

# Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 JCOVDEN®

Rapport n°7 : rapport de clôture

Période du 31 décembre 2021 au 25 août 2022

CRPV de Grenoble et CRPV de Lyon



## 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.

# Sommaire

<b>I. Contexte</b> .....	<b>3</b>
<b>II. Périmètre et vaccin concerné</b> .....	<b>3</b>
<b>III. Organisation et calendrier</b> .....	<b>3</b>
<b>IV. Méthodes</b> .....	<b>3</b>
<b>V. Résultat</b> .....	<b>4</b>
1. <i>Données générales sur les cas issus de la BNPV</i> .....	4
a. Nombre de personnes vaccinées (source Si-VAC) .....	4
b. Nombre de cas cumulés et taux de notification .....	4
2. <i>Effets/Événements de réactogénicité</i> .....	8
3. <i>Effets/Événements indésirables d'intérêt particulier (EIIP)</i> .....	8
❖ Syndrome de thromboses associées à une thrombocytopenie (n=4, aucun sur la période).....	10
❖ Polyradiculonévrite Aiguë / Syndrome de Guillain-Barré (SGB) (n=18, dont 5 sur la période).....	11
❖ Événements thromboemboliques veineux (n=56, dont 5 sur la période).....	11
❖ Thrombocytopenie (n=9, dont 3 sur la période) .....	12
❖ Maladies coronariennes (n=19, dont 3 sur la période) .....	12
❖ Vascularite systémique (n=3, dont 1 sur la période).....	13
❖ Arthrite (n=14, dont 4 sur la période) .....	13
❖ Myocardite / péricardite (n=10, dont 4 sur la période) .....	13
❖ Microangiopathie (n=3 en cumulé, dont 1 sur la période).....	14
4. <i>Analyse et expertise des cas de décès (n=48, dont 8 sur la période)</i> .....	14
5. <i>Analyse et expertise des autres effets/événements indésirables inattendus graves</i> .....	15
❖ Syndrome de Parsonage Turner ou névralgie amyotrophique de l'épaule (n=9, dont 7 graves).....	15
❖ Hypertension artérielle (n=52 en cumulé, dont 25 graves).....	16
❖ Troubles de l'audition (n=48, dont 11 possédant un critère de gravité).....	16
❖ Troubles menstruels (n=37 en cumulé, dont 7 cas graves).....	17
6. <i>Synthèse des cas rapportés depuis le début de la campagne vaccinale</i> .....	17
7. <i>Analyse et expertise des situations particulières</i> .....	19
❖ Erreurs médicamenteuses (n=7, dont 4 sur la période) .....	19
❖ Echec vaccinal (n=121, dont 13 sur la période).....	20
❖ Dose de rappel.....	21
❖ Cas survenus dans la population pédiatrique 12 - 18 ans .....	21
8. <i>Conclusion</i> .....	22

## I. 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 Lyon et le CRPV de Grenoble assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin Jcovden® (du laboratoire Jcovden®).

En complément, s'il est observé un nombre conséquent de cas d'Effets 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 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.

## II. Périmètre et vaccin concerné

Voir rapport n°1.

## III. Organisation et calendrier

Voir rapport n°1.

## IV. Méthodes

Voir rapport n°3.

## V. Résultat

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

#### a. Nombre de personnes vaccinées (source Si-VAC)

Ce rapport est le septième réalisé dans le cadre du suivi de pharmacovigilance renforcé du vaccin covid-19 Janssen, appelé Jcovden®. 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 (début de la vaccination en France) au 25/08/2022 inclus.

Le nombre d'injections réalisées depuis le début de la campagne de vaccination est détaillé dans le Tableau 1.

Au 25/08/2022, 1 089 221 injections de vaccin covid-19 Jcovden® ont été administrées, dont 6 707 en 2<sup>ème</sup> dose et 1 467 au-delà. Nous observons toujours un certain pourcentage de personnes vaccinées qui ont moins de 55 ans (17,4%), contrairement aux recommandations initiales de réserver ce vaccin aux plus de 55 ans.

**Tableau 1 : Nombre d'injections réalisées avec le vaccin covid-19 Jcovden® depuis le début de la vaccination jusqu'au 25/08/2022 inclus (Source VAC-SI)**

Nombre total d'injections N = 1 089 221	
<b>Sexe</b>	
Femme	524 551
Homme	561 750
Non renseigné	2 929
<b>Âge</b>	
≤ 18 ans	3 434
18-54 ans	186 351
55-74 ans	757 091
≥ 75 ans	142 345

#### b. Nombre de cas cumulés et taux de notification

Depuis le début de la campagne vaccinale le 24/04/2021 jusqu'au 25/08/2022, 1 665 cas d'effets/événements indésirables potentiellement liés au vaccin covid-19 Jcovden® et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 3 072 effets/événements indésirables.

Les principales caractéristiques des cas sont présentées dans le tableau 2. Parmi ces cas, 597 (35,9%) présentaient un critère de gravité. Dans 57,2% des cas, ces observations concernaient des femmes. Le taux de notification de cas est de 150 pour 100 000 doses injectées.

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

	Nombre de cas N = 1665 (%)
<b>Nombre de cas enregistrés dans la BNPV</b>	
Cas déclarés par les professionnels de santé	1135 (68,2%)
Cas déclarés par les patients/usagers	530 (31,8%)
<b>Evolution</b>	
En cours de rétablissement/résolution	405 (24,3%)
Rétabli/résolu	495 (29,7%)
Rétabli/résolu avec séquelles	29 (1,7%)
Non rétabli/non résolu	592 (35,6%)
Décès	48 (2,9%)
Inconnu	96 (5,8%)
<b>Sexe</b>	
Masculin	709 (42,6%)
Féminin	953 (57,2%)
Inconnu	3 (0,2%)
<b>Tranches d'âge, N (%)</b>	
≤ 15	2 (0,1%)
16-49	186 (11,2%)
50-64	929 (55,8%)
65-74	371 (22,3%)
75-84	117 (7,0%)
≥ 85	46 (2,8%)
Inconnu	14 (0,8%)
<b>Cas graves</b>	<b>597 (35,9%)</b>
<b>Critère de gravité</b>	
Décès	48 (8,0%)
Mise en jeu du pronostic vital	39 (6,5%)
Hospitalisation	250 (41,9%)
Invalidité ou incapacité	18 (3,0%)
Médicalement significatif	242 (40,5%)

<b>Sexe, N (%)</b>	
Masculin	299 (50,1%)
Féminin	297 (49,7%)
Inconnu	1 (0,2%)
<b>Tranches d'âge, N (%)</b>	
16-49	50 (8,4%)
50-64	299 (50,1%)
65-74	150 (25,1%)
75-84	64 (10,7%)
≥ 85	32 (5,4%)
Inconnu	2 (0,3%)

Le délai de survenue des 3 072 effets/événements indésirables est renseigné dans le tableau 3. Celui-ci est connu pour 2 751 d'entre eux. Quasiment la moitié des effets/événements sont survenus le jour même de la vaccination.

**Tableau 3 : Délai de survenue des effets/événements indésirables par rapport à la vaccination**

<b>Délai de survenue</b>	<b>Nombre d'effets/événements, n (%)</b>
≤24h	1269 (46,1%)
2-4 jours	405 (14,7%)
5-7 jours	210 (7,6%)
8 - 14 jours	296 (10,8%)
≥ 15 jours	571 (20,8%)

L'évolution des 3 072 effets/événements est renseignée dans le tableau 4. Celle-ci est favorable (patient rétabli ou en cours de rétablissement au moment de la notification) pour 55,2 % des effets/événements.

**Tableau 4 : Evolution des effets/événements indésirables**

<b>Evolution</b>	<b>Nombre d'effets/événements, n (%)</b>
En cours de rétablissement/résolution	704 (22,9%)
Rétabli/résolu	992 (32,3%)
Rétabli/résolu avec séquelles	42 (1,4%)
Non rétabli/non résolu	1110 (36,1%)
Décès	70 (2,3%)
Inconnu	154 (5,0%)

La répartition des 3 072 effets/événements indésirables cumulés est détaillée dans le tableau 5 par organe (System Organ Class).

**Tableau 5 : Répartition par organe (SOC) des effets/événements indésirables graves et non graves**

System Organ Class (SOC)	Effets cumulés (N =3072)	
	Graves N = 1076 (35,0%)	Non graves N = 1996 (65,0%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	267 (24,8%)	562 (28,2%)
Affections du système nerveux	195 (18,1%)	322 (16,1%)
Affections vasculaires	90 (8,4%)	68 (3,4%)
Infections et infestations	75 (7,0%)	56 (2,8%)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	72 (6,7%)	55 (2,8%)
Affections cardiaques	67 (6,2%)	36 (1,8%)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	74 (6,9%)	193 (9,7%)
Affections gastro-intestinales	48 (4,5%)	173 (8,7%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	37 (3,4%)	196 (9,8%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	26 (2,4%)	20 (1,0%)
Affections oculaires	25 (2,3%)	26 (1,3%)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	24 (2,2%)	70 (3,5%)
Investigations	11 (1,0%)	14 (0,7%)
Affections psychiatriques	11 (1,0%)	25 (1,3%)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	8 (0,7%)	30 (1,5%)

Affections des organes de reproduction et du sein	21 (2,0%)	62 (3,1%)
Affections du rein et des voies urinaires	7 (0,7%)	6 (0,3%)
Affections du système immunitaire	9 (0,8%)	64 (3,2%)
Caractéristiques socio-environnementales	2 (0,2%)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition	3 (0,3%)	16 (0,8%)
Affections endocriniennes	2 (0,2%)	0
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et	1 (0,1%)	0
Affections hépatobiliaires	1 (0,1%)	2 (0,1%)

## 2. Effets/Événements de réactogénicité

Depuis le début de la vaccination avec le vaccin COVID-19 Jcovden®, 476 cas comprenaient des effets à type de réactogénicité systémique et/ou locale dont 123 ont été notifiés sur la période de ce rapport. Ces observations ne modifient pas la conclusion des précédents rapports.

**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.**

## 3. Effets/Événements indésirables d'intérêt particulier (EIIP)

Parmi les 1 665 cas rapportés en cumulé, 393 ont été considérés comme d'intérêt particulier (tableau 6).

Sur la période d'analyse de ce rapport, 60 nouveaux cas d'effets/événements d'intérêt particulier ont été identifiés et analysés, dont 46 considérés comme graves.

**Tableau 6 : Récapitulatif des cas d'effets/événements indésirables d'intérêt particulier**

EIIP	Nb cas sur la période	
	N = 60	Nb cas cumulés N = 393
Affection hépatique	0	1
Arthrite	4	14
Arythmie	3	29
AVC	2	23
Anaphylaxie	3	10
Convulsion généralisée	0	3
COVID-19	13	129
Diabète	1	1
Encéphalite	0	1
Engelures	1	1
Érythème polymorphe	0	1
EDEV (TVP et EP)	5	56
Insuffisance cardiaque	0	2
Ischémie des membres	2	7
Maladie coronarienne	3	19
Maladie hémorragique	5	26
Microangiopathie	1	3
Myélite	0	1
Myocardite / Péricardite	4	10
Paralysie faciale	2	13
Pneumonie	1	2
Syndrome de Guillain-Barré	5	18
Syndrome de thromboses avec thrombocytopénie	0	4
Thrombocytopénie	3	9
Thrombose veineuse cérébrale	1	2
Thromboses multiples	0	2
Vascularite cutanée	0	3
Vascularite systémique	1	3

Les AESI “Mortalité toute cause” et “Mort subite” ont été retirés de ce tableau car détaillés dans le tableau 8 “Récapitulatif des cas de décès”. Ceci explique le nombre qui est en baisse depuis le précédent rapport.

❖ *Syndrome de thromboses associées à une thrombocytopénie (n=4, aucun sur la période)*

Aucun nouveau cas de syndrome de thromboses associées à une thrombocytopénie (TTS) n’a été notifié sur la période de ce dernier rapport. Le tableau 7 récapitule les 4 cas de TTS rapportés depuis le début de la campagne de vaccination.

**Tableau 7 : Résumé des cas de TTS retenus depuis le début de la campagne vaccinale avec le vaccin covid-19 Jcovden®**

Patient	Localisation des thromboses	Délai d’apparition post-vaccination	Thrombopénie (nadir)	CIVD	Ac anti-PF4
Cinquantenaire, sans atcd rapporté	Thrombose porte Thrombose artère rénale	10 jours	10 G/L	oui	négatifs*
Cinquantenaire, atcd tabagisme actif (40 PA)	AVC ischémiques multiples Thromboses veineuses porte, carotide, hépatique	9 jours	20 G/L	oui	positifs
Cinquantenaire, atcd tabagisme actif (25 PA) Infection à Covid-19 concomitante	Thromboses de l’artère fémorale superficielle et poplitée	11 jours	18 G/L	non	positifs
Quarantenaire, sans atcd rapporté	Thrombose veineuse cérébrale Embolie pulmonaire	11 jours	90 G/L	non	négatifs*

\*méthode analytique non connue

Au total, 4 cas de TTS ont été observés en France après une vaccination avec le vaccin Jcovden®, soit un taux de notification global de 0,37/100 000 doses administrées. Deux patients sont âgés de moins de 55 ans, soit en-deçà des recommandations de la HAS émises pour limiter la survenue de cet événement.

Le vaccin Jcovden® est largement utilisé aux Etats-Unis, avec plus de 17,7 millions de doses administrées au 06/01/2022. Le CDC et la FDA ont identifié 57 cas de TTS confirmés soit un taux de notification à 0,32/100 000 injections<sup>1</sup>, identique à la France.

Dans son avis du 14/01/2022, la HAS indique que le vaccin Jcovden® peut être utilisé chez les personnes âgées de moins de 55 ans, en primo-vaccination ou en dose de rappel, à titre

<sup>1</sup> <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/adverse-events.html>

exceptionnel, et dans le cadre d'une décision médicale partagée qui permet d'informer les personnes sur les risques que présente ce vaccin, notamment sur le risque de TTS.

❖ *Polyradiculonévrite Aiguë / Syndrome de Guillain-Barré (SGB) (n=18, dont 5 sur la période)*

Pour rappel, un signal avait été identifié à partir d'une analyse de type observée/attendue (cf rapport n°3) et confirmé au niveau européen. Cet effet indésirable a été ajouté dans le RCP du vaccin Jcovden® dans les sections 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et 4.8 "Effets indésirables" avec une fréquence de survenue très rare.

Sur la période de ce rapport, 5 cas supplémentaires de polyradiculonévrite aiguë ont été notifiés parmi lesquels :

- 2 cas trop peu documentés pour confirmer le diagnostic et évaluer le lien de causalité avec la vaccination. Ces cas correspondent à des "levels 5" de la classification de Brighton<sup>2</sup>. L'un des cas est associé à un "syndrome de fuite capillaire", là encore, non documenté pour pouvoir affirmer le diagnostic.
- 1 cas de possible syndrome de Guillain Barré (diagnostic non formel) apparu 4 jours après la primovaccination par Jcovden®.
- 1 cas survenu 2 mois après la vaccination, délai long pour considérer le rôle du vaccin (généralement < 42 jours).
- 1 cas correspondant à des "level 1" de la classification de Brighton, survenu à 21 jours de la dose 1 du vaccin Jcovden®.

**Au total, sur ces 5 cas notifiés tardivement en 2022 (alors que survenus en 2021), seul un cas peut être retenu, sur les critères diagnostics et chronologiques, comme étant possiblement en lien avec la vaccination.**

❖ *Événements thromboemboliques veineux (n=56, dont 5 sur la période)*

En cumulé, depuis le début de la campagne vaccinale avec le vaccin Jcovden®, 53 cas d'événements thromboemboliques veineux avec critères de gravité ont été rapportés avec 28 cas d'embolie pulmonaire et 25 cas de thromboses veineuses profondes.

**La thromboembolie veineuse a été ajoutée dans le résumé des caractéristiques du produit (paragraphe 4.4 et 4.8) comme effet indésirable rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) durant la période de ce rapport.**

Une étude de séries de cas auto-contrôlés a été récemment réalisée par le groupement Epi-Phare sur les risques d'événements cardiovasculaires graves associé aux différents vaccins anti-COVID-19 utilisés en France chez les personnes âgées de moins de 75 ans<sup>3</sup>. **Cette étude**

---

<sup>2</sup> <https://brightoncollaboration.us/guillain-barre-and-miller-fisher-syndromes-case-definition-companion-guide/>

<sup>3</sup> <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/vaccins-covid-evenements-cv-18-74ans/>

**ne retrouve pas d'augmentation du risque d'embolie pulmonaire dans les trois semaines suivant la vaccination par Jcovden® par rapport aux périodes de références.**

❖ *Thrombocytopénie (n=9, dont 3 sur la période)*

Sur la période de ce rapport, 3 cas supplémentaires de thrombopénie ont été rapportés. Il s'agit d'un purpura thrombopénique idiopathique (PTI) survenu 46 jours après une première dose de vaccin Jcovden® avec persistance de la thrombopénie sous corticoïdes, et d'un PTI mis en évidence 2 mois et demi après une vaccination par Jcovden® et 5 jours après la fin d'un traitement de 12 jours par fusidate de sodium, d'évolution favorable sous corticothérapie et IgIV. Le dernier cas de thrombopénie survenu 3 mois après la vaccination n'est pas documenté et est codé en non grave. Pour ces 3 dossiers, la chronologie rend le rôle du vaccin douteux.

**Pour rappel, cet effet indésirable a été ajouté au résumé des caractéristiques du produit (RCP), avec une fréquence indéterminée après validation du signal par le PRAC (rapport n°4).**

❖ *Maladies coronariennes (n=19, dont 3 sur la période)*

Sur la période, 3 nouveaux cas de syndrome coronarien aigu (SCA) ont été rapportés, dont 1 SCA ST+ et 2 ST-. Les patients sont tous des hommes, âgés de 32 à 67 ans. Le délai d'apparition est long, il varie de 1,6 à 5 mois post vaccination. Il n'y a pas eu de décès consécutif à ces SCA. Les facteurs de risque cardiovasculaires sont documentés pour 2 patients (sexe, âge, dyslipidémie, tabagisme sévère depuis 6 ans, consommation de toxiques) et non renseignés pour un patient.

Le rapport d'EPI-PHARE<sup>4</sup> avait mis en évidence une incidence d'infarctus aigu du myocarde significativement plus élevée au cours de la première et de la deuxième semaine suivant l'injection du vaccin Jcovden® (IR 1,57 [IC à 95 % 1,02 à 2,44] et 1,75 [1,16 à 2,62], respectivement) que pendant les périodes de référence.

**Ces données pharmaco-épidémiologiques françaises constituant un signal potentiel, elles ont été transmises à l'EMA, laquelle n'a pas retenu de signal<sup>5</sup>, sur la base du faible nombre de cas rapportés dans l'étude pharmaco-épidémiologique d'Epi-Phare, des facteurs de risque présents chez la plupart des cas de SCA rapportés en pharmacovigilance, et l'absence de données similaires dans la littérature.**

---

<sup>4</sup> [Actualité - Les vaccins à ARNm contre la Covid-19 n'augmentent pas le risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou d'embolie pulmonaire chez les adultes de moins de 75 ans - ANSM \(sante.fr\)](#)

<sup>5</sup> [COVID-19 Vaccines Safety Update June 2022 \(europa.eu\)](#)

❖ *Vascularite systémique (n=3, dont 1 sur la période)*

Un homme de 50-59 ans a présenté un tableau de vascularite systémique dans les jours qui ont suivi la vaccination par Jcovden®. Le diagnostic final n'est pas tranché entre purpura rhumatoïde ou périarthrite noueuse. L'évolution est non rétablie 10 mois après.

**Il s'agit du 3<sup>ème</sup> cas de vascularite systémique rapporté avec ce vaccin. Les délais d'apparition sont très variables selon les cas (quelques jours à 1 mois). A ce stade, il n'y a pas de signal avec ce vaccin.**

❖ *Arthrite (n=14, dont 4 sur la période)*

Quatre cas d'arthrite ont été rapportés sur la période. Trois sont considérés comme graves avec une capsulite de l'épaule, confirmée à l'IRM, survenue 1 semaine après la 1<sup>ère</sup> dose de vaccin Jcovden®, en homolatéral. La patiente n'est pas rétablie à 6 mois malgré une prise en charge par antalgiques, kinésithérapie et infiltrations. Deux cas de **pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR)** ont été signalés et concernent 2 femmes âgées entre 70 et 79 ans, ayant présenté un début de symptôme 10 et 40 jours après la 1<sup>ère</sup> dose de vaccin Jcovden®. Enfin un cas non grave de poussée de **polyarthrite rhumatoïde (PR)** a été rapporté chez une femme de 60-69 ans, traitée par méthotrexate et kétoprofène, le lendemain de sa vaccination.

**Ces cas n'apportent pas d'éléments nouveaux par rapport aux précédentes conclusions. Le rôle potentiel du vaccin dans la poussée de PR est possible, mais il est important de souligner que ces poussées post-vaccinales restent rares.**

❖ *Myocardite / péricardite (n=10, dont 4 sur la période)*

Quatre cas supplémentaires de péricardite/myocardite ont été rapportés durant la période de ce rapport.

Parmi ces cas, l'un concerne une patiente de 70-79 ans, aux antécédents d'adénocarcinome du sein et d'hypertension artérielle, qui a présenté une pleuropéricardite 14 jours après la dose 1 de Jcovden®.

Les 3 autres cas (une pleuro-péricardite, une péricardite et pleurésie, une myopéricardite) sont survenus très à distance de la vaccination, à savoir 4 mois après la 1<sup>ère</sup> injection du vaccin Jcovden®, sans mention de 2<sup>ème</sup> dose. Les injections datent de mai (n=2), juillet et août 2021, lorsque le schéma vaccinal ne comportait encore qu'une seule dose avec ce vaccin. Ces délais très longs ne permettent pas de retenir un lien avec la vaccination.

**Ces manifestations ont été reconnues comme effets indésirables des vaccins à ARNm (Comirnaty® et Spikevax®), néanmoins ce signal n'a pas été confirmé pour les vaccins à adénovirus dont le vaccin Jcovden®.**

❖ *Microangiopathie (n=3 en cumulé, dont 1 sur la période)*

Une patiente de 50-59 ans, avec pour seul antécédent une thrombocytémie essentielle, traitée depuis un an par Pégasys®, a développé un purpura thrombopénique thrombotique (PTT) 75 jours après sa vaccination par Jcovden®. L'interféron a été arrêté, de très rares cas de PTT ayant été rapportés avec ce médicament. En parallèle, un syndrome de Gougerot Sjogren a été diagnostiqué (mais date imprécise).

Pour rappel, les 2 précédents cas de microangiopathie thrombotique étaient 2 cas de syndrome hémolytique urémique, dont un lié à une infection à *Escherichia coli*.

**A ce stade, ces événements isolés ne constituent pas un signal.**

4. *Analyse et expertise des cas de décès (n=48, dont 8 sur la période)*

Huit nouveaux cas de décès ont été rapportés sur la période.

- **catégorie 1a** (cf Méthodes, rapport n°1) : 2 cas de mort inexpliquée chez des hommes (le premier âgé entre 30 et 39 ans, le deuxième âgé entre 60 et 69 ans). Le 1er a été vacciné 14 jours auparavant. L'autopsie n'a pas mis en évidence de cause du décès, en particulier de thrombose hémorragique. Une cause toxique et l'intervention d'un tiers sont évoquées. Le second patient, sans antécédent renseigné, est décédé 21 jours après la vaccination, alors qu'il faisait du vélo. Aucune autre information n'est disponible.
- **catégorie 1b** : aucun nouveau cas ne correspond à cette catégorie.
- **catégorie 1c** : Un homme d'âge > 85 ans est décédé 6,5 mois après sa 1ère dose de Jcovden®. Un adénocarcinome pulmonaire métastatique avait été diagnostiqué 2 mois avant le décès, dans le cadre d'un bilan d'embolie pulmonaire. Le patient est revenu un mois plus tard pour AVC ischémique. Des soins de confort ont été mis en place, le patient est décédé 1 mois après.
- **catégorie 2** : 5 cas dont 3 sont consécutifs à une infection COVID-19. Les 2 autres cas concernent un homme de 60-69 ans, aux nombreux ATCD (diabète, HTA, alcoolisme chronique) retrouvé inconscient 12 jours après sa 1ère dose de Jcovden®. Une occlusion carotidienne bilatérale a été mise en évidence, mais sans argument pour un TTS associé (plaquettes normales, anticorps anti-PF4 négatif par ELISA). Il est à noter en parallèle que le patient avait une PCR positive au Sars-Cov-2 (échec vaccinal non codé tel quel). Le 2ème décès de cette catégorie concerne un homme de plus de 75 ans, tabagique, qui a présenté une dissection aortique d'évolution fatale, 6 mois après sa 1ère dose de Jcovden®.

**Tableau 8 : Récapitulatif des cas de décès cumulés jusqu'au 25/08/2022**

	Catégorie 1a	Catégorie 1b	Catégorie 1c	Catégorie 2
Décès n=48	11	3	1	33
Age médian (année)	72 ans (IQ 67 - 84)	62 ans (IQ 59 - 70)	88 ans	74 ans (IQ 64 - 84)
Délai de survenue médian (jour)	6 j (IQ 1 - 25)	11 j (IQ 9 - 25)	196 j	70 j (IQ 25 - 140)

Parmi les décès rapportés depuis le début de la campagne de vaccination, le rôle du vaccin Jcovden® est difficile à établir au vu des éléments disponibles (pas de compte-rendu d'autopsie, délai très long, autre étiologie évoquée...), mise à part le choc anaphylactique fatal, les infections COVID-19 et les 2 décès associés à des poussées hypertensives pour lesquels le lien avec le vaccin ne peut être exclu. A ce jour, il n'y a pas de signal particulier concernant les autres décès.

5. Analyse et expertise des autres effets/événements indésirables inattendus graves

❖ *Syndrome de Parsonage Turner ou névralgie amyotrophique de l'épaule (n=9, dont 7 graves)*

Les syndromes de Parsonage Turner sont fréquemment associés à la vaccination notamment la vaccination antigrippale. Plusieurs cas sont rapportés dans la littérature avec les vaccins utilisés contre la covid-19<sup>6,7,8</sup>.

Trois cas de syndrome de Parsonage Turner avaient été présentés dans le rapport n°5. Devant des tableaux évoquant un lien avec la vaccination pour les 2 cas documentés et des chronologies compatibles pour les 3 cas, cet événement a fait l'objet d'un signal potentiel avec le vaccin covid-19 Jcovden®. Sur la période du rapport n°6, 2 cas supplémentaires mais non documentés avaient été rapportés, dossiers qui ne permettaient pas de confirmer le diagnostic de syndrome de Parsonage Turner.

Durant la période de ce rapport, 4 cas supplémentaires ont été signalés :

- patient de 65-74 ans, ayant présenté un syndrome de Parsonage Turner à J15 de la vaccination du côté du bras injecté. L'EMG était compatible avec l'hypothèse d'une névrite et notamment un syndrome de Parsonage Turner limité au territoire C5 gauche.

<sup>6</sup>Mahajan S, Zhang F, Mahajan A, Zimnowodzki S. Parsonage Turner syndrome after COVID-19 vaccination. Muscle Nerve. juill 2021;64(1):E3-4.

<sup>7</sup>Queler SC, Towbin AJ, Milani C, Whang J, Sneag DB. Parsonage-Turner Syndrome Following COVID-19 Vaccination: MR Neurography. Radiology. 17 août 2021;211374

<sup>8</sup>Crespo Burillo JA, Lorienté Martínez C, García Arguedas C, Mora Pueyo FJ. Amyotrophic neuralgia secondary to Vaxzevri (AstraZeneca) COVID-19 vaccine. Neurol Barc Spain. sept 2021;36(7):571-2.

- patiente de 65-74 ans qui à J13 de la vaccination a ressenti de violentes douleurs dans le bras vacciné. Un bilan post-chute (à une date non précisé) va ensuite conduire à un diagnostic syndrome de Parsonage-Turner avec atrophie du muscle deltoïde.
- patient de 70-79 ans qui présente 2 à 3 semaines après la vaccination un tableau évocateur de Parsonage Turner avec atteinte C7 plus que C6 et sans cause mécanique cervicale retenue par le neurochirurgien.
- patient de 50-59 ans qui rapporte présenter un syndrome de Parsonage-Turner survenue le jour de la vaccination avec douleur de l'épaule et fonte musculaire. Le cas n'est pas médicalement confirmé.

Aucun de ces patients n'est rétabli au moment de la déclaration courant 2022 sachant que les injections datent de mai et juin 2021.

**Comme déjà évoqué dans le rapport n°5, cet événement constitue un signal potentiel dont l'analyse est en cours au niveau européen.**

❖ *Hypertension artérielle (n=52 en cumulé, dont 25 graves)*

Sur la période, 6 nouveaux cas d'HTA ont été rapportés, dont 2 graves. L'un des cas graves concernait une femme de 60-69 ans, sans antécédent connu d'HTA, qui a présenté pendant les 3 semaines suivant la vaccination des pics hypertensifs associés à des céphalées en casque. L'évolution a été favorable, il n'y a pas de mention de traitement antihypertenseur introduit. Le 2ème cas grave concernait une patiente de 70-79 ans, sans antécédent connu d'HTA, qui a présenté une HTA, associée à une nécrose d'implant dentaire, 22 jours après sa vaccination. Un traitement antihypertenseur a été mis en place, permettant de contrôler la TA. Les 4 cas non graves concernaient des patients soixantaines, dont 1 seul connu pour être hypertendu auparavant.

Dans la littérature, une revue systématique a estimé que cet effet indésirable n'est pas rare après la vaccination anti-COVID, quelle que soit la plateforme vaccinale utilisée, avec 3,20% (CI95% 1,62-6,21) des patients concernés (Angeli F et al. J Cardiovasc Dev Dis. 2022 - DOI 10.3390/jcdd9050150).

**Ce signal potentiel a été transmis à l'agence européenne du médicament suite au rapport n°5, pour analyse. Les nouveaux cas n'apportent pas d'information complémentaire.**

❖ *Troubles de l'audition (n=48, dont 11 possédant un critère de gravité)*

Depuis le dernier rapport, 19 cas supplémentaires de "troubles de l'audition" ont été rapportés dont 5 possèdent un critère de gravité. Parmi ces cas, 4 rapportent des acouphènes qui sont systématiquement associés à d'autres symptômes tels que des événements de réactogénicité. Une perte de l'audition bilatérale ou aggravation est décrite dans deux cas avec des délais d'apparition de 7 jours et d'environ 2 mois après la vaccination par Jcovden®.

Le dernier cas concerne une douleur auriculaire unilatérale chez un homme aux antécédents de surdité profonde congénitale au niveau de cette même oreille.

Parmi les cas non graves, des acouphènes ou aggravation d'acouphène sont décrits dans 9 cas. On peut également noter 2 cas de surdité 2 et 4 mois après la vaccination sans aucune autre information.

**Pour rappel, l'événement acouphène a été ajouté dans le RCP avec une fréquence rare. Les autres événements de type "troubles auditifs" non suffisamment informatifs, ne constituent pas de signal potentiel avec le vaccin Jcovden®.**

❖ *Troubles menstruels (n=37 en cumulé, dont 7 cas graves)*

Depuis le début de la campagne vaccinale avec Jcovden®, 37 cas cumulés de troubles menstruels ont été rapportés, dont 7 avec un critère de gravité. Parmi ces cas graves, toutes les patientes sauf une ont moins de 55 ans (âge médian = 38 ans). Une patiente ménopausée a notamment présenté des saignements post ménopausiques, apparus 1 mois après la vaccination et persistants plus d'un an après. Outre un cas de ménométrorragies, 5 autres patientes ont présenté des cycles menstruels irréguliers.

**En novembre 2021, l'EMA n'a pas retenu de lien entre le vaccin Jcovden® et la survenue de trouble menstruel<sup>9</sup>.**

## 6. Synthèse des cas rapportés depuis le début de la campagne vaccinale

Tous les EI ayant fait l'objet d'une analyse qualitative dans ce rapport ou les précédents sont résumés dans le Tableau 9.

**Tableau 9. EI graves ayant fait l'objet d'une analyse qualitative depuis le début du suivi.**

Effets indésirables (EI)	EI cumulés, N	Commentaires
<u>Signaux confirmés</u>		
<i>Malaises</i>	17	Selon la classification de l'OMS, il s'agit pour la plupart de « réactions de stress liées à l'immunisation » donc directement attribuable à la vaccination et non au vaccin lui-même.  Effet listé dans le RCP en 4.8

<sup>9</sup> [09 Public Safety Update JANSSEN 11 November 2021 \(europa.eu\)](https://www.europa.eu/public-consultation/09-Public-Safety-Update-JANSSEN-11-November-2021)

<i>Syndrome de thrombose associé à une thrombopénie</i>	4	Effet listé dans le RCP en 4.8. (signal confirmé au niveau européen)
<i>Syndrome de fuite capillaire</i>	1	Effet listé dans le RCP en 4.8. (signal confirmé au niveau européen)  Les informations contenues dans le cas signalé ne permettent pas de confirmer qu'il s'agisse bien d'un syndrome de fuite capillaire.
<i>Polyradiculonévrite Aiguë (dont le syndrome de Guillain-Barré)</i>	18	Effet listé dans le RCP en 4.8. (signal confirmé au niveau européen)
<i>Thrombocytopénie immunitaire</i>	8	Effet ajouté dans le RCP en 4.8. (signal confirmé au niveau européen)
<i>Événements thromboemboliques veineux</i>	53	Effet ajouté dans le RCP en 4.8. (signal confirmé au niveau européen)
<i>Acouphènes</i>	8	Effet ajouté dans le RCP en 4.8. (signal confirmé au niveau européen)
<i>Vascularite cutanée</i>	3	Effet ajouté dans le RCP en 4.8. (signal confirmé au niveau européen)
<i>Myélite transverse</i>	1	Effet ajouté dans le RCP en 4.8. (signal confirmé au niveau européen)
<i>Echec de la vaccination</i>	118	Les données de pharmaco-épidémiologie d'EPI-PHARE confirment la moindre efficacité de la dose unique.  Avis HAS : 2 doses de vaccin Jcovden® nécessaires ou revaccination avec une dose de vaccin à ARNm

<u>Signaux potentiels</u>		
<i>Hypertension artérielle</i>	25	Remonté à l'agence européenne du médicament
<i>Syndrome Parsonage Turner</i>	7	Remonté à l'agence européenne du médicament
<i>Infarctus du myocarde</i>	19	Signal non retenu par l'EMA#
<i>Péricardite</i>	7	Signal non retenu par l'EMA
<i>Myocardite</i>	3	Signal non retenu par l'EMA
<u>Evénements sous surveillance</u>		
<i>Mort subite</i>	11	Pas de lien établi avec la vaccination à partir des informations à disposition (patients âgés, atcd médicaux)
<i>Zona</i>	9	A suivre, pas d'élément évoquant un lien avec la vaccination
<i>Troubles menstruels</i>	7	Signal non retenu par l'EMA <sup>10</sup>

## 7. Analyse et expertise des situations particulières

### ❖ Erreurs médicamenteuses (n=7, dont 4 sur la période)

Sur la période, 4 nouveaux cas d'erreur médicamenteuse ont été rapportés, tous non graves, et un seul symptomatique (réactogénicité en lien avec la vaccination et non avec l'erreur). Toutes ces nouvelles erreurs concernent un schéma d'administration incorrect, par omission

<sup>10</sup> [09 Public Safety Update JANSSEN 11 November 2021 \(europa.eu\)](https://www.europa.eu)

volontaire du patient (pour obtenir un statut vaccinal complet) ou non (panne informatique, oubli de la spécialité injectée lors de la dose précédente...).

Le tableau 10 détaille les erreurs depuis le début de la vaccination avec le vaccin Jcovden®. Il n'y a pas eu d'effet indésirable grave associé à ces erreurs médicamenteuses.

**Tableau 10 : Description des erreurs médicamenteuses cumulées (n=7)**

Cause de l'erreur	Effets Indésirables associés O/N	Nb cas sur la période n=4	Nb cas cumulés n=7
Schéma d'administration inapproprié	Oui dans 1 cas	4	5
	Non dans 6 cas		
Autres circonstances	Non	0	2

❖ *Echec vaccinal (n=121, dont 13 sur la période)*

Au 25/08/22, en cumulé, 129 cas d'échec de la vaccination anti-COVID-19 avec le vaccin Jcovden® ont été rapportés dans la base nationale de pharmacovigilance, selon la définition du « Guide d'investigation des échecs vaccinaux liés à la vaccination contre la Covid-19 » (version 26/05/2021)<sup>11</sup>. Parmi ces cas, 8 ont été exclus de l'analyse : dans 4 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 Jcovden® 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.

Au total, 21 cas de décès ont été rapportés comme consécutifs à un échec vaccinal, soit 44% des décès totaux. Le taux de notification des échecs de vaccination est de 11,1/100 000 doses administrées, celui des échecs graves est 10,1/100 000 doses administrées (données de vaccination au 04/08/22).

Sur la période d'analyse, 13 nouveaux cas d'échec vaccinal ont été rapportés, dont 12 graves et 3 décès. Tous ces cas sont survenus avant la parution de l'avis de l'HAS (14/01/2022) qui repositionnait ce vaccin en primovaccination à 2 doses, en complément d'une dose unique de vaccin Jcovden®, et en dose de rappel chez les plus de 55 ans, voire exceptionnellement sur avis médical pour les moins de 55 ans. Aucun cas d'échec n'a été rapporté après une 2<sup>ème</sup> dose de ce vaccin sur la période. Pour rappel, un seul cas (grave) d'échec consécutif à 2 doses de Jcovden® a été décrit précédemment (cf rapport n°6).

<sup>11</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)

Les données de l'essai clinique de phase 3 ENSEMBLE 2, évaluant l'efficacité du schéma de primovaccination de 2 doses de vaccin Jcovden® à 2 mois d'intervalle, ne sont toujours pas publiées dans la littérature médicale, ni en préprint ce 19/09/2022. Une analyse intermédiaire est disponible sur le site de l'OMS<sup>12</sup>.

**Une alerte émanant de 2 CRPV (Marseille et Tours) en août 2021 soulignait la moindre efficacité du vaccin Jcovden® en dose unique suite à une surreprésentation de patients vaccinés par Janssen® en réanimation pour COVID-19 (cf rapport 4). Ce signal potentiel a ensuite été confirmé par plusieurs études, dont celle d'EPIPHARE<sup>13</sup> en vie réelle. Plusieurs autorités sanitaires, dont le CDC et l'HAS (avis du 17/02/2022<sup>14</sup>), recommandent d'utiliser ce vaccin en dernière intention, en cas de contre-indication aux autres vaccins ou si c'est le seul vaccin disponible.**

#### ❖ *Dose de rappel*

En cumulé, depuis le début de la campagne vaccinale, 27 cas ont été codés en 2<sup>ème</sup> injection ou en dose de rappel, dont 10 cas graves. Outre les erreurs de schéma d'administration, la plupart de ces cas sont survenus à une période où la 2<sup>ème</sup> dose de Jcovden® n'était pas recommandée, ni même d'actualité (ie. avant l'avis de l'EMA du 15/12/21). Une erreur de codage au moment du signalement n'est pas exclue. Ainsi, seuls 8 cas sont survenus après le 15/12/21, dont 1 grave : 5 cas de réactogénicité, 1 cas de troubles digestifs persistants 2 mois plus tard, 1 cas d'angioedème, 1 cas avec discordance entre le vaccin codé et le vaccin mentionné dans le narratif (en attente de confirmation).

**A ce stade, il n'y a pas de signal concernant les doses de rappel de Jcovden®.**

#### ❖ *Cas survenus dans la population pédiatrique 12 - 18 ans*

En cumulé, 6 cas d'effets/événements indésirables ont été rapportés chez les 12-18 ans, dont 2 cas graves. Ces cas concernent un malaise vagal, une myocardite (apparue 115 jours après la vaccination), un œdème érythémateux des mains, deux erreurs médicamenteuses sans effet indésirable associé, et une réactogénicité.

**Depuis le début de la campagne vaccinale avec Jcovden® en France, ce vaccin n'est pas recommandé chez les moins de 55 ans, notamment à cause du risque de TTS. Il n'y a pas de signal particulier parmi les quelques cas isolés survenus chez des mineurs vaccinés avec Jcovden®.**

---

<sup>12</sup> [WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-Ad26.COVS.S-2022.1-fre.pdf](#)

<sup>13</sup> [Covid-19 : efficacité des vaccins Janssen et Pfizer/BioNTech \(epi-phare.fr\)](#)

<sup>14</sup> [Haute Autorité de Santé - Avis n°2022.0014/AC/SESPEV du 17 février 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la place du vaccin Janssen dans stratégie de vaccination contre la Covid-19 \(has-sante.fr\)](#)

## 8. Conclusion

Une surveillance renforcée a été mise en place en France pour les vaccins utilisés contre la covid-19 afin de déterminer en temps réel, le profil de sécurité de ces vaccins.

Depuis le début de la campagne vaccinale en avril 2021, 1665 cas d'effets/événements indésirables ont été déclarés et analysés pour le vaccin Jcovden® par le réseau français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, dont 597 graves (36 %).

Les données analysées correspondent pour la majorité à des effets indésirables attendus et non graves, en particulier des effets de réactogénicité et des malaises majoritairement d'allure vagale.

Durant ces 17 mois de surveillance renforcée, 10 signaux ont été détectés et confirmés, conduisant à un ajout dans le RCP, d'autres signaux potentiels sont toujours en cours d'analyse par l'EMA.

Depuis le dernier rapport n°6 (date de gel en décembre 2021), aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été mis en évidence en France.

Par ailleurs, la HAS ne recommande le vaccin Jcovden® qu'en dernière intention dans la stratégie vaccinale contre la covid-19, en cas de contre-indication aux autres vaccins. Ces recommandations sont bien respectées comme le montre les chiffres de vaccination qui sont en baisse depuis plus d'un an pour devenir très sporadiques en 2022.

Ainsi, il est proposé de clôturer le suivi national renforcé de ce vaccin, qui sera alors suivi selon les modalités classiques de pharmacovigilance.