

# Enquête de pharmacovigilance des vaccins COVID-19 / Schémas hétérologues

Focus n°2 :

CRPV d'Amiens - CRPV de Rouen



Centre régional de  
pharmacovigilance  
Amiens  
Hauts-de-France



CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE  
ET D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT  
DE ROUEN



## **Déclarations d'intérêts**

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

## Table des matières

I. Contexte.....	4
II. Méthodologie.....	4
III. Résultats.....	5
III.1 Données générales sur les cas issus de la BNPV.....	5
III.1.1 Nombre d'injections réalisées selon un schéma hétérologue depuis le début de la campagne vaccinale (Source VACSI).....	5
III.2 Nombre de cas notifiés.....	5
III.3 Type d'effets indésirables notifiés.....	9
III.4 Analyses et expertises.....	9
III.4.1 Cas de décès.....	9
III.4.2 Cas d'échecs vaccinaux.....	10
III.4.3 Analyse des cas d'intérêt et nouveaux signaux.....	12
III.4.4 « Impact du changement de spécialité ».....	13
IV. Conclusion.....	14
V. Annexe.....	15

## Liste des abréviations

C : Comirnaty

J : Janssen

S : Spikevax

V : VaxZevria

## I. 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) d'Amiens et de Rouen assurent le suivi et la synthèse des effets indésirables rapportés dans le cadre de schémas hétérologues avec les vaccins anti-COVID.

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.

L'ANSM et le réseau des CRPV adaptent la périodicité de publication des rapports complets pour permettre un temps d'analyse des événements et signaux potentiels identifiés.

Cette analyse fait l'objet de « Focus » mensuels de pharmacovigilance.

Ce focus concerne :

- Les cas de décès
- Les échecs vaccinaux
- Les cas d'intérêts
- Les changements de plateforme vaccinale

## II. Méthodologie

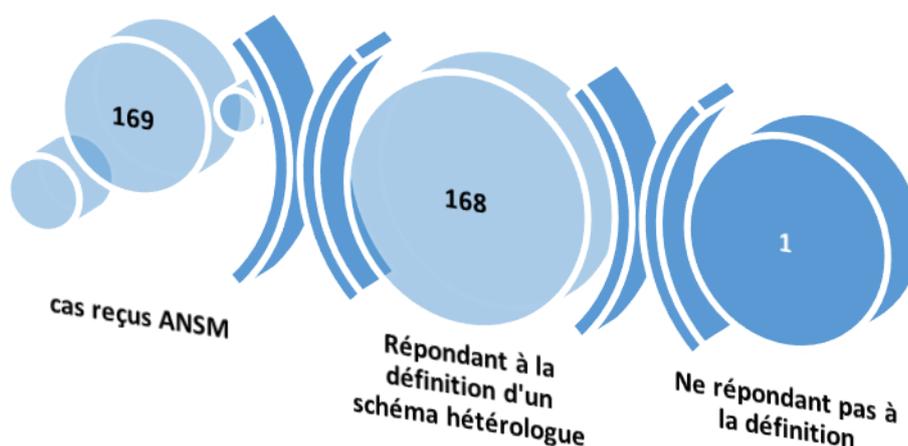
Afin de faciliter le recensement des cas d'Effets indésirables (EI) avec un schéma hétérologue, une requête spécifique quotidienne de la Base nationale de Pharmacovigilance (BNPV) est mise en place par l'ANSM et envoyée aux CRPV rapporteurs de l'enquête (Rouen et Amiens).

Cette dernière s'appuiera sur les règles en vigueur de codage des cas de la BNPV. Pour les extractions quotidiennes envoyées aux autres CRPV rapporteurs, les cas d'EI avec schéma hétérologue seront déduits de ces extractions. Si en revanche, des cas d'EI avec schémas hétérologues sont détectés par les CRPV rapporteurs des suivis de pharmacovigilance de chacune des spécialités vaccinales, ils devront les transmettre aux CRPV rapporteurs de l'enquête schémas hétérologues qui pourront eux-mêmes les solliciter pour toute expertise sur les cas concernant le suivi de leur vaccin respectif.

Un schéma hétérologue est défini comme étant un schéma vaccinal avec au moins 2 vaccins différents d'une même plateforme vaccinale ou d'une plateforme vaccinale différente.

### III. Résultats

Pour ce second focus, 169 cas ont été reçus de l'ANSM, 168 répondent à la définition d'un schéma hétérologue avec un effet indésirable (**Figure 1**), soit sur l'ensemble du suivi 461 cas dont 435 correspondent à un schéma hétérologue avec effet indésirable.



**Figure 1** : Flow chart des cas retenus pour l'analyse

#### III.1 Données générales sur les cas issus de la BNPV

Ce 2<sup>nd</sup> Focus comprend l'analyse des données de pharmacovigilance pour la période allant du 19/11/2021 au 23/12/2021.

III.1.1 Nombre d'injections réalisées selon un schéma hétérologue depuis le début de la campagne vaccinale (Source VACSI).

Chiffres non communiqués.

#### III.2 Nombre de cas notifiés

Ce 2<sup>nd</sup> rapport réalisé dans le cadre du suivi de pharmacovigilance renforcé des schémas hétérologues concerne l'ensemble des cas d'effets/événements indésirables (EI) potentiels déclarés au Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance depuis le 19/11/2021 au 23/12/2021.

### III.2.1 Caractéristiques générales des cas

A la date du 23/12/2021 et depuis le début de la campagne vaccinale, 435 cas d'effets/événements indésirables (179 graves) potentiellement liés à un schéma hétérologue et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 813 effets/événements (299 graves). Il s'agit de 294 femmes et 141 hommes, âgés en moyenne de 53,25 ± 16,71 ans (médiane 53 ans et extrêmes [18-88 ans] (non renseigné dans 5 cas). **Le tableau 1** reprend les caractéristiques générales des cas.

Sur la période couverte par le rapport n°2 : 168 cas d'effets/événements indésirables (72 graves) potentiellement liés à un schéma hétérologue et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 294 effets/événements (114 graves). Il s'agit de 112 femmes et 56 hommes, âgés en moyenne de 57,24 ± 15,64 ans (médiane 59 ans et extrêmes [18-88 ans] (non renseigné dans 2 cas).

Parmi ces 72 cas graves, on retrouve 3 décès (total 8), 5 mises en jeu du pronostic vital (total 15), 24 hospitalisations (total 58), 1 incapacité (total 3) et 39 cas médicalement significatifs (total 95).

**Tableau 1** : Caractéristiques générales des cas

	Nombre de cas cumulés		Nombre de cas Période*	
N=Nombre de cas enregistrés dans la BNPV	N= 435	%	N= 168	%
Cas déclarés par les professionnels de santé	295	67,82%	118	70,24%
Cas déclarés par les patients/usagers	140	32,18%	50	29,76%
<i>Cas confirmés médicalement</i>	<b>309</b>	<b>71,03%</b>	<b>122</b>	<b>72,62%</b>
Cas non graves	256	58,85%	96	57,14%
<b>Sexe n (%)</b>				
Masculin	70	27,34%	21	21,88%
Féminin	186	72,66%	75	78,13%
Inconnu				
<b>Tranches d'âge, n (%)</b>				
<16 ans				
16-18 ans	1	0,39%	1	1,04%
19-24 ans	18	7,03%	4	4,17%
25-29 ans	12	4,69%	2	2,08%
30-49 ans	88	34,38%	27	28,13%
50-64 ans	80	31,25%	34	35,42%
65-74 ans	35	13,67%	21	21,88%
75-84 ans	13	5,08%	4	4,17%
85 ans et +	7	2,73%	2	2,08%
NR	2	0,78%	1	1,04%
<b>cas graves, n</b>	<b>179</b>	<b>41,15%</b>	<b>72</b>	<b>42,86%</b>
<b>Critère de gravité</b>				
Décès	8	1,84%	3	1,79%

Mise en jeu du pronostic vital	15	3,45%	5	2,98%
Hospitalisation	58	13,56%	24	14,29%
Invalidité ou incapacité	3	0,92%	1	1,19%
Médicalement significatif	95	21,84%	39	23,21%
<b>Sexe n (%)</b>				
Masculin	71	39,66%	35	48,61%
Féminin	108	60,34%	37	51,39%
<b>NR</b>				
<b>Tranches d'âge, n (%)</b>				
<b>&lt;16 ans</b>				
16-18 ans	1	0,56%		
19-24 ans	6	3,35%	1	1,39%
25-29 ans	6	3,35%	3	4,17%
30-49 ans	42	23,46%	9	12,50%
50-64 ans	54	30,17%	22	30,56%
65-74 ans	43	24,02%	24	33,33%
75-84 ans	17	9,50%	9	12,50%
85 ans et +	7	3,91%	3	4,17%
<b>NR</b>	<b>3</b>	<b>1,68%</b>	<b>1</b>	<b>1,39%</b>

\*19/11/2021 au 23/12/2021

Sur les 435 cas rapportés, 179 (41%) correspondaient à des cas graves et 256 (59%) à des cas non graves au regard des définitions réglementaires internationales de pharmacovigilance.

### III.2.2 Schémas hétérologues impliqués

A ce stade, on retrouve toujours essentiellement les schémas hétérologues « VaxZevria/Comirnaty » et « VaxZevria/Spikevax » (51%), proportion que l'on retrouve chez les moins de 55 ans (72%) qui rend compte de l'évolution de la politique vaccinale avec une majorité de cas non graves (67%). Pour le moment, les schémas trois doses restent toujours minoritaires (39% des cas rapportés) (**tableau 2**).

Tableau 2 : Schémas impliqués

		TOTAL PERIODE				TOTAL SUIVI						
Cas par plateforme T	Cas par plateforme G	Schémas	Nbre de cas	Nbre de cas graves	% 2 ou 3 doses	G % 2 ou 3 doses	Nbre de cas	Nbre de cas graves	% 2 ou 3 doses	G % 2 ou 3 doses	% total SH	% total SH G
Mixte	2	VaxZevria COMINARTY	31	9	47,69%	40,91%	162	58	53,82%	51,79%	37,24%	32,40%
	5											
	7	VaxZevria SPIKEVAX	7	3	10,77%	13,64%	60	24	19,93%	21,43%	13,79%	13,41%

			COMINARTY VAXZEVRIA	0	0	0,00%	0,00%	1	1	0,33%	0,89%	0,23%	0,56%
			SPIKEVAX VaxZevria	0	0	0,00%	0,00%	2	1	0,66%	0,89%	0,46%	0,56%
			JANSSEN COMINARTY	9	3	13,85%	13,64%	14	5	4,65%	4,46%	3,22%	2,79%
			COMIRNATY JANSSEN	1	1	1,54%	4,55%	1	1	0,33%	0,89%	0,23%	0,56%
			JANSSEN SPIKEVAX	4	1	6,15%	4,55%	17	7	5,65%	6,25%	3,91%	3,91%
Inconnu	1	1	X COMINARTY	2		3,08%	0,00%	6		1,99%	0,00%	1,38%	0,00%
			VAXZEVRIA X	1		1,54%	0,00%	1		0,33%	0,00%	0,23%	0,00%
			X SPIKEVAX	2		3,08%	0,00%	4		1,33%	0,00%	0,92%	0,00%
ARNm	3	1	COMINARTY SPIKEVAX	4	2	6,15%	9,09%	16	6	5,32%	5,36%	3,68%	3,35%
	2	4	SPIKEVAX COMINARTY	4	3	6,15%	13,64%	16	8	5,32%	7,14%	3,68%	4,47%
Adenovirus	1	1	VaxZevria JANSSEN	0	0	0,00%	0,00%	1	1	0,33%	0,89%	0,23%	0,56%
<b>SOUS TOTAL</b>				<b>65</b>	<b>22</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>	<b>301</b>	<b>112</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>	<b>69,20%</b>	<b>62,57%</b>
												0,00%	0,00%
Mixte	5	2	VaxZevria VaxZevria SPIKEVAX	8	4	7,77%	8,00%	10	6	7,46%	8,96%	2,30%	3,35%
	0	8	VaxZevria VaxZevria COMINARTY	25	16	24,27%	32,00%	26	17	19,40%	25,37%	5,98%	9,50%
			VaxZevria SPIKEVAX COMINARTY	3	1	2,91%	2,00%	3	1	2,24%	1,49%	0,69%	0,56%
			VAXZEVRIA X SPIKEVAX	1		0,97%	0,00%	1		0,75%	0,00%	0,23%	0,00%
			VaxZevria X COMIRNATY	1		0,97%	0,00%	1		0,75%	0,00%	0,23%	0,00%
			COVID JANSSEN COMIRNATY	1	1	0,97%	2,00%	1	1	0,75%	1,49%	0,23%	0,56%
			VAXZEVRIA COVID COMIRNATY	1	1	0,97%	2,00%	1	1	0,75%	1,49%	0,23%	0,56%
			VaxZevria VaxZevria COMINARTY GRIPPE	2	1	1,94%	2,00%	2	1	1,49%	1,49%	0,46%	0,56%
			COVID VaxZevria COMIRNATY	1		0,97%	0,00%	1		0,75%	0,00%	0,23%	0,00%
			VaxZevria COMINARTY COMINARTY	3	1	2,91%	2,00%	4	1	2,99%	1,49%	0,92%	0,56%
Inconnu	8	3	XX COMINARTY	2	1	1,94%	2,00%	3	1	2,24%	1,49%	0,69%	0,56%
			X SPIKEVAX COMIRNATY	1		0,97%	0,00%	1		0,75%	0,00%	0,23%	0,00%
			X COMIRNATY SPIKEVAX	2	2	1,94%	4,00%	2	2	1,49%	2,99%	0,46%	1,12%
			X X SPIKEVAX	1		0,97%	0,00%	2		1,49%	0,00%	0,46%	0,00%
ARNm	7	3	COMINARTY COMINARTY SPIKEVAX	21	10	20,39%	20,00%	39	20	29,10%	29,85%	8,97%	11,17%
	6	6	SPIKEVAX SPIKEVAX COMINARTY	28	11	27,18%	22,00%	34	15	25,37%	22,39%	7,82%	8,38%
			COVID SPIKEVAX COMIRNATY	1	1	0,97%	2,00%	1	1	0,75%	1,49%	0,23%	0,56%

		COMINARTY SPIKEVAX SPIKEVAX	1		0,97%	0,00%	2		1,49%	0,00%	0,46 %	0,00%
<b>SOUS TOTAL</b>			<b>103</b>	<b>50</b>	<b>100,00 %</b>	<b>100,00%</b>	<b>134</b>	<b>67</b>	<b>100,00 %</b>	<b>100,00%</b>	<b>30,80 %</b>	<b>37,43 %</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>			<b>168</b>	<b>72</b>			<b>435</b>	<b>179</b>			<b>100,0 0%</b>	<b>100,00 %</b>

NR : non renseigné ; X vaccin inconnu ; G : grave ; NG : non grave

### III.3 Type d'effets indésirables notifiés

Parmi les 294 effets/événements indésirables, 171 correspondent à un schéma vaccinal Adénovirus-ARNm, 97 à un schéma vaccinal ARNm-ARNm et 26 où le type de schéma vaccinal n'a pu être précisé exactement. Parmi ces effets, 114 ont été jugés graves par les notificateurs (**Tableau 3 et Annexe**).

**Tableau 3** : Détail des effets/événements indésirables (EI) rapportés dans les cas graves en France sur la période, par PT par type de schéma (seuls les cas avec 3 cas graves sont présentés).

Effets indésirables PT	Adéno- ARNm (N=71)	ARNm- ARNm (N=40)	NR (N=3)	Total (N=114)				
Accident ischémique cérébral	2	2,82	1	2,50	3	2,63		
Acouphène	2	2,82	1	2,50	1	33,33	4	3,51
Affection aggravée	5	7,04					5	4,39
Céphalée	3	4,23	2	5,00			5	4,39
Échec de la vaccination	2	2,82	1	2,50			3	2,63
Embolie pulmonaire	2	2,82	3	7,50	1	33,33	6	5,26
Hypertension	3	4,23					3	2,63
Thrombose veineuse profonde	1	1,41	2	5,00			3	2,63

NR : non renseigné

**Au total, ces effets/événements indésirables ne présentent pas de caractéristique clinique particulière au regard des cas issus des différents suivis vaccinaux. A ce jour, il n'y a pas de signal de sécurité spécifique identifié concernant ces schémas hétérologues.**

### III.4 Analyses et expertises

#### III.4.1 Cas de décès

Sur la période, on retrouve 3 cas de décès impliquant des schémas hétérologues (**Tableau 4**), pour 1 cas JC, 1 cas SSC, et 1 cas VVC. Ces décès concernent 2 femmes et 1 homme d'âge médian de 71 ans [44-85 ans], avec des antécédents cardiovasculaires précisés dans les 3 cas ; pas d'autopsie réalisée. Le délai médian post dernière dose vaccinale est de 2 jours [2-3 jours]. Il s'agit de morts inexpliquées pour 2 cas, et pour le 3<sup>ème</sup>, d'une septicémie sur occlusion intestinale avec arrêt cardiaque chez une personne obèse traitée par neuroleptiques au long cours,

traitement majoré il y a 3 mois (pas de traitement laxatif, pas de recherche Covid-19 mentionnés dans le résumé).

**Tableau 4** : cas de décès sur la période

Sex	âge	ATCD	Délai post-D2	LLT	Schéma	EI post D1	EI post D2	EI post D3
F	30-49 ans	Retard mental Mutation génétique Obésité Pneumopathie	J2	Occlusion intestinale Septicémie Arrêt cardiaque	S S C	0	0	DECES
F	85 ans et +	Maladie de Parkinson Accident cérébrovasculaire SAI Valvulopathies Asthme Embolie pulmonaire Dépendance à l'oxygénothérapie Angiocholite SAI Drainage biliaire	J2	Mort subite	V V C	0	0	DECES
M	65-74 ans	HTA, prédiabétique ; dilatation aorte ascendante; adénome prostatique	J3	Mort subite	J C	0	DECES	

C : Comirnaty, J : Janssen, S : Spikevax, V : VaxZevria

**Au total, ces 3 décès ne présentent pas de caractéristique particulière au regard des cas issus des différents suivis vaccinaux. Il n'y a pas de signal de sécurité spécifique aux schémas hétérologues concernant la mortalité post-vaccinale soulevé par la notification spontanée à ce jour.**

### III.4.2 Cas d'échecs vaccinaux

La définition des échecs vaccinaux est en cours de révision afin de prendre en compte les doses de rappel (DR). Un support de présentation est attendu pour résumer les différentes situations.

En attente de cette nouvelle définition, nous avons considéré la définition d'un échec selon le « Guide d'investigation des échecs vaccinaux liés à la vaccination contre la Covid-19 » version 26/05/2021<sup>1</sup>, soit une infection symptomatique au SARS-CoV-2 confirmée biologiquement par amplification moléculaire (RT-PCR ou RT-LAMP) ou par test antigénique survenant au moins :

- « - 14 jours suivant l'injection de la deuxième dose des vaccins ARNm Moderna ou Comirnaty (ou après une dose pour les personnes immunocompétentes ayant reçu une seule dose vaccinale en raison d'un antécédent d'infection au SARS-Cov-2, symptomatique ou non, prouvée biologiquement) ou
- 21 jours suivant l'injection de la deuxième dose du vaccin Vaxzevria (AstraZeneca) (ou après une dose pour les personnes immunocompétentes ayant reçu une seule dose vaccinale en raison d'un

<sup>1</sup> « 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)

antécédent d'infection au SARS-Cov-2 symptomatique ou non, prouvée biologiquement) ou de la dose unique du vaccin de Janssen.

- Dans le cas d'un schéma hétérologue : 14 jours suivant l'injection de la dose de rappel\* effectuée avec un vaccin ARNm (Moderna ou Comirnaty) chez un patient ayant bénéficié d'une première dose vaccinale par Vaxzevria. »

\*D2

Sur le suivi, il y a 12 cas d'échec de vaccination dont 3 cas graves correspondant à des hospitalisations. On retrouve un variant delta dans les 12 cas renseignés.

Il s'agit de 3 hommes, d'âge médian 72 ans [69-75 ans]. Les schémas hétérologues, avec deux administrations initiales et un rappel, sont VVC (1cas), VVS (1 cas), et CCS (1 cas). Le délai médian par rapport à la dernière injection est de 116 jours [24-133 jours] ; au vu des antécédents, deux de ces patients auraient sans doute nécessité 3 primo-administrations.

Au moment de la notification, aucun patient n'était rétabli.

**Tableau 5 : détail des échecs vaccinaux graves sur la période.**

Sex	classes d'âge	Facteurs de risque	Evolution	schéma	Délai survenue dernière dose	intervalle deux premières doses	intervalle entre d2 et R1
M	65-74 ans	Leucémie, Fibrillation auriculaire, HTA, Ex-fumeur, Dyslipidémie TVP, obésité	Non rétabli	V V S	116	63	34
M	75-84 ans	HTA, Diabète, Cancer de la prostate	Non rétabli	C C S	24	21	206
M	65-74 ans	Aucun rapporté	Non rétabli	V V C	133	NR	NR

NR : non renseigné

Les 9 autres cas, non graves, concernent des patients de moins de 44 ans vaccinés avec des schémas mixtes deux doses (VC, VS).

**Au total, les cas d'échec de vaccination notifiés sur cette période sont majoritairement non graves, concernent essentiellement des primo-vaccinés VaxZevria, jeunes, avec peu de facteurs de risque mentionnés et pas de mésusage majeur qui aurait permis d'anticiper ces échecs : intervalle médian entre deux doses cohérent avec les recommandations concernant VaxZevria et délais relativement courts, tous inférieurs à 6 mois, post-D2. Tous les cas graves concernent des patients de plus de 68 ans avec pour 2 d'entre eux un terrain carcinologique.**

### III.4.3 Analyse des cas d'intérêt et nouveaux signaux

**Tableau 6 : cas d'intérêt sur la période**

	Nombre d'effets cumulés graves au 23/12/2021	ARNm-ARNm	Adéno-ARNm (mixte)	Adéno-Adéno	NR
AVC ischémique	8	3	2		
Thrombocytopénie immune	2		1		
Fibrillation ventriculaire	1				
Infarctus du myocarde/SCA	7		1		
Embolie pulmonaire (EP)	9	3	2		1
Thromboses veineuses cérébrales	2				
Thromboses veineuses profondes sans EP	4		1		
Myocardite et myopéricardite	2		1		
Polyradiculonévrite/Syndrome de Guillain-Barré/Parsonage-Turner	5		1		
Réaction anaphylactique de grade II	1				
Myélite	1				
<b>Total</b>	<b>48/289*</b>	<b>6</b>	<b>10</b>		<b>1</b>

NR : non renseigné ; \* hors décès

Il y a un nouveau cas de myocardite survenu sur la période à J1 post-R1 Comirnaty chez un soixantenaire (D1+ D2 VaxZevria). On note également 2 cas de péricardite chez un vingtenaire et un cinquantenaire survenus au décours de la dernière administration selon les schémas respectifs, VCC (J1 du R1) et CS (J60 de D2).

Un cas de thrombose splanchnique avec ischémie mésentérique est rapporté chez un soixantenaire sans antécédent spécifié, à J1 post-R1 Comirnaty après deux doses de VaxZevria, la D2, 6 mois auparavant (antiPF4 en attente).

Un cas d'affection du motoneurone chez un soixantenaire débutant à J19 post-D1 Spikevax avec aggravation progressive sur 6 mois après les injections suivantes (D2 Spikevax et R1 Comirnaty) ; le délai de survenue est jugé un peu court par l'expert neurologue pour une maladie dégénérative.

On note 6 cas de troubles menstruels survenus après Comirnaty (schémas : 3 VC, 2 SC et 1 JC) chez des femmes de médiane d'âge 45 ans [25-58 ans].

**Au total, les cas relevés sur cette période ne présentent pas de caractéristique particulière au regard des cas issus des différents suivis vaccinaux et qui font toujours l'objet d'une surveillance.**

**Il n'y a pas de signal de sécurité spécifique aux schémas hétérologues soulevé par la notification spontanée à ce jour.**

### III.4.4 « Impact du changement de spécialité »

Trente-cinq patients ont présenté des effets indésirables après plusieurs doses (21% des cas notifiés) dont 17 graves (24% des cas graves notifiés). Dans 24 cas (68,5%), il s'agit de réactions similaires (10 graves) malgré un changement de plateforme dans 15 cas (7 graves) (**Tableau7**).

Parmi les cas graves de la période, on note la récurrence d'une endométriose, d'une phlébite, d'une dyspnée après chaque nouvelle injection, d'un PTI, d'une céphalée, d'un acouphène et 2 cas de réactogénicité (dont un avec tachycardie sinusale). Egalement un cas de tachycardie ventriculaire chez une septuagénaire aux antécédents d'ACFA paroxystique anti-coagulée, survenue dans les suites des 2 premières doses, ayant nécessité la pose d'un défibrillateur implantable avec récurrence de salves de tachycardie en post-R1 motivant une nouvelle programmation du pacemaker et l'introduction de CORDARONE.

Sept de ces récurrences graves sont survenues au décours d'un changement de plateforme, dont 1 cas motivé par l'effet indésirable antérieur chez un sexagénaire (PTI post-D1 Vaxzevria et récidivant à J4 post-Comirnaty).

Il y a un cas de Parsonage Turner survenu 4 semaines après D1 VaxZevria qui s'est aggravé de manière modérée dans les jours suivant une D2 Comirnaty alors que la personne était sous corticoïdes.

**Tableau 7 : Cas d'effets indésirables\* suite à un changement de spécialité sur la période**

	T	T graves	Adénovirus	Graves	ARNm	Graves	MIXTE	Graves
<b>POST D2</b>								
SIMILAIRE	14	7			4	2	10	5
DIFFERENT	3	1					3	1
PERSISTANT	3	3			2	2	1	1
<b>POST D3</b>								
SIMILAIRE								
DIFFERENT								
PERSISTANT								
<b>POST R1</b>								
SIMILAIRE	10	3			5	1	5	2
DIFFERENT	3	1			2	1	1	
PERSISTANT	2	2			2	2		
<b>TOTAL période</b>	<b>35</b>	<b>17</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>15</b>	<b>8</b>	<b>20</b>	<b>9</b>
<b>TOTAL SUIVI</b>	<b>94</b>	<b>37</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>25</b>	<b>13</b>	<b>69</b>	<b>24</b>

\*Hors décès et échecs

**Au total, parmi les 168 patients de la période, 35 ont présenté des effets indésirables au décours de plusieurs injections. Dans 68,5% on note une récurrence de l'effet qui pour la moitié correspond à une réaction de réactogénicité.**

**Il n'y a pas de signal de sécurité spécifique aux schémas hétérologues soulevé par la notification spontanée à ce jour, ni de recommandations nouvelles à préconiser par rapport à l'existant quant au switch entre plateforme en cas d'antécédent d'effet/événement indésirable.**

## IV. Conclusion

**Il n'y a pas, à ce stade, de signal de sécurité spécifique aux schémas hétérologues soulevé par la notification spontanée.**

## V. Annexe

**Tableau :** Détail des effets/événements indésirables (EI) rapportés dans les cas graves en France sur la période par SOC et HLGT par type de schéma (seuls les cas avec 3 cas graves sont présentés).

Effets indésirables par SOC/ HLGT	Adéno-ARNm (N=71)		ARNm-ARNm (N=40)		NR (N=3)		Total (N=114)	
<b>Affections cardiaques</b>	<b>6</b>	<b>8,45</b>	<b>4</b>	<b>10,00</b>			<b>10</b>	<b>8,77</b>
Troubles artériels coronaires	1	1,41	1	2,50			2	1,75
Troubles du myocarde	1	1,41					1	0,88
Troubles du rythme cardiaque	3	4,23	2	5,00			5	4,39
Troubles péricardiques	1	1,41	1	2,50			2	1,75
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	<b>4</b>	<b>5,63</b>	<b>1</b>	<b>2,50</b>			<b>5</b>	<b>4,39</b>
Affections dermiques et épidermiques	1	1,41	1	2,50			2	1,75
Angioedèmes et urticaires	1	1,41					1	0,88
Anomalies vasculaires de la peau	1	1,41					1	0,88
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané NCA	1	1,41					1	0,88
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	<b>3</b>	<b>4,23</b>	<b>1</b>	<b>2,50</b>	<b>1</b>	<b>33,33</b>	<b>5</b>	<b>4,39</b>
Troubles de l'oreille interne et du nerf auditif (VIIIème)	3	4,23	1	2,50	1	33,33	5	4,39
<b>Affections du système nerveux</b>	<b>14</b>	<b>19,72</b>	<b>13</b>	<b>32,50</b>	<b>1</b>	<b>33,33</b>	<b>28</b>	<b>24,56</b>
Céphalées	3	4,23	2	5,00			5	4,39
Crises épileptiques (incl sous-type)			1	2,50			1	0,88
Déficiences mentales	1	1,41	1	2,50			2	1,75
Neuropathies périphériques	1	1,41					1	0,88
Troubles des mouvements (incl parkinsonisme)	1	1,41	1	2,50			2	1,75
Troubles des nerfs crâniens (excl tumeurs)	1	1,41	1	2,50			2	1,75
Troubles neurologiques NCA	4	5,63	3	7,50			7	6,14
Troubles neuromusculaires			1	2,50			1	0,88
Troubles vasculaires du système nerveux central	3	4,23	3	7,50	1	33,33	7	6,14
<b>Affections gastro-intestinales</b>	<b>3</b>	<b>4,23</b>	<b>2</b>	<b>5,00</b>			<b>5</b>	<b>4,39</b>
Affections du pancréas exocrine			1	2,50			1	0,88
Affections inflammatoires gastro-intestinales	1	1,41					1	0,88
Signes et symptômes gastro-intestinaux	1	1,41					1	0,88
Sténoses et occlusions gastro-intestinales			1	2,50			1	0,88
Troubles vasculaires gastro-intestinaux	1	1,41					1	0,88
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>	<b>7</b>	<b>9,86</b>	<b>1</b>	<b>2,50</b>			<b>8</b>	<b>7,02</b>
Troubles des articulations	2	2,82					2	1,75
Troubles des tendons, des ligaments et du cartilage	2	2,82					2	1,75
Troubles musculaires	1	1,41					1	0,88
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	1	1,41	1	2,50			2	1,75
Troubles synoviaux et se rapportant à une bourse séreuse	1	1,41					1	0,88
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	<b>4</b>	<b>5,63</b>	<b>5</b>	<b>12,5</b>	<b>1</b>	<b>33,33</b>	<b>10</b>	<b>8,77</b>
Troubles des voies aériennes inférieures	2	2,82					2	1,75
Troubles respiratoires NCA			2	5,00			2	1,75
Troubles vasculaires pulmonaires	2	2,82	3	7,50	1	33,33	6	5,26
<b>Affections vasculaires</b>	<b>6</b>	<b>8,45</b>	<b>5</b>	<b>12,50</b>			<b>11</b>	<b>9,65</b>
Artériosclérose, sténose, insuffisance vasculaire et nécrose	1	1,41					1	0,88

Baisses et troubles non spécifiques de la pression artériell	1	1,41					1	0,88
Embolies et thromboses	1	1,41	4	10,00			5	4,39
Infections et inflammations vasculaires			1	2,50			1	0,88
Troubles hypertensifs vasculaires	3	4,23					3	2,63
<b>Infections et infestations</b>	<b>3</b>	<b>4,23</b>	<b>2</b>	<b>5,00</b>			<b>5</b>	<b>4,39</b>
Infections - pathogène non précisé			1	2,50			1	0,88
Troubles infectieux viraux	3	4,23	1	2,50			4	3,51
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	<b>9</b>	<b>12,68</b>	<b>4</b>	<b>10,00</b>			<b>13</b>	<b>11,40</b>
Effets thérapeutiques et non thérapeutiques (excl toxicité)	2	2,82	1	2,50			3	2,63
Issues fatales	2	2,82					2	1,75
Troubles généraux NCA	5	7,04	3	7,50			8	7,02

NR : non renseigné