Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 JANSSEN®

Rapport n°2 : période du 21 mai 2021 au 03 juin 2021

CRPV de Grenoble et CRPV de Lyon

Version finale

Déclarations d’intérêt

Les déclarations d’intérêt des experts sont consultables en ligne sur le site du Ministère des Solidarités et de la Santé -Consultation des déclarations publiques d'intérêts ;

https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/recherche/declarant

Code de champ modifié

Sommaire

I. Périmètre et vaccin concerné 4

II. Organisation et calendrier 4

III. Méthodes 4

IV. Résultats 5

IV.1. Données sur les cas issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance 5

IV.1.1. Analyse quantitative 5

IV.1.2. Analyse qualitative : effets/évènements de réactogénicité, hypersensibilité immédiate / anaphylaxie, effets/événements indésirables d'intérêt spécifique, effets/évènements inattendus graves 9

IV.1.3. Analyse qualitative : décès et cas marquants 13

IV.1.4. Analyse qualitative : autres effets 14

IV.1.5. Synthèse des cas graves rapportés depuis le début de la campagne vaccinale ..... 15~~14~~

IV.1.6. Analyse et expertise des situations particulières ..... 16~~15~~

IV.2. Données générales sur les cas graves survenus en France issus du laboratoire 16

V. Conclusion 16

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 Grenoble et le CRPV de Lyon assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin covid-19 Janssen®.

En complément, s'il est observé un nombre conséquent d'Evénements 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 à ce rapport, sur demande directe des CRPV rapporteurs de l'enquête en concertation avec l'ANSM.

Les résultats de cette évaluation et de cette enquête sont présentés et discutés collégialement de façon hebdomadaire au sein d'un comité spécifique de l'ANSM avec les CRPV, afin d'identifier des signaux potentiels, d'envisager les mesures à prendre et d'alerter, le cas échéant, l'EMA, les professionnels de santé et les patients.

I. Périmètre et vaccin concerné

Voir rapport n°1.

II. Organisation et calendrier

Voir rapport n°1.

III. Méthodes

Voir rapport n°1.

IV.Résultats

IV.1. Données sur les cas issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance

IV.1.1. Analyse quantitative

IV.1.1.1 Données générales

Ce rapport est le second réalisé dans le cadre du suivi de pharmacovigilance renforcé du vaccin covid-19 Janssen®. 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 03/06/2021 inclus.

Le nombre d'injections réalisées depuis le début de la campagne de vaccination et au cours de la période bimensuelle est détaillé dans le Tableau 1.

Au 03/06/2021, 336 038 injections de vaccin covid-19 Janssen® ont été administrées. On observe toujours un certain pourcentage (4,7%) de vaccinés qui ont entre 16 et 49 ans, contrairement aux recommandations nationales de réserver ce vaccin aux plus de 55 ans.

Tableau 1 : nombre d'injections réalisées avec le vaccin covid-19 Janssen® depuis le début de la vaccination jusqu'au 03/06/2021 inclus (Source VAC-SI)

	Nombre total d'injections N =336 038
Sexe	
Femme	162 763
Homme	173 004
Non renseigné	271
Âge	
16-49 ans	15 996
50-64 ans	185 474
65-74 ans	94 285
75-84 ans	24 513
85 et + ans	15 705
Non renseigné	65

Depuis le début de la campagne vaccinale du 24/04/2021 au 03/06/2021, 80 cas d'effets/évènements indésirables potentiellement liés au vaccin covid-19 Janssen® et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 144 effets/évènements indésirables.

Les principales caractéristiques des cas sont présentées dans le tableau 2. Parmi ces cas, 34 (42,5 %) présentaient des critères de gravité.

Dans 55% des cas, ces observations concernaient des femmes.

Tableau 2 : caractéristiques générales des cas d'effets/évènements indésirables du vaccin COVID-19 Janssen® depuis le début de la vaccination

	Nombre de cas N (%)
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV	80
Cas déclarés par les professionnels de santé	65 (81,2%)
Cas déclarés par les patients/usagers	15 (18,8%)
Evolution	
En cours de rétablissement/résolution	22 (27,5%)
Rétabli/résolu	31 (38,7%)
Rétabli/résolu avec séquelles	1 (1,2%)
Non rétabli/non résolu	18 (22,5%)
Décès	3 (3,7%)
Inconnu	5 (6,2%)
Sexe	
Masculin	36 (45,0%)
Féminin	44 (55,0%)
Inconnu	0
Tranches d'âge, N (%)	
16-49 ans	3 (3,8%)
50-64 ans	52 (65,0%)
65-74 ans	18 (22,5%)
75-84 ans	5 (6,2%)
≥ 85 ans	2 (2,5%)
Inconnu	0
Cas graves, N (%)	**34 (42,5%)**
Critère de gravité	
Décès	3 (8,8%)
Mise en jeu du pronostic vital	0

Hospitalisation	14 (41,2%)
Invalidité ou incapacité	0
Médicalement significatif	17 (50%)
Sexe, N (%)	
Masculin	15 (44,1%)
Féminin	19 (55,9%)
Inconnu	0
Tranches d'âge, N (%)	
16-49 ans	1 (2,9%)
50-64 ans	20 (58,8%)
65-74 ans	7 (20,6%)
75-84 ans	5 (14,7%)
≥ 85 ans	1 (2,9%)
Inconnu	0

Le délai de survenue, connu pour 140 des 144 effets/évènements indésirables est renseigné dans le tableau 3. Plus de 70% des effets/évènements sont survenus le jour de la vaccination.

Tableau 3 : délai de survenue des effets/évènements indésirables par rapport à la vaccination

Délai de survenue	Nombre de d'effets/évènements, n (%)
≤24h	99 (70,7 %)
2-4 jours	20 (14,3 %)
5-7 jours	13 (9,3 %)
8 - 14 jours	2 (1,4 %)
≥ 15 jours	6 (4,3 %)

L'évolution des 144 effets/évènements est renseignée dans le tableau 4. Celle-ci est favorable (patient rétabli ou en cours de rétablissement au moment de la notification) pour plus de 70% des effets/évènements.

Tableau 4 : évolution des effets/évènements indésirables

Evolution	Nombre d'effets/évènements, n (%)
En cours de rétablissement/résolution	39 (27,1 %)
Rétabli/résolu	58 (40,3 %)
Rétabli/résolu avec séquelles	4 (2,8 %)
Non rétabli/non résolu	32 (22,2 %)
Décès	3 (2,1 %)
Inconnu	8 (5,6 %)

Le délai de résolution est connu pour 26 des 58 effets/évènements résolus et il est ≤ 24h dans 80% des cas.

Par ailleurs, 1 cas supplémentaire a été transmis par le circuit dédié des cas marquant (présenté dans la section Analyse Qualitative uniquement).

IV.1.1.2 Description générale des cas graves et non graves

En cumulé, 80 cas ont été rapportés, dont 34 (43%) correspondaient à des cas graves. Sur la période de ce rapport (du 21/05/21 au 3/06/21), 43 nouveaux cas ont été rapportés dont 18 graves (42%).

Au total, 144 effets/évènements indésirables ont été rapportés et sont détaillés dans le tableau 5 par organe (System Organ Class).

La Figure 1 représente le nombre d'effets/événements graves et non graves par organe (System Organ Class).

Tableau 5 : répartition par organe (SOC) des effets/évènements indésirables graves et non graves

System Organ Class	Effets cumulés (N = 144)	
	Graves N = 57 (39,6%)	Non graves N = 87 (60,4%)
Affections du système nerveux	20 (35.1 %)	11 (12.6 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	13 (22.8 %)	28 (32.2 %)
Affections vasculaires	7 (12.3 %)	5 (5.7 %)
Affections cardiaques	5 (8.8 %)	3 (3.4 %)
Affections gastro-intestinales	3 (5.3 %)	6 (6.9 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	3 (5.3 %)	4 (4.6 %)
Affections oculaires	2 (3.5 %)	1 (1.1 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	1 (1.8 %)	12 (13.8 %)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	1 (1.8 %)	7 (8.0 %)
Infections et infestations	1 (1.8 %)	1 (1.1 %)
Investigations	1 (1.8 %)	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		3 (3.4 %)
Affections des organes de reproduction et du sein		1 (1.1 %)
Affections hématologiques et du système lymphatique		3 (3.4 %)
Lésions, intoxications et complications d'interventions		2 (2.3 %)

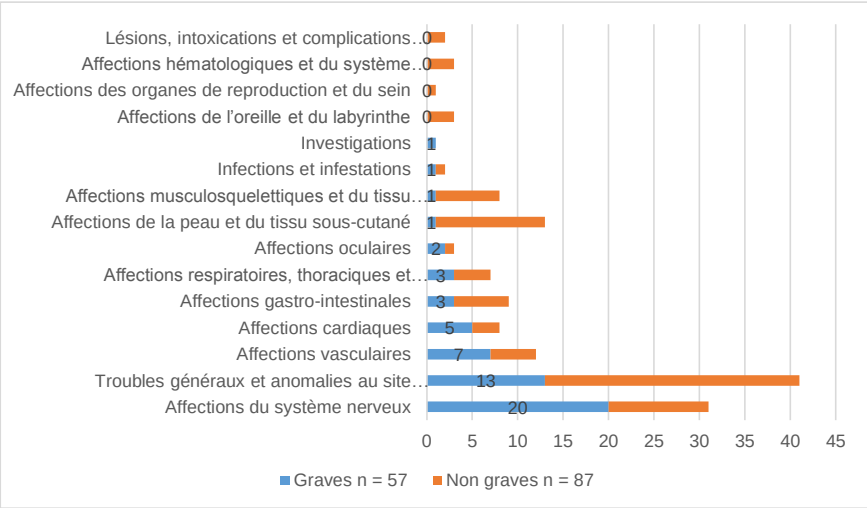

Figure 1 : répartition des effets/évènements indésirables graves et non graves par organe (SOC)

IV.1.2. Analyse qualitative : effets/évènements de réactogénicité, hypersensibilité immédiate / anaphylaxie, effets/événements indésirables d'intérêt spécifique, effets/évènements inattendus graves

V.1.2.1 Réactogénicité (n = 30, dont 15 sur la période d'analyse ; 7 cas graves)

Sur les 80 cas rapportés, 30 (38 %) comprenaient des effets à type de réactogénicité. Le délai de survenue médian était de 1 jour (IIQ : 0-1). La plupart de ces patients étaient rétablis ou en cours de rétablissement au moment de la notification. Le délai médian de résolution pour les effets renseignés comme tels était de 2 jours (IIQ : 1,25-2,75).

Sur la période de ce rapport, 15 nouveaux cas rapportaient des effets de réactogénicité parmi lesquels 11 effets systémiques (fièvres, céphalées, myalgies, asthénie…), 2 symptômes locaux et 2 combinaisons d'effets locaux et systémiques. Quatre (27%) étaient en outre considérés comme graves, car associés à d'autres effets graves et décrits dans les sections suivantes de ce rapport (2 HTA, 1 périartérite noueuse et 1 douleur thoracique).

Les caractéristiques de ces effets/événements de réactogénicité sont similaires à celles décrites dans l'étude de phase III COV3001, à savoir, que la majorité des effets sont d'intensité légère à modérée et de nature transitoire avec une régression en 1 à 2 jours.

V.1.2.2 Hypersensibilité immédiate / anaphylaxie (n = 0)

Sur la période et en cumulé, aucun cas d'hypersensibilité immédiate ou d'anaphylaxie n'a été rapporté avec ce vaccin.

IV.1.2.3 Effets/Événements indésirables d'intérêt particulier (EIIP ou Adverse events of specific interest AESI ; n = 17, dont 13 sur la période ; 12 cas graves)

Sur les 80 cas rapportés en cumulé, 17 ont été considérés comme d'intérêt particulier (tableau 6). Sur la période, 12 nouveaux cas graves d'effets/événements d'intérêt particulier ont été identifiés et analysés dans ce rapport. Ces cas sont détaillés ci-dessous :

- un patient, d'âge compris entre 50 et 59 ans, qui a présenté quelques minutes après l'injection une **crise tonico-clonique généralisée** avec perte d'urine, précédée de prodrome à type de chaleur et malaise. Une nouvelle crise est survenue au bout de quelques minutes, sans prodrome. On note dans ses antécédents plusieurs épisodes de malaise vagal (contexte de prise de sang, injection IV de médicaments, douleur post-traumatique), pas d'antécédent d'épilepsie.

Compte-tenu du tableau et des antécédents de ce patient, et après discussion avec l'expert en neurologie, ce cas rapporté comme des convulsions tonico-cloniques correspond à une syncope vaso-vagale pouvant être classée dans les « réactions de stress liées à l'immunisation » selon la classification de l'OMS[1].

Depuis le début de la campagne vaccinale avec le vaccin covid-19 Janssen®, deux cas de crises tonico-cloniques ont été rapportés. Le 1er cas n'est pas suffisamment détaillé pour pouvoir conclure sur le rôle du vaccin, et celui-ci est davantage attribuable à l'acte vaccinal qu'au vaccin.

- trois cas d'**infarctus du myocarde** survenus chez des patients d'âge compris entre 55 et 66 ans, ont été rapportés sur la période. Les délais d'apparition post vaccination sont 4, 6 et 20 jours.

Après discussion avec l'expert en cardiologie, il n'y a pas d'élément en faveur de la responsabilité du vaccin COVID-19 Janssen. Ces événements continueront à être suivis dans les prochains rapports.

- un cas rapporté selon la procédure des cas marquant d'**ischémie artérielle du membre inférieur** droit survenue à J4 de la vaccination chez un patient d'âge compris entre 65 et 74 ans, obèse (>150kg) et hypertendu, ayant conduit à une hospitalisation. Il n'y

[1] Immunization stress related responses. Disponible sur: https://www.who.int/publications-detail-redirect/978-92-4-151594-8

avait pas d'artériopathie sous-jacente. Des informations complémentaires sont en attente.

- un autre cas rapporté selon la procédure des cas marquant de **péricardite** survenue à J5 de la vaccination chez un patient d'âge compris entre 55 et 64 ans, sans facteur de risque. Pas de bilan étiologique rapporté. L'évolution était rapidement favorable.

- un patient d'âge compris entre 55 et 64 ans, a présenté des effets de réactogénicité systémique le jour de la vaccination, ayant ensuite révélé à J4, une **périartérite noueuse**. Le bilan étiologique revient négatif (bilan auto-immun et sérologies virales dont le VHB).

- un cas de **thrombose cérébrale**, apparue chez un patient entre 55 et 64 ans, dès le lendemain de la vaccination par Janssen. Il n'y avait pas de thrombopénie associée. Il n'y a donc pas d'argument temporel ou biologique pour suspecter un syndrome de thrombose thrombocytopénique similaire à l'autre vaccin à adénovirus. Les autres informations disponibles ne retrouvent pas de facteur de risque de thrombose cérébrale (thrombophilie, hormones oestroprogestatives, néoplasie…).

- deux **AVC ischémiques** survenus chez des patients d'âge compris entre 55 et 64 ans, possédant des facteurs de risque, tabagisme et surpoids pour l'un et tabagisme, éthylisme, avec découverte de dyslipidémie et HTA durant l'hospitalisation pour le second, à J1 et J8 de la vaccination respectivement. L'évolution est favorable dans les deux cas.

- Deux **décès**, discutés dans le paragraphe correspondant.

Par ailleurs, 1 autre AESI non grave a été rapporté. Il s'agit d'une **épistaxis** bilatérale, apparue le jour même de la vaccination, et qui a disparu au bout de 2-3 jours.

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

	Nombre de cas cumulés	
	Non graves n=1	Graves n=16
AVC ischémique	0	2
Convulsion généralisée	0	2
Embolie pulmonaire	0	1
Ischémie des membres	0	1
Maladie coronarienne	0	3
Maladie hémorragique	1	0
Mortalité toute cause	0	2
Mort subite	0	1
Péricardite	0	1
Vascularite systémique	0	1
Thrombose cérébrale	0	1
Thrombose veineuse profonde	0	1

A ce jour, aucun signal n'a été identifié à partir de ces cas d'AESI qui sont soit isolés, soit pour lesquels le rôle du vaccin semble douteux.

IV.1.2.4 Effets/Événements indésirables inattendus graves, hors AESI (n = 9, dont 4 sur la période)

Deux nouveaux cas d'**HTA** ont été rapportés sur la période, soit 3 cas d'HTA au total depuis le début de la vaccination. Ces 2 nouveaux cas étaient graves, et concernaient des patients avec antécédents d'HTA. Le délai d'apparition est variable : 2 h après la vaccination pour l'un, 5 jours après pour l'autre. Dans un des cas, l'HTA était de grade 3 selon la classification ESH/ESC[2], concomitante à un syndrome grippal (fièvre, céphalées, nausées). Dans l'autre cas, les valeurs de tension artérielle ne sont pas connues. Aucune hospitalisation n'a été nécessaire dans les 2 cas, et la prise en charge ou l'évolution n'était pas précisée.

[2] Mancia G, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. :98.

Un cas d'**amnésie transitoire** a été rapporté chez un patient entre 75 et 84 ans, le jour même de la vaccination (délai exact non connu). Hormis des troubles cognitifs connus depuis plusieurs années, le bilan étiologique est négatif (neurologique, cardiologique).

Un cas de **douleur thoracique** a été rapporté chez un patient entre 65 et 74 ans, associé dans un second temps à des effets de réactogénicité. Aucune hospitalisation n'a été nécessaire, et l'évolution favorable.

Comme mentionné dans le rapport n°1, l'hypertension artérielle fera l'objet d'une surveillance particulière dans les prochains rapports.
Les deux autres cas (amnésie et douleur thoracique) sont ici isolés et non évocateurs du rôle du vaccin. Ils seront suivis dans les prochains rapports si des cas similaires surviennent.

IV.1.3. Analyse qualitative : décès et cas marquants

IV.1.3.1 Cas supplémentaires transmis par la procédure des cas marquants (n = 3)

Au total, 3 cas marquants ont été rapportés sur la période de ce rapport dont deux cas également notifiés sur cette période et donc décrits dans les sections précédentes de ce rapport.

Le cas supplémentaire rapporté via la procédure des cas marquants mais non encore enregistré dans la base nationale de pharmacovigilance concerne un cas de **pancréatite aiguë** survenue chez une personne âgée entre 55 et 64 ans, sans antécédent médical, 10 jours après la vaccination et pour laquelle le bilan étiologique est considéré comme négatif, sans plus d'information. L'évolution est favorable.

IV.1.3.2 Analyse et expertise des cas de décès (n = 3, dont 2 sur la période)

Deux cas de décès ont été rapportés sur la période. Le 1er concerne un patient âgé de plus de 90 ans, aux multiples antécédents cardiaques, qui n'a présenté aucun symptôme de réactogénicité post-vaccination, et qui a été retrouvé décédé à son domicile 6 jours après l'injection, sans signe d'ecchymose ni de purpura ni d'oedème. Le 2nd cas, très succinct, concerne un(e) octogénaire décédé(e) à J1 de la vaccination d'un arrêt cardio-respiratoire malgré l'intervention du SAMU.

Selon la classification des décès (cf Méthodes, rapport n°1), il s'agit de deux cas de mort soudaine ou inexpliquée dans les jours suivants la vaccination chez des personnes n'ayant présenté aucune manifestation nouvelle entre la vaccination et le décès.

Tableau 7 : récapitulatif des cas de décès cumulés jusqu'au 03/06/2021

	Catégorie 1a	Catégorie 1b	Catégorie 1c	Catégorie 2
Décès n=3	2	0	0	1
Délai de survenue	J1 et J6	NA	NA	J2

A ce jour, il n'y a pas de signal particulier concernant les décès rapportés en France avec le vaccin COVID-19 Janssen, qui continueront néanmoins de faire l'objet d'une surveillance particulière.

IV.1.4. Analyse qualitative : autres effets

Les autres cas rapportés sur la période correspondent à :

- Malaises vagaux (n=5 sur la période, dont 2 graves ; 11 cas en cumulé)

Cinq nouveaux cas de malaise vagal sont survenus dans les minutes suivant la vaccination. Un des 2 cas graves était associé à des convulsions tonico-cloniques et a déjà été détaillé plus haut. L'autre cas grave a nécessité une prise en charge téléphonique par le SAMU.
En cumulé, le sex ratio de ces cas de malaises vagaux est de 6 hommes pour 5 femmes. Ces cas sont typiques de ce qui est attendu avec la vaccination en général (réaction de stress liée à l'immunisation selon la classification de l'OMS). La survenue de malaise (sans autre précision) est un effet indésirable peu fréquent dans le RCP du vaccin COVID-19 Janssen.

- Hypersensibilité (n=2 sur la période, dont 1 grave)

Deux nouveaux cas d'urticaire généralisé ont été rapportés sur la période. L'un est apparu dans les 4h suivant la vaccination, l'autre 4 jours après. Cet effet indésirable est considéré comme rare d'après le RCP du vaccin.

- Autres cas non graves inattendus (n=9)

Ont également été rapportés durant cette période :

- 1 cas d'œdème palpébral unilatéral associé à une obstruction nasale bilatérale, apparu 2h après la vaccination
- 1 cas de céphalées inhabituelles en intensité 10h après la vaccination
- 1 cas d'orchite dès le lendemain de la vaccination
- 2 cas de palpitations, d'apparition tardive : 2 et 19 jours après la vaccination (dont 1 associé à des paresthésies et une hypotension)
- 1 cas de zona
- 1 cas de faiblesse musculaire du bras vacciné, apparu 20 jours après la vaccination
- 1 cas de vertige à J5 de la vaccination

- 1 cas de Parsonage-Turner considéré non grave, 18 jours après la vaccination (chez un patient aux antécédents de syndrome de Parsonage-Turner post vaccination antigrippale) avec une évolution favorable 4 jours plus tard. Aucune autre information n'est disponible.

Au total, hormis les cas de malaise d'allure vagale, les autres cas sont isolés et ne rapportent pas d'éléments inquiétants avec le vaccin Janssen.

IV.1.5. Synthèse des cas graves rapportés depuis le début de la campagne vaccinale

Le Tableau 7 récapitule la distribution des 34 cas graves déclarés au 03/06/2021 par type et par critère de gravité depuis le début de la campagne vaccinale.

Tableau 7 : Récapitulatif des cas graves cumulés jusqu'au 03/06/2021

Type	Nb de cas (n=34)	Décès (n=3)	Pronostic vital (n=0)	Hospitalisation (n=14)	Incapacité (n=0)	Médicalt sign. (n=17)
Amnésie	1			1		
Arrêt Cardiorespiratoire	1	1				
AVC ischémique	2			2		
Choc septique	1	1				
Convulsion	2			1		1
Diplopie	1					1
Douleur thoracique	1					1
Embolie pulmonaire	1			1		
HTA	3					3
Hypoesthésie faciale	1					1
Infarctus du myocarde	3			2		1
Ischémie des membres	1			1		
Malaise	6			2		4
Mort inexpliqué	1	1				
Péricardite	1			1		
Périartérite noueuse	1			1		
Syndrome grippal	3			1		2
Thrombose cérébrale	1			1		

TVP	1					1
Urticaire	1					1
Zona	1					1

IV.1.6. Analyse et expertise des situations particulières

IV.1.6.1 Erreurs médicamenteuses (n=1, dont aucun sur la période)

Aucun cas d'erreur médicamenteuse n'a été rapporté entre le 21/05/2021 et le 03/06/2021.

Tableau 8 : description des erreurs médicamenteuses cumulées.

Erreur	Cas cumulés d'erreur N= 1 (%)	Cas avec EI graves N = 0 (%)
Administration d'une dose incorrecte	0	0
Schéma d'administration inapproprié	1 (100)	0
Site/voie d'administration inappropriée	0	0
Problème de préparation du produit	0	0
Autres circonstances	0	0
Erreur sans effet indésirable	1 (100)	0
Erreur avec effet indésirable	0	0

IV.2. Données générales sur les cas graves survenus en France issus du laboratoire

La requête du laboratoire Janssen a retrouvé 2 cas graves d'effets indésirables imputés au vaccin.

Le 1er concerne un individu hospitalisé pour névrite, névralgie du bras vacciné associées à des céphalées, vomissements et vertiges, 11 jours après l'injection. Le 2nd rapporte un purpura des membres inférieurs 20 jours après la vaccination chez un individu âgé entre 65 et 74 ans, et pour lequel le bilan étiologique est négatif (bilan auto-immun et sérologies virales). Les autres effets rapportés pour ce(tte) patient(e) : hyperesthésie cutanée, arthrite des chevilles et des poignets, céphalées de la zone temporale.

V. Conclusion

Depuis le début de la campagne vaccinale, 80 cas d'effets/évènements indésirables ont été déclarés et analysés pour le vaccin covid-19 Janssen® par le réseau français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, dont 34 graves.

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.

Plusieurs cas isolés d'évènements indésirables décrits avec les autres vaccins anti-COVID-19 (HTA, infarctus du myocarde...) ont été rapportés avec le vaccin covid-19 Janssen®. Compte-tenu de leur très faible nombre et des facteurs de risque associés, il n'est pas possible de conclure ni d'évoquer un signal potentiel à ce stade. Toutefois, ces effets/évènements feront l'objet d'un suivi particulier lors des prochains rapports.

Annexe 1 : critères de gravité

HARMONISATION CODAGE GRAVITE

Problématique :
L'information du critère de gravité des cas patients tel qu'apparent sur le portail des signalements des événements indésirables du ministère de la santé ne reprend pas les termes ci-dessus.
Par ailleurs, certains cas actuellement codés en « médicalement significatif » n'ont pas une « gravité » clinique avérée et peut conduire à surestimer la sévérité des effets indésirables rapportés avec les vaccins.

Critères de gravité en pharmacovigilance, rappel [1]
- Décès
- Mise en jeu (immédiate) du pronostic vital
- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
- Incapacité / invalidité
- Anomalie congénitale
- Médicalement significatif

Définition du critère « médicalement significatif » [2]

"Medical and scientific judgment should be exercised in deciding whether other situations should be considered serious such as important medical events that might not be immediately life-threatening or result in death or hospitalisation but might jeopardise the patient or might require intervention to prevent one of the other outcomes listed in the definition above. Examples of such events are intensive treatment in an emergency room or at home for allergic bronchospasm, blood dyscrasias or convulsions that do not result in hospitalization, or development of drug dependency or drug abuse. "

Critères de sévérité des EI [3]
- Grade 1 : Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement
- Grade 2 : Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne (cf ci-dessous)
- Grade 3 : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne (cf ci-dessous)
- Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
- Grade 5 : Décès lié à l'EI

Activités de la vie quotidienne :
- **Les activités instrumentales** de la vie quotidienne font référence à la capacité à préparer ses repas, faire les courses (alimentation, vêtements), utiliser un téléphone, gérer son argent…
- **Les activités élémentaires** de la vie quotidienne font référence à la capacité de faire sa toilette, de s'habiller et se déshabiller, manger seul, aller aux toilettes, prendre ses médicaments et ne pas rester alité.

Propositions
Les critères de gravité suivants seront codés dans la BNPV si l'information est clairement apparente dans les précisions apportées dans la déclaration ou au cours de la documentation du cas :
- Décès
- Mise en jeu (immédiate) du pronostic vital
- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation pour l'EI
- Incapacité / invalidité (importante ou durable)
- Anomalie congénitale

Pour le critère codé dans la BNPV « médicalement significatif », il est proposé de le sélectionner, **au minimum**, pour les situations suivantes lorsqu'elles sont mentionnées clairement dans la notification ou lors de la documentation du cas :

- Arrêt de travail
- Interruption de scolarité
- Consultation dans un service d'urgence si EI grade 3 ou plus
- Réalisation d'un examen invasif (ex : biopsie) ou une imagerie (scanner, IRM, échographie) pour explorer l'effet/événement indésirable (EI) déclaré
- EI « sévère », c'est-à-dire correspondant à un EI classé grade 3 ou plus selon l'échelle définie ci-dessus. Un certain nombre d'EI ont fait l'objet d'une classification et sont publiés par le NCI/CTC (depuis la version 4, les EI sont classés en accord avec le dictionnaire MedDRA[3]). Pour les effets indésirables liés aux vaccins, un guide a été publié par la FDA pour les industriels promoteurs d'essais cliniques afin de proposer des définitions pour la sévérité des principaux effets rencontrés[4]
- Terme inclus dans la liste « Designated Medical Events » de l'EMA[5]

Ne pas coder systématiquement en grave une réaction allergique ne répondant pas aux critères ci-dessus.

Références

1. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/13df5d1566a748c2f08299233451fe5c.pdf
2. https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2D/Step4/E2D_Guideline.pdf
3. http://www.cepd.fr/CUSTOM/CEPD_toxicite.pdf
4. https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/ucm091977
5. www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500212079

Annexe 2 : codes utilisés pour identifier les effets de réactogénicité

Type	HLGT	HLT	PT	LLT
Locaux	10001316			
Généraux				
Complications liées à une vaccination		10068755		
Fièvre		10016286		
céphalées	10019231			
Diarrhée		10012736		
Douleur articulaire			10003239	
Asthénie/Fatigue/Malaise		10003550		
Frissons			10008531	
Douleur et inconfort musculosquelettiques et du tissu conjonctif		10068757		
Myalgies				
Nausée/Vomissement		10028817		
Syndrome grippal			10022004	
Syndrome de grippe				10016793

Annexe 3 : codes utilisés pour identifier les AESI

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
Cardiaque					
Arythmie	20000051				
Cardiomyopathie provoquée par le stress		10066286			
Maladie coronarienne (Cardiopathie ischémique)	20000043				
Insuffisance cardiaque	20000004				
Microangiopathie		10054044 OU 10067466 OU 10062198 OU 10043645			
Myocardite			10029548		
Cutanée					
Erythème polymorphe		10015218			
Lésions type engelures		10022119 OU 10081993			
Vasculite	20000174				
Gastro-intestinale					
Affections hépatiques aigues	20000006				
Hématologie/Circulation					
AVC	20000061				
Embolie Pulmonaire		10037377			
Maladie hémorragique	20000038				
Ischémie des membres			10034640 OU 10034572		
Thrombocytopénie			10043555		

Thrombose veineuse profonde	20000084				
Immunologie					
Arthrite	20000216				
Réaction anaphylactique	20000021				
Choc anaphylactique	20000071				
Syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant		10023320; 10084767			
Diabète tout confondu	20000041				
Neurologie					
Anosmie ou agueusie		10002653; 10001480			
Convulsions généralisées	20000212				
Narcolepsie		10028714			
Encéphalomyélite disséminée aiguë		10012302			
Méningoencéphalite		10014581			
Méningite aseptique		10027201			
Myélite transverse		10028527			
Paralysie faciale		10016062			
Syndrome de Guillain-Barré	20000131				
Rein					
Insuffisance rénale aiguë	20000003				
Respiratoire					
Syndrome de détresse respiratoire aiguë		10001052			
Autres effets d'intérêt					

Mortalité toute cause*				10053172	DECES dans champs évolution OU gravité
Mort subite		10042434			
COVID-19	20000237				