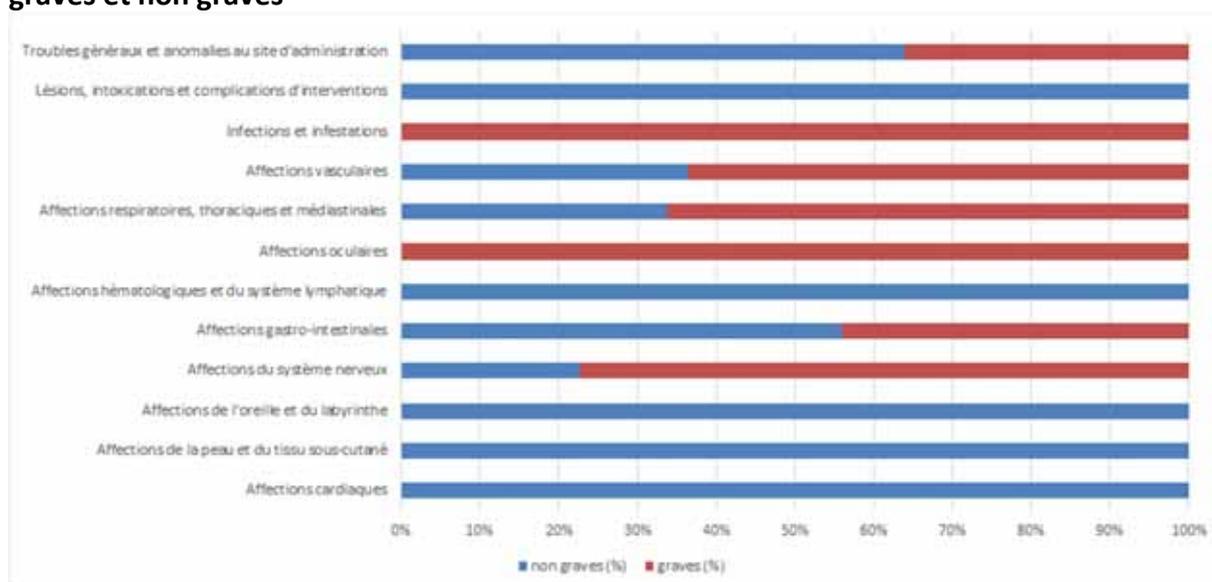
#### *IV.1.1.2 Description générale des cas graves et non graves*

Les types d'effets/événements indésirables rapportés dans les cas graves et non graves sont détaillés dans le tableau 3 par organe (System Organ Class). La Figure 1 détaille, par organe (System Organ Class), la proportion que représentent les événements graves parmi l'ensemble des événements rapportés.

**Tableau 3 : répartition par organe (SOC) des effets/événements indésirables graves et non graves**

System Organ Class	Effets cumulés (N = 74)	
	Non graves, N = 42 (57%)	Graves, N = 32 (43%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	14 (33%)	6 (19%)
Peau et tissu sous-cutané	8 (19%)	0
Système nerveux	5 (12%)	13 (41%)
Gastro-intestinales	5 (12%)	3 (9%)
Affections vasculaires	3 (7%)	4 (13%)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	2 (5%)	0
Respiratoires et thoraciques	2 (5%)	3 (9%)
Ophthalmologiques	0	2 (6%)
Cardiaques	1 (2%)	0
Hématologiques et lymphatique	1 (2%)	0
Infections et infestations	0	1 (3%)
Oreille et labyrinthe	1 (2%)	0

**Figure 1 : proportion représentée par organe (SOC) des effets/événements indésirables graves et non graves**



#### **IV.1.2. Analyse qualitative : effets/événements de réactogénicité, hypersensibilité immédiate / anaphylaxie, effets/événements indésirables d'intérêt spécifique, effets/événements inattendus graves**

##### *V.1.2.1 Réactogénicité (n = 15, dont 3 cas graves)*

Sur les 37 cas rapportés, 15 (41 %) comprenaient des effets à type de réactogénicité, pour un total de 36 effets de réactogénicité rapportés. Le délai de survenue médian était le jour même de la vaccination (IIQ : 0-1). La plupart de ces patients étaient rétablis ou en cours de rétablissement. Le délai médian de résolution pour les effets renseignés comme tels était de 1,5 jour (IIQ : 1-2).

Parmi ces 15 patients, 12 ont présenté des effets systémiques (fièvres, myalgies, tremblements, asthénie, nausées ...), 2 des symptômes locaux et 1 une combinaison d'effets locaux et systémiques.

Trois (20%) étaient en outre considérés comme graves, tous des syndromes grippaux. Les motifs de gravité étaient : 1 hospitalisation et 2 médicalement significatifs (dont 1 arrêt de travail).

Parmi les 3 cas graves, l'un est associé à une paresthésie et hypoesthésie du bras vacciné et à une toux asphyxiante résistante aux bronchodilatateurs et l'autre est associé à une dyspnée ayant conduit à une hospitalisation (décrit dans la section V.1.2.4 *Événements indésirables inattendus*).

**Les caractéristiques de ces effets/événements de réactogénicité sont similaires à celles décrites dans l'étude de phase III COV3001, à savoir, la majorité des effets sont d'intensité légère à modérée et de nature transitoire avec une régression en 1 à 2 jours pour les réactions locales et systémiques.**

##### *IV.1.2.3 Effets/Événements indésirables d'intérêt particulier (EIIIP ou Adverse events of specific interest AESI ; n = 4, dont 4 cas graves)*

Sur les 37 cas rapportés, 4 ont été considérés comme d'intérêt particulier (tableau 4).

Le 1er EIIIP concerne un individu, d'âge compris entre 65 et 74 ans, qui a présenté le lendemain de la vaccination une **embolie pulmonaire** bilatérale, sans thrombopénie associée. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés : âge > 65 ans, chirurgie récente avec alitement. Le bilan étiologique n'a pas été réalisé. Guérison en cours sous anticoagulant oral.

Le 2ème EIIIP concerne un individu, d'âge compris entre 65 et 74 ans, qui a présenté 5 jours après la vaccination, une **thrombose veineuse profonde**. Il n'y a pas de facteur de risque identifié mais il ne semble pas y avoir eu de bilan étiologique.

Ces deux cas font l'objet d'une surveillance particulière avec les autres vaccins utilisés contre la covid-19. Ces événements seront ainsi également suivis de façon attentive avec le vaccin covid-19 Janssen®.

Le 3ème EIIP concerne un individu, d'âge compris entre 45 et 54 ans, qui a présenté 48h après la vaccination plusieurs épisodes de **crises tonico-cloniques**, résolutifs en 24h. Facteur de risque : antécédent d'épilepsie dans l'enfance, sans récurrence depuis (pas de notion de traitement).

**En l'absence d'éléments complémentaires sur le contexte de survenue, il n'est pas possible de conclure quant au rôle potentiel du vaccin.**

Le 4ème EIIP est un **décès**, discuté dans le paragraphe correspondant.

**Tableau 4 : récapitulatif des cas d'effets/événements indésirables d'intérêt particulier**

	Nombre de cas	
	Non graves n=0 (%)	Graves n=4
<b>Embolie pulmonaire</b>	0	1
<b>Thrombose veineuse profonde</b>	0	1
<b>Convulsion généralisée</b>	0	1
<b>Mortalité toute cause</b>	0	1

#### *IV.1.2.4 Effets/Événements indésirables inattendus, hors AESI (n = 5, tous graves)*

Un cas d'**HTA** de grade 3 selon la classification ESH/ESC<sup>2</sup>, associée à des céphalées, ayant débuté le lendemain de la vaccination chez un individu d'âge compris entre 55 et 64 ans, aux antécédents d'hypertension artérielle traitée. La prise en charge a nécessité un doublement du traitement antihypertenseur. Aucune hospitalisation n'a été nécessaire.

Un cas de **zona**, considéré médicalement significatif, survenant 3 jours après l'injection du vaccin, localisé sous la poitrine du côté opposé à la vaccination a été rapporté chez un individu d'âge compris entre 65 et 74 ans. Il n'est pas mentionné s'il s'agissait du 1er épisode de zona ou non. Aucune hospitalisation n'a été nécessaire.

---

<sup>2</sup> Mancia G, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. :98.

Un cas de **vision trouble et diplopie** a été rapporté chez un individu d'âge compris entre 55 et 64 ans, le lendemain de la vaccination. Ces événements considérés médicalement significatifs ont nécessité une consultation ophtalmologique (en cours de documentation). La guérison était en cours deux semaines plus tard.

Un cas d'**hypoesthésie faciale**, apparue 3 jours après la vaccination, a été rapporté chez un individu d'âge compris entre 55 et 64 ans. Il est fait mention d'un transfert aux urgences sans aucune autre information, l'évolution est inconnue.

Un cas de **dyspnée** associée à un syndrome grippal (cf section *V.1.2.1 Réactogénicité*) avec fièvre à 39°C et vomissements 6 h après la vaccination chez un individu entre 75 et 84 ans, ayant conduit à une hospitalisation sans information supplémentaire. L'évolution était favorable le lendemain.

**L'hypertension et le zona (réactivation virale) font partie des signaux potentiels identifiés avec l'autre vaccin à adénovirus. Au vu de la similitude des effets rapportés entre ce vaccin et le vaccin covid-19 Janssen® dans les essais cliniques et au cours des suivis de pharmacovigilance dans les pays dans lesquels ces vaccins sont commercialisés, ces événements feront également l'objet d'une surveillance particulière dans les prochains rapports.**

### **IV.1.3. Analyse qualitative : décès et cas marquants**

#### *IV.1.3.1 Cas supplémentaires transmis par la procédure des cas marquants (n = 0)*

Aucun cas marquant n'a été remonté avec le vaccin Janssen® depuis le début de la vaccination jusqu'au 24/05/21.

#### *IV.1.3.2 Analyse et expertise des cas de décès (n = 1)*

Un cas de décès a été rapporté avec le vaccin Janssen® depuis le début de la vaccination jusqu'au 20/05/21. Ce cas concerne un individu d'âge compris entre 75 et 84 ans, aux antécédents d'hypertension artérielle et maladie de Parkinson, qui a présenté 48h après la vaccination par Janssen® un tableau de choc, d'évolution défavorable (décès 2h après son admission aux urgences). Le diagnostic évoqué est un choc septique à point de départ abdominal (douleur abdominale, absence de bruit hydroaérique). A noter, des difficultés d'élocution le lendemain de la vaccination puis une déviation de la bouche (absence d'imagerie rapporté). PCR covid-19 négative.

Selon la classification des décès (cf Méthodes), ce décès est un cas pour lequel le décès est l'évolution de l'évènement indésirable (choc).

#### IV.1.4. Analyse qualitative : autres effets

Les autres cas rapportés sur la période correspondent à :

- Malaises (n=6, dont 5 avec un critère de gravité)

Cinq cas sont survenus dans les minutes après l'injection (allant de 1min à 10min), avec 3 cas de perte de connaissance brève dont l'un est associé à des mouvements anormaux (sans autre signe évocateur d'une crise tonico-clinique). Devant l'absence d'autre étiologie retrouvée (bilan aux urgences pour 4 d'entre eux), un malaise d'origine vagale est suspecté. L'évolution est rapidement favorable pour tous ces cas. Selon la classification de l'OMS, il s'agit de « réactions de stress liées à l'immunisation » donc directement attribuable à la vaccination et non au vaccin lui-même<sup>3</sup>.

Le dernier cas de malaise est survenu chez une femme entre 55 et 64 ans, sans antécédents notables, qui a présenté nausées, vomissements, céphalées et de forts vertiges le soir de la vaccination. Le lendemain, elle a présenté un malaise brutal avec perte de connaissance ayant conduit à une chute de sa hauteur avec traumatisme crânien. Aux urgences, la patiente est hypertendue (160/80), l'examen neurologique et l'ECG sont normaux. Elle sort le jour même avec de l'acétylleucine et du métopimazine.

- Hypersensibilité retardée (n=4, dont aucun grave)

Trois cas d'éruption cutanée sont apparus dans les 24h suivant la vaccination, les localisations sont variées : généralisé ; au niveau du visage ; au niveau des paumes des mains. De plus, un cas d'urticaire est apparu à J6 de la vaccination.

- Autres (n=4, dont aucun grave)

Ont également été rapportés durant cette 1<sup>ère</sup> période d'analyse :

- un cas d'hypotension survenue dans les suites immédiates de la vaccination d'évolution rapidement favorable ;
- deux cas de céphalées, l'un associé à des nausées et le second à une toux ;
- un cas de fièvre et d'hématome de la voute plantaire

**Au total, parmi les 37 cas rapportés durant cette période, 16% correspondent à des malaises avec une grande majorité de malaises liés à l'acte vaccinal.**

#### IV.1.5. Synthèse des cas graves rapportés depuis le début de la campagne vaccinale

Le Tableau 5 récapitule la distribution des 16 cas graves déclarés au 20/05/2021 par type et par critère de gravité depuis le début de la campagne vaccinale.

**Tableau 5 : Récapitulatif des 16 cas graves entre le 24/04/2021 et le 20/05/2021**

---

<sup>3</sup> Immunization stress related responses. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/978-92-4-151594-8>

Type	Nb de cas (n=16)	Décès (n=1)	Pronostic vital (n=0)	Hospitalisation (n=5)	Incapacité (n=0)	Médicalt sign. (n=10)
Malaise	5			2		3
Syndrome grippal	3			1		2
Choc septique	1	1				
Convulsion	1			1		
Diplopie	1					1
Embolie pulmonaire	1			1		
HTA	1					1
Hypoesthésie faciale	1					1
TVP	1					1
Zona	1					1

#### IV.1.6. Analyse et expertise des situations particulières

##### IV.1.6.1 Erreurs médicamenteuses (n=1)

Une erreur médicamenteuse concernant le schéma d'administration a été rapportée sur la période : un individu, d'âge compris entre 65 et 74 ans, a reçu une 1ère dose de Vaxzévia®, puis 5 jours plus tard une dose de vaccin covid-19 Janssen®. Il n'y a pas eu d'effet indésirable associé.

**Tableau 6 : description des erreurs médicamenteuses cumulées.**

Erreur	Cas cumulés d'erreur N = 1 (%)	Cas avec EI graves N = 0 (%)
<b>Administration d'une dose incorrecte</b>	0	0
<b>Schéma d'administration inapproprié</b>	1 (100)	0
<b>Site/voie d'administration inappropriée</b>	0	0
<b>Problème de préparation du produit</b>	0	0
<b>Autres circonstances</b>	0	0
<b>Erreur sans effet indésirable</b>	1 (100)	0
<b>Erreur avec effet indésirable</b>	0	0

## IV.2. Données générales sur les cas graves survenus en France issus du laboratoire

La requête du laboratoire Janssen a retrouvé 1 cas grave d'effets indésirables imputé au vaccin. Ce cas concerne un individu entre 75 et 84 ans, avec un antécédent d'infection COVID-19, qui a présenté 6h après la vaccination par le vaccin Janssen®, un syndrome grippal (fièvre, myalgie), vomissement et difficulté respiratoire, motivant une hospitalisation de 2 jours (potentiel doublon avec le cas décrit dans la section *V.1.2.4 Événements indésirables inattendus*).

## V. Conclusion

Depuis le début de la campagne vaccinale, 37 cas d'effets/événements indésirables ont été déclarés et analysés pour le vaccin covid-19 Janssen® par le réseau français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, dont 16 graves.

Les données analysées correspondent pour la majorité à des effets indésirables attendus et non graves, en particulier des effets de réactogénicité. On note plusieurs cas de malaise majoritairement d'allure vagal. Cet effet indésirable figure dans le RCP comme peu fréquent.

Par potentiel biais de notoriété, plusieurs cas isolés d'évènements indésirables décrits avec les autres vaccins anti-COVID-19 (HTA, zona, évènements thromboemboliques veineux) ont été rapportés avec le vaccin covid-19 Janssen®. Compte-tenu de leur très faible nombre, il n'est pas possible de tirer des conclusions ni d'évoquer un signal potentiel à ce stade. Toutefois, ces évènements feront l'objet d'un suivi particulier lors des prochains rapports.

## 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 <sup>1</sup>

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

### Définition du critère « médicalement significatif » <sup>2</sup>

"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 <sup>1</sup>

- Grade 1 : Léger ; asymptotique 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 apparente 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

Pour le critère codé dans la BNPV « médicalement significatif », il est proposé de le sélectionner, **au minimum**, pour les situations suivantes lorsqu'elles sont mentionnées clairement dans la notification ou lors de la documentation du cas :

- Arrêt de travail
- Interruption de scolarité
- Consultation dans un service d'urgence si EI grade 3 ou plus
- Réalisation d'un examen invasif (ex : biopsie) ou une imagerie (scanner, IRM, échographie) pour explorer l'effet/événement indésirable (EI) déclaré
- EI « sévère », c'est-à-dire correspondant à un EI classé grade 3 ou plus selon l'échelle définie ci-dessus. Un certain nombre d'EI ont fait l'objet d'une classification et sont publiés par le NCI/CTC (depuis la version 4, les EI sont classés en accord avec le dictionnaire MedDRA<sup>3</sup>). Pour les effets indésirables liés aux vaccins, un guide a été publié par la FDA pour les industriels promoteurs d'essais cliniques afin de proposer des définitions pour la sévérité des principaux effets rencontrés<sup>4</sup>
- Terme inclus dans la liste « Designated Medical Events » de l'EMA<sup>5</sup>

Ne pas coder systématiquement en grave une réaction allergique ne répondant pas aux critères ci-dessus.

#### Références

1. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/13df5d1566a748c2f08299233451fe5c.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/13df5d1566a748c2f08299233451fe5c.pdf)
2. [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E2D/Step4/E2D\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2D/Step4/E2D_Guideline.pdf)
3. [http://www.cepd.fr/CUSTOM/CEPD\\_toxicite.pdf](http://www.cepd.fr/CUSTOM/CEPD_toxicite.pdf)
4. <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/ucm091977>
5. [www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open\\_document.jsp?webContentId=Wc500212079](http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=Wc500212079)

## Annexe 2 : codes utilisés pour identifier les effets de réactogénicité

Type	HLGT	HLT	PT	LLT
<b>Locaux</b>	10001316			
<b>Généraux</b>				
Complications liées à une vaccination		10068755		
Fièvre		10016286		
céphalées	10019231			
Diarrhée		10012736		
Douleur articulaire			10003239	
Asthénie/Fatigue/Malaise		10003550		
Frissons			10008531	
Douleur et inconfort musculosquelettiques et du tissu conjonctif		10068757		
Myalgies				
Nausée/Vomissement		10028817		
Syndrome grippal			10022004	
Syndrome de grippe				10016793

Annexe 3 : codes utilisés pour identifier les AESI

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
<b>Cardiaque</b>					
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		
<b>Cutanée</b>					
Erythème polymorphe		10015218			
Lésions type engelures		10022119 OU 10081993			
Vasculite	20000174				
<b>Gastro-intestinale</b>					
Affections hépatiques aiguës	20000006				
<b>Hématologie/Circulation</b>					
AVC	20000061				
Embolie Pulmonaire		10037377			
Maladie hémorragique	20000038				
Ischémie des membres			10034640 OU 10034572		
Thrombocytopénie			10043555		

Thrombose veineuse profonde	20000084				
<b>Immunologie</b>					
Arthrite	20000216				
Réaction anaphylactique	20000021				
Choc anaphylactique	20000071				
Syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant		10023320; 10084767			
Diabète tout confondu	20000041				
<b>Neurologie</b>					
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				
<b>Rein</b>					
Insuffisance rénale aiguë	20000003				
<b>Respiratoire</b>					
Syndrome de détresse respiratoire aiguë		10001052			
<b>Autres effets d'intérêt</b>					

Mortalité toute cause*				10053172	DECES dans champs évolution OU gravité
Mort subite		10042434			
COVID-19	20000237				