

# RAPPORT D'ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE

## ENQUETE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE RELATIVE AUX VACCINS CONTRE LA COVID-19 RAPPORT SEMESTRIEL N°18

**SPIKEVAX®**  
**Elasomeran**

<b>Référence de l'enquête</b>	E-2021-00799
<b>Date d'ouverture de l'enquête</b>	12/10/2020
<b>CRPV rapporteur</b>	Besançon et Lille
<b>Autre(s) participant(s) du CRPV rapporteur- (nom et fonction dans le CRPV) nommés par l'ANSM</b>	
<b>CRPV point de contact</b>	Tours et Dijon
<b>Nom du ou des laboratoires</b>	Moderna
<b>Date(s) du ou des rapports semestriels précédents +/- présentation en CSP Surveillance et Pharmacovigilance (Formation restreinte Expertise)</b>	NA
<b>Période couverte par le rapport</b>	26/08/2022 au 23/02/2023

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.

\*informations à occulter dans le rapport anonymisé (cf annexe)

Anonymisation effectuée par  NOM Signature (uniquement en cas d'anonymisation)

## TABLE DES MATIERES

RESUME .....	4
I/ Introduction.....	5
II/ Généralités sur SPIKEVAX® (Elasomeran) .....	6
A. Données de pharmacodynamie.....	6
B. Population cible, indication(s) et posologie .....	6
C. Avis de la HAS .....	6
III/ Contexte/Objectifs/Périmètres.....	7
IV/ Méthodes.....	7
Données issues de la littérature .....	7
V/ Résultats et discussions .....	8
A. Données en France .....	8
B. Situations particulières .....	14
C. Données expertisées en dehors de la période de suivi .....	17
VI/ Conclusions des CRPV rapporteurs .....	37

**Les données relevant du secret médical et du secret industriel devront figurer à la fin du chapitre « annexes » à la toute fin du rapport afin que celui-ci puisse être tronqué pour publication sur le site internet de l'ANSM.**

**Par exemple, ces annexes pourront comprendre les données de ventes, les taux de notification qui permettent de retrouver les données de ventes, un listing des cas de la BNPV le cas échéant.**

## ABREVIATIONS

/.../

### **1- Introduction**

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Lille et le CRPV de Besançon assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin SPIKEVAX®. 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. L'analyse des cas déclarés prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques. Elle peut conduire à écarter la responsabilité du vaccin dans la survenue d'un événement indésirable observé dès lors qu'une autre cause, certaine, est mise en évidence. Aussi ce rapport présente uniquement les effets indésirables pour lesquels le rôle du vaccin est confirmé ou suspecté, seul ou avec d'autres médicaments, et a été validé et enregistré comme tel par le CRPV qui l'a pris en charge.

### **2- Méthode**

Le suivi de pharmacovigilance a été réalisé à partir des cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance sur la période du 26/08/2022 au 23/02/2023 ainsi qu'à partir des données de la littérature internationale. Des données sur d'autres périodes ont pu être utilisées pour compléter des données déjà existantes. Une analyse d'éventuels faits marquants après la période de gel des données de ce rapport a été réalisée.

### **3- Principaux résultats et discussion**

Sur la période, 2531 cas initiaux ont été reçus et analysés, dont 653 graves (24,6%). Douze décès (dont 4 morts subites, et 8 cas d'évolution fatale), sans lien évident avec la vaccination, sont relevés. L'analyse des cas graves montre, outre les cas attendus de réactogénicité (8,9%) et d'effets indésirables d'intérêt particulier (36,4%) dont l'analyse ne révèle aucune nouveauté, une déclaration importante de troubles menstruels (23,4%). L'analyse spécifique des ménopauses précoces et des endométrioses ne permet pas de retenir un potentiel signal. L'analyse des cas d'aménorrhées, troubles du cycle et douleurs menstruelles confortent un potentiel signal tout en considérant des données récentes de la littérature sur le rôle de l'infection COVID-19 elle-même dans la survenue des troubles menstruels. L'analyse spécifique des cas de surdité brutale, ainsi que des cas d'hypertension artérielle, et de syndrome de Parsonage-Turner, confirme la rareté de ces cas mais n'exclut pas un rôle des vaccins et un signal potentiel. L'analyse des cas de maladies auto-immunes inflammatoires (récidive ou de novo) ne révèle pas de sur risque, comme cela a été déjà démontré dans la littérature.

### **4- Conclusions**

**Nous proposons une clôture de l'enquête dans son ensemble, et réouverture possible sur certains signaux potentiels si nécessaire. Retour à un suivi de pharmacovigilance de routine notamment par les cas marquants.**

I/ Introduction

	PRINCEPS
Nom commercial	SPIKEVAX®
DCI	Elasomeran
Classe ATC	Vaccin, autres vaccins viraux, Code ATC : J07BX03
Excipient(s) à effet notoire <i>(si nécessaire)</i>	Sodium
Forme pharmaceutique et dosage	SPIKEVAX® 50 microgrammes, dispersion injectable en seringue pré remplie SPIKEVAX® bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable
Classe pharmacologique	vaccins, autres vaccins viraux
Indication(s)	SPIKEVAX® est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 6 mois et plus.
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste 1
Procédure d'enregistrement <i>(pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)</i>	Procédure centralisée
PSUR : EURD list, <sup>1</sup> (oui/non) Si oui : - pays rapporteur - prochaine DLP - fréquence de soumission	Pays rapporteur = Danemark; Co-rapporteur : Allemagne PSUR n°4 (période du 19/06/2022 au 18/12/2022) Fréquence de soumission = 6 mois
Titulaire d'AMM / Exploitant	Moderna
Date d'obtention de l'AMM	06/01/2021
Date de commercialisation en France	22/01/2021
Pays en Europe commercialisant la (les) spécialité(s)	Tous

nb : tableau pré-rempli par ANSM

<sup>1</sup> [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000361.jsp&mid=WC0b01ac058066f910](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000361.jsp&mid=WC0b01ac058066f910)

## **II/ Généralités sur SPIKEVAX® (Elasomeram)**

### **A. Données de pharmacodynamie**

SPIKEVAX® (élasoméran) contient un ARNm encapsulé dans des nanoparticules lipidiques. L'ARNm code la protéine Spike de pleine longueur du SARS-CoV-2, modifiée par 2 substitutions de proline dans le domaine de répétition d'heptades 1 (S-2P) pour stabiliser la protéine Spike dans sa conformation de préfusion. Après injection par voie intramusculaire, les cellules au site d'injection et les ganglions lymphatiques drainants intègrent les nanoparticules lipidiques et délivrent efficacement la séquence d'ARNm dans les cellules pour la traduction en protéine virale. L'ARNm produit n'entre pas dans le noyau cellulaire ou n'interagit pas avec le génome, il est non réplicatif, et est exprimé de façon transitoire principalement par les cellules dendritiques et les macrophages du sinus sous capsulaire. La protéine Spike de la membrane du Sars-CoV-2 exprimée est alors reconnue par les cellules immunitaires comme un antigène étranger. Cela induit une réponse immunitaire en lymphocytes T et en lymphocytes B pour générer des anticorps neutralisants pouvant contribuer à la protection contre la COVID-19.

### **B. Population cible, indication(s) et posologie**

SPIKEVAX® est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 6 mois et plus.

Primovaccination :

- Personnes de 12 ans et plus : 2 (deux) doses (0,5 ml chacune contenant 100 microgrammes d'ARNm). Il est recommandé d'administrer la seconde dose 28 jours après la première dose.
- Enfants de 6 ans à 11 ans : 2 (deux) doses (0,25 ml chacune, contenant 50 microgrammes d'ARNm, soit la moitié de la dose administrée pour la primovaccination des personnes de 12 ans et plus. Il est recommandé d'administrer la seconde dose 28 jours après la première dose.

Troisième dose chez les personnes sévèrement immunodéprimées :

- Personnes de 12 ans et plus : 1 (une) dose de 0,5 ml, contenant 100 microgrammes d'ARNm. Une troisième dose peut être administrée au moins 28 jours après la deuxième dose.
- Enfants de 6 ans à 11 ans : 1 (une) dose de 0,25 ml, contenant 50 microgrammes d'ARNm. Une troisième dose peut être administrée au moins 28 jours après la deuxième dose.

Dose de rappel :

- Personnes de 12 ans et plus : 1 (une) dose de 0,25 ml, contenant 50 microgrammes d'ARNm. SPIKEVAX® peut être utilisé pour la dose de rappel chez les personnes de 12 ans et plus dont la primovaccination a été réalisée avec SPIKEVAX® ou avec un autre vaccin à ARNm ou un vaccin à vecteur adénoviral, au moins 3 mois après la primovaccination

### **C. Avis de la HAS**

Depuis l'avis de la HAS du [8 novembre 2021](#), le vaccin SPIKEVAX® est recommandé chez les personnes à partir de 30 ans.

### III/ Contexte/Objectifs/Périmètres

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.

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Besançon et le CRPV de Lille assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin SPIKEVAX®. 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

L'analyse des cas déclarés prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques et peut donc conduire à écarter un évènement indésirable observé car lié à une autre cause que le vaccin. Aussi ce rapport semestriel présente uniquement les effets indésirables pour lesquels le rôle du vaccin est confirmé ou suspecté et a été validé et enregistré comme tel par le CRPV qui l'a pris en charge.

### IV/ Méthodes

#### **Données issues des bases de PV**

- Critères de la requête dans la BNPV:
  - Produit « SPIKEVAX® »,
  - Date de saisie initiale de la version zéro du cas : 26/08/22 – 23/02/23,
  - Imputabilité OMS : Suspect/Interaction,
  - Gravité : Cas graves et non graves
  - Effets : Pas de restriction,
  - Population : Pas de restriction.
  
- Critères d'exclusion des cas :
  - Doublons au sein des cas enregistrés par les CRPV,
  - Cas « non graves » autres que les cas d'intérêt
  
- Les suivis de cas collectés et analysés dans les précédents rapports ont fait l'objet d'une analyse afin de vérifier si les informations complémentaires apportées étaient pertinentes et modifiaient les conclusions de l'analyse initiale,

#### **Données issues de la littérature**

Issues des recherches sur PUBMED, Embase, Google Scholar

## V/ Résultats et discussions

### A. Données en France

#### 1. Données de vaccination (transmises par l'ANSM):

##### **Nombre de personnes vaccinées au 23/02/2023**

Étiquettes de	1ère Injection	2è Injection	3è Injection	4è Injection	5è Injection	6è Injection	7è Injection	8è Injection	9è Injection	Total général
<b>Moderna</b>	<b>6127265</b>	<b>6816178</b>	<b>10674367</b>	<b>331337</b>	<b>3930</b>	<b>87</b>	<b>5</b>			<b>23953169</b>
Femme	3085748	3438606	5277483	175703	1816	24	2			11979382
Homme	3021166	3359234	5374908	155320	2107	63	3			11912801
NR	20351	18338	21976	314	7					60986
<b>Moderna Spil</b>	<b>107</b>	<b>135</b>	<b>576</b>	<b>2331</b>	<b>3888</b>	<b>188</b>	<b>11</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>7238</b>
Femme	61	79	327	1205	1984	87	7			3750
Homme	45	56	247	1121	1901	99	4	1	1	3475
NR	1		2	5	3	2				13
<b>SPIKEVAX BIV</b>	<b>1526</b>	<b>1941</b>	<b>15564</b>	<b>153441</b>	<b>58818</b>	<b>648</b>	<b>35</b>	<b>6</b>		<b>231979</b>
Femme	821	1059	8173	79518	31050	276	14	1		120912
Homme	691	871	7355	73802	27716	372	21	5		110833
NR	14	11	36	121	52					234
<b>Total général</b>	<b>6128898</b>	<b>6818254</b>	<b>10690507</b>	<b>487109</b>	<b>66636</b>	<b>923</b>	<b>51</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>24192386</b>

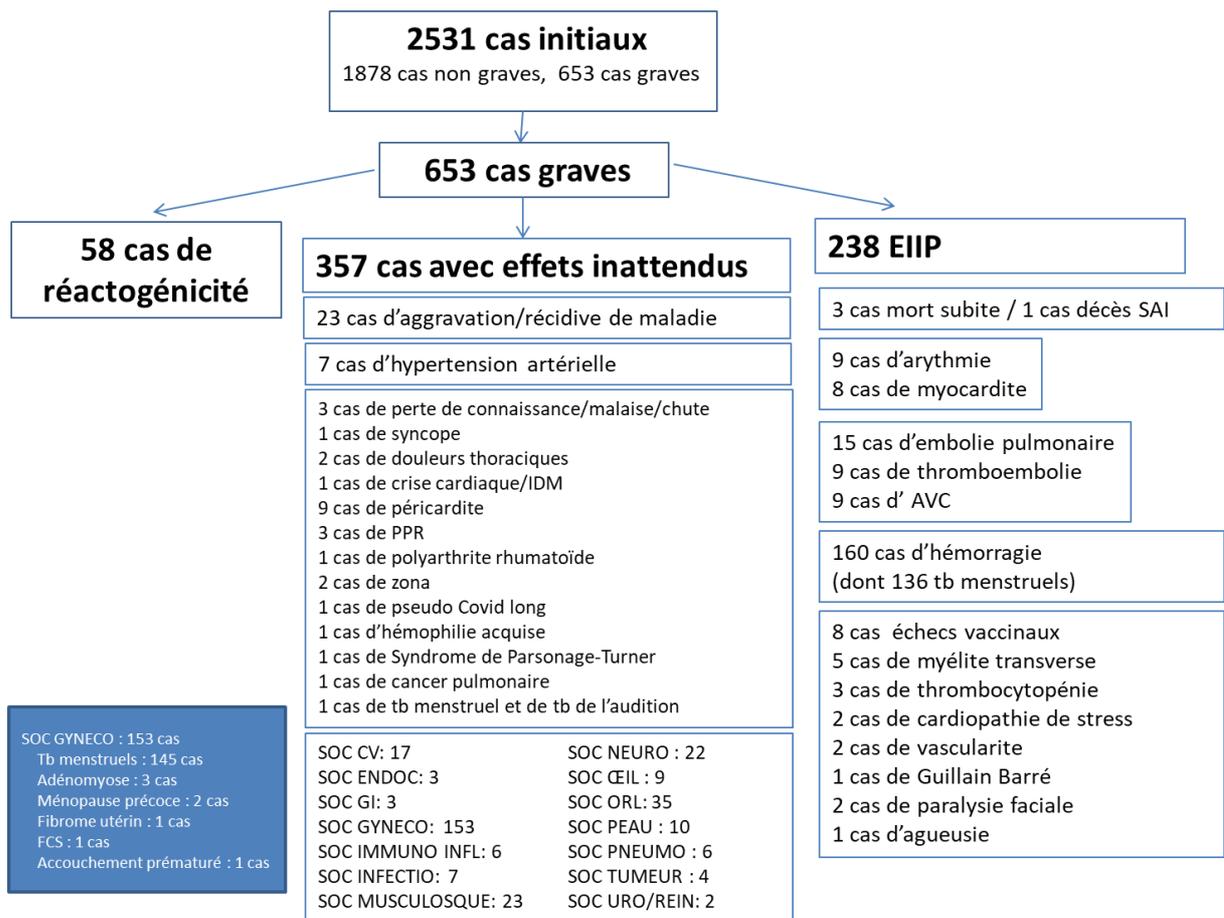
#### 2. Caractéristiques générales des cas (au 23/02/2023) :

**Tableau 1. Caractéristiques générales des cas**

	Cumulé du 26/08/2022 au 23/02/2023	Cas initiaux analysés du 26/08/2022 au 23/02/2023
<b>Nombre de cas dans la BNPV</b>	<b>2878</b>	<b>2531</b>
<i>cas déclarés par les PS</i>	963 (33,5%)	794 (31,4%)
<i>cas déclarés par les patients/usagers</i>	1915 (66,5%)	1737 (68,6%)
<b>Nombre de cas non graves (n,%)</b>	<b>2035 (70,7%)</b>	<b>1878 (74,2%)</b>
<i>Répartition Patients pour les cas non graves (n, %)</i>		
Masculin	456 (22,4%)	415 (22,1%)
Féminin	1578 (77,5%)	1462 (77,8%)
Non renseigné	1 (0,1%)	1 (0,1%)
<5	-	-
5-11	-	-
12-15	6 (0,3%)	5 (0,3%)
16-18	10 (0,5%)	10 (0,5%)
19-24	55 (2,7%)	52 (2,8%)
25-29	105 (5,2%)	101 (5,4%)
30-49	1006 (49,4%)	930 (49,5%)
50-64	522 (25,7%)	483 (25,7%)
65-74	210 (10,3%)	191 (10,2%)
75 – 84	80 (3,9%)	76 (4%)
≥ 85	19 (0,9%)	16 (0,9%)
Non renseigné	22 (1,1%)	14 (0,7%)
<b>Nombre de cas graves (n, %)</b>	<b>843 (29,3%)</b>	<b>653 (25,8%)</b>
Hospitalisation	138 (16,4%)	77 (11,8%)
Mise en jeu du pronostic vital	16 (1,9%)	9 (1,4%)
Invalidité ou incapacité	81 (9,6%)	65 (10%)
Décès	18 (2,1%)	12 (1,8%)

Médicalement significatif	590 (70%)	490 (75%)
<i>Répartition Patients pour les cas graves (n, %)</i>		
Masculin	210 (24,9%)	143 (21,9%)
Féminin	631 (74,9%)	508 (77,8%)
Non renseigné	2 (0,2%)	2 (0,3%)
<5	-	-
5-11	-	-
12-15	2 (0,2%)	2 (0,3%)
16-18	7 (0,8%)	5 (0,8%)
19-24	22 (2,6%)	18 (2,8%)
25-29	45 (5,3%)	36 (5,5%)
30-49	463 (54,9%)	374 (57,3%)
50-64	175 (20,8%)	127 (19,4%)
65-74	62 (7,4%)	43 (6,6%)
75 – 84	35 (4,2%)	24 (3,7%)
≥ 85	12 (1,4%)	10 (1,5%)
Non renseigné	20 (2,4%)	14 (2,1%)

*Figure 1. Répartition des cas graves initiaux analysés sur la période étudiée*



3. Analyse récapitulative des effets/événements d'intérêt, période du 26/08/2022 au 23/02/2023 et en cumulatif

**Tableau 2. Récapitulatif des décès par mort subite reçus sur la période**

Sexe	Tranche d'âge	Description	Vaccinations
M	55-59 ans	Mort subite à J2 d'un R2 SPIKEVAX® <i>Décès constaté à domicile – pas d'autopsie</i>	D1, D2 SPIKEVAX® R1 COMIRNATY® R2 SPIKEVAX®
M	65-69 ans	Mort subite à J1 d'un R2 Bivalent SPIKEVAX® <i>Contexte de cancer en cours de radiothérapie Patient polypathologique</i>	D1, D2 COMIRNATY® R1 SPIKEVAX® R2 Bivalent SPIKEVAX®
M	90-94 ans	Mort subite à J13 d'un R3 Bivalent SPIKEVAX® <i>Suspicion d'embolie pulmonaire</i>	D1, D2, R1, R2 COMIRNATY® R3 Bivalent SPIKEVAX®
M	65-69 ans	Arrêt cardiaque à J103 d'une D1 SPIKEVAX® <i>Pas d'informations complémentaires</i>	D1 SPIKEVAX®

**Tableau 3. Récapitulatif des effets/événements d'intérêt relevés en France**

Événement indésirable	Cas graves rapport semestriel, n	Cas graves cumul, n	Conclusions au 23/02/2023
<b>Signaux confirmés</b>			
Myocardite	8	228	<i>Voir point spécifique focus 1 MODERNA</i> <a href="https://ansm.sante.fr/uploads/2021/10/29/20211021-covid-19-vaccins-moderna-focus-1.pdf">https://ansm.sante.fr/uploads/2021/10/29/20211021-covid-19-vaccins-moderna-focus-1.pdf</a> <i>et travail Epiphare</i> <a href="https://ansm.sante.fr/uploads/2021/11/08/20211108-covid-19-vaccins-rapport-epiphare-myocardite-pericardite.pdf">https://ansm.sante.fr/uploads/2021/11/08/20211108-covid-19-vaccins-rapport-epiphare-myocardite-pericardite.pdf</a> <i>Ajout RCP européen en juillet 2021</i>
Péricardite	9	254	<i>Voir travail Epiphare</i> <a href="https://ansm.sante.fr/uploads/2021/11/08/20211108-covid-19-vaccins-rapport-epiphare-myocardite-pericardite.pdf">https://ansm.sante.fr/uploads/2021/11/08/20211108-covid-19-vaccins-rapport-epiphare-myocardite-pericardite.pdf</a> <i>Ajout RCP européen en juillet 2021</i>
Vertiges/Névrites vestibulaires	5	55	<i>Aucun nouvel élément notoire. Listés au RCP.</i>
Erythème polymorphe	0	10	<i>Aucun élément notoire depuis le rapport 15</i> <a href="https://ansm.sante.fr/uploads/2021/09/24/20210923-covid-19-vaccins-moderna-rapport-15.pdf">https://ansm.sante.fr/uploads/2021/09/24/20210923-covid-19-vaccins-moderna-rapport-15.pdf</a>

Événement indésirable	Cas graves rapport semestriel, n	Cas graves cumul, n	Conclusions au 23/02/2023
			<i>Ajout RCP européen en octobre 2021</i>
Hémorragies (troubles menstruels)	136	318	<i>Rapport 16 (décembre 2021) <a href="#">Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 VACCINE MODERNA - AMM européenne conditionnelle délivrée le 06 janvier 2021 - Rapport n°16 : période du 10 septembre au 11 novembre 2021 (sante.fr)</a> <i>Périodique 2 (mai 2022) <a href="#">20220513-enquete-pv-vaccin-moderna-analyse-periodique-2-2.pdf (sante.fr)</a>.</i> <i>Ajout au RCP européen en octobre 2022.</i></i>
<b>Signaux potentiels</b>			
Événements thromboemboliques			<i>Aucun nouvel élément notoire. Les conclusions demeurent inchangées à savoir qu'aucun des cas transmis n'a à ce jour de caractéristiques comparables à celles associés aux cas des vaccins à support adénoviral.</i> Voir travail Epiphare <a href="https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/10/epi-phare_rapport_vaccination_covid_reduction_risques_50_74ans.pdf">https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/10/epi-phare_rapport_vaccination_covid_reduction_risques_50_74ans.pdf</a>
- embolie pulmonaire	15	246	
- thrombose veineuse profonde	5	181	
- thrombose veineuse cérébrale	-	14	
- occlusion veine rétine	2	28	
- thrombose veineuse intestinale	-	10	
- thrombose artérielle	2	11	
- thrombose artère mésentérique	-	4	
- thrombose artère centrale rétine	-	9	
Malaise, PC, chute	3	124	<i>Aucun nouvel élément notoire.</i>
Troubles du rythme cardiaque			<i>Aucun nouvel élément notoire.</i>
- arythmie sans précision	2	57	
- fibrillation atriale	6	26	
- extrasystoles	1	14	
Polyarthrite rhumatoïde de novo	1	11	Voir point C.3. : pas de signal. Point précédent dans le rapport 16 <a href="https://ansm.sante.fr/uploads/2021/12/21/20211221-covid-19-vaccins-rapport-pv-moderna-16.pdf">https://ansm.sante.fr/uploads/2021/12/21/20211221-covid-19-vaccins-rapport-pv-moderna-16.pdf</a> .
Troubles menstruels (hors hémorragies)			Voir point C.2. : pas de signal pour endométriose et ménopause ; potentiel pour aménorrhée et troubles du cycle. Point précédent dans le rapport 16 <a href="https://ansm.sante.fr/uploads/2021/12/21/20211221-covid-19-vaccins-rapport-pv-moderna-16.pdf">https://ansm.sante.fr/uploads/2021/12/21/20211221-covid-19-vaccins-rapport-pv-moderna-16.pdf</a>
- troubles menstruels	145	292	
- adénomyose	3	6	
- ménopause précoce	2	2	
- fibrome utérin	1	2	
Syndrome de Parsonage Turner	1	27	Voir point C.4. : signal potentiel

Événement indésirable	Cas graves rapport semestriel, n	Cas graves cumul, n	Conclusions au 23/02/2023
			Point précédent dans le rapport 15 <a href="https://ansm.sante.fr/uploads/2021/09/24/20210923-covid-19-vaccins-moderna-rapport-15.pdf">https://ansm.sante.fr/uploads/2021/09/24/20210923-covid-19-vaccins-moderna-rapport-15.pdf</a>
Surdité-troubles de l'audition / acouphènes	18/10	76/70	Voir point C.1. : signal potentiel Point précédent dans le rapport 16 <a href="https://ansm.sante.fr/uploads/2021/12/21/20211221-covid-19-vaccins-rapport-pv-moderna-16.pdf">https://ansm.sante.fr/uploads/2021/12/21/20211221-covid-19-vaccins-rapport-pv-moderna-16.pdf</a>
<b><u>EI nouvellement analysés</u></b>			
HTA	7	144	Voir point A.4. : signal Effet indésirable médicamenteux mis en signal confirmé en France dès le c�but du suivi national, non retenu à l'Europe.
<b><u>EI à suivre</u></b>			
Aggravation de maladies	23	323	Voir point C.3. : pas de signal Point précédent dans le rapport 15. <a href="https://ansm.sante.fr/uploads/2021/09/24/20210923-covid-19-vaccins-moderna-rapport-15.pdf">https://ansm.sante.fr/uploads/2021/09/24/20210923-covid-19-vaccins-moderna-rapport-15.pdf</a>
Purpura thrombopénique immunitaire de novo	-	22	Voir point C.3. : pas de signal Point précédent dans le rapport 16 <a href="https://ansm.sante.fr/uploads/2021/12/21/20211221-covid-19-vaccins-rapport-pv-moderna-16.pdf">https://ansm.sante.fr/uploads/2021/12/21/20211221-covid-19-vaccins-rapport-pv-moderna-16.pdf</a>
Rhabdomyolyse	-	5	Pas d'éléments nouveaux. Point précédent dans le rapport 16 <a href="https://ansm.sante.fr/uploads/2021/12/21/20211221-covid-19-vaccins-rapport-pv-moderna-16.pdf">https://ansm.sante.fr/uploads/2021/12/21/20211221-covid-19-vaccins-rapport-pv-moderna-16.pdf</a>
Syndrome de réponse inflammatoire systémique	-	2	Pas d'éléments nouveaux. Point précédent dans le focus 1 MODERNA. <a href="https://ansm.sante.fr/uploads/2021/10/29/20211021-covid-19-vaccins-moderna-focus-1.pdf">https://ansm.sante.fr/uploads/2021/10/29/20211021-covid-19-vaccins-moderna-focus-1.pdf</a> Et le retour PRAC <a href="https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-novembre-2021-25-28-octobre">https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-novembre-2021-25-28-octobre</a>
Atteintes hépatiques graves (dont hépatite auto-immune)	-	42	Pas d'éléments nouveaux. Point précédent dans le rapport 16 <a href="https://ansm.sante.fr/uploads/2021/12/21/20211221-covid-19-vaccins-rapport-pv-moderna-16.pdf">https://ansm.sante.fr/uploads/2021/12/21/20211221-covid-19-vaccins-rapport-pv-moderna-16.pdf</a> Voir point spécifique hépatite auto-immune <a href="#">Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 VACCINE MODERNA - AMM européenne - Rapport n�17 : période du 12 novembre 2021 au 10 février 2022 (sante.fr)</a>

Événement indésirable	Cas graves rapport semestriel, n	Cas graves cumul, n	Conclusions au 23/02/2023
Anémie hémolytique auto-immune	-	9	Pas d'éléments nouveaux. Voir points précédents : focus mensuel 5 <a href="#">20220218-covid-19-focus-pv-moderna-5.pdf (sante.fr)</a> et rapport 17 <a href="#">Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 VACCINE MODERNA - AMM européenne - Rapport n°17 : période du 12 novembre 2021 au 10 février 2022 (sante.fr)</a>
Perte de vue /déficit visuel / amaurose	3	32	Pas d'éléments nouveaux Point précédent dans focus mensuel 5 <a href="#">20220218-covid-19-focus-pv-moderna-5.pdf (sante.fr)</a>
Hémophilie acquise	1	6	Pas d'éléments nouveaux Point précédent dans le focus mensuel 5 <a href="#">20220218-covid-19-focus-pv-moderna-5.pdf (sante.fr)</a>

4. Analyse détaillée des effets/événements d'intérêt, période du 26/08/2022 au 23/02/2023 et en cumulatif

*Analyse et expertise des cas d'élévation de la pression artérielle (n=30 sur la période)*

Durant cette période de suivi, 30 cas initiaux d'augmentation de la pression artérielle ont été identifiés et analysés (tableau 4). Les observations d'augmentation de la pression artérielle, parfois sévères (grade III ou IV d'après les recommandations de l'ESC/ESH 2018), sont régulièrement rapportées dans la BNPV et ont déjà fait l'objet de points spécifiques dans de nombreux rapports, dès le début du suivi français en 2021 (Rapports MODERNA n° 5 à 14, de février 2021 à juillet 2021). Ce signal a ainsi été retenu en France comme un signal confirmé (15 avril 2021), partagé à l'Europe le 28 avril 2021. A l'Europe, le signal a été étudié et clos sans être retenu le 13 janvier 2022 (pour les deux vaccins à ARNm).

Tableau 4 : cas initiaux d'hypertension artérielle identifiés sur la période

Cas HTA initiaux cumulés sur la période 26/08/22 – 23/02/23 N = 30 (1,2%)	
<b>Sexe</b>	
Femme	20 (65%)
Homme	10 (35%)
NR	0
<b>Age (ans)</b>	
Moyenne (écart type)	60,9 (± 12,3)
Médiane	58,5
<b>Tranche d'âge (ans)</b>	

16-49	4 (13,3%)
50-64	12 (40,0%)
65-74	10 (33,4%)
75-84	4 (33,3%)
>= 85	0
Inconnu	0
<b>Délais de survenue</b>	
0-1 j	7 (23,3%)
2-3 j	7 (23,3%)
4-7 j	4 (13,4%)
8-15 j	7 (23,3%)
>15 j	3 (10%)
NR	2 (6,7%)
<b>ATCD HTA</b>	11 (36,6%)
<b>Gravité</b>	7 (23,3%) (7 médicalement significatif)
<b>Evolution</b>	
Résolu / en cours de résolution avec instauration ou majoration de traitement	20 (66,6%) 7 (5 inconnus)
Non résolu avec instauration ou majoration de traitement	6 (20%) 3 (1 inconnu)
Inconnu	4
<b>Réintroduction positive</b>	4 (11,8%)

Comme dans les précédents rapports, deux grands contextes de survenue ont été identifiés en fonction du délai de survenue :

- soit en post-vaccinal (n=7), associés avec des symptômes autres de type pseudo grippal le plus souvent (4 cas) ; délai de survenue dans les 24 h ; 3 personnes avec ATCD d'hypertension artérielle ; évolution favorable spontanée (n=3) ou avec traitement (n=1), inconnue (n=3).
- soit de façon retardée par rapport à la vaccination (n=23), associés à des symptômes autres (céphalées, sensation de malaise, asthénie, épistaxis, acouphènes... ; n=12) ; délai de survenue de 2j à plus de 15 jours, médiane à 4 jours ; 7 personnes avec ATCD d'hypertension artérielle ; évolution favorable spontanée (n=6) ou avec traitement (n=7), pas d'amélioration spontanée (n=2) ou malgré traitement (n=4), inconnue (n=4) ;

On retrouve les mêmes caractéristiques que précédemment décrites, à savoir une augmentation marquée et transitoire le plus souvent (quelques heures ou quelques jours) des chiffres tensionnels chez des patients sans antécédents d'hypertension ou déjà hypertendus bien équilibrés, ayant nécessité pour un grand nombre, une prise en charge médicale (passage aux Urgences, hospitalisation, instauration ou ajustement d'un traitement antihypertenseur). Pour quelques patients, les vaccinations ultérieures ont été suivies des mêmes effets.

Dans la littérature, outre des articles sur des petites séries de personnes confrontées à l'élévation de leur pression artérielle (avec antécédent ou non) (1-4), on retrouve quelques publications intéressantes :

- L'une s'est intéressée aux événements/ effets cardiovasculaires post-vaccination COVID rapportés auprès de la WHO database, VigiBase. Au 24 janvier 2021, soit un peu plus d'un mois après le début de la vaccination dans le monde, 4863 événements/ effets indésirables cardiovasculaires ont été rapportés avec le vaccin Pfizer, et 1222 avec celui d'Astra Zeneca ou Moderna. L'hypertension artérielle est rapportée pour 5.82% des cas. Une analyse de disproportionnalité sur les différents effets/événements montre une disproportionnalité statistiquement significative avec les trois vaccins pour la survenue d'hypertension artérielle (sévère pour 93 cas), quel que soit le groupe d'âge ou le genre (5).
- Dans la base de données VAERS, au 10 septembre 2021, l'hypertension fait partie des effets / événements post-vaccinaux immédiats les plus rapportés, après les tachycardies / palpitations. Les auteurs soulèvent l'hypothèse du stress et de l'effet blouse blanche, mais également des antécédents d'hypertension (6).
- Une méta-analyse récente a montré sur un cumul de 357387 patients, issus de 6 études publiées, méthodologiquement valides, réalisées pour 3 d'entre elles à partir de bases de pharmacovigilance, et 2 autres à partir de questionnaires en ligne, que l'élévation de la pression artérielle dans les minutes, heures et jours suivant la vaccination, n'est pas anecdotique. La proportion de patients concernés par une élévation de pression artérielle, parfois sévère, varie 0.93% to 23.72%, avec une proportion moyenne estimée à 3.20%, après exclusion des valeurs aberrantes. L'estimation pour les hypertensions sévères ( $\geq$  grade III) ou justifiant un passage aux urgences ou une hospitalisation est à 0.6% (95% CI 0.1 – 5.1%) (7).

Le mécanisme aboutissant à ces élévations parfois sévères de la pression artérielle n'est pas élucidé, mais pourrait s'expliquer par une modulation des récepteurs à l'angiotensine alors qu'on sait que la protéine Spike permet la pénétration du SARS-CoV-2 via ces récepteurs (7), ou encore par une réponse immunologique forte induite par les vaccins à ARNm, au regard des interactions entre immunité, inflammation, lymphocytes et hypertension artérielle (8, 9).

#### **En conclusion :**

L'hypothèse d'un risque d'élévation de la pression artérielle expliqué par des facteurs de confusion comme un ATCD d'hypertension artérielle par exemple ne tient pas puisque de nombreux patients sans aucun antécédent, et jeunes parfois, sont également concernés, d'après l'analyse de nos cas BNPV.

De même, l'hypothèse du stress et de l'effet blouse blanche peut certainement être évoquée en cas de poussée hypertensive au moment de la vaccination et dans les quelques heures qui suivent, mais n'explique pas les augmentations de pression artérielle survenant 2 jours et plus après la vaccination. De même, cela n'explique pas la nécessité pour certains patients de recourir de façon durable à un traitement par antihypertenseurs ou à une majoration/ adaptation de leur traitement initial, toujours d'après l'analyse de nos cas BNPV.

Ces effets sont le plus souvent transitoires et non graves, mais peuvent néanmoins conduire à une prise en charge spécifique (consultation médicale, hospitalière, introduction ou adaptation de traitement antihypertenseur de façon durable), chez des patients avec antécédent ou non d'hypertension. Ils ne sont pas rapportés de façon anecdotique et même si le mécanisme de survenue est incertain (mais on voit bien que des pistes sérieuses existent autour du récepteur de l'angiotensine et de la réponse immunitaire), on ne peut clairement pas, sur la base de nos observations dans la BNPV, mais également des quelques études réalisées à grande échelle, écarter

un rôle de la vaccination par les vaccins à ARNm dans la survenue de ces élévations de pression artérielle, même si on ne peut exclure non plus, au vu de l'âge de certains patients, un événement inaugural.

Aussi, une réévaluation de la pertinence de faire mentionner ce risque au RCP nous semble importante, afin de mieux prendre en charge et rassurer les patients concernés.

- 1- Syrigos, N., Kollias, A., Grapsa, D., Fyta, E., Kyriakoulis, K. G., Vathiotis, I., ... & Syrigou, E. (2022). Significant Increase in Blood Pressure Following BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccination among Healthcare Workers: A Rare Event. *Vaccines*, 10(5), 745.
- 2- Meylan, S., Livio, F., Foerster, M., Genoud, P. J., Marguet, F., Wuerzner, G., & CHUV COVID Vaccination Center. (2021). Stage III hypertension in patients after mRNA-based SARS-CoV-2 vaccination. *Hypertension*, 77(6), e56-e57.
- 3- Sanidas, E., Anastasiou, T., Papadopoulou, D., Velliou, M., & Mantzourani, M. (2022). Short term blood pressure alterations in recently COVID-19 vaccinated patients. *European Journal of Internal Medicine*, 96, 115-116.
- 4- Khani, E., & Entezari-Maleki, T. (2022). Hypertensive Crisis Following COVID-19 Vaccination. *Journal of Clinical Pharmacology*
- 5- Jeet Kaur, R., Dutta, S., Charan, J., Bhardwaj, P., Tandon, A., Yadav, D., ... & Haque, M. (2021). Cardiovascular adverse events reported from COVID-19 vaccines: a study based on WHO database. *International journal of general medicine*, 3909-3927..
- 6- Hana, D., Patel, K., Roman, S., Gattas, B., & Sofka, S. (2022). Clinical cardiovascular adverse events reported post-COVID-19 vaccination: are they a real risk?. *Current Problems in Cardiology*, 47(3), 101077.
- 7- Angeli, F., Reboldi, G., Trapasso, M., Santilli, G., Zappa, M., & Verdecchia, P. (2022). Blood pressure increase following COVID-19 vaccination: a systematic overview and meta-analysis. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 9(5), 150.
- 8- Zhang J, Crowley SD. Role of T lymphocytes in hypertension. *Curr Opin Pharmacol*. 2015; 21:14-19.
- 9- Ferreira NS, Tostes RC, Paradis P, Schiffrin EL. Aldosterone, Inflammation, Immune System and Hypertension. *Am J Hypertens*. 2020 Aug 21:hpa137.

## **B. Situations particulières**

- **Mésusages, Erreurs médicamenteuses, Surdosages,**
- **Deuxième dose de rappel, vaccination hétérologue, bi-valents**
- **Co administration avec vaccin anti-grippal**

Pas d'éléments notoires identifiés sur ces thématiques

## **C. Données expertisées en dehors de la période de suivi**

### **1. Surdité (période du 03/02/2022 et le 23/02/2023)**

Les surdités brusques sont en signal potentiel en France et ont fait l'objet d'un rapport circonstancié en juin 2022, présenté à l'ANSM ([20220414-enquete-pv-vaccin-moderna-analyse-periodique-3-2.pdf \(sante.fr\)](#)).

Un total de 400 cas de potentielles surdités brusques a été extrait, puis revus par deux experts ORL et 2 experts des vaccins à ARNm Tozinaméran et Elasméran. Parmi ces 400 cas, 171 cas ont fait l'objet d'une documentation permettant une revue spécialisée sur la base des audiogrammes.

En ce qui concerne spécifiquement Elasméran, 60 cas de surdités brusques ont été rapportés au 02 février 2022 et ont été analysés. Vingt-neuf cas de surdités brusques ont été finalement retenus comme cas plausibles au regard de la chronologie et de l'absence d'autres causes possibles.

Ce travail fait l'objet d'une publication soumise à JMIR, en cours de révision au moment de la rédaction de ce rapport. La discussion contient toutes les références bibliographiques à jour. Note

post rédaction : la publication a été publiée le 14/07/2023 : <https://publichealth.jmir.org/2023/1/e45263> .

Notre conclusion de ce travail associant la pharmacovigilance et l'expertise clinique, permet de valider une hypothèse de lien possible avec les vaccins à ARNm dans de très rares cas et que les pertes d'audition les plus sévères (grade 5) ne récupèrent pas et nécessitent un appareillage. Ainsi, une prise en charge rapide doit être envisagée devant une surdité brusque.

Afin d'actualiser ce travail pour ce rapport, une mise à jour a été réalisée à partir de l'extraction de tous les cas de surdités brusques rapportés par le réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance entre le 03/02/2022 et le 23/02/2023 selon la même méthodologie retenue lors de la 1ere évaluation.

Ainsi, il a été extrait 72 cas. Après une première lecture par l'expert pharmacovigilant, 30 cas ont été retenus comme possible à la lecture des commentaires, et selon des critères chronologiques, en privilégiant les critères de la Brighton collaboration (délai de survenue inférieur ou égal à 21 jours). Ces cas n'ont pas été revus par l'expert ORL. Il n'est donc pas possible de grader l'atteinte auditive et l'analyse restera descriptive (tableau 5).

*Tableau 5. Caractéristiques des patients ayant déclaré une surdité brutale sur la période*

	Période du 03/02/2022 au 23/02/2023
<b>Nombre de cas dans la BNPV</b>	<b>30</b>
<i>cas déclarés par les PS</i>	8 (26,7%)
<i>cas déclarés par les patients/usagers</i>	22 (73,3%)
<b>Nombre de cas non graves (n,%)</b>	<b>12 (40%)</b>
<i>Répartition Patients pour les cas non graves (n, %)</i>	
Masculin	7 (58,3%)
Féminin	5 (41,7%)
30-49	6 (50%)
50-64	3 (25%)
65-74	2 (16,7%)
75 – 84	1 (8,3%)
<b>Nombre de cas graves (n, %)</b>	<b>18 (60%)</b>
Hospitalisation	1 (5,56%)
Invalidité ou incapacité	6 (33,33%)
Médicalement significatif	11 (61,11%)
<i>Répartition Patients pour les cas graves (n, %)</i>	
Masculin	13 (72,2%)
Féminin	5 (27,8%)
25-29	1 (5,6%)
30-49	5 (27,8%)
50-64	6 (33,3%)
65-74	4 (22,2%)
75-84	1 (5,6%)
≥ 85	1 (5,6%)

Il s'agit de 20 hommes (67 % ; prédominance masculine pour cette mise à jour) et 10 femmes (33%), présentant une surdité brutale dans un délai moyen de survenue de 10.3 jours et un médian de 7 jours, ce qui est cohérent avec ce qui est déjà décrit pour les 29 premiers cas de la publication. La médiane d'âge est de 55.5 ans [25-85]. Seuls 4 cas ont un délai de survenue à plus de 21 jours (moyenne de 36 jours [25-41]). Comme attendu d'après la première analyse, 16 cas (53%) surviennent en R1, le reste est en majorité en D2 (30%) et nous observons deux cas de rechallenge positif, avec un délai de survenue de 1 jour et 10 jours. Seulement 6 cas présentent une évolution favorable en quelques jours ou semaines. Pour les autres cas, l'évolution n'est pas favorable à distance (plus de 2 mois). Concernant les cas rapportés avec la mise en place d'une aide auditive effective ou proposée, ils sont au nombre de 7.

L'ensemble de ces données illustre la possibilité de survenue de très rares cas de surdités brusques post-vaccination par elasméran, avec persistance dans le temps (signal potentiel). Cette donnée doit être connue des spécialistes afin de pouvoir prendre en charge rapidement tout trouble de l'audition afin d'envisager rapidement le traitement adéquat et de limiter l'évolution vers une cophose définitive.

## 2. Troubles menstruels (période du 19 juillet 2022 au 31 août 2022)

En France, depuis l'été 2021, les troubles menstruels font l'objet d'un suivi spécifique et ont amené, après la première analyse qualitative réalisée à partir des observations de la BNPV pour les vaccins Moderna et COMIRNATY® ([Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 VACCINE MODERNA - AMM européenne conditionnelle délivrée le 06 janvier 2021 - Rapport n°16 : période du 10 septembre au 11 novembre 2021 \(sante.fr\)](#) ; [Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech COMIRNATY® - Rapport n°19 : période du 27 août 2021 au 11 novembre 2021 \(sante.fr\)](#)), à plusieurs interventions de l'ANSM en décembre 2021 ([Actualité - Point de situation sur la surveillance des vaccins contre la Covid-19 - Période du 26/11/21 au 09/12/2021 - ANSM \(sante.fr\)](#)), en juin 2022 ([Actualité - Troubles menstruels après la vaccination contre le Covid-19 : état des connaissances et conseils aux femmes concernées - ANSM \(sante.fr\)](#)), à une rencontre avec les associations de patientes et enfin en juillet 2022, à l'élaboration d'un guide pour faciliter la déclaration de ces événements ([20220801-covid-19-troubles-menstruels-tutoriel-patiente-26-07-2022.pdf \(sante.fr\)](#)). En parallèle, ce signal a été étudié à l'Europe à partir de septembre 2021 et a abouti en novembre 2022, à la reconnaissance d'un risque possible de saignements abondants après la vaccination par les vaccins à ARNm (le risque d'aménorrhée n'a pas été retenu) ([COVID-19 Vaccines Safety Update November 2022 \(europa.eu\)](#)).

En France, le tutoriel pour une meilleure déclaration, disponible à partir du 19 juillet 2022, a relancé la déclaration de ces événements/effets de façon massive (événements qui pour la plupart s'étaient déroulés dans l'année précédente, depuis l'ouverture de la vaccination aux adultes en âge de procréer à partir de mai 2021). Ainsi, sur la période estivale, plusieurs centaines de déclarations ont été reçues pour le vaccin SPIKEVAX® (plusieurs milliers pour le vaccin COMIRNATY®). Nous avons donc procédé à l'analyse qualitative des cas reçus sur cette période (19 juillet 2022 – 31 août 2022). Les cas ont été extraits selon la requête suivante :

1. Source des cas : Cas CRPV/CEIP ;
2. Type des cas : Sans restriction ;
3. Date : Date de notification du 19/07/2022 au 31/08/2022 ;
4. Médicament (Substance) : Vaccin MODERNA ;
5. Imputabilité OMS : Suspect ou Interaction ;
6. Gravité : Sans restriction ;
7. Population : Sans restriction ;
8. Effet(s) : codé(s) en dictionnaire MedDRA :  
HLGTs :  
- Troubles de l'utérus, du pelvis et du ligament large

- Troubles du cycle menstruel et de saignement utérin
  - Troubles liés à la ménopause
- HLT :
- Tumeurs bénignes de l'utérus
- PTs :
- Adénomyose
  - Endométriose
  - Fibrome
  - Hystérectomie
  - Ovaires polykystiques

Du 19 juillet 2022 au 31 août 2022, 822 cas concernant des troubles menstruels survenus après la vaccination SPIKEVAX® ont été reçus et enregistrés dans la BNPV (tableau 6). Quarante % étaient considérées comme graves, selon des critères retenus de façon collégiale entre les rapporteurs des vaccins à ARNm dès le moment de l'afflux des déclarations en juillet et diffusés à tout le réseau des CRPV, pour harmoniser l'enregistrement de ces cas :

- « troubles inhabituels et persistants depuis plus de 3 mois »
- « aggravation (ou récurrence) d'une maladie gynécologique préexistante »
- « examens complémentaires / bilan médical réalisé »
- « conséquences majeures rendant les actes de la vie quotidienne non possibles »

Tableau 6 : Récapitulatif des cas

	Cumulatif
<b>Nombre de cas dans la BNPV</b>	<b>822</b>
<i>cas déclarés par les PS</i>	27 (3,3%)
<i>cas déclarés par les patients/usagers</i>	795 (96,7%)
<b>Nombre de cas non graves (n,%)</b>	<b>489 (59,5%)</b>
<i>Répartition Patients pour les cas non graves (n, %)</i>	
12-15	1 (0,2%)
16-18	-
19-24	15 (3,1%)
25-29	39 (8%)
30-49	406 (83%)
50-64	27 (5,5%)
Non renseigné	1 (0,2%)
<b>Nombre de cas graves (n, %)</b>	<b>333 (40,5%)</b>
Hospitalisation	9 (2,7%)
Mise en jeu du pronostic vital	-
Incapacité ou invalidité	1 (0,3%)
Décès	-
Médicalement significatif	323 (97%)
<i>Répartition Patients pour les cas graves (n, %)</i>	
12-15	2 (0,6%)
16-18	1 (0,3%)
19-24	18 (5,4%)
25-29	22 (6,6%)
30-49	271 (81,4%)
50-64	19 (5,7%)

La plupart des cas (96,7%) ont été déclarés par les patientes elles-mêmes et les cas graves (à 97% considérés comme médicalement significatifs) ont fait l'objet d'un contact systématique pour compléter les déclarations quand des informations importantes manquaient, notamment pour récupérer des données médicales si possible, mais également la durée des effets/ événements. En effet, contrairement à l'analyse réalisée en décembre 2021 pour laquelle nous manquions de recul pour l'évolution des effets/événements, nous avons avec ces nouveaux cas, plusieurs mois de recul par rapport à l'apparition de l'effet/événement.

Ainsi, pour 75% des dossiers pour lesquels on disposait de l'information, les effets/événements apparaissaient en moyenne dans le mois suivant la vaccination (médiane à 13 jours) (tableau 7). Pour ceux qui se résolvaient (36,8% des cas pour lesquels on disposait de l'information), les EI ont duré en moyenne 5,5 mois ( $\pm$  EC 3,5 ; médiane à 5 mois). Pour les autres, qui persistaient au moment de la déclaration (63,2% des cas pour lesquels on disposait de l'information), les EI duraient depuis 7,7 mois en moyenne ( $\pm$  EC 3,7 ; médiane à 7) (tableau 8).

*Tableau 7 : Délai de survenue des effets / événements*

Délais de survenue			
	Grave	Non grave	Total
Nb de cas avec l'information	256	364	<b>620 (75,5%)</b>
Délai moyen (j $\pm$ EC)	23 +/- 30	28 +/- 41	<b>26 +/- 37</b>
Délai min- max (j)	0 -220	0 - 273	<b>0-273</b>
Délai médian (Q1-Q3)	14 (4-30)	13 (2-32)	<b>13 (2-31)</b>

*Tableau 8 : Durée ou persistance des effets / événements*

Durées ou persistances des effets/événements indésirables			
	Grave	Non grave	Total
Nb de cas avec l'information	321	198	<b>519 (63,1%)</b>
EI résolu / en cours de résolution	91	100	<b>191 (36,8%)</b>
<1 mois	1	6	<b>7</b>
1 à 3 mois	13	46	<b>59</b>
4 à 6 mois	39	30	<b>69</b>
7 à 9 mois	16	10	<b>26</b>
10 à 12 mois	19	6	<b>25</b>
> 12 mois	3	2	<b>5</b>
EI non résolu	230	98	<b>328 (63,2%)</b>
<1 mois	0	0	<b>0</b>
1 à 3 mois	10	14	<b>24</b>
4 à 6 mois	74	35	<b>109</b>
7 à 9 mois	79	20	<b>99</b>
10 à 12 mois	52	25	<b>77</b>
> 12 mois	15	4	<b>19</b>

Parmi les 822 cas, on relève 391 cas pour lesquels il n'y a pas eu d'infection COVID-19 identifiée ou l'information n'est pas connue et 431 patientes qui ont eu une infection COVID-19 (52,4%) (tableau 9) :

- 202 cas avec antécédents de COVID-19 (sans plus précision)
- 20 cas pour lesquels le COVID-19 est positif avant les troubles menstruels
- 32 cas pour lesquels la positivité COVID-19 est concomitante à la vaccination et la survenue des troubles menstruels
- 177 cas pour lesquels le COVID-19 est déclaré après la survenue des troubles menstruels

Par ailleurs, les troubles sont plus déclarés au fur et à mesure que le rang de vaccination augmente, considérant néanmoins que la vaccination par SPIKEVAX® était non recommandée chez les jeunes de moins de 30 ans à partir de novembre 2021, et que ce vaccin a été très utilisé en France surtout pour la dose de rappel.

Enfin, 118 cas (14,5%) mentionnent spécifiquement que lors des vaccinations ultérieures (que les troubles menstruels aient débuté avec SPIKEVAX® ou COMIRNATY®), des troubles menstruels réapparaissent, s'aggravent ou changent de nature. Seuls deux cas avec le vaccin d'Astra-Zeneca en première injection et apparition de troubles menstruels, puis réapparition après un vaccin SPIKEVAX® sont retrouvés.

*Tableau 9 : descriptif des cas en fonction du rang vaccinal, de la positivité au COVID-19 et du rechallenge sur la période d'étude*

Rang de dose pour laquelle les premiers troubles menstruels sont décrits avec SPIKEVAX®	Nombre de patients (%)	Dont COVID-19 + (%)	Réapparition, aggravation ou modification des troubles menstruels à l'injection suivante (SPIKEVAX® ou COMIRNATY®) (%)
D1	149 (18.1%)	99 (66.4%)	34 (22,8%)
D2	226 (27.5%)	130 (57,5%)	39 (17,3%)
D3	2	1 (50%)	0
R1	402 (48.9%)	178 (44,3%)	44 (10,9%)
Inconnu	45 (5.5%)	23 (53,5%)	1
<b>Total</b>	<b>822 (100%)</b>	<b>431 (52,4%)</b>	<b>118 (14,5%)</b>

Les 822 patients présentaient le plus souvent plusieurs effets (1396 effets au total) répartis dans les SOC d'intérêts : SOC Affections des organes de reproduction et du sein : 1392 effets (563 graves, 829 non graves) ; SOC Actes médicaux et chirurgicaux : 1 effet grave (Hystérectomie) ; SOC *Caractéristiques socio-environnementales* : 3 effets (ménopause) (Tableau 10). Les problèmes hémorragiques étaient les plus représentés (37,2% des cas) mais à parts égales (entre 15 et 20% des cas), on relève aussi le problème des aménorrhées, des troubles du cycle, et des douleurs.

*Tableau 10. Comptabilité des types d'effets/événements indésirables rapportés sur la période d'étude (19 juillet- 31 août 2022)*

Typologie des troubles menstruels	Non grave	Grave	Total général
-----------------------------------	-----------	-------	---------------

<b>Trouble du cycle menstruel</b>	<b>175</b>	<b>101</b>	<b>276 (19.7%)</b>
Menstruation retardée	64	16	80
Règles irrégulières	111	85	196
<b>Aménorrhée</b>	<b>123</b>	<b>93</b>	<b>216 (15.5%)</b>
Aménorrhée	71	66	137
Oligoménorrhée	49	27	76
Hypoménorrhée	3	0	3
<b>Hémorragies</b>	<b>306</b>	<b>213</b>	<b>519 (37.2%)</b>
Hémorragie intermenstruelle	46	32	78
Saignement menstruel abondant	143	108	251
Ménométrorragie	37	45	82
Polyménorrhée	47	18	65
Hémorragie vaginale	5	1	6
Hémorragie postménopausique	7	3	10
Saignement utérin anormal	3	0	3
Hémorragie utérine	18	6	24
<b>Douleurs</b>	<b>130</b>	<b>112</b>	<b>242 (17.3%)</b>
Douleur pelvienne	3	6	9
Dysménorrhée	100	79	179
Douleur dans l'annexe utérine	5	2	7
Douleur prémenstruelle	2	0	2
Douleur utérine	8	16	24
Douleur vulvovaginale	1	0	1
Spasme utérin	0	1	1
Douleur mammaire	10	5	15
Douleur de l'ovulation	1	2	3
Dyspareunie	0	1	1
<b>Autres</b>	<b>93</b>	<b>33</b>	<b>126 (9.1%)</b>
Trouble menstruel SAI	45	3	48
Syndrome prémenstruel	33	16	49
Kyste de l'ovaire	2	4	6
Kyste de la trompe de fallope	0	1	1
Masse du sein	0	1	1
Accroissement mammaire	1	0	1
Hystérectomie	0	1	1
Ménopause	1	2	3
Ménopause précoce	0	1	1
Gêne mammaire	1	0	1
Symptômes de la ménopause	0	1	1
Pertes vaginales	2	1	3

Ovaires polykystiques	0	2	2
Odeur vaginale	1	0	1
Polype utérin	3	0	3
Sécheresse vulvovaginale	1	0	1
Trouble du périnée	1	0	1
Trouble dysphorique prémenstruel	1	0	1
Varices des veines pelviennes	1	0	1
<b>Endométriose/Adénomyose</b>	<b>3</b>	<b>14</b>	<b>17 (1.2%)</b>
Endométriose	2	7	9
Adénomyose	1	6	7
Trouble endométrial	0	1	1
<b>Total général</b>	<b>830</b>	<b>566</b>	<b>1396</b>

Le cas particulier des endométrioses et des ménopauses précoces a été étudié à partir des cas reçus entre le 19 juillet 2022 et le 31 août 2022. Les cas de ménopause précoce ont tous été revus par un expert externe gynécologue mandaté. Pour rappel, en février 2023, le nombre de femmes vaccinées âgées de moins de 50 ans était de 5 652 633.

#### En ce qui concerne les ménopauses précoces :

Après compléments d'information (en particulier durée de l'aménorrhée et bilans hormonaux) et expertise externe, 4 cas correspondent à un tableau de périménopause précoce (avant 40 ans, n= 2) ou avancé (après 40 ans, n=2), soit 0,5 % des cas de troubles menstruels reçus sur la période d'étude. L'âge moyen des femmes était à  $39,5 \pm 3,7$  ans (médiane à 39 ans). Deux femmes mentionnaient une infection COVID-19 dans les antécédents, une autre un antécédent d'endométriose. Une seule était sous contraception. L'aménorrhée est survenue après le R1 (n=2) ou le D2 (n=2). Le bilan hormonal réalisé quelques mois après a confirmé le diagnostic pour chacun des cas.

Dans la littérature, il apparaît que les femmes en période de périménopause et ménopause ont été exclues des différentes études sur les troubles vaccinaux post vaccin COVID-19 et qu'on ne retrouve pas de mention de ménopause précoce parmi les troubles rapportés dans les études les plus récentes sur les troubles menstruels post vaccins. Néanmoins, deux publications relèvent, l'une la possibilité de ménopause précoce après vaccination par HPV (Gong et al, 2020) et l'autre, la possibilité de ménopause précoce après infection virale (par HBV dans cette étude) (Kurmanova et al, 2016).

A ce stade, ces quelques cas de ménopause précoce ou avancée ne permettent pas de faire émerger un signal.

Gong, L., Ji, H. H., Tang, X. W., Pan, L. Y., Chen, X., & Jia, Y. T. (2020). Human papillomavirus vaccine-associated premature ovarian insufficiency and related adverse events: Data mining of Vaccine Adverse Event Reporting System. *Scientific reports*, 10(1), 1-8.

Kurmanova, A.; Kurmanova, G.; Lokshin, V. Reproductive dysfunctions in viral hepatitis. *Gynecol. Endocrinol.* 2016, 32, 37–40.

#### En ce qui concerne les cas d'endométriose/ adénomyose :

Une première analyse avait été réalisé en mars 2022 ([Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 VACCINE MODERNA - AMM européenne - Rapport n°17 : période du 12 novembre 2021](#))

[au 10 février 2022 \(sante.fr\)](#) qui avait identifié 6 cas de récurrence d'endométriose, authentifiés par une échographie, 2 cas de diagnostic de novo (survenue de douleurs très importantes dans un contexte de ménorragies, amenant à un bilan complémentaire), 1 cas de suspicion avec bilan en cours et 50 cas, chez des femmes avec antécédent d'endométriose, de survenue de métrorragies, de dysménorrhées dans les heures ou premiers jours qui suivent, de troubles du cycle (retard, avance, durée prolongée), de saignements chez certaines ménopausées ou avec hystérectomie. Dix-sept sont étiquetées par les femmes comme un réveil des douleurs liées à l'endométriose. Le nombre de cas concernés par un diagnostic, une récurrence ou un réveil des douleurs de l'endométriose après la vaccination (26 cas) n'engageait pas vers un signal au regard de la fréquence de cette pathologie en population générale.

Sur la période du 19 juillet 2022 au 31 août 2022, une analyse précise des cas permet de relever 33 cas (dont certains ont été requalifiés après analyse, et n'étaient pas codés comme tels dans la BNPV, ce qui explique les différences de chiffres entre le bilan comptable plus haut et ceux de cette analyse spécifique) concernant le vaccin SPIKEVAX® :

- Dix-neuf cas mentionnent une endométriose / adénomyose dans les antécédents. Il s'agit de femmes âgées en moyenne de  $38,9 \pm 5,7$  ans (médiane à 40 ans). Quatre mentionnant une infection COVID-19, neuf sont sous contraceptif. Cinq femmes rapportent une aggravation ou une récurrence de leur endométriose : retour des règles et/ou des douleurs pelviennes alors qu'elles sont sous contraceptifs pour gérer leur endométriose, sans règles depuis. Quatorze femmes rapportent des saignements fonctionnels, des douleurs et des troubles du cycle apparus après la vaccination et mis sur le compte de l'endométriose/ adénomyose préexistante (11 femmes sans contraceptifs).
- Quatorze cas mentionnent la découverte d'une endométriose/ adénomyose après la vaccination : 11 cas où le diagnostic est objectivé à l'IRM, 3 cas de suspicion sans confirmation IRM. Il s'agit de femmes âgées en moyenne de  $36,1 \pm 9,9$  ans (médiane à 36,5 ans). Trois mentionnent une infection COVID-19 dans les antécédents, 5 sont sous contraceptif. Les examens complémentaires ont eu lieu à l'occasion de troubles menstruels apparus rapidement après D1 (n=1), D2 (n=5) ou R1 (n=8), et qui sont explorés en raison de leur importance et permettent le diagnostic d'endométriose 1 à 6 mois après.

Dans la littérature, on retrouve quelques publications récentes intéressantes :

- qui vont dans le sens d'une plus grande susceptibilité des patientes avec endométriose à déclarer des troubles menstruels (ménorragies, métrorragies et dysménorrhées en particulier) après la vaccination anti COVID-19 par vaccins à ARNm, mais également après vaccin adénovirus Astra-Zeneca (Gilan et al, 2023 ; Male, 2021 ; Alvergne et al, 2022).
- qui montrent que l'infection COVID-19 impacte elle-même les femmes avec endométriose, avec une augmentation des déclarations de dysménorrhées, douleurs pelviennes, mais également anxiété, et fatigue chez les femmes avec endométriose contaminées par la COVID-19 (Kabani et al, 2022 ; Moazzami et al, 2021 ; Baretta et al, 2022).

Nos données, avec 57,6% des cas concernant la déclaration de troubles menstruels chez des femmes avec antécédents d'endométriose/ adénomyose et 21,2% des cas pour lesquels une contamination COVID-19 est rapportée, corroborent celles de la littérature. Pour autant, le faible nombre de cas déclarés en regard du nombre de femmes vaccinées et de la prévalence de la maladie n'engage pas vers un signal.

Kabani, Z., Ramos-Nino, M. E., & Ramdass, P. V. (2022). Endometriosis and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), 12951.

Moazzami, B., Chaichian, S., Samie, S., Zolbin, M. M., Jesmi, F., Akhlaghdoust, M., ... & Safari, D. (2021). Does endometriosis increase susceptibility to COVID-19 infections? A case-control study in women of reproductive age. *BMC Women's Health*, 21(1), 1-7.

Barretta, M., Savasta, F., Pietropaolo, G., Barbasetti, A., Barbera, V., & Vignali, M. (2022). COVID-19 susceptibility in endometriosis patients: A case control study. *American Journal of Reproductive Immunology*, 88(4), e13602.

Gilan, A., Laster-Haim, S., Rottenstreich, A., Porat, S., Lessans, N., Saar, T. D., & Dior, U. P. (2023). The effect of SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine on the symptoms of women with endometriosis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 307(1), 121-127.

Male, V. (2021). Effect of COVID-19 vaccination on menstrual periods in a retrospectively recruited cohort. *MedRxiv*, 2021-11.

Alvergne, A., Von Woon, E., & Male, V. (2022). Effect of COVID-19 vaccination on the timing and flow of menstrual periods in two cohorts. *Frontiers in Reproductive Health*, 4, 952976.

### **Discussion générale sur les troubles menstruels:**

Pendant la période qui a suivi la diffusion du tutorial de déclaration des troubles menstruels observés après la vaccination contre la COVID-19 (19 juillet 2022 – 31 août 2022), 822 cas ont été reçus et analysés pour le vaccin SPIKEVAX®.

Ces données confirment les éléments retrouvés lors de l'analyse en décembre 2021 (rapport 16) :

- Les événements rapportés sont très variés et concernent l'intensité ou la durée des saignements ainsi que les troubles du cycle menstruel.
- Ces tableaux ont motivé pour un grand nombre de femmes, la réalisation d'investigations complémentaires (examens clinique, biologique ; échographie ; test de grossesse...).
- L'estimation de la gravité a été modifiée, entre la première analyse de décembre 2021 qui s'appuyait sur les critères de définition réglementaires (hospitalisation, mise en jeu du pronostic vital, séquelles et décès) et celle-ci, pour laquelle des critères spécifiques rendant compte de l'impact en vie quotidienne ont été redéfinis (décrits dans la méthodologie). Ainsi, et alors que les observations sont cliniquement très comparables entre elles entre les deux analyses, la gravité passe de 3% des cas à 40,5% des cas, mais la gravité réglementaire reste relativement comparable (1,2%).

Cette nouvelle analyse apporte des informations complémentaires :

- sur le délai de survenue : premiers troubles dans le mois qui suit la vaccination en moyenne, avec une médiane à 13 jours.
- sur la durée ou la persistance des troubles (au moment de la déclaration en pharmacovigilance) : un peu plus d'un tiers des cas sont d'évolution favorable, durée des symptômes de 5,5 mois en moyenne ; un peu moins de deux tiers des cas sont avec des troubles persistants, en moyenne depuis 7,7 mois.
- sur les rangs vaccinaux : on remarque plus de cas déclarés après le rappel qu'après la deuxième dose, et la première dose. Néanmoins, la vaccination par SPIKEVAX® était non recommandée chez les jeunes de moins de 30 ans à partir de novembre 2021, et ce vaccin a été très utilisé en France surtout pour la dose de rappel, ce qui peut être un biais de déclaration.
- sur les aggravations/ récurrences après les injections ultérieures par vaccin à ARNm. Environ 15 % des femmes sont concernées par ce problème, alors qu'il avait été difficile de l'évaluer sur la précédente analyse (manque de recul sur le temps après la vaccination).
- sur les contaminations COVID-19 : plus de la moitié des femmes qui déclarent des troubles menstruels rapportent également une contamination COVID-19, préexistante, concomitante ou postérieure aux troubles menstruels.

Ce dernier point est important puisqu'une étude vient d'être publiée, sur le risque de troubles menstruels après vaccin contre la COVID-19 comparé à ce risque en post infection COVID-19. A partir d'une analyse rétrospective d'une étude anglaise par questionnaire de mars 2021 (période à laquelle les troubles menstruels post vaccins n'étaient pas encore discutés en pharmacovigilance), 18% des patientes (sur 4989 femmes non ménopausées qui ont répondu, âge médian 35 ans) ont rapporté un trouble menstruel après leur première vaccination (53% par VAXZEVRIA® et 47% par COMIRNATY®). La survenue de ces troubles était plus importante chez les femmes fumeuses, qui

avaient été contaminées par la COVID-19 (risque en plus de 37 à 46%), qui n'utilisaient pas de contraceptifs oestroprogestatifs et qui avaient déjà eu des modifications du cycle menstruel dans l'année précédant la vaccination. Le risque n'était pas corrélé à l'âge, le poids, l'ethnie, le statut marital, l'activité physique, le revenu, l'éducation, le lieu de résidence, la longueur du cycle, la durée des règles, le type de vaccin, la période de vaccination, l'utilisation de médicaments, la présence d'une endométriose, d'un syndrome des ovaires polykystiques, d'un trouble thyroïdien, de polypes utérins ou de fibromatose, et de troubles alimentaires et persistait après ajustement. Dans un second échantillon de 12579 femmes, le risque a été évalué en fonction de 4 groupes : (1) vaccinées par une ou deux doses sans antécédent d'infection COVID-19 (n=3,635, 29%); (2) femmes avec un antécédent d'infection COVID-19 qui ont été vaccinées ensuite (n=1,354, 11%) ; (3) femmes non vaccinées avec un antécédent d'infection COVID-19 (n= 1,802, 14%); (4) femmes non vaccinées sans antécédent d'infection COVID-19 (n=5,788, 46%). Le risque de troubles menstruels (définis par les critères FIGO) n'était pas augmenté après la seule vaccination, mais augmentait significativement lorsque la femme vaccinée avait un antécédent d'infection COVID-19, avec des symptômes de ménorragies, des troubles du cycle (retard ou raccourcissement de cycle, règles prolongées) et de saignements inter menstruels.

Nos données confortent donc cette étude sur un rôle possible de la contamination COVID-19 dans la survenue des troubles menstruels décrits après le vaccin.

Enfin, l'analyse spécifique des données sur ménopause ou endométriose ne permet pas d'émettre un signal sur ces pathologies.

L'analyse réalisée ne permet toujours pas de préjuger du mécanisme physiopathologique sous-jacent de ces troubles menstruels.

Au total, l'analyse des cas d'aménorrhées, troubles du cycle et douleurs menstruelles confortent un potentiel signal tout en considérant des données récentes de la littérature sur le rôle de l'infection COVID-19 elle-même dans la survenue des troubles menstruels.

Alvergne, A., Kountourides, G., Argentieri, M. A., Agyen, L., Rogers, N., Knight, D., ... & Olszewska, Z. (2023). A retrospective case-control study on menstrual cycle changes following COVID-19 vaccination and disease. *Iscience*.

### 3. Maladies Auto-Immunes et Inflammatoires (MAII) et récurrences/poussées de MAII

Les récurrences de Maladies Auto-Immunes et Inflammatoires (MAII) et les MAII de novo ont fait l'objet d'une revue de cas dans les rapports 15 et 16 ([COVID-19 - Vaccins - Moderna - Suivi des effets indésirables - Rapport n° 15 - Période du 02/07/2021 au 09/09/2021 \(sante.fr\)](#) ; [Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 VACCINE MODERNA - AMM européenne conditionnelle délivrée le 06 janvier 2021 - Rapport n°16 : période du 10 septembre au 11 novembre 2021 \(sante.fr\)](#)) dont les conclusions respectives sont les suivantes :

- Rapport 15 (période du 02/07/2021 au 09/09/2021) :
  - o Concernant les récurrences de maladie : Le rôle du vaccin est indéterminé mais la réaction inflammatoire induite par la vaccination peut potentiellement être un déclencheur de récurrence pour certaines pathologies et confirme l'attention nécessaire sur cette question de la récurrence/poussée des pathologies préexistantes, notamment chez les patients avec pathologies auto-immunes et/ou inflammatoires. Ces événements continueront de faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports. Les cas de poussée de polyarthrite rhumatoïde font l'objet d'un signal potentiel commun aux vaccins à ARNm.
- Rapport 16 (période 10/09/2021 au 11/11/2021):

- Concernant les PR : les cas de polyarthrite rhumatoïde sont rares (0,075% des cas déclarés), le plus souvent sous forme de poussées chez des personnes, à prédominance féminine (75%) et aux antécédents de PR (75%). Deux cas sont apparus de novo après la vaccination (diagnostic à 2 ou 3 mois de la vaccination, premiers symptômes dans les premiers jours qui suivent). Ces effets font l'objet d'un signal potentiel commun aux ARNm à l'Europe et en France.
- PTI : Il est difficile de distinguer les PTI incidents des PTI post vaccinaux et actuellement, il n'existe pas à ce jour selon les données françaises un signal de pharmacovigilance particulier sur les cas de PTI avec les vaccins à ARNm, dans leur nombre comme dans leur gravité. Les cas continueront à être suivis en France.

Le signal au niveau européen est actuellement clos et non validé et le suivi de ces événements rentre dans une pharmacovigilance de routine.

Depuis le rapport 16, nous avons réalisé un travail global de revue de cas enregistrés entre le 31/01/2021 et le 31/01/2022, qui a fait l'objet d'un travail de thèse es pharmacie (présenté et soutenu le 24/02/2023) et une actualisation de ces données, entre le 01/02/2022 jusqu'au 24/02/2023. Le travail initial de thèse (période 1) et l'actualisation des données (période 2) ont suivi la même méthodologie de travail :

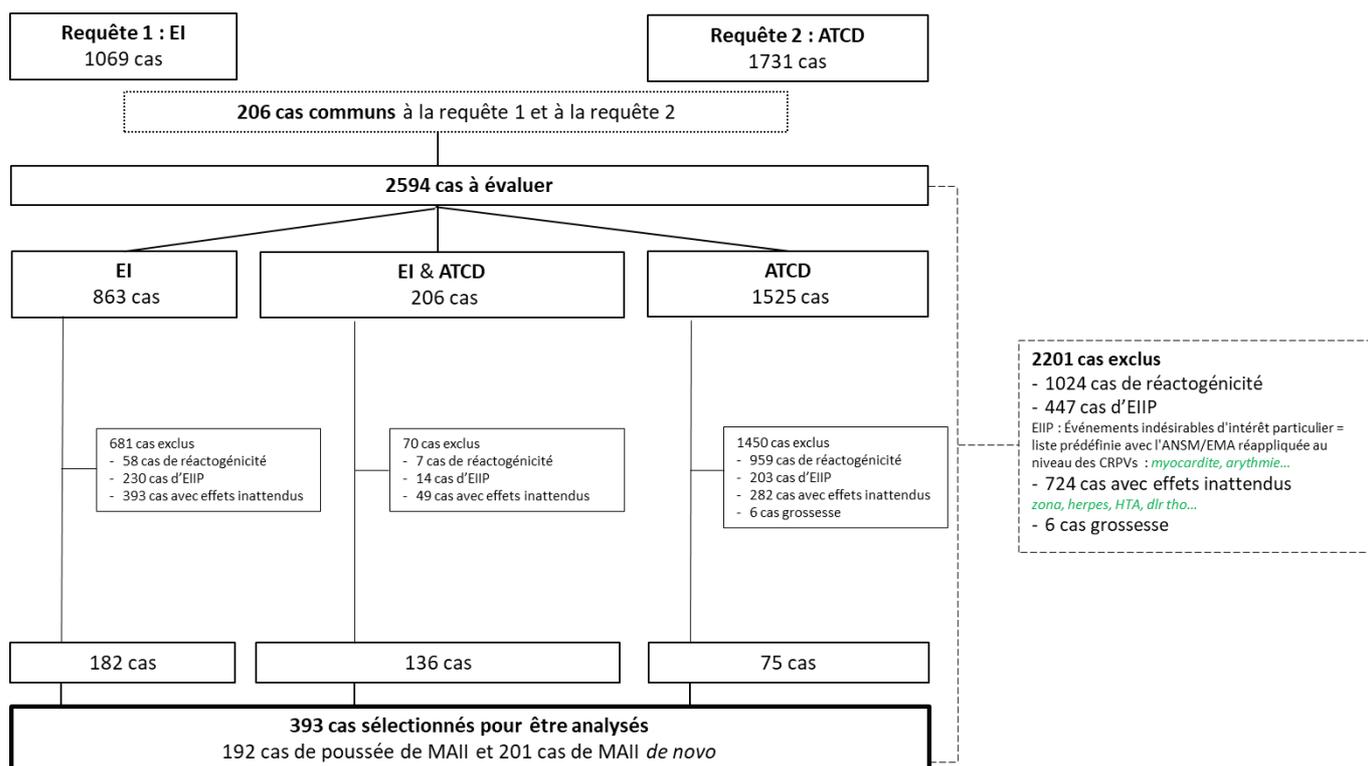
Demande d'extraction des cas sur les périodes concernées ci-dessus selon deux requêtes :

Requête 1, dite EI, sur les PT « Affection aggravée, Progression de la maladie, Récidive de la maladie » et la SMQ large « Affections à médiation immunitaire/auto-immunes » afin de récupérer tous les cas de maladies de novo et les aggravations de maladie, codés en effet indésirable.

Requête 2, dite ATCD sur la SMQ large « affections à médiation immunitaire/auto-immunes sur l'onglet antécédents pour récupérer tous les patients avec des ATCD de maladies auto-immunes codées dans leurs antécédents afin de décrire la survenue d'une aggravation de la maladie auto-immune ou la survenue d'une autre maladie auto-immune.

Pour la Période 1 de travail de thèse, 2800 cas ont été collectés pour les deux requêtes dont 1069 pour la requête 1 et 1731 pour la requête 2 (206 sont en commun). Tous ont été relus et revus par les experts pharmacovigilants.

Voici le flow chart des cas :



Pour la période 2 de l'actualisation des données, nous avons obtenus pour la requête 1 (EI) : 1851 cas et pour la requête 2 (ATCD), 2630 cas et après relecture, nous avons retenu un total de 188 cas dont 136 cas de poussée de maladie auto-immunes et 52 cas de MAII de novo.

Au total, nous obtenons donc 328 cas de poussée de maladies auto-immunes/inflammatoires et 253 cas de MAII de novo pour 2 ans de suivi.

Les caractéristiques des cas sont les suivantes :

Tableau 11. Caractéristiques des cas

Période 1 :

	Aggravation	de novo	TOTAL
<b>Nombre de cas dans la BNPV</b>	<b>192</b>	<b>201</b>	<b>393</b>
<i>cas déclarés par les PS</i>	116 (60,4%)	159 (79,1%)	275 (70%)
<i>cas déclarés par les patients/usagers</i>	76 (39,6%)	42 (20,9%)	118 (30%)
<b>Nombre de cas non graves (n, %)</b>	<b>104 (54,2%)</b>	<b>55 (27,4%)</b>	<b>159 (40,5%)</b>
<i>Répartition Patients pour les cas non graves (n, %)</i>			
Masculin	37 (35,6%)	14 (25,5%)	51 (32,1%)
Féminin	67 (64,4%)	41 (74,5%)	108 (67,9%)
12-15	-	1 (1,8%)	1 (0,6%)
16-18	-	-	-
19-24	2 (1,9%)	1 (1,8%)	3 (1,9%)
25-29	2 (1,9%)	1 (1,8%)	3 (1,9%)
30-49	32 (30,8%)	20 (36,4%)	52 (32,7%)
50-64	32 (30,8%)	16 (29,1%)	48 (30,2%)

65-74	25 (24%)	12 (21,8%)	37 (23,3%)
75 – 84	7 (6,7%)	2 (3,6%)	9 (5,7%)
≥ 85	2 (1,9%)	1 (1,8%)	3 (1,9%)
Non renseigné	2 (1,9%)	1 (1,8%)	3 (1,9%)
<b>Nombre de cas graves (n, %)</b>	<b>88 (45,8%)</b>	<b>146 (72,6%)</b>	<b>234 (59,5%)</b>
Hospitalisation	24 (27,3%)	85 (58,2%)	109 (46,6%)
Mise en jeu du pronostic vital	6 (6,8%)	2 (1,4%)	8 (3,4%)
Invalidité ou incapacité	5 (5,7%)	6 (4,1%)	11 (4,7%)
Décès	-	1 (0,7%)	1 (0,4%)
Médicalement significatif	53 (60,2%)	52 (35,6%)	105 (44,9%)
<i>Répartition Patients pour les cas graves (n, %)</i>			
Masculin	34 (38,6%)	60 (41,1%)	94 (40,2%)
Féminin	54 (61,4%)	86 (58,9%)	140 (59,8%)
16-18	-	2 (1,4%)	2 (0,9%)
19-24	1 (1,1%)	4 (2,7%)	5 (2,1%)
25-29	-	11 (7,5%)	11 (4,7%)
30-49	38 (43,2%)	36 (24,7%)	74 (31,6%)
50-64	28 (31,8%)	37 (25,3%)	65 (27,8%)
65-74	12 (13,6%)	25 (17,1%)	37 (15,8%)
75-84	8 (9,1%)	21 (14,4%)	29 (12,4%)
≥ 85	1 (1,1%)	10 (6,8%)	11 (4,7%)

**Période 2 :**

	<b>Aggravation</b>	<b>de novo</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Nombre de cas dans la BNPV</b>	<b>136</b>	<b>52</b>	<b>188</b>
<i>cas déclarés par les PS</i>	71 (52,2%)	36 (69,2%)	107 (56,9%)
<i>cas déclarés par les patients/usagers</i>	65 (47,8%)	16 (30,8%)	81 (43,1%)
<b>Nombre de cas non graves (n,%)</b>	<b>55 (40,4%)</b>	<b>4 (7,7%)</b>	<b>59 (31,4%)</b>
<i>Répartition Patients pour les cas non graves (n, %)</i>			
Masculin	19 (34,5%)	2 (50%)	21 (35,6%)
Féminin	36 (65,5%)	2 (50%)	38 (64,4%)
30-49	23 (41,8%)	-	23 (39%)
50-64	16 (29,1%)	2 (50%)	18 (30,5%)
65-74	11 (20%)	2 (50%)	13 (22%)
75 – 84	4 (7,3%)	-	4 (6,8%)
Non renseigné	1 (1,8%)	-	1 (1,7%)
<b>Nombre de cas graves (n, %)</b>	<b>81 (59,6%)</b>	<b>48 (92,3%)</b>	<b>129 (68,6%)</b>
Hospitalisation	17 (21%)	23 (47,9%)	40 (31%)
Mise en jeu du pronostic vital	1 (1,2%)	3 (6,3%)	4 (3,1%)
Invalidité ou incapacité	12 (14,8%)	2 (4,2%)	14 (10,9%)
Décès	-	1 (2,1%)	1 (0,8%)
Médicalement significatif	51 (63%)	19 (39,6%)	70 (54,3%)
<i>Répartition Patients pour les cas graves (n, %)</i>			
Masculin	26 (32,1%)	16 (33,3%)	42 (32,6%)
Féminin	55 (67,9%)	32 (66,7%)	87 (67,4%)

19-24	1 (1,2%)	-	1 (0,8%)
25-29	2 (2,5%)	-	2 (1,6%)
30-49	26 (32,1%)	15 (31,3%)	41 (31,8%)
50-64	36 (44,4%)	17 (35,4%)	53 (41,1%)
65-74	6 (7,4%)	9 (18,8%)	15 (11,6%)
75-84	9 (11,1%)	5 (10,4%)	14 (10,9%)
≥ 85	-	2 (4,2%)	2 (1,6%)
Non renseigné	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (0,8%)

Tableau 12. Délai de survenue

### Période 1

	Aggravation	de novo	TOTAL
Nombre de cas dans la BNPV	192	201	393
Nombre de cas analysables	<b>175</b>	<b>184</b>	<b>359</b>
Délai moyen (jrs) +/- écart type	7 +/- 14	19 +/- 28	13 +/- 29
Délai médian	2	8	4
Délai min – délai max	< 24 h - 117	<24h - 179	< 24h - 179

### Période 2

	Aggravation	de novo	TOTAL
Nombre de cas dans la BNPV	136	52	188
Nombre de cas analysables	<b>106</b>	<b>40</b>	<b>146</b>
Délai moyen (jrs) +/- écart type	18 +/- 38	38 +/- 92	23 +/- 58
Délai médian	3	10	6
Délai min – délai max	< 24 h - 205	<24h - 531	< 24h - 531

Tableau 13. Evolutions des cas

### Période 1 :

	Aggravation	de novo	TOTAL
<b>Non graves</b>	<b>104 (54,2%)</b>	<b>55 (27,4%)</b>	<b>159 (40,5%)</b>
Rétabli/Résolu	26 (25%)	8 (14,5%)	34 (21,4%)
En cours de rétablissement/résolution	24 (23,1%)	9 (16,4%)	33 (20,8%)
Non rétabli/Non résolu	51 (49%)	36 (65,5%)	87 (54,7%)
Inconnue	3 (2,9%)	2 (3,6%)	5 (3,1%)
<b>Graves</b>	<b>88 (45,8%)</b>	<b>146 (72,6%)</b>	<b>234 (59,5%)</b>
Rétabli/Résolu	23 (26,1%)	24 (16,4%)	47 (20,1%)
Rétabli/Résolu avec séquelles	2 (2,3%)	2 (1,4%)	4 (1,7%)
En cours de rétablissement/résolution	25 (28,4%)	59 (40,4%)	84 (35,9%)
Non rétabli/Non résolu	36 (40,9%)	58 (39,7%)	94 (40,2%)
décès	-	1 (0,7%)	1 (0,4%)

Inconnue	2 (2,3%)	2 (1,4%)	4 (1,7%)
<b>Total général</b>	<b>192</b>	<b>201</b>	<b>393</b>

**Période 2 :**

	<b>Aggravation</b>	<b>de novo</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Non graves</b>	<b>55 (40,4%)</b>	<b>4 (7,7%)</b>	<b>59 (31,4%)</b>
Rétabli/Résolu	16 (29,1%)	-	16 (27,1%)
En cours de rétablissement/résolution	14 (25,5%)	1 (25%)	15 (25,4%)
Non rétabli/Non résolu	19 (34,5%)	2 (50%)	21 (35,6%)
Inconnue	6 (10,9%)	1 (25%)	7 (11,9%)
<b>Graves</b>	<b>81 (59,6%)</b>	<b>48 (92,3%)</b>	<b>129 (68,6%)</b>
Rétabli/Résolu	11 (13,6%)	3 (6,3%)	14 (10,9%)
Rétabli/Résolu avec séquelles	1 (1,2%)	2 (4,2%)	3 (2,3%)
En cours de rétablissement/résolution	24 (29,6%)	16 (33,3%)	40 (31%)
Non rétabli/Non résolu	44 (54,3%)	23 (47,9%)	67 (51,9%)
décès	-	1 (2,1%)	1 (0,8%)
Inconnue	1 (1,2%)	3 (6,3%)	4 (3,1%)
<b>Total général</b>	<b>136</b>	<b>52</b>	<b>188</b>

Tableau 14. Répartition des cas en fonction des systèmes organe

**Période 1**

1. Pour les cas aggravation (N=192 cas pour 193 effets)

SOC	Affections du système nerveux	Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Troubles du métabolisme et de la nutrition	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Affections du rein et des voies urinaires	Affections vasculaires	Affections de l'oreille et du labyrinthe	Affections endocriniennes	Affections gastro-intestinales	Affections hémato-logiques et du système lymphatique	Affections oculaires
N	40	62	22	19	4	8	4	17	5	8	4
%	21%	32,10%	11%	9,8%	2%	4%	2%	8,80%	2,60%	4%	2%

2. Pour les cas EI (N=201 pour 202 effets)

SOC	Affections du système nerveux	Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Troubles du métabolisme et de la nutrition	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Affections du rein et des voies urinaires	Affections vasculaires	Affections de l'oreille et du labyrinthe	Affections endocriniennes	Affections gastro-intestinales	Affections hémato-logiques et du système lymphatique	Affections cardiaques	Affections du système immunitaire	Affections hépatobiliaires
N	38	47	2	21	1	35	1	19	4	27	1	2	4
%	18,8%	23,3%	1%	10,4%	0,5%	17,3%	0,5%	9,4%	2%	13,4%	0,5%	1%	2%

## Période 2

### 1. Pour les cas aggravations (N=136)

SOC	Affections du système nerveux	Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Troubles du métabolisme et de la nutrition	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Affections du rein et des voies urinaires	Affections vasculaires	Affections du système immunitaire	Affections endocriniennes	Affections gastro-intestinales	Affections hémato-logiques et du système lymphatique	Affections oculaires	Affections des organes de reproduction et du sein	Affections hépatobiliaires
N	29	33	7	19	3	10	3	18	5	2	4	2	1
%	21,0%	24,0%	6,0%	14,5%	2,0%	8,0%	2,0%	13,0%	4,0%	1,0%	3,0%	1,0%	0,5%

### 2. Pour les cas EI (N=52 cas)

SOC	Affections du système nerveux	Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Affections du système immunitaire	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Affections vasculaires	Affections de l'oreille et du labyrinthe	Affections endocriniennes	Affections gastro-intestinales	Affections hémato-logiques et du système lymphatique
N	16	10	4	9	3	1	2	1	6
%	31%	19%	8%	17%	6%	2%	4%	2%	12%

La comparaison points à points des deux périodes montre des caractéristiques quantitatives similaires.

Pour la période 1, chacune des maladies déclarées a été discutée sur les caractéristiques de la population, de la maladie, les délais de survenue et la bibliographie afin d'identifier des points qui pourraient être en dehors de ce qui est connu et attendu de l'histoire naturelle de la maladie.

Certaines pathologies ont amené à discussion :

- pour la polyarthrite rhumatoïde, un article récent de Prontskus V *et al.* réalisé à partir des cas issus de la base française de pharmacovigilance et ceux de Vigibase selon un modèle de cas/non cas montre qu'il n'y a pas de sur risque de développer une PR après une vaccination contre la COVID-19 et les données sont similaires aux nôtres en terme de délai médian de survenue et d'évolution.
- concernant les PTI, Moulis *et al.*, 2022, a publié une série de cas après vaccination covid-19 à partir des données françaises de pharmacovigilance. Ce travail émet des conclusions similaires aux autres travaux publiés sur le sujet, à savoir la possibilité de survenue de très rares cas d'aggravation ou de récurrence de PTI après une vaccination, sans pouvoir en démontrer clairement le lien de cause à effet. En ce qui concerne elasméran, les cas sont très rares et sont au nombre 8 pour les aggravations et de 21 pour les cas de novo sur la période 31/01/2021 au 23/02/2023.

Par ailleurs, dès 2021, Mariette X *et al.* publiaient une série de 5121 patients vaccinés atteints de maladies rhumatologiques et inflammatoires/auto-immunes et montraient que le taux de rechute était de 4.4% dont 0.6% de poussées sévères et la survenue d'effets indésirables rares (0.4%) et pouvaient être en lien avec l'histoire naturelle de leur maladie sous-jacente. Leur conclusion est la suivante : « Il s'agit de la plus grande étude de la tolérance des vaccins anti-SRAS-CoV-2 chez près de 5000 patients atteints de maladies inflammatoires/auto-immunes rhumatologiques. Le profil de sécurité des vaccins contre le SRAS-CoV-2 chez les patients atteints d'I-RMD était rassurant, et comparable à celui des patients atteints de NI-RMD. La majorité des patients ont bien toléré leur

vaccination, avec de rares poussées d'I-RMD et de très rares EI sévères probablement non liés à la vaccination. Ces résultats devraient rassurer les rhumatologues et les personnes vaccinées, et favoriser la confiance dans la sécurité du vaccin COVID-19 chez les patients atteints de I-RMD. »

**En conclusion**, de cette analyse sur deux ans, nous n'avons pas identifié d'éléments pouvant faire suspecter un risque de survenue ou de récurrence d'une MAII après le vaccin par elasomèran. Néanmoins, on ne peut écarter que la réaction inflammatoire induite par la vaccination peut potentiellement être un déclencheur de récurrence pour certaines pathologies. Pour les maladies De novo, au vu du faible nombre déclaré, il est difficile de distinguer le rôle du vaccin de l'évènement coïncidental.

Au regard des données de la littérature et des données rassurantes des données de la vraie vie (suivi de cohorte, case report) et de pharmacovigilance, il ne nous semble pas nécessaire de poursuivre une surveillance particulière sur ce point.

Si, à partir des cas marquants, il survenait un point d'intérêt, nous pouvons ré-ouvrir une surveillance ad hoc.

Moulis G, Crickx E, Thomas L, Massy N, Mahévas M, Valnet-Rabier MB, Atzenhoffer M, Michel M, Godeau B, Bagheri H, Salvo F; French Covigilance COVID-19 Vaccine-ITP Study Group. De novo and relapsed immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccines: results of French safety monitoring. *Blood*. 2022 Apr 21;139(16):2561-2565

Mariette X, Lawson-Tovey S, Hachulla E, Veillard E, Trefond L, Soubrier M, Roux N, Brocq O, Durez P, Goulenok T, Gossec L, Strakova E, Burmester GR, Kübra YG, Gomez PJA, Zepa J, Hyrich K, Cunha MM, Mosca M, Cornalba M, Mateus E, Carmona L, Rodrigues A, Raffener B, Conway R, Strangfeld A, Bijlsma H, McInnes IB, Machado P. Tolérance de la vaccination contre le SRAS-CoV-2 chez les patients atteints de maladies rhumatologiques inflammatoires/auto-immunes : résultats du registre EULAR-COVAX chez 5121 patients. *Rev Rhum Ed Fr*. 2021 Dec;88:A9–A10. French.

Prontskus, V., Fresse, A., Yelehe-Okouma, M., Facile, A., Pietri, T., Simon, C., ... & French network of Regional Pharmacovigilance Centres. (2023). COVID-19 Vaccination and the Incidence of De Novo or Recurrent Rheumatoid Arthritis: A French and International (VigiBase) Signal Detection Study. *Clin*

#### 4. Syndrome de Parsonage-Turner (analyse de janvier 2021 au 23/02/2023)

Depuis le début de ce suivi national de pharmacovigilance, 27 cas de syndrome de Parsonage-Turner (SPT) ont été rapportés. Un premier point avait été réalisé dans le rapport 15 de septembre 2021 ([COVID-19 - Vaccins - Moderna - Suivi des effets indésirables - Rapport n° 15 - Période du 02/07/2021 au 09/09/2021 \(sante.fr\)](#)), qui concluait sur la possibilité de cet effet rare mais grave en post-vaccinal, au vu de la littérature. Par ailleurs, des cas étaient rapportés également avec le vaccin à ARNm COMIRNATY®.

Le syndrome de Parsonage-Turner ou névralgie amyotrophique de l'épaule est une pathologie rare (plus fréquente chez l'homme) dont l'étiopathogénie reste mal élucidée. Elle est caractérisée par la succession chronologique d'une phase douloureuse puis d'un déficit moteur prédominant accompagné d'une atrophie. La topographie de l'atteinte nerveuse concerne plus volontiers les muscles proximaux du membre supérieur. L'évolution est le plus souvent favorable à distance. Les causes reconnues sont la survenue d'un évènement antérieur dans la semaine précédant les signes cliniques : infection virale, traumatisme, activité sportive, chirurgie, accouchement, vaccination, sérothérapie. Dans la littérature, on retrouve des cas bien décrits de syndrome de Parsonage-Turner post COVID-19 et post vaccination COVID-19 (vaccins à ARNm) (Mahajan et al, 2021 ; Queler et al, 2021 ; Diaz-Segarra et al, 2021 ; Finsterer et Scorza, 2021 ; Mitry et al, 2021 ; Díaz et al, 2021 ; Coll et al, 2021). L'hypothèse dysimmunitaire reste plausible en présence de facteurs déclenchants infectieux ou vaccinaux ;

Tous les cas rapportés depuis janvier 2021 ont été revus et analysés avec un expert neurologue et 19 cas n'ont pas été retenus pour les motifs suivants : - délai de survenue non compatible ; - autre diagnostic ; - aucun élément ne pouvant supporter le diagnostic ou élément non suffisants pour retenir

le diagnostic. Par conséquent, le tableau clinique et les examens complémentaires confirment le diagnostic de syndrome de Parsonage-Turner dans 8 cas (Tableau 15).

Tableau 15 : caractéristiques des cas en cumulé de SPT (janvier 2021 – 23/02/2023)

	Cumulatif
<b>Nombre de cas dans la BNPV retenus après expertise neurologique</b>	<b>8</b>
<i>cas déclarés par les PS</i>	4 (50%)
<i>cas déclarés par les patients/usagers</i>	4 (50%)
<b>Ratio H/F</b>	<b>1,6</b>
<b>Nombre de cas graves (n, %)</b>	<b>8(100%)</b>
Hospitalisation	0
Mise en jeu du pronostic vital	0
Invalidité ou incapacité	2 (25%)
Décès	0
Médicalement significatif	6 (75%)
<b>Age (moyenne <math>\pm</math>EC; médiane) (ans)</b>	<b>46,8 <math>\pm</math> 18; 51</b>
<i>Répartition Patients pour les cas graves (n, %)</i>	
Inférieur ou égal à 15 ans	0
16-29 ans	1(12.5%)
30-49 ans	2 (25%)
50-64 ans	3 (37.5%)
Supérieur à 65 ans	1 (12.5%)
<b>Délai de survenue</b>	
Moyenne ( $\pm$ EC); médiane (jours)	28,1 $\pm$ 25,7; 20,5
<b>Rang de vaccination</b>	
D1	1 (12.5%)
D2	2 (25%)
R1	5 (62.5%)
<b>Evolution</b>	
Résolu ou en cours de résolution	2 (25%)
Non résolu / séquelles	5 (62,5%)
Inconnu	1 (12,5%)

Depuis 2022 et le dernier point en rapport 15 ([COVID-19 - Vaccins - Moderna - Suivi des effets indésirables - Rapport n° 15 - Période du 02/07/2021 au 09/09/2021 \(sante.fr\)](#)), de nouveaux cas cliniques ont été régulièrement publiés (Bernheimer, et al, 2022 ; Amjad et al, 2022 ; Cascio et al, 2022 ; Min et al, 2022 ; Turni et al, 2022) qui confortent la possibilité de survenue de cet effet en post vaccinal. Des revues sur les effets neurologiques des vaccins anti-COVID-19 citent systématiquement la possibilité de cet effet rare avec les vaccins à ARNm et adénovirus (Taga et Laurai, 2022 ; Valnet-Rabier et al, 2023 ; Tondo et al, 2022 ; Chatterjee et Chakravarty, 2023).

Par ailleurs, on retrouve quelques autres publications intéressantes :

- Une étude de disproportionnalité à partir de VIGIBASE, menée jusqu'au 15 octobre 2021. Trois cent trente-cinq cas de SPT ont été identifiés dans cette base internationale. Le délai de survenue médian est de deux semaines, et une disproportionnalité de déclaration de SPT est observée pour le vaccin à adénovirus VAXZEVRIA® (IC<sub>025</sub> = 0.33, ROR<sub>025</sub> = 1.30) et les deux vaccins à ARNm (IC<sub>025</sub> = 1.74, ROR<sub>025</sub> = 3.82). Cette disproportionnalité n'est pas significativement différente de celle observée avec les vaccins antigrippaux (Kim et al, 2022)
- Une étude sur le risque de SPT post infection COVID-19 (Cornea et al, 2023). L'identification des cas s'appuie sur deux bases de données : LitCOVID et la base de l'OMS jusqu'à janvier 2023. Vingt-six cas de SPT sont identifiés, caractéristiques. Néanmoins, les auteurs soulignent la difficulté du diagnostic, et ainsi de l'identification de cette complication de l'infection COVID.

#### Conclusion :

Bien que le nombre de syndrome de Parsonage-Turner rapportés en France soit faible (mais ce syndrome est lui-même très rare), et que les études sur des séries de cas ou sur les bases de données de déclarations soient de faible puissance, les caractéristiques cliniques communes de ces cas de SPT, avec une chronologie très évocatrice, la conscience d'un diagnostic difficile et en conséquences d'une évidente sous-évaluation des cas, et la possibilité reconnue de ce type d'effet avec d'autres vaccins (antigrippaux notamment) sont en faveur du signal potentiel relevé précédemment.

Mahajan S, Zhang F, Mahajan A, Zimnowski S. Parsonage turner syndrome after COVID-19 vaccination. *Muscle Nerve*. 2021 apr23 doi :10.1002/mus.27255.

Queler, S. C., Towbin, A. J., Milani, C., Whang, J., & Sneag, D. B. (2022). Parsonage-Turner syndrome following COVID-19 vaccination: MR neurography. *Radiology*, 302(1), 84-87.

Diaz-Segarra N, Edmond A, Gilbert C, McKay O, Klopping C, Yonclas P. Painless idiopathic Neuralgic amyotrophy after COVID1-19 Vaccination. A case report. *PM R* 2021, Apr 22.

Shields LBE, Lyer VG, Zhang YP, Burger JT, Shields CB. .Parsonage-Turner Syndrome Following COVID-19 Vaccination: Clinical and Electromyographic Findings in 6 Patients. *Case Rep Neurol* 2022 ; 14 :58-67.

Koh, JS, Goh Y, Tan BY-Q, Hui AC-F, Hoe RHM, Makmur A, Kei PL, Vijayan J, Ng KWP, Quek AML, Thirugnanm U. Neuralgic amyotrophy following COVID-19 mRNA vaccination. *QJM* 2021 Nov 5;114(7):503-505. doi: 10.1093/qjmed/hcab216.

Finsterer, J., & Scorza, F. A. (2021). SARS-CoV-2 or SARS-CoV-2 vaccination associated Parsonage-Turner syndrome. Comment on: "Neuralgic amyotrophy and COVID-19 infection: 2 cases of spinal accessory nerve palsy" by Coll et al. *Joint Bone Spine* 2021; 88: 105196. *Joint Bone Spine*, 88(6), 105239.

Mitry, M. A., Collins, L. K., Kazam, J. J., Kaicker, S., & Kovanlikaya, A. (2021). Parsonage-turner syndrome associated with SARS-CoV2 (COVID-19) infection. *Clinical imaging*, 72, 8-10.

Bernheimer, J. H., & Gasbarro, G. (2022). Parsonage Turner Syndrome Following Vaccination With mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*, 23(4), 229-230.

Amjad, M. A., Hamid, Z., Patel, Y., Husain, M., Saddique, A., Liaqat, A., & Ochieng, P. (2022). COVID-19 Vaccine-Induced Parsonage-Turner Syndrome: A Case Report and Literature Review. *Cureus*, 14(5).

Cascio, M. A., Chen, Z. C., Spector, C., & Camhi, R. (2022). More Than a Sore Shoulder Post COVID Shot: A Case of Parsonage Turner Syndrome Following COVID-19 Vaccination. *PM and R*, S169-S169.

Min, Y. G., Kim, J. E., Hwang, J. Y., Shin, J. Y., Sung, J. J., & Hong, Y. H. (2022). Parsonage-Turner syndrome following COVID-19 vaccination. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 93(11), 1231-1232. Review

Turni, C., & Lefringhausen, A. (2022). COVID-19 vaccines—An Australian Review. *Journal of Clinical & Experimental Immunology*. 7 (3): 491, 508.

Taga, A., & Lauria, G. (2022). COVID-19 and the peripheral nervous system. A 2-year review from the pandemic to the vaccine era. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 27(1), 4-30.

Valnet-Rabier, M. B., Tebacher, M., Gautier, S., Micallef, J., Salvo, F., Pariente, A., & Bagheri, H. (2023). Pharmacovigilance signals from active surveillance of mRNA platform vaccines (tozinameran and elasmoplan). *Therapies*.

Chatterjee, A., & Chakravarty, A. (2023). Neurological complications following COVID-19 vaccination. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 23(1), 1-14.

Kim, J. E., Park, J., Min, Y. G., Hong, Y. H., & Song, T. J. (2022). Associations of neuralgic amyotrophy with COVID-19 vaccination: Disproportionality analysis using the World Health Organization pharmacovigilance database. *Muscle & nerve*, 66(6), 766-770

Tondo, G., Virgilio, E., Naldi, A., Bianchi, A., & Comi, C. (2022). Safety of COVID-19 vaccines: spotlight on neurological complications. *Life*, 12(9), 1338.

Cornea, A., Lata, I., Simu, M., & Rosca, E. C. (2023). Parsonage-Turner Syndrome Following SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *Biomedicines*, 11(3), 837.

## VI/ Conclusions des CRPV rapporteurs

Sur la période du 26/08/2022 au 23/02/2023, 2531 nouveaux cas ont été déclarés (dont 653 cas graves ; 25,8%).

L'analyse au global de ces cas ne montre pas d'éléments nouveaux par rapport aux analyses des périodes précédentes.

Points particuliers analysés :

- Troubles menstruels : toujours beaucoup de déclarations par les femmes elles-mêmes (23% des cas graves reçus sur la période). Un point spécifique sur endométriose et ménopause précoce n'amène pas à faire émerger un signal mais la question des aménorrhées, troubles du cycle et des douleurs reste entière et renforce le signal déjà en cours en France sur la possible implication de la vaccination par SPIKEVAX® dans la survenue de ces troubles.

- Syndrome de Parsonage-Turner : peu de cas avec SPIKEVAX® mais ce syndrome est rare, difficile à diagnostiquer. Par ailleurs, les publications de cas à la clinique confirmée par le bilan et à la chronologie très évocatrice, en post vaccins ARNm ou adénovirus et post infection COVID-19, l'analyse de disproportionnalité, certes critiquable mais qui ajoute à la suspicion d'un rôle du vaccin anti COVID19 au même titre que le rôle reconnu des vaccins antigrippaux dans la survenue de SPT, ne permettent certainement pas d'écarter ce signal potentiel.

- Surdité : l'analyse par un expert ORL et la mise à jour des données au 23/02/2023, confortent la possibilité de ce risque très rare, mais qui mérite attention afin de prendre en charge les patients le plus rapidement possible et de limiter les évolutions parfois définitives.

- Hypertension artérielle : ce signal, identifié dès les premières semaines d'utilisation des vaccins anti COVID-19, reste actuel, avec un tableau dont la description ne varie pas depuis 2 ans et qui est bien caractérisé (dans les heures ou jours qui suivent, chez de patients avec ou sans antécédents d'HTA, nécessité d'adapter ou d'introduire un traitement antihypertenseur, quelques cas de réintroduction positive).

- Maladies auto-immunes inflammatoires : l'analyse à l'occasion d'un travail de thèse et la mise à jour au 23/02/2023 ne permet pas de mettre à jour un signal en général ni sur une pathologie ne particulier. Le risque de récidive post vaccin ne peut être écarté en raison de la plausibilité mécanistique d'un effet par l'inflammation et la réaction immunitaire engendrées par le vaccin, mais il n'apparaît pas de sur- risque avec le vaccin SPIKEVAX®.

Par ailleurs, l'analyse des autres cas reçus sur la période du rapport 18 ne permet pas l'identification de nouveaux signaux potentiels.

**Nous proposons une clôture de l'enquête dans son ensemble, et réouverture possible sur certains signaux potentiels si nécessaire. Retour à un suivi de pharmacovigilance de routine notamment par les cas marquants.**



➤ **Définitions :**

Les effets/ évènements indésirables peuvent être classés en :

- **événements à surveiller** : l'analyse des cas remontés montre une gravité, une fréquence et/ou un caractère inattendu au regard de la connaissance du profil de risque, sans que les informations soient suffisamment étayées pour conclure sur un rôle du vaccin ;
- **signal potentiel** : l'analyse des cas remontés suggère un rôle potentiel du vaccin sans qu'il soit possible de conclure. Ces effets font l'objet d'une surveillance spécifique et sont transmis à l'Agence européenne des médicaments (EMA) ;
- **signal confirmé** : Signal détecté en France et confirmé au niveau européen. Le lien entre l'effet indésirable et le vaccin est avéré. Des mesures de santé publique sont mises en place afin de prévenir ou réduire la probabilité de survenue du risque chez les personnes vaccinées.