

Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 Janssen

Focus n°2 situations spécifiques du 22/10 au 18/11/2021

CRPV de Lyon & CRPV de Grenoble

Déclarations d'intérêt

L'ANSM, après avoir vérifié que les experts nommés rapporteurs de l'enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID-19 n'avaient pas de liens à déclarer avec les laboratoires exploitant l'un des vaccins contre la COVID-19 en France et que leurs DPI étaient à jour, précise qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard de ce rapport.

FOCUS MENSUEL DES CAS D'EFFETS INDÉSIRABLES ANALYSES PAR LES CRPV

Contexte

Une enquête de pharmacovigilance a pour objectif une analyse médicale et pharmacologique des effets indésirables médicamenteux déclarés par les professionnels de santé ou les patients avec un médicament ou une classe de médicaments survenant en dehors des essais cliniques. Ces déclarations sont analysées puis enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance. Ce suivi 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, les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) de Grenoble et Lyon assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin COVID-19 Janssen.

Les résultats de leur évaluation et de leur enquête sont présentés et discutés collégalement 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.

Les rapports complets nationaux, initialement hebdomadaires ([Lien site ANSM](#)), ont progressivement évolué, compte tenu des données rassurantes accumulées au niveau Français et international. L'ANSM et le réseau des CRPV adaptent la périodicité de publication des rapports complets pour permettre un temps d'analyse plus important pour investiguer les événements et signaux potentiels déjà identifiés, ainsi que les nouvelles cibles/publics concernés par les recommandations françaises de la stratégie vaccinale contre la Covid-19.

Les rapports complets de pharmacovigilance sont désormais publiés trimestriellement. Le 5ème et dernier rapport national concernant ce vaccin portait sur la période du 27/08 au 23/09/21 ([Lien rapport PV](#)).

Ainsi, les rapports "Focus" mensuels présentent uniquement la surveillance réalisée sur des populations ou situations particulières et certaines analyses ponctuelles sur des événements indésirables spécifiques.

Le focus n°1 a porté spécifiquement sur les échecs de la vaccination jusqu'au 21/10/2021.

Ce focus n°2 concerne à nouveau les échecs de la vaccination sur la période allant jusqu'au 18/11/2021.

La méthode de travail pour ce focus est identique à celle déjà décrite dans les rapports nationaux de pharmacovigilance du vaccin Janssen ([Lien rapport](#)).

Résultats

Au 18/11/21, 1 051 953 personnes ont reçu une dose de vaccin Janssen, dont 51,5% sont des hommes.

| | Nombre d'injections du vaccin Janssen |
|---------------|---------------------------------------|
| Sexe | |
| Femme | 509 495 (48,4%) |
| Homme | 541 302 (51,5%) |
| Non renseigné | 1 156 (0,1%) |
| Âge | |
| < 50 ans | 114 215 (10,9%) |
| 50 - 64 ans | 533 326 (50,7%) |
| 65 - 74 ans | 263 207 (25,0%) |
| 75 - 84 ans | 86 366 (8,2%) |
| 85+ | 54 839 (5,2%) |

1/ Échecs vaccinaux

Nous avons considéré la définition d'un échec de vaccination selon le « Guide d'investigation des échecs vaccinaux liés à la vaccination contre la Covid-19 » version 26/05/2021 : *un échec de vaccination contre la Covid-19 est une infection symptomatique au SARSCoV-2 confirmée biologiquement par amplification moléculaire (RT-PCR ou RT-LAMP) ou par test antigénique survenant au moins 21 jours suivant l'injection de dose unique du vaccin Janssen¹.*

Sur la période du 22/10/2021 au 18/11/2021, 20 nouveaux cas d'échec de la vaccination anti-COVID-19 avec le vaccin Janssen® ont été enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance.

En cumulé, au 18/11/21, un total de 104 cas d'échec de la vaccination ont été répertoriés. Parmi ces cas, 9 ont été exclus de l'analyse : dans 5 cas, le délai entre la vaccination et le test positif était inférieur à 21 jours ; dans 2 cas, il s'agissait de COVID-19 long aggravé par la vaccination ; et dans 2 cas, la date de vaccination par le vaccin Janssen était antérieure à son autorisation de mise sur le marché en Europe (le 11/03/2021) et il n'y avait pas la notion de voyage aux Etats-Unis, où la vaccination a débuté fin février 2021.

¹ « Guide d'investigation des échecs vaccinaux liés à la vaccination contre la Covid-19, Ministère des solidarités et de la santé, version du 26/05/2021- CCS/SpF/ANSM)

Tableau 1 : Présentation synthétique de la répartition des cas d'échecs vaccinaux

| | Nombre de cas cumulés |
|--|-----------------------|
| Nombre de cas dans la BNPV | 95 |
| <i>cas déclarés par les PS</i> | 92 |
| <i>cas déclarés par les patients/usagers</i> | 3 |
| Nombre de cas non graves (n,%) | 8 (8%) |
| Répartition Patients pour les cas non graves (n, %) | |
| Masculin | 6 (75%) |
| Féminin | 2 (25%) |
| Inconnu | 0 |
| 12-15 | 0 |
| 16-18 | 0 |
| 19-24 | 1 (12,%) |
| 25-29 | 0 |
| 30-49 | 1 (12,5%) |
| 50-64 | 4 (50%) |
| 65-74 | 2 (25%) |
| 75 – 84 | 0 |
| ≥ 85 | 0 |
| Nombre de cas graves (n, %) | 87 (92%) |
| • Hospitalisation* | 62 (71%) |
| • Mise en jeu du pronostic vital* | 21 (24%) |
| • Invalidité ou incapacité* | 1 (1%) |
| • Décès* | 14 (16%) |
| • Médicalement significatif* | 2 (2%) |
| Répartition Patients pour les cas graves (n, %) | |
| Masculin | 55 (63%) |
| Féminin | 32 (37%) |
| Inconnu | 0 |
| 12-15 | 0 |
| 16-18 | 0 |
| 19-24 | 0 |
| 25-29 | 0 |
| 30-49 | 5 (6%) |
| 50-64 | 35 (40%) |
| 65-74 | 24 (28%) |
| 75 – 84 | 18 (21%) |
| ≥ 85 | 5 (6%) |

* certains cas graves possèdent plusieurs critères de gravité

Discussion :

Au total, 95 cas ont été analysés, dont 87 graves (92%) et 8 non graves (8%). Cette surreprésentation des cas graves est à mettre en regard du message du DGS-urgent du 3/08/21 qui rappelait aux professionnels de santé l'importance de déclarer aux CRPV les cas graves d'échec de la vaccination anti-COVID-19.

L'âge médian des patients était de 65 ans (min 23 ; max 90 ; IQ 58-74). Le sex ratio F/H est de 0,6 (34 femmes et 61 hommes). Le taux de notification des échecs de vaccination est 9,1/100 000 doses administrées, celui des échecs graves est 8,3/100 000 doses administrées (données de vaccination au 28/10/21).

Le délai médian entre la vaccination par Janssen® et l'échec vaccinal était 61 jours (min 21 ; max 187 ; IQ 39-85), le délai moyen 66 ± 34 jours. Dans 12 cas, ce délai n'a pas pu être calculé précisément mais les informations disponibles permettent d'établir qu'il était supérieur à 21 jours.

Pour rappel, dans son avis du 23 août 2021, la HAS recommande qu'une deuxième dose avec un vaccin à ARNm soit proposée aux personnes primovaccinées avec le vaccin Covid-19 Janssen à partir de 4 semaines après la première injection. Aucun cas rapporté n'est survenu après cette 2^{de} dose de vaccin ARNm.

Lorsque le variant était connu (n=38), il s'agissait du delta dans 37 cas et du alfa dans 1 cas.

Parmi les 87 cas graves, seuls 7 patients étaient immunodéprimés, et 16 ne présentaient aucun facteur de risque de forme grave de COVID-19.

Conclusion :

L'efficacité de la dose unique du vaccin Janssen a été évaluée à 66,9% sur les formes modérées à graves de COVID-19, 2 semaines après une dose unique de vaccin, dans l'essai clinique de phase 3 ENSEMBLE². Le Centers for Diseases Control (CDC) américain a publié des données intermédiaires d'effectivité en vie réelle sur les 3 vaccins disponibles aux Etats-Unis (Comirnaty, Spikevax et vaccin Janssen) sur la période de juin à août 2021, au cours de laquelle le variant Delta est devenu majoritaire³. D'après ces données intermédiaires, l'effectivité du vaccin Janssen sur les hospitalisations pour COVID-19 était de 60% (IC95% 31-77), et celle sur les passages aux urgences pour COVID-19 de 65% (IC95% 56-72). Il n'y avait pas d'information sur la prise en charge en réanimation/soins intensifs. Une autre étude américaine s'est intéressée à l'effectivité des 3 vaccins, mais sur la période de janvier à juin 2021⁴. Elle retrouvait des données similaires à celles des essais cliniques (effectivité à 68% (IC95% 50-79) sur l'hospitalisation pour COVID-19 et 73% (IC95% 59-82) pour le passage aux urgences). On peut suspecter l'impact du variant Delta sur la baisse d'effectivité du vaccin Janssen. Il en est de même dans une 3^{ème} étude américaine qui couvrait la période du 27/02 au 22/07/2021, correspondant à la

² Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. N Engl J Med 2021; 384:2187-2201

³ <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7037e2.htm>

⁴ [Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings \(grenet.fr\)](https://www.grenet.fr)

diffusion des variants Alpha majoritairement puis Delta à partir du mois de juin, dans 5 états des USA⁵. L'effectivité du vaccin contre les infections à COVID-19 confirmées par test PCR (quel que soit le critère de gravité) à partir de 15 jours après la vaccination a été estimée à 74,2% (IC95% 64,9-81,6). Cette étude suggère également une baisse d'effectivité avec l'arrivée du variant Delta à partir du mois de juin 2021. Les données françaises d'effectivité du vaccin Janssen ne sont pas disponibles.

Le 22/10/2021, le CDC s'est prononcé sur les modalités d'une 2^{ème} dose pour les personnes ayant été vaccinées par le vaccin Janssen⁶ : une dose de rappel est recommandée pour les personnes âgées de 18 ans et plus, au minimum deux mois après la dose de vaccin Janssen. Le patient choisit la spécialité de vaccin qu'il souhaite pour sa dose de rappel⁷.

En France, la HAS, le conseil d'orientation de la stratégie vaccinale et la DGS se sont positionnés sur la nécessité d'une 2^{ème} dose de vaccin à ARNm dans un délai de 4 semaines après la 1^{ère} injection par Janssen, pour tous les patients. L'essai clinique multicentrique SWITCH est en cours, pour comparer les taux d'anticorps anti-Sars-Cov-2 après injection d'une dose de rappel (par le même vaccin ou un vaccin à ARNm), chez les soignants, suite à une 1^{ère} dose de vaccin Janssen⁸. Les données sont attendues pour fin 2022.

Les données américaines montrent une baisse d'effectivité du vaccin Janssen en vie réelle, vraisemblablement liée au variant Delta, ce qui conforte le signal français d'échec de vaccination avec ce vaccin Janssen, évoqué dans le [rapport n°4](#). Les données françaises ne sont toujours pas disponibles sur ce sujet.

⁵ Corchado-Garcia J, Zemmour D, Hughes T, Bandi H, Cristea-Platon T, Lenehan P, et al. Analysis of the Effectiveness of the Ad26.COV2.S Adenoviral Vector Vaccine for Preventing COVID-19. JAMA Netw Open. 2 nov 2021;4(11):e2132540.

⁶ Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Booster Shot | CDC

⁷ CDC Expands Eligibility for COVID-19 Booster Shots | CDC Online Newsroom | CDC

⁸ Frontiers | Heterologous Ad26.COV2.S Prime and mRNA-Based Boost COVID-19 Vaccination Regimens: The SWITCH Trial Protocol | Immunology (frontiersin.org)