

# ***Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 VACCINE MODERNA***

*AMM européenne conditionnelle délivrée le 06 janvier 2021*

***Rapport n°13 : période du 14 mai au 27 mai 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**

[Voir rapport précédent](#)

### **II- Organisation et calendrier**

[Voir rapport précédent](#)

### **Modification apportée**

A l'issue du 9<sup>ème</sup> rapport mis en ligne le 09/04/2021 par l'ANSM, la stabilité des résultats au cours des dernières semaines a conduit à décider, après trois mois de rendu hebdomadaire, d'espacer la publication des rapports détaillés de pharmacovigilance ; Ces derniers seront maintenant publiés de façon bimensuelle. La surveillance de pharmacovigilance rapprochée de la sécurité des vaccins demeurant continue, une fiche de synthèse mettant à jour les données analysées au cours de chaque semaine continuera d'être publiée sur un rythme hebdomadaire.

La période couverte par le 12<sup>ème</sup> rapport s'arrêtant au 13 mai 2021, ce 13<sup>ème</sup> rapport comprend l'analyse des données de pharmacovigilance pour la période supplémentaire comprise entre le 14 mai et le 27 mai 2021. Comme pour les rapports précédents, en dehors de la mise à jour des données, seules les informations marquantes identifiées lors de l'analyse réalisée pour cette nouvelle période sont détaillées, ainsi que les nouvelles conclusions que ces faits ont pu apporter. Par ailleurs et pour permettre une présentation plus synthétique dans un contexte de stabilité des résultats, les descriptions générales sont dorénavant présentées pour l'ensemble des données analysées depuis le

début du suivi, sans description individualisée des données analysées sur la période supplémentaire couverte par le dernier rapport.

### III- Méthodes

[Voir rapport précédent](#)

Rappel des situations de décès expertisées :

1/ Cas déclarés d'emblée comme décès:

- a) Mort soudaine ou inexplicquée dans les jours suivants la vaccination (différencier moins d'une semaine/ plus d'une semaine de 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 (par ex: douleur thoracique, puis ACR, dyspnée aiguë, manifestations anaphylactiques,...) 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

#### 1/Données générales sur les cas issus de la BNPV

Evolution du nombre de doses injectées depuis le début de la vaccination

Depuis le début de la vaccination au 27/05/2021				
Moderna		D1	D2	Total
		<b>2 164 282</b>	<b>996 217</b>	<b>3 160 499</b>
Sexe	Femme	1 174 805	575 500	1 750 305
	Homme	984 221	419 007	1 403 228
	NR	5 256	1 710	6 966

Moderna		D1	D2	Total
		<b>2 164 282</b>	<b>996 217</b>	<b>3 160 499</b>
Tranche d'âge	16-49	777 648	174 909	952 557
	50-64	551 993	174 464	726 457
	65-74	418 672	284 347	703 019
	75-84	285 968	250 546	536 514
	85 et +	129 603	111 900	241 503

Evolution du nombre de cas

Sur la 13ème période (de deux semaines du 14/05/2021 au 27/05/2021), on dénombre :

- ❖ 827 cas initiaux saisis par les CRPV, dont 259 à la deuxième injection (31.3%) et 42 avec une donnée inconnue. Parmi ces cas initiaux, 43 sont avec un antécédent covid-19

❖ 21 mises à jour de cas portant à un total cumulé de 3010 cas initiaux depuis le 22/01/2021, dont 792 cas en D2 (tableaux 1 et 2).

	Cumulatif	Période 14/05/2021 au 27/05/2021
Nombre de cas total	3138	848
Nombre de mise à jour	128	21
Nombre de cas initiaux	3010	827

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

	Cumulatif
<b>Nombre de cas dans la BNPV</b>	<b>3010</b>
<i>cas déclarés par les PS</i>	1699 (56,4%)
<i>cas déclarés par les patients/usagers</i>	1311 (43,6%)
<b>Nombre de cas non graves (n,%)</b>	<b>2346 (77,9%)</b>
<i>Répartition Patients pour les cas non graves (n, %)</i>	
Masculin	478 (20,4%)
Féminin	1867 (79,6%)
Non renseigné	1 (0,04%)
0-15	1 (0,04%)
16-49	688 (29,3%)
50-64	426 (18,2%)
65-74	472 (20,1%)
75 – 84	571 (24,3%)
≥ 85	163 (6,9%)
Non renseigné	25 (1,1%)
<b>Nombre de cas graves (n, %)</b>	<b>664 (22,1%)</b>
Hospitalisation	197 (29,8%)
Mise en jeu du pronostic vital	30 (4,5%)
Invalidité ou incapacité	17 (2,5%)
Décès	31 (4,6%)
Médicalement significatif	389 (58,6%)
<i>Répartition Patients pour les cas graves (n, %)</i>	
Masculin	248 (37,3%)
Féminin	416 (62,7%)
16-49	194 (29,2%)
50-64	133 (20%)
65-74	134 (20,2%)
75 – 84	140 (21,2%)
≥ 85	57 (8,6%)
NR	6 (0,9%)

Tableau 2 : présentation synthétique de la répartition des cas en cumulé

Analyse globale des effets indésirables rapportés dans les cas enregistrés dans la BNPV, en cumulé

	Nb d'EI	Nb d'EI graves
Cumulé	<b>6040</b>	<b>1395</b>
Période 14/05/2021 au 27/05/2021	<b>1578</b>	<b>293</b>

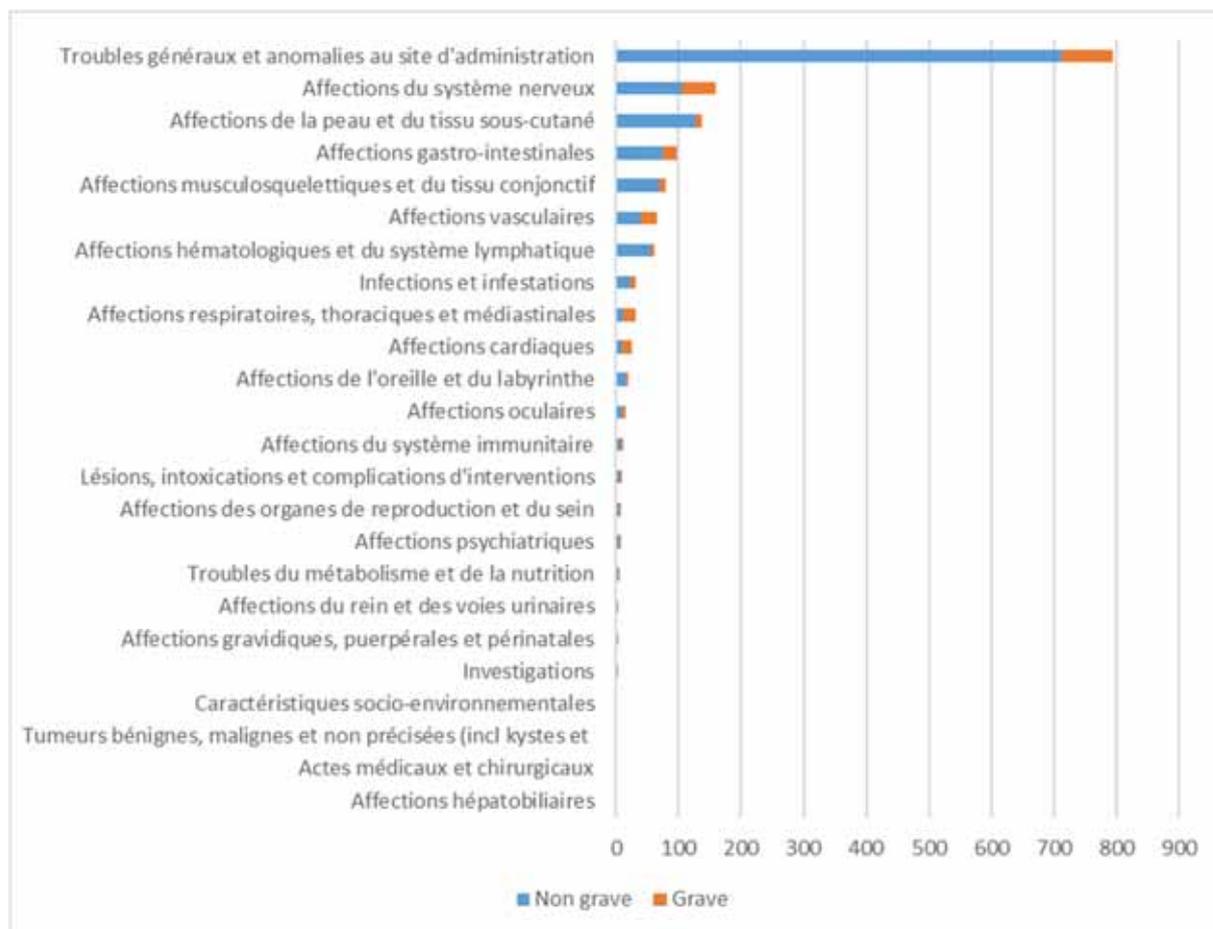


Figure 1 : Répartition des EI graves et non graves par organe (SOC), en cumulé.

SOC long	Cumulé
Grave	1395
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	394
Affections du système nerveux	249
Affections vasculaires	121
Affections gastro-intestinales	110
Affections cardiaques	93
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	85
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	61
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	46
Infections et infestations	32
Affections hématologiques et du système lymphatique	31
Affections oculaires	30
Affections de l'oreille et du labyrinthe	30
Lésions, intoxications et complications d'interventions	28
Affections du système immunitaire	22
Affections psychiatriques	15
Troubles du métabolisme et de la nutrition	10
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	5

Investigations	7
Caractéristiques socio-environnementales	6
Affections du rein et des voies urinaires	7
Affections hépatobiliaires	6
Affections des organes de reproduction et du sein	4
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	2
Affections endocriniennes	1
<b>Non grave</b>	<b>4645</b>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	2578
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	430
Affections du système nerveux	358
Affections gastro-intestinales	338
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	249
Affections hématologiques et du système lymphatique	137
Affections vasculaires	133
Infections et infestations	80
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	63
Affections cardiaques	56
Affections de l'oreille et du labyrinthe	50
Affections oculaires	40
Affections psychiatriques	36
Lésions, intoxications et complications d'interventions	20
Troubles du métabolisme et de la nutrition	20
Affections des organes de reproduction et du sein	15
Affections du système immunitaire	14
Investigations	18
Affections du rein et des voies urinaires	8
Actes médicaux et chirurgicaux	1
Affections endocriniennes	1
<b>Total général</b>	<b>6040</b>

*Analyse des cas enregistrés dans la BNPV pour la période du 14/05/2021 au 27/05/2021*

Les délais de survenue de ces 827 cas vont de la réaction immédiate après la vaccination à des effets indésirables survenant jusqu'à 56 jours après la vaccination (tableau 4). Plus de la moitié des cas (n=53.4%) survient dans les 2 jours suivant la vaccination.

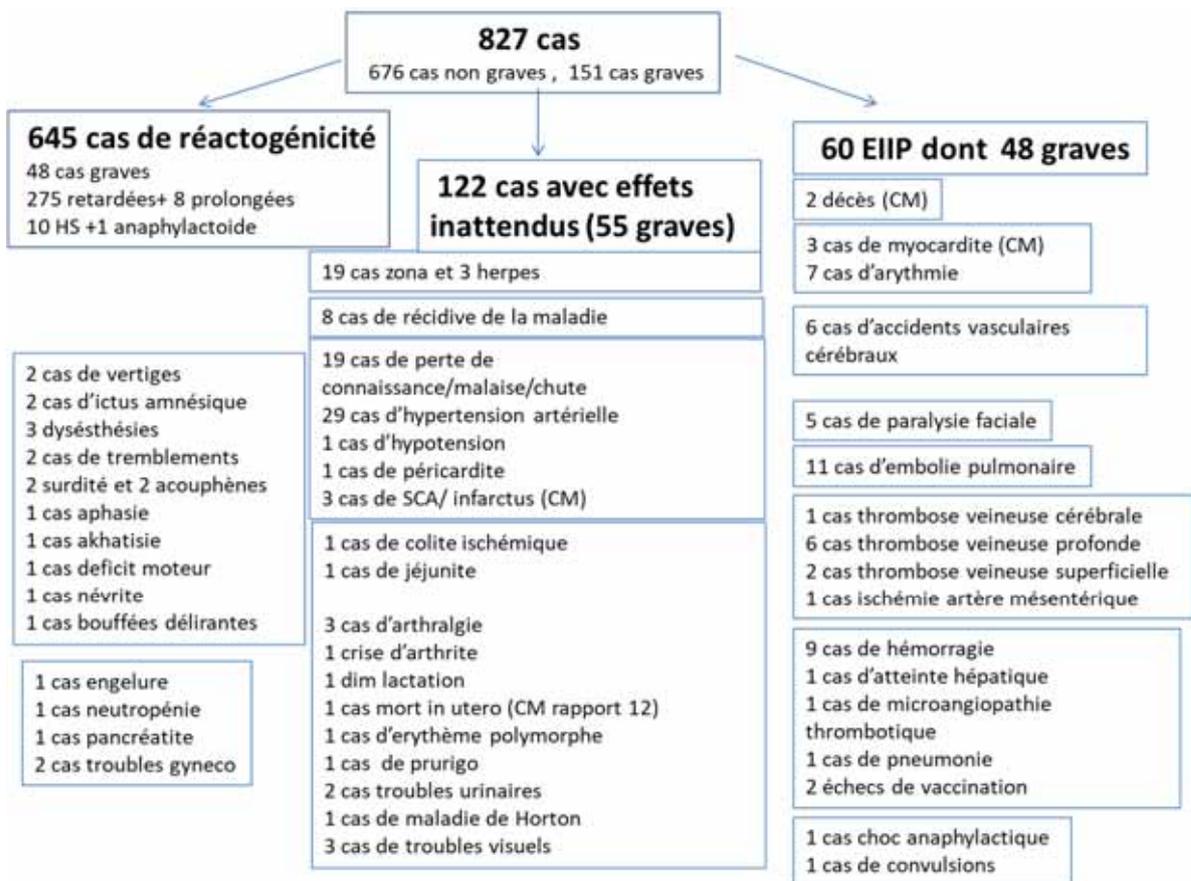
**Tableau 4 : Délai de survenue effets / vaccination**

délai de survenue	nb de cas
≤ 2 jours	442
de 3 à 5 jours	78
≥ 6 jours	283
inconnu	24
total	827

En termes d'évolution, 548 cas sont résolus ou en cours de résolution (66.2%) ; 228 ne sont pas résolus au moment de la déclaration au CRPV, 2 décès et 49 dont l'évolution est inconnue.

Ces 827 cas correspondent à :

- 645 cas (dont 48 graves) d'effets indésirables de type réactogénicité, attendus et bien décrits (effets locaux et systémiques) parmi lesquels on identifie 275 cas de réactions retardées (42.6% des cas de la période ; 931 au cumulé sur 2235 cas de réactogénicité au cumulé), locales au site d'injection en grande majorité, dont le délai de survenue est compris entre 4 et 59 jours après la vaccination ; 8 cas de réactions prolongées ; 25 cas graves en D2; 10 cas d'hypersensibilité de grade 1 ou 2, une réaction anaphylactoïde et un choc anaphylactique.
- 122 cas avec effets inattendus
- 60 effets indésirables d'intérêt particulier (EIIP)



\* dont certains d'évolution fatale ; CM : cas marquant

Les cas graves se répartissent comme suit. Le détail des cas graves en cumulé est fourni en annexe 1.

Critère de gravité	Nombre de cas (n= 151)	EIIP ou inattendus (n=103)
Décès	2	2
Mise en jeu du pronostic vital	7	6
Invalité/incapacité	2	1
Hospitalisation	51	45
Médicalement significatif	89	49

Les EIIP graves se répartissent comme suit et sont décrits, avec les effets inattendus, p 9 :

Effets indésirables graves dits « d'intérêt particulier »	Nombre d'effets indésirables sur la période (14 mai au 27 mai) N=48	Nombre d'effets indésirables cumulés N=243
Convulsions/ myoclonies	1	20
Troubles du rythme cardiaque	4	33
Mort subite / décès inexpliqué	2	22
AVC ischémique/hémorragique*	5	36
Thromboembolie	20	65
Réaction anaphylactique grade II et III	1	7
Diabète	0	3
Paralysie faciale	5	20
Insuffisance cardiaque	0	2
Hémorragie	2	17
Echec vaccinal	2	3
Pneumonie	1	4
Myélite cervicale	0	1
Anosmie	0	1
Cardiomyopathie de stress (Tako-Tsubo)	0	1
Thrombocytopénie	0	2
Myocardite	3	4
Atteinte hépatique	1	2
MAT	1	1

\* dont 1 cas d'évolution fatale

## 2/ Analyse et expertise des décès et des cas marquants :

### 2.1. Décès

	Total	Catégorie 1a	Catégorie 1b	Catégorie 1c	Catégorie 2	Nb de vaccinés
<b>Décès, n</b>	<b>31</b>	<b>14</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	
<b>Age (n=30)</b>						
<i>médiane [extrêmes]</i>	<b>78,5 [50-92]</b>	<i>78 [58-92]</i>	<i>85 [69-92]</i>	<i>77.5 [66-92]</i>	<i>79.5 [50-92]</i>	3 160 499
<b>Femme (%)</b>	<b>11 (35.5)</b>	4	3	2	2	1 750 305
<b>Homme (%)</b>	<b>20 (64,4)</b>	10	2	4	4	1 403 228
<b>Facteurs de risque* (n=21, 70%)</b>						
<b>Oui</b>		9	4	6	2	
<b>Délai de survenue des premiers symptômes (n=28)</b>						
<b>≤ 24 heures</b>	<b>1</b>	0	1	0	0	
<b>1 à 2 jours</b>	<b>10</b>	6	1	1	2	
<b>3 à 7 jours</b>	<b>6</b>	2	2	2	2	
<b>8 à 15 jours</b>	<b>6</b>	4	0	1	1	
<b>&gt; 15 jours</b>	<b>5</b>	2	0	2	1	
<b>Rang vaccinal (n=30)</b>						
<b>D1(%)</b>	<b>21 (67.7)</b>	11	3	2	5	2 164 282
<b>D2(%)</b>	<b>10 (32.3)</b>	3	2	4	1	996 217

Facteurs de risque : maladie grave en cours (cancer évolutif, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale terminale, ...), antécédents d'infarctus, d'accidents vasculaires cérébraux, ...

Sur la période, nous avons reçu 2 cas de décès (31 cas au cumulé) :

- Mort soudaine ou inexpliquée
  - un cas de décès brutal à J17 de la vaccination, pas d'information sur la vaccination ni sur les circonstances du décès. Patient octogénaire, aux ATCD cardiovasculaires. Dossier succinct. Le rôle du vaccin est indéterminé.
  - un cas de mort subite inexpliquée à J1 de la D2, patient 55-60 ans aux ATCD de psychose. Pas de symptômes post vaccinaux. Dossier succinct. Le rôle du vaccin est indéterminé. Cas marquant.
    - Aucun arrêt cardiorespiratoire précédé de manifestations cliniques orientant vers une cause éventuelle du décès
    - Aucun décès en lien avec l'évolution d'une pathologie présente avant la vaccination
    - Aucun décès en lien avec une pathologie ayant débuté après la vaccination

**Les informations sur ces cas ne conduisent pas à ce jour à identifier un signal de sécurité. Les décès continueront à faire l'objet d'un suivi spécifique dans les rapports ultérieurs.**

## 2.2. Cas marquants

Nous avons reçu 5 cas marquants, dont 3 sont décrits dans les effets de la période. Pour les deux autres, il s'agit de :

- un cas de décès (1b) chez un patient octogénaire, aux antécédents cardiovasculaires lourds, à J2 de la première vaccination, dans un contexte de décompensation respiratoire survenu alors qu'en post vaccinal sont survenus altération de l'état général et dyspnée. Le rôle du vaccin ne peut être écarté dans la symptomatologie post vaccinale.
- la survenue d'une hémiplégié droite transitoire chez un patient septuagénaire, à J26 après la première injection vaccinale. Le bilan étiologique est négatif et le patient ne présente pas d'antécédent particulier.

## **3/Analyse et expertise des autres effets indésirables faisant l'objet d'un suivi particulier**

### 3.1. Effets cardio-vasculaires

- **20 cas de troubles thromboemboliques** (82 cas au cumulé, 30 en D2):
  - **11 cas d'embolie pulmonaire** (8 cas avec ATCD et/ou facteurs de risque ; 4 associée à une thrombose veineuse profonde) : délai moyen de survenue à J11 de la vaccination (de J2 à J25) ; 6 cas sont en D2 ; âge moyen 65 ans (40 – 84). Au total, 33 cas d'embolie pulmonaire au cumulé, dont 19 en D2 (57.6%).
  - **6 cas de thrombose veineuse profonde et 2 cas de thrombose veineuse superficielle** : délai moyen de survenue à J17 de la vaccination (de J1 à J56) ; 4 cas sont en D2 ; âge moyen 65 ans (40 – 79). Au total, 32 cas de thromboses veineuses profondes et superficielles au cumulé, dont 12 en D2 (37.5%).
  - **1 cas d'ischémie de l'artère mésentérique** à J22 de la D1, amenant à une résection grélique et du caecum, et stent. Dossier succinct. Cas cumulés 4, âge moyen 77 ans (69 – 82). 2 cas à J2 ; 2 cas > J14. Un cas en D2. 2 cas avec FDR cardiovasculaires.

Sur cette période, les cas rapportés d'accidents thromboemboliques ne montrent pas de caractéristique particulière en faveur d'un rôle du vaccin, ni ne présentent de caractéristiques atypiques. Ces événements thromboemboliques continueront à faire l'objet d'un suivi particulier dans les rapports ultérieurs.

- **29 cas d'hypertension artérielle / poussée hypertensive** (113 cas en cumulé, 39 graves, 35 cas en D2 (30.9%)). Les caractéristiques sont comparables à celles précédemment décrites : délai de survenue moyen à 2.5 jours post vaccination, antécédents d'hypertension pour 8 cas, 13 cas en D2, âge moyen 61 ans (18-90).

**Le nombre de cas observés sur cette période de suivi et leur analyse n'apportent pas d'éléments susceptibles de modifier les conclusions des précédents rapports. Les cas d'HTA continuent de faire l'objet d'un signal partagé au niveau européen.**

- **7 cas d'arythmie** (46 cas en cumulé, dont 29 graves, 16 en D2 (34.7%)). Les caractéristiques sont comparables à celles précédemment décrites : délai de survenue moyen à 5 jours post vaccination, 2 cas avec antécédents d'arythmie, âge moyen 58 ans (25-81).

**Aucun élément nouveau par rapport aux troubles du rythme déjà signalés dans les rapports précédents n'est identifié. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.**

- **19 cas de perte de connaissance / malaise brutal** (52 cas en cumulé, 21 graves, 18 en D2), d'origine indéterminée. Ces nouveaux cas ne modifient pas les conclusions du rapport précédent (réaction en lien possible avec la vaccination pour certains cas). Les pertes de connaissance surviennent le jour même (pour les 12 cas, 1 cas à J2) de la vaccination, brutalement, dans un contexte de malaise parfois. 7 cas sont survenus en D2. Age moyen 45 ans (21-72). Pas d'ATCD notoire. Les 6 cas de malaise surviennent dans les J1 (n=4) à plus d'une semaine (n=2). Age moyen de 54 ans (32-88). ATCD de fibrillation pour un cas.

**Le lien avec le vaccin est indéterminé. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.**

- **2 cas d'infarctus du myocarde** (1 CM) (7 cas en cumulé, 4/6 en D2, 1 inconnu) ; survenue dans les 2 jours suivant la vaccination pour 4 cas, > 10 jours pour 3 cas ; âge moyen de 78 ans (73-85) ; antécédents cardiovasculaires pour 5 cas, non renseigné pour 1 cas. **Le lien avec le vaccin est indéterminé.**
- **3 cas de myopéricardite non infectieuses** (CM) (4 cas au cumulé mais origine infectieuse non écartée pour le 4eme cas (CM rapport 12)) : age moyen 58 ans (23-76). Délai de survenue : 2 cas à J2, 2 cas >J14. 2 cas en D1, 2 cas en D2. Antécédents cardiovasculaires pour 2 cas. **Le lien avec le vaccin est indéterminé**
- **1 cas de péricardite** : survenue respectivement à J5 de la D2 chez et J10 de la vaccination D1, chez un homme trentenaire sans antécédents. **Le lien avec le vaccin est indéterminé.**  
**Myocardite et péricardite sont des effets qui ont été partagés au niveau européen.**
- **Un cas de microangiopathie thrombotique** chez une personne de 80-85 ans hypertendu, en insuffisance rénale chronique et insuffisant cardiaque, suivi depuis 2 ans pour une suspicion de syndrome myélodysplasique (avec anémie, neutropénie et thrombopénie), hospitalisé à J5 de la vaccination D1, avec mise en évidence d'une anémie normochrome normocytaire régénérative d'allure hémolytique, thrombopénie associée et d'un ADMAMST13 à 23% (N: 50-150) : hypothèse d'une micro-angiopathie thrombotique (MAT). **Le lien avec le vaccin est indéterminé**

**Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.**

### 3.2. Effets neurologiques

- **6 cas d'AVC** (3 cas en D2): 6 AVC ischémiques, ATCD et/ou facteurs de risque (FDR) cardiovasculaires pour 3 cas.  
**Aucun élément nouveau par rapport aux cas d'AVC déjà signalés dans les rapports précédents n'est identifié. Ces évènements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.**
- **1 cas de thrombose veineuse cérébrale** (n=2 en cumulé). Apparition à J15 de la D2 d'une thrombose cérébrale sans thrombopénie associée chez une personne septuagénaire aux antécédents cardiovasculaires. **Le rôle du vaccin est indéterminé.**
- **1 cas de convulsions** (24 cas en cumulé) chez une personne épileptique (3 crises dans les 10 jours qui suivent la D1). Majoration du traitement. **Aucun élément nouveau par rapport aux cas de convulsions/crises d'épilepsie déjà signalés dans les rapports précédents n'est identifié. Ces évènements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.**
- **5 cas de paralysie faciale** (21 cas au cumulé, 4 cas en D2). 4 femmes, 1 homme, âgés de 33 à 71 ans, survenue à plus de 20 jours après la vaccination pour un cas, les autres dans la semaine suivant la vaccination (moyenne à 9 jours). **Le lien avec le vaccin est indéterminé.**

### 3.3. Autres

- **19 cas de zona** et 3 cas d'herpes (66 cas de zona au cumulé, dont 19 en D2).  
**Aucun élément nouveau par rapport aux cas de zona déjà signalés dans les rapports précédents n'est identifié. Ces évènements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.**
- **8 cas de déséquilibre/ récurrence de pathologie** (44 cas en cumulé, 28 graves, 12 en D2). Personnes aux antécédents pathologiques variés (neurologiques, cardiaques, respiratoires, autoimmunité,...). Délai de survenue de moins de 72 h pour 29 cas, plus de 8 jours pour 9 cas. **Le rôle du vaccin est indéterminé mais la réaction inflammatoire induite par la vaccination peut potentiellement être un déclencheur de récurrence pour certaines pathologies.**

Cas aggravation cumulés au 27/5/2021	
N = 44 (1,4% des cas)	
<b>Sexe</b>	
Femme	25
Homme	19
NR	0
<b>Age (ans)</b>	
Moyenne (écart type)	65,9 (14,9)
Médiane	69,5
<b>Tranche d'âge (ans)</b>	
16-49	8
50-64	7
65-74	15

75-84	10
>= 85	3
Inconnu	1
<b>Délais de survenue</b>	
<=24 h	8
1-3 j	21
4-7 j	4
>8 j	9
NR	2
<b>Gravité</b>	
28	
<b>ATCD pathologies</b>	
<b>Neurologiques : 10 cas</b>	vertiges paroxystiques 1
	bégaiement 1
	polyneuropathie 1
	épilepsie/myoclonie 3
	aphasie 1
	algie vasculaire 1
	confusion 1
	sclérose en plaque 1
<b>Cardio-vasculaires : 5 cas</b>	hypertension artérielle 1
	angor 1
	insuffisance cardiaque 2
	atteinte des valves 1
<b>Respiratoires : 6 cas</b>	dyspnée 1
	bronchopneumopathie obstructive 5
<b>Autres : 23 cas</b>	insuffisance rénale 1
	urticaire 1
	zona 2
	lymphome T cutané 1
	cancer 2
	syndrome de Sjogren 2
	rectocolite hémorragique 2
	colite ulcéreuse 1
	spondylarthrite rhumatoïde 2
	polyarthrite 1
	arthrose 2
	anémie 2
	purpura thrombopénie immun 3
	syndrome de vexas 1
<b>Evolution</b>	
Résolu ou en cours de résolution	35
Non résolu ou inconnu	9

- **9 cas d'hémorragie** (à type d'hématomes, épistaxis, métrorragies). Délai de survenue moyen de 3 jours post vaccinal. Age moyen de 56 ans (25 – 78 ans). 2 cas en D2. **Pour tous ces cas, le rôle du vaccin est indéterminé.**
- **Un cas de colite ischémique (CM)** survenue à J6 de la D1 chez une patiente avec antécédents de diverticuloses sigmoïdiennes sans obstacle artériel au scanner) qui s'ajoute au cas de la période 12, qui ne présentait pas également d'argument pour une origine thrombotique. **Le rôle du vaccin est indéterminé.**

#### **4/ Analyse et expertise de situations particulières**

##### ***4.1. Ictus amnésique (2 cas sur la période)***

Sur la période, nous observons 2 cas d'ictus amnésique survenant respectivement à J4 et J5 post D1 et D2 de la vaccination chez 2 hommes âgés entre 65 et 75 ans. En cumulé, nous avons 5 cas d'ictus amnésique. Les 3 autres cas sont survenus à J1 post D1 chez des patients âgés entre 65 et 75 ans et il s'agit de 3 femmes. Au cumul, 2 sur les 5 patients ont des antécédents renseignés cardio-vasculaires.

**Le rôle du vaccin est indéterminé dans la survenue de ces ictus amnésiques et feront l'objet d'un suivi particulier lors des prochains rapports.**

##### ***4.2 Surdité, baisse de l'audition, acouphènes***

Sur la période, nous observons 2 cas de surdité et 2 cas d'acouphènes. En cumulé, nous observons 16 cas de troubles auditifs. Ces cas surviennent chez 11 femmes et 5 hommes. La moyenne d'âge est de 52.5 ans [25-89]. Le délai de survenue est dans les 2 jours post injection pour 14 cas, 11 jours pour 2 cas. Tous les cas surviennent après la 1ere injection du vaccin. 2 cas de surdité unilatérale l'une à J1 d'évolution inconnue et 1  J11 d'évolution favorable. 1 cas de surdité bilatérale accompagné d'acouphènes à J2 de la vaccination chez une femme entre 40 et 50 ans. L'évolution étant favorable après un traitement par cortico ides. 2 cas hypoacusie de délai de survenue entre J1 et J2 chez des femmes âgées entre 50 et 60 ans dans des contextes de réactogénicité et d'évolution favorable. 11 cas d'acouphènes, dont 10 surviennent à J1 post injection, plus ou moins associé de la réactogénicité. Les évolutions ne sont pas connues mais pour deux d'entre eux, elle est favorable en quelques jours.

Une publication récente en date du 20/05/2021 fait état d'une analyse préliminaire des atteintes auditives rapportées aux Etats-Unis après la vaccination par ARNm. Les premières données descriptives de la population sont identiques à celles décrites ci-dessus et ne sont pas inquiétantes quant au nombre de cas qui reste bien inférieur à celui observé en population générale (Formeister et al. 2021).

**Le rôle du vaccin est indéterminé dans la survenue de ces troubles auditifs et feront l'objet d'un suivi particulier lors des prochains rapports.**

##### ***4.3. Aggravation de la maladie***

Voir le récapitulatif plus haut (p11). L'analyse ne permet pas de relever de caractéristiques particulières à ces aggravations/ récidives de pathologies et le lien avec la vaccination est indéterminé, malgré l'hypothèse du déclenchement d'une réaction inflammatoire et immunitaire susceptible de déstabiliser certaines pathologies (auto-immunes notamment), que les cas analysés ne permettent pas de valider franchement. Dans la littérature, on retrouve deux articles intéressants sur le sujet : - l'un

de la société européenne des rhumatologues (EULAR) à partir d'un registre des patients avec maladie rhumatoïdale ou musculosquelettique, vaccinés contre la COVID (1519 cas fin avril 2021, dont 45% étaient traités au moment de la vaccination par Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARDs) conventionnels, 36% par des DMARDs biologiques, 31% par glucocorticoïdes systémiques, 6% par d'autres immunosuppresseurs (azathioprine; mycophenolate; cyclosporine; cyclophosphamide; tacrolimus) ; 78 % par Pfizer, 5% par Moderna) qui montre que des poussées de la pathologie ont été observées chez 5% des patients (73/1375), dont 1.2% avec une poussée sévère. Les symptômes étaient observés en moyenne à 5 jours de la vaccination, à type d'arthrite (35/1375=2.5%), arthralgie (29/1375=2.1%), réaction cutanée (11/1375=0.8%) and fatigue (11/1375=0.8%). Par ailleurs, 31% des patients du registre rapportaient des effets à la vaccination (réactogénicité principalement) (Machado et al, 2021).

- l'autre réalisé à partir de 5 gros centres de vaccination dans trois pays (Israël, Angleterre et Etats-Unis, estimation de population vaccinées dans les régions de ces centres : 6 à 7 millions de personnes). Les cas de poussées ou de nouveaux diagnostics étaient relevés dans le mois qui suivait la vaccination contre la COVID. 27 cas ont été relevés, 17 de poussée d'une maladie préexistante, 10 de nouveaux diagnostics (moyenne de survenue à 4 jours, tous de sévérité modérée, prise en charge par glucocorticoïdes pour 80%). Pour les 17 cas de poussées, seul un patient a présenté une poussée aux deux injections. Les auteurs concluent à un effet possible de la vaccination, qui reste cependant certainement rare (Watad et al, 2021). Les auteurs suggèrent l'existence d'un lien entre l'activation/la réactivation d'une pathologie auto-immune sous-jacente et les mécanismes sous-tendant l'immunogénicité des vaccins contre le SARS-CoV2 : activation des récepteurs TLR-7 et TLR-9 induisant une forte réponse immunitaire médiée par l'interféron de type 1, contre une activation préférentielle des récepteurs TLR-4 par les vaccins des générations précédentes.

**Ces évènements feront l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.**

#### **4.4. Effets graves survenus en D2 (245 cas en cumulé (485 EI); 81 cas (141 EI) sur la période du rapport)**

La proportion des cas graves déclarés reste plus importante en D2 qu'en D1 (30% vs 19%). La figure 2 représente la répartition des EI graves par SOC en fonction du numéro d'injection. Les effets graves survenus après la D2 sur la période du 15 mai au 27 mai sont à 53.6% inattendus (30/56 cas) et à 53.2% sont d'intérêt (25/47) (tableau 5 en cumulé).

Au global, le nombre de cas déclarés en D2 représente 26% des cas déclarés depuis janvier 2021. On relève que pour certains effets, cette proportion est bien plus élevée : c'est le cas notamment des embolies pulmonaires (57% des cas en D2), des pertes de connaissance /malaise (34% des cas en D2) et des infarctus du myocarde (67% des cas en D2). Un suivi spécifique de ces effets est réalisé.

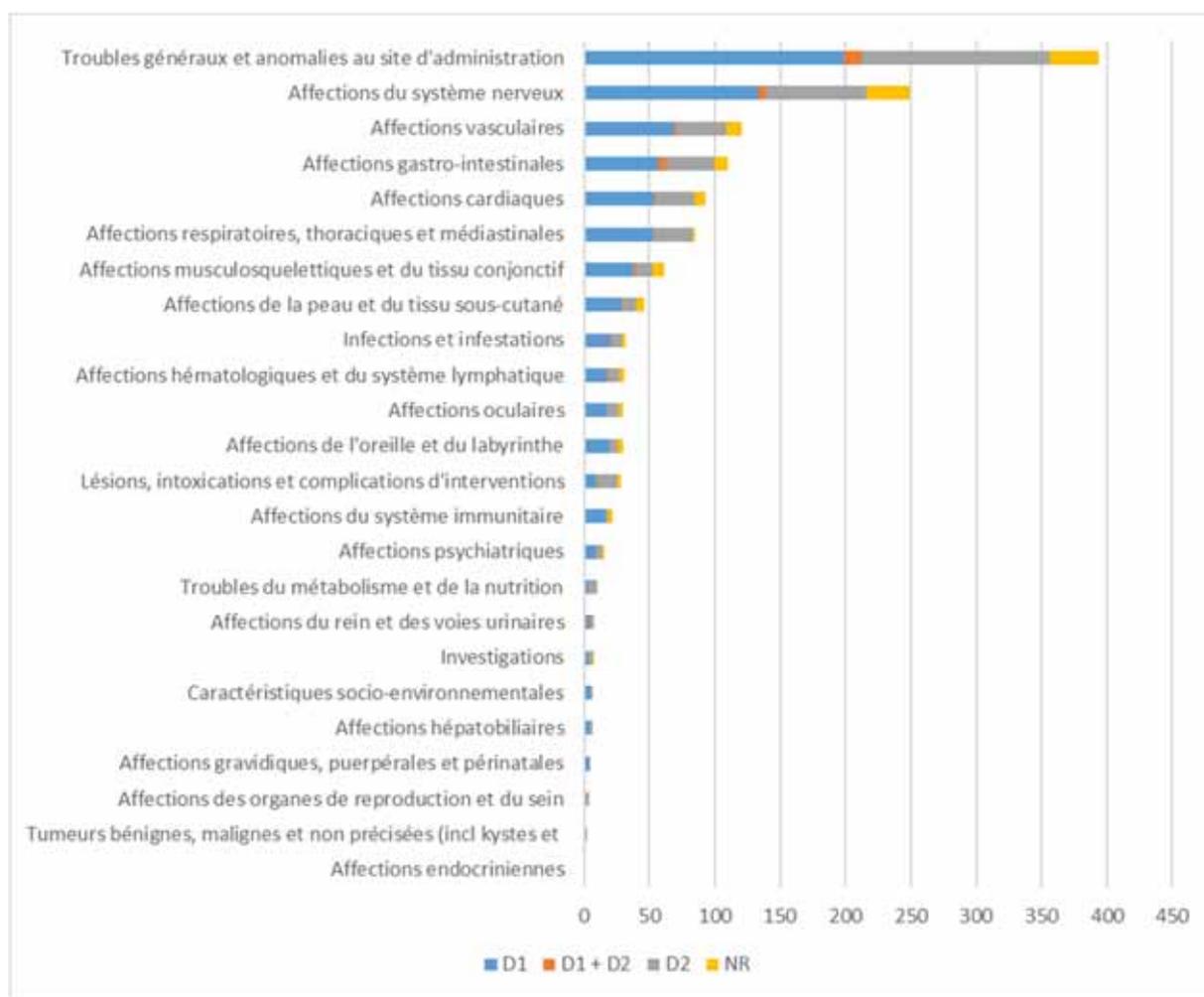


Figure 1 : Répartition des EI graves par SOC en fonction du numéro d'injection en cumulé au 27/05/2021

Tableau 5 : Répartition des EI graves par SOC en fonction du numéro d'injection en cumulé

SOC long	D1 +				Total général
	D1	D2	D2	NR	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	19	13	4	38	394
Affections du système nerveux	3	6	77	33	249
Affections vasculaires	68	2	39	12	121
Affections gastro-intestinales	57	5	38	10	110
Affections cardiaques	53	1	31	8	93
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	53		30	2	85
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	38	2	12	9	61
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	28	1	11	6	46
Infections et infestations	20	1	8	3	32
Affections hématologiques et du système lymphatique	17	1	9	4	31
Affections oculaires	17		9	4	30
Affections de l'oreille et du labyrinthe	19		6	5	30
Lésions, intoxications et complications d'interventions	9	1	15	3	28

Affections du système immunitaire	16	2	4	22
Affections psychiatriques	9	5	1	15
Troubles du métabolisme et de la nutrition	3	7		10
Affections du rein et des voies urinaires	4	1	2	7
Investigations	3	3	1	7
Caractéristiques socio-environnementales	5	1		6
Affections hépatobiliaires	4	2		6
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	4	1		5
Affections des organes de reproduction et du sein	1	3		4
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	2			2
Affections endocriniennes		1		1
	<b>76</b>	<b>45</b>	<b>14</b>	
<b>Total général</b>	<b>2</b>	<b>34</b>	<b>6</b>	<b>3</b>
				<b>1395</b>

## 5.2. Erreurs médicamenteuses

Pour la période 13, il y a deux situations d'erreur médicamenteuse, l'une d'une vaccination d'une adolescente âgée de 10 à 15 ans (sans effet), l'autre d'un patient ayant reçu une dose double (erreur de préparation) (avec effets non graves de réactogénicité).

	Nombre de cas sur la période N= 2	Dont avec EI graves associés N=1	Nombre de cas cumulés N=9	Dont avec EI graves associés N=4
Schéma d'administration inapproprié	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>5</u>	<u>2</u>
Erreur de site d'administration	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>2</u>	<u>1</u>
Erreur d'indication	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>2</u>	<u>1</u>

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

Le laboratoire a envoyé un listing des cas reçus entre le 05/05/2021 et le 18/05/2021: aucun cas grave.

## 7/Bibliographie

Quelques articles publiés en ligne en avril et mai 2021 sur les réactions retardées confirment les caractéristiques des rapports français de pharmacovigilance. Ces réactions sont décrites avec les vaccins à ARNm, survenant en général une semaine après la vaccination, le plus souvent à la première vaccination, sont à type d'éruption morbilliforme ou urticarienne, locale ou plus étendue, ne resurgissant pas systématiquement à la deuxième injection (Gronbeck et al, 2021). Elles restent par ailleurs bénignes, et disparaissent le plus souvent en quelques jours sans aucun traitement (Ramos et al, 2021). Elles n'apparaissent pas comme une contre-indication à la deuxième vaccination. Dans une série de 414 cas de réactions cutanées recueillis consécutivement avec les vaccins à ARNm (83 % avec Moderna, et 17 % avec Pfizer), les réactions retardées locales étaient les plus fréquentes avec

Moderna (66 % des cas rapportés). Les autres éruptions, plus rarement observées, étaient à type de zona, herpes, réactions chez des personnes ayant utilisés des produits de comblement notamment (1 à 2% des cas). Sur les 180 personnes qui avaient reçu les deux vaccinations (43% des cas), 38/180 (21%) reportaient une réaction seulement après la première dose, 113/180 (63%) seulement après la deuxième dose et 29/180 (16%) après chaque dose (les réactions à la D2 survenant plus rapidement qu'à la D1). Aucune des réactions rapportée (D1 ou D2) n'avait de caractère de gravité pour l'ensemble des cas de la série (McMahon et al, 2021). Le mécanisme évoqué pour ces réactions cutanées locales après histopathologie serait celui d'une hypersensibilité cutanée (avec infiltrat local de lymphocytes et d'éosinophiles) limitée, circonscrite, sans caractère de gravité et n'amenant pas à une contre-indication de la deuxième injection malgré une possible récurrence, bénigne elle aussi (Johnston et al, 2021).

## **8/ Conclusions**

Sur la période du 14/05/2021 au 27/05/2021, 827 nouveaux cas ont été déclarés (151 graves, 676 non graves), correspondant :

- pour 645 d'entre eux à des réactions de type réactogénicité, locales et systémiques, sans caractère de gravité pour la grande majorité. 275 cas sont des réactions retardées (signal confirmé). Parmi ces réactions retardées, il a été relevé quelques cas de douleur prolongée au bras vacciné amenant à une impotence fonctionnelle pouvant durer quelques semaines.
- Les cas rapportés après la D2 confirment la plus grande proportion d'effets graves survenant après la D2, avec des réactions variées, autres que de la réactogénicité. Ces cas font l'objet d'un suivi spécifique.

Cent trois cas rapportent des effets inattendus ou d'intérêt particulier, parmi lesquels :

- 29 cas de poussées hypertensives (soit un total de 113) : signal confirmé
- 7 cas d'arythmie (46 au cumulé) qui font l'objet d'un suivi spécifique
- 19 cas de zonas (66 cas au cumulé), qui font l'objet d'un suivi spécifique
- 26 cas d'accidents thromboemboliques (6 AVC, 11 embolies pulmonaires, 9 thromboses dont une veineuse cérébrale et une artérielle mésentérique; 107 au cumulé) ; pas de caractéristiques qui évoquent les problèmes de thromboses des vaccins à adénovirus. Ces événements font l'objet d'un suivi spécifique.

On relève également des cas d'aggravations/récidives de pathologies, dont l'analyse ne relève pas de spécificité particulière (notamment en ce qui concernent les pathologies inflammatoires ou auto-immunes). Ces événements feront l'objet d'un suivi spécifique.

On relève des cas de troubles auditifs (16 au total) essentiellement des acouphènes dans le jour suivant la vaccination et pour lesquels nous avons peu de bilan. Un suivi spécifique est réalisé.

Egalement, nous enregistrons 5 cas d'ictus amnésique pour lesquels un suivi spécifique est réalisé.

## **Références**

Gronbeck et al, 2021. [Attention all Anti-Vaccinators: The Cutaneous Adverse Cutaneous Events from the mRNA COVID-19 Vaccines are Not an Excuse to Avoid Them! - ScienceDirect](#)

Formeister et al. 2021. <https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/fullarticle/2780288>

Johnston et al, 201. [Delayed Localized Hypersensitivity Reactions to the Moderna COVID-19 Vaccine: A Case Series | Dermatology | JAMA Dermatology | JAMA Network](#)

Machado et al, 2021. [LB0002 COVID-19 VACCINE SAFETY IN PATIENTS WITH RHEUMATIC AND MUSCULOSKELETAL DISEASE | Annals of the Rheumatic Diseases \(bmj.com\)](#)

McMahon et al, 2021. [Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: A registry-based study of 414 cases - ScienceDirect](#)

Ramos et al, 2021. ["COVID Arm": Very delayed large injection site reactions to mRNA COVID-19 vaccines - ScienceDirect](#)

Wadat et al, 2021. [Vaccines | Free Full-Text | Immune-Mediated Disease Flares or New-Onset Disease in 27 Subjects Following mRNA/DNA SARS-CoV-2 Vaccination \(mdpi.com\)](#)

## **Annexes**

### I. ANNEXE 1. Description des cas graves

<b>Cas graves par type</b>	<b>Nombre de Cas CRPV</b>
Accident ischémique transitoire	4
Accident ischémique cérébral	31
Accident hémorragique cérébral	1
Acouphènes	6
Amaurose	1
Anémie hémolytique	1
Anosmie	1
Anurie	1
Arrêt cardiorespiratoire	2
Arthralgies	1
Arythmie	12
Asthme	1
Ataxie	1
Attaque de panique	1
Bloc de branche	1
Céphalées persistantes	1
Cholescystite	1
Chute	5
Colite ischémique	2
Crise tonico-clonique généralisée	7
Cytolyse hépatique	2
Décollement rétine	1
Déficit moteur	1
Détresse respiratoire	1
Diabète déséquilibré	2

Dorsalgie	1
Douleur neuropathique	1
Dyspnée	1
Echec de vaccination	3
Embolie pulmonaire	30
Encéphalopathie	1
Epilepsie	9
Erreur médicamenteuse	2
Eruption cutanée atypique	3
Etat confusionnel	3
Extrasystoles ventriculaires	2
Fibrillation auriculaire	15
Hématome sous dural	1
Hémopneumothorax	1
Hémorragies	9
Choc anaphylactique	8
Hypertension artérielle	39
hypoglycémie	1
Hypotension	1
Ictus amnésique	4
Infarctus du myocarde	8
Insuffisance cardiaque	1
Ischémie intestinale	3
Jéjunite	1
Kyste thyroïdien	1
Lymphadénopathie	1
Maladie de Horton	1
Malaise brutal	3
MAT	1
Myélite cervicale	1
Myocardite	4
Myosite autoimmune	1
Mort in utero	1
Mort subite/ décès inexpliqué	19
Névralgie	3
Neutropénie / agranulocytose	2
Œdèmes	3
Pancréatite	3
Paralysie faciale	18
Paresthésie	6
Péricardite	5
Perte de conscience	24
Pneumopathie	4
Polyarthrite	1
Purpura	1

Réaction anaphylactique	4
Réactogénicité	207
Impotence fonctionnelle persistante	12
Récidive de la maladie	30
Rhinite allergique	1
Sigmoïdite/ ileite	3
Syndrome inflammatoire systémique	1
Surdité	2
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	1
Syndrome de tako tsubo	1
Tendinite	1
Thrombophlébite superficielle	6
Thrombopénie	2
thrombose artérielle	1
Thrombose veineuse cérébrale	2
Thrombose veineuse profonde	19
Thrombose de l'artère mésentérique	2
Thrombose de l'artère centrale de la rétine	1
Thrombose veineuse rétinienne	4
Torsion de l'ovaire	1
Troubles visuels	1
Vertige	5
Uveite	2
Zona/ herpès	16
<b>Total général</b>	<b>664</b>

## II. ANNEXE 2. 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	

### III. ANNEXE 3. Codes concernant les effets d'intérêt particulier

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				

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
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*				10053 172	DECES dans champs évolution OU gravité
Mort subite		10042434			
COVID-19	20000237				

## IV. ANNEXE 4. 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 <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>3</sup>

- 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 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