Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 JANSSEN® Rapport n°5 : période du 27 août 2021 au 23 septembre 2021

CRPV de Grenoble et CRPV de Lyon







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

Sommaire

I.	Périmètre et vaccin concerné	3
II.	Organisation et calendrier	3
III.	Méthodes	3
IV.	Résultats	4
IV.1	. Données sur les cas issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance	4
	IV.1.1. Analyse quantitative	4
	IV.1.1.1 Données générales	4
	IV.1.1.2 Description générale des cas graves et non graves	7
	IV.1.2. Analyse qualitative : effets/évènements de réactogénicité, hypersensibilité immédiat	e /
	anaphylaxie, effets/événements indésirables d'intérêt spécifique, effets/évènements inatte	ndus
	graves	8
	V.1.2.1 Réactogénicité (n = 215, dont 51 sur la période d'analyse ; 40 cas graves)	8
	V.1.2.2 Hypersensibilité immédiate / anaphylaxie grave (n = 2 en cumulé, dont 0 sur la période)	9
	IV.1.2.3 Effets/Événements indésirables d'intérêt particulier (EIIP ou Adverse events of specific interest AESI ; n = 205, dont 180 cas graves)	9
	IV.1.2.4 Effets/Événements indésirables inattendus graves, hors AESI	19
	IV.1.3. Analyse qualitative : décès (n=24, dont 5 sur la période)	22
	IV.1.5. Signaux confirmés, potentiels et EI à suivre : synthèse des cas rapportés depuis le déb	out
	de la campagne vaccinale	2 3
	IV.1.6. Analyse et expertise des situations particulières	25
	IV.1.6.1 Erreurs médicamenteuses (n=8, dont 2 sur la période)	25
V	Conclusion	26

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 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°3.

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 cinquième 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 23/09/2021 inclus.

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

Au 23/09/2021, 1 038 033 injections de vaccin covid-19 Janssen® ont été administrées. Nous observons toujours un certain pourcentage de personnes vaccinées qui ont moins de 55 ans (14,7%), 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 23/09/2021 inclus (Source VAC-SI)

	Nombre total d'injections N = 1 038 033
Sexe	
Femme	502 770
Homme	534 284
Non renseigné	979
Âge	
≤ 15 ans	1 518
16-49 ans	105 550
50-64 ans	529 224
65-74 ans	261 522
75-84 ans	85 730
85 et + ans	54 489

Depuis le début de la campagne vaccinale le 24/04/2021 jusqu'au 23/09/2021, 745 cas d'effets/évènements indésirables potentiellement liés au vaccin covid-19 Janssen® et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 1332 effets/évènements indésirables.

Les principales caractéristiques des cas sont présentées dans le tableau 2. Parmi ces cas, 298 (40%) 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	
Cas déclarés par les professionnels de santé	588 (78,9%)
Cas déclarés par les patients/usagers	157 (21,1%)
Evolution	
En cours de rétablissement/résolution	210 (28,2%)
Rétabli/résolu	229 (30,7%)
Rétabli/résolu avec séquelles	13 (1,7%)
Non rétabli/non résolu	227 (30,5%)
Décès	24 (3,2%)
Inconnu	42 (5,6%)
Sexe	
Masculin	332 (44,6%)
Féminin	410 (55,0%)
Inconnu	3 (0,4%)
Tranches d'âge, N (%)	
≤ 15	2 (0,3%)
16-49	61 (8,2%)
50-64	433 (58,1)
65-74	159 (21,3%)
75-84	59 (7,9%)
≥ 85	28 (3,8%)
Inconnu	3 (0,4%)

Cas graves, N=298 (40%)	
Critère de gravité	
Décès	24 (8,1%)
Mise en jeu du pronostic vital	27 (9,1%)
Hospitalisation	133 (44,6%)
Invalidité ou incapacité	3 (1,0%)
Médicalement significatif	111 (37,2%)
Sexe, N (%)	
Masculin	144 (48,3%)
Féminin	153 (51,3)
Inconnu	1 (0,3%)
Tranches d'âge, N (%)	
16-49	18 (6,0%)
50-64	157 (52,7%)
65-74	69 (23,2)
75-84	33 (11,1%)
≥ 85	20 (6,7%)
Inconnu	1 (0,3)

Le délai de survenue des 1332 effets/évènements indésirables est renseigné dans le tableau 3. Celui-ci est connu pour 1254 d'entre eux. Presque la moitié des effets/évènements sont survenus le jour même 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	617 (49,2%)		
2-4 jours	192 (15,3%)		
5-7 jours	102 (8,1%)		
8 - 14 jours	138 (11,0%)		
≥ 15 jours	205 (16,3%)		

L'évolution des 1332 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 60% des effets/évènements.

Tableau 4 : Evolution des effets/évènements indésirables

Evolution	Nombre d'effets/évènements, n (%)
En cours de rétablissement/résolution	351 (26,4%)
Rétabli/résolu	466 (35,0%)
Rétabli/résolu avec séquelles	19 (1,4%)
Non rétabli/non résolu	392 (29,4%)
Décès	35 (2,6%)
Inconnu	69 (5,2%)

Le délai de résolution est connu pour 218 des 466 effets/évènements résolus et il est ≤ 24h dans 51,4% des cas, et entre 2 et 4 jours pour 29,4% des cas.

IV.1.1.2 Description générale des cas graves et non graves

En cumulé, 745 cas ont été rapportés, dont 298 (40%) correspondaient à des cas graves. Au total, 1332 effets/évènements indésirables ont été rapportés et sont détaillés dans le tableau 5 par organe (System Organ Class).

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

System Organ Class (SOC)	Effets cumulés (N = 1332)		
	Graves N = 528 (39,6%)	Non graves N = 804 (60,4%)	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	143 (27.1 %)	268 (33.3 %)	
Affections du système nerveux	94 (17.8 %)	133 (16.5 %)	
Affections vasculaires	51 (9.7 %)	28 (3.5 %)	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	41 (7.8 %)	18 (2.2 %)	
Infections et infestations	36 (6.8 %)	23 (2.9 %)	
Affections cardiaques	33 (6.2 %)	11 (1.4 %)	
Affections gastro- intestinales	30 (5.7 %)	73 (9.1 %)	
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	23 (4.4 %)	69 (8.6 %)	

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	21 (4.0 %)	89 (11.1 %)
Affections hématologiques et du système lymphatique	16 (3.0 %)	12 (1.5 %)
Affections oculaires	13 (2.5 %)	11 (1.4 %)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	7 (1.3 %)	20 (2.5 %)
Investigations	6 (1.1 %)	7 (0.9 %)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	5 (0.9 %)	20 (2.5 %)
Affections psychiatriques	4 (0.8 %)	5 (0.6 %)
Affections des organes de reproduction et du sein	2 (0.4 %)	9 (1.1 %)
Affections du rein et des voies urinaires	1 (0.2 %)	1 (0.1 %)
Affections du système immunitaire	1 (0.2 %)	1 (0.1 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	1 (0.2 %)	5 (0.6 %)
Affections hépatobiliaires	•	1/ (0.1 %)

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 = 215, dont 51 sur la période d'analyse ; 40 cas graves)

Depuis le début de la vaccination avec le vaccin COVID-19 Janssen, 215 cas comprenaient des effets à type de réactogénicité systémique et/ou locale dont 51 ont été notifiés sur la période de ce rapport. Ces observations ne modifient pas la conclusion des précédents rapports.

Les caractéristiques de ces effets/événements de réactogénicité sont similaires à celles décrites dans l'étude de phase III COV3001, à savoir, la majorité des effets sont d'intensité

légère à modérée et de nature transitoire avec une régression en 1 à 2 jours pour les réactions locales et systémiques.

Cas de malaises / Malaises d'allure vagale (n= 50, dont 9 sur la période)

Sur la période de ce rapport, 9 cas supplémentaires de malaise ont été notifiés dont 3 considérés comme graves. Ces observations n'apportent pas d'éléments nouveaux par rapport aux précédentes conclusions.

La survenue de malaise (sans autre précision) est un effet indésirable peu fréquent, listé dans le RCP du vaccin COVID-19 Janssen.

V.1.2.2 Hypersensibilité immédiate / anaphylaxie grave (n = 2 en cumulé, dont 0 sur la période)

Il n'y a pas eu de cas grave d'hypersensibilité immédiate sur la période.

IV.1.2.3 Effets/Événements indésirables d'intérêt particulier (EIIP ou Adverse events of specific interest AESI; n = 205, dont 180 cas graves)

Parmi les 745 cas rapportés en cumulé, 205 ont été considérés comme d'intérêt particulier (tableau 6).

Sur la période d'analyse de ce rapport, 58 nouveaux cas d'effets/événements d'intérêt particulier ont été identifiés et analysés, dont 54 considérés comme graves. Ces cas sont détaillés ci-dessous :

• Echec vaccinal (n=56, dont 24 sur la période)

Au 23/09/21, 56 cas d'échec de la vaccination anti-COVID-19 avec le vaccin Janssen® ont été analysés. 53 de ces cas étaient graves (95%) et 3 non graves (5%), donnée à mettre en regard du message du DGS-urgent du 3/08/21 qui rappelait aux professionnels de santé l'importance de déclarer aux CRPV les cas graves d'échec de la vaccination anti-COVID-19¹. L'âge médian des patients était de 67 ans (min 43 ; max 90 ; IQ 61-76). Le sex ratio est de 0,8 (25 femmes et 31 hommes). Le taux de notification des échecs de vaccination est 5,39/100 000 doses administrées.

Le délai médian entre la vaccination par Janssen® et l'échec vaccinal était 55 jours (min 21 ; max 145 ; IQ 35-81). Dans 7 cas, ce délai n'a pas pu être calculé précisément mais les informations disponibles permettent d'établir que ce délai était supérieur à 21 jours. Pour rappel, un échec de vaccination contre la Covid-19 est défini comme une infection symptomatique au SARS-CoV-2 confirmée biologiquement par amplification moléculaire (RT-PCR ou RT-LAMP) ou par test antigénique survenant au moins **21 jours** suivant l'injection de la dose unique du vaccin de Janssen¹.

9

¹ https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent 75 - investigation des ev.pdf

Parmi les 53 cas graves, 6 patients, d'âge compris entre 72 et 87 ans, sont décédés des suites de la COVID-19 ; 27 patients ont été pris en charge en réanimation/soins intensifs ; et les 20 autres ont été hospitalisés. Concernant la présentation de la COVID-19, seul un patient présentait une forme mineure à modérée, traitée par injection d'anticorps monoclonaux (casirivimab/imdevimab) ; les 52 autres présentaient une pneumopathie +/- surinfection bactérienne. Seuls 4 patients étaient immunodéprimés. Les antécédents et comorbidités étaient renseignés dans 49 cas, 7 patients n'en avaient pas et les 42 autres présentaient au moins une pathologie à risque de forme grave de COVID-19 (HTA, diabète, obésité, pathologie pulmonaire...).

Concernant les cas d'inefficacité vaccinale sans critère de gravité, 2 patients ont été suivis en ambulatoire. Ils étaient symptomatiques avec une pneumopathie pour l'un, et une toux sèche sans fièvre, associée à une sinusite, asthénie et céphalées pour le second. Le tableau clinique n'est pas précisé pour le 3ème. Les antécédents et comorbidités n'étaient pas renseignés pour ces 3 patients âgés de 58, 61 et 67 ans.

Parmi l'ensemble des 56 cas, le variant est connu dans 28 cas. Il correspond au variant Delta dans 27 cas, et au variant Alfa dans 1 cas (il s'agit d'un cas survenu fin mai 2021 et signalé en septembre 2021).

L'efficacité de la dose unique du vaccin Janssen a été évaluée à 66,9% sur les formes modérées à graves de COVID-19 2 semaines après une dose unique de vaccin, dans l'essai clinique de phase 3². Les Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) américains ont publié des données intermédiaires d'effectivité en vie réelle sur les 3 vaccins disponibles aux Etats-Unis (Comirnaty, Spikevax et vaccin Janssen) sur la période de juin à août 2021, au cours de laquelle le variant Delta est devenu majoritaire³. D'après ces données intermédiaires, l'effectivité du vaccin Janssen sur les hospitalisations pour COVID-19 est de 60% (IC95% 31-77), et celle sur les passages aux urgences pour COVID-19 de 65% (IC95% 56-72). Il n'y a pas d'information sur la prise en charge en réanimation/soins intensifs. Une autre étude américaine s'est intéressée à l'effectivité des 3 vaccins, mais sur la période de janvier à juin 2021⁴. Elle retrouvait des données similaires à celles des essais cliniques (effectivité à 68% sur l'hospitalisation pour COVID-19 et 73% pour le passage aux urgences). Les données d'effectivité sont résumées dans le tableau suivant. On peut suspecter l'impact du variant delta sur la baisse d'effectivité du vaccin Janssen. Les données d'effectivité françaises ne sont pas encore disponibles.

	Vaccin Janssen	Comirnaty®	Spikevax [®]
Effectivité selon			
Thompson et al. sur			
jan-juin 2021 :			
- hospitalisation pour	68% (IC95% 50-79)	87% (IC95% 85-90)	91% (IC95% 89-93)
COVID-19			

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

⁴ Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings (grenet.fr)

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

- passage aux urgences	73% (IC95% 59-82)	89% (IC95% 85-91)	92% (IC95% 89-94)
Effectivité selon CDC			
sur juin-aout 2021 :			
- hospitalisation pour			
COVID-19	60% (IC95 31-77)	80% (IC95% 73-85)	95% (IC95% 92-97)
- passage aux urgences			
	65% (IC95% 56-72)	77% (IC95% 74-80)	92% (IC95% 89-93)

Pour rappel, les données in vitro sont contradictoires sur l'efficacité des anticorps induits par le vaccin Janssen sur les différents variants, avec notamment une étude préliminaire indépendante qui avait mis en évidence que le taux d'anticorps induits par le vaccin Janssen diminuait fortement contre les variants étudiés, dont le Delta⁵. Ces données ont été confirmées par d'autres études préliminaires, in vitro⁶,⁷.

Au 30/09/2021, le CDC ne s'est pas encore prononcé sur les modalités d'une 2ème dose pour les personnes ayant été vaccinées par le vaccin Janssen. Ils attendent des données complémentaires⁸. En parallèle, le laboratoire Johnson & Johnson a publié des communiqués de presse au sujet des performances d'une 2ème dose de vaccin Janssen 56 jours après la 1ère dose (d'après l'étude de phase 3 ENSEMBLE 2, non publiée⁹), et des résultats de deux nouvelles études de phase 1/2a chez des individus préalablement vaccinés par Janssen qui montrent qu'une dose de rappel du vaccin Janssen a généré une augmentation rapide des anticorps anti-Spike¹⁰.

En France, la HAS, le conseil d'orientation de la stratégie vaccinale et la DGS se sont positionnés sur la nécessité d'une 2^{ème} dose de vaccin à ARNm dans un délai de 4 semaines après la première injection par Janssen, pour tous les patients.

Les données américaines montrent une baisse d'effectivité du vaccin Janssen en vie réelle, vraisemblablement lié au variant delta, ce qui conforte le signal français d'échec de vaccination avec ce vaccin Janssen. Les données françaises sont attendues sur ce sujet.

 Syndrome de thromboses associées à une thrombocytopénie (n=4, dont 1 sur la période)

Deux cas de syndrome de thromboses associées à une thrombocytopénie (TTS) ont été notifiés sur la période, 1 seul retenu :

_

⁵ 18472287 (hiorxiy org)

 $^{^{6}\, \}underline{\text{Four SARS-CoV-2 vaccines induce quantitatively different antibody responses against SARS-CoV-2 variants} \mid \underline{\text{medRxiv}}$

⁷ Dichotomy between the humoral and cellular responses elicited by mRNA and adenoviral vector vaccines against SARS-CoV-2 - PubMed (grenet.fr)

⁸ Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Booster Shot | CDC

⁹ Johnson & Johnson Announces Real-World Evidence and Phase 3 Data Confirming Strong and Long-Lasting Protection of Single-Shot COVID-19 Vaccine in the U.S. | Johnson & Johnson (jnj.com)

 $^{^{10} \ \}text{https://www.inj.com/joh} \underline{\text{nson-johnson-announces-data-to-support-boosting-its-single-shot-covid-19-vaccine}$

- Patiente quarantenaire qui a présenté 11 jours après la vaccination des céphalées brutales avec photo-phonophobie associées à des nausées, troubles du langage et troubles visuels. A l'arrivée aux urgences, le scanner cérébral retrouvait une thrombose veineuse cérébrale étendue à la veine jugulaire interne gauche compliquée d'un hématome intra parenchymateux fronto-temporal gauche et le scanner TAP retrouvait une embolie pulmonaire segmentaire inférieure et moyenne droite. La biologie retrouvait une thrombopénie à 90 G/L et un dosage des anticorps anti-PF4 négatif (méthode non connue). Un bilan auto-immun est en cours et le bilan infectieux était négatif (sérologies VIH, VHB, VHC, Syphilis et Sars-Cov2). Un traitement anticoagulant par argatroban a été mis en place et les troubles aphasiques et alexiques ont été améliorés par une rééducation orthophonique.
- Patient cinquantenaire aux ATCD de tabagisme et alcoolisme sevrés, HTA, dyslipidémie et dépression, a présenté des douleurs abdominales, diarrhées et vomissements et asthénie 13 jours après l'administration du vaccin Janssen. Ce patient présentait des occlusions digestives ayant nécessité plusieurs interventions chirurgicales compliquées de chocs hémorragiques sur anastomoses. Initialement, une laparotomie exploratrice retrouvait plusieurs zones d'ischémie mésentérique. Puis une thrombopénie apparaît avec un nadir à 85 G/L, thrombopénie non présente au début de la symptomatologie. A noter, une pneumatose était identifiée au scanner initial. Un avis a été demandé à l'experte hémobiologiste qui ne retient pas le diagnostic de TTS devant l'absence de thrombopénie au moment de la prise en charge, l'absence de mention de signes de consommation, et la notion d'Ac anti-PF4 négatifs (la méthode utilisée n'étant néanmoins pas précisée).

Tableau 6 : Résumé des cas de TTS retenus depuis le début de la campagne vaccinale avec le vaccin covid-19 Janssen

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

Quarantenaire,	Thrombose veineuse cérébrale	11 jours	90 G/L	non	négatifs*
sans atcd	Embolie pulmonaire				
rapporté					

^{*}méthode analytique non connue

Au total, 4 cas de TTS ont été observés en France après une vaccination avec le vaccin Janssen soit un taux de notification global de 0,38/100 000 doses administrées. Deux patients sont âgés de moins de 55 ans, soit en-deçà des recommandations de la HAS émises pour limiter la survenue de cet événement.

Cet effet est mentionné dans le RCP du vaccin, section 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et 4.8, "Effets indésirables" avec une fréquence de survenue très rare.

 Polyradiculonévrite Aiguë / Syndrome de Guillain-Barré (SGB) (n=6, dont 2 sur la période)

Sur la période de ce rapport, deux cas supplémentaires de polyradiculonévrite aiguë ont été notifiés et les diagnostics confirmés par l'expert en neurologie.

Dans un cas, il s'agit d'un syndrome de Guillain-Barré survenant 16 jours après la vaccination chez une femme âgée entre 55 et 64 ans, débutant par une paralysie faciale périphérique droite s'étendant ensuite en bilatéral. Le second cas survient à J22 de la vaccination chez un homme d'âge compris entre 65 et 74 ans, aux antécédents de diabète et d'HTA. Il s'agit d'une polyradiculonévrite aiguë débutant par une diplégie faciale. Dans les deux cas, la ponction lombaire montre une dissociation albumino-cytologique, et l'EMG confirme le diagnostic. Un bilan infectieux et auto-immun revient négatif chez les 2 patients. Tous deux évoluent favorablement sous immunoglobulines intraveineuses.

Pour rappel, il s'agit d'un effet indésirable qui a été ajouté dans le RCP du vaccin Janssen, dans les sections 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et 4.8, "Effets indésirables" avec une fréquence de survenue très rare.

Maladie hémorragique (n=15, dont 1 sur la période)

Un cas d'éruption pétéchiale le lendemain de la vaccination a été rapporté sur la période. Non documenté et sans critère de gravité il ne modifie pas les conclusions du rapport n°3, à savoir qu'il n'y a pas d'élément en faveur de la responsabilité du vaccin COVID-19 Janssen.

• Événements thromboemboliques veineux (n=33)

En cumulé, depuis le début de la campagne vaccinale avec le vaccin Janssen, 33 cas d'événements thromboemboliques veineux ont été rapportés avec 18 cas d'embolie

pulmonaire et 15 cas de thromboses veineuses profondes. L'âge médian des patients est de 66 ans [IQ : 61 - 73]. Le délai d'apparition varie de 1 à 93 jours après la vaccination avec un délai médian de 14 jours [IQ : 7 - 25]. Des facteurs de risque sont identifiés dans 22 cas (âge ≥ 65 ans, surpoids, néoplasie, antécédents de TVP, grabataire...etc.).

Les informations disponibles ne permettent pas d'identifier de présentation atypique en faveur de la responsabilité du vaccin COVID-19 Janssen.

Dans l'essai phase III (COV3001) du vaccin Janssen, un déséquilibre entre les deux groupes a été observé dans le nombre de thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire rapportés, alors que l'incidence globale des événements thrombotiques et thromboemboliques (artériels et veineux) était similaire dans les groupes. Les données de sécurité d'une analyse intermédiaire d'une phase IIIb conduite en Afrique du Sud¹¹ montre également que les événements thromboemboliques (artériels et veineux) surviennent rarement (1,7 événements / 100 000 patients) et principalement chez des patients ayant des facteurs de risque.

Ces événements ont été analysés au niveau européen et le signal a été confirmé conduisant à un ajout prochain dans le résumé des caractéristiques du produit (paragraphes 4.4 et 4.8).

• Paralysie faciale (n=8, dont 7 graves ; 2 sur la période)

Le cas grave supplémentaire rapporté sur la période ne modifie pas la conclusion du rapport n°4. Il s'agit du 7ème cas grave, sachant que l'incidence annuelle est estimée entre 20 à 30 cas pour 100 000 patients¹². Les causes sont souvent virales et quelques cas de paralysie faciale périphérique ont été rapportés avec la Covid-19¹³,¹⁴.

• Thrombocytopénie (n=5, dont 1 sur la période)

Un homme, d'âge entre 90 et 99 ans, a présenté une thrombocytopénie sévère (< 15 G/l) 2 semaines après la vaccination associée à des hématomes spontanés au niveau des membres inférieurs et supérieurs. Les médecins n'avaient pas retenu le diagnostic de PTI devant l'amélioration sans traitement médicamenteux de type immunoglobulines polyvalentes IV ou

¹³ Lima MA, Silva MTT, Soares CN, Coutinho R, Oliveira HS, Afonso L, Espíndola O, Leite AC, Araujo A. Peripheral facial nerve palsy associated with COVID-19. J Neurovirol. 2020 Dec;26(6):941-944

¹¹ Takuva S, Takalani A, Garrett N, Goga A, Peter J, Louw V, et al. Thromboembolic Events in the South African Ad26.COV2.S Vaccine Study. N Engl J Med. 5 août 2021;385(6):570-1.

¹² Gilden DH. Clinical practice. Bell's Palsy. N Engl J Med. 23 sept 2004;351(13):1323-31.

¹⁴ Codeluppi L, Venturelli F, Rossi J, Fasano A, Toschi G, Pacillo F, Cavallieri F, Giorgi Rossi P, Valzania F. Facial palsy during the COVID-19 pandemic. Brain Behav. 2021 Jan;11(1):e01939

corticothérapie. Le bilan auto-immun était négatif, il n'y a pas eu de myélogramme. L'évolution a été favorable avec transfusion de culots plaquettaires uniquement.

Le comité de pharmacovigilance européen (PRAC) a retenu le rôle du vaccin Janssen dans la survenue de thrombopénie immunitaire. Cet effet indésirable sera ajouté prochainement au résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Maladies coronariennes (n=11, dont 2 sur la période)

Sur la période, 2 cas d'infarctus du myocarde ont été rapportés, chez 1 homme (âge 55-64 ans) et 1 femme (âge 50-59 ans). Les délais d'apparition sont 2 et 5 jours post vaccination. L'un des patients présentait des facteurs de risque cardiovasculaires (HTA, dyslipidémie), tandis que l'autre n'avait ni antécédent médical ni facteur de risque cardiovasculaire renseigné.

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.

- Accidents vasculaires cérébraux (n=14, dont 2 sur la période)
 - AVC ischémiques (n=2 sur la période)

Deux patients, un homme (50-59 ans) et une femme (80-89 ans), aux antécédents de tabagisme et de dyslipidémie, ont présenté un AVC ischémique 0 et 9 jours après la vaccination. L'évolution a été favorable pour les 2 patients.

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.

Arythmies (n=14, dont 3 sur la période)

Un patient, entre 50 et 59 ans, sans antécédent, a présenté dans les heures qui ont suivi la vaccination une alternance entre hypo et hypertension, ainsi qu'une alternance entre tachycardie et bradycardie, associée à des céphalées, nausées, douleur thoracique et dans les membres inférieurs. Le patient était non rétabli au moment de la déclaration.

Une patiente, entre 30 et 39 ans, rapporte 12h après la vaccination une accélération de son rythme cardiaque, associé à des effets de réactogénicité (fièvre, douleur).

Ces 2 cas paraissent plus probablement liés à la réactogénicité sans réel trouble du rythme.

Une patiente entre 80 et 89 ans, aux nombreux antécédents (HTA, rétrécissement aortique, coronaropathie...) a présenté 1h après la vaccination une douleur thoracique et un œdème palpébral. Suite à une syncope, la patiente a été prise en charge médicalement, permettant la découverte d'une bradycardie sinusale, puis d'une dysfonction sinusale. Un stimulateur cardiaque a été posé. La coronarographie n'a pas montré de resténose des lésions stentées.

Le troisième cas est un trouble du rythme grave qui semble avoir été révélé à l'occasion du vaccin.

• Ischémie des membres (n=3, dont 2 sur la période)

Sur la période, 2 nouveaux cas d'ischémie artérielle ont été rapportés, chez 1 homme (âge 70-79 ans) et une femme (âge 90-99 ans). Dans un cas, il y avait un contexte de sous dosage en antivitamine K avec un INR < 2, le rôle du vaccin paraît improbable. Dans l'autre cas, la patiente avait des antécédents d'HTA et d'AVC. Six jours après la vaccination, des lésions ecchymotiques sont apparues sur les 3 orteils d'un même pied, qui ont évolué défavorablement en 15 jours vers une nécrose. Il y a eu suspicion d'ischémie devant l'absence de pouls perçu au niveau du pied. La patiente n'était pas rétablie au moment de la déclaration. Le dosage des plaquettes (à la recherche d'une éventuelle thrombopénie) n'est pas mentionné.

Il s'agit de cas isolés, sans élément en faveur du rôle du vaccin à ce stade des connaissances.

Vascularite cutanée (n=2, dont 1 sur la période)

Un homme, d'âge entre 70 et 79 ans, a présenté 11 jours après la vaccination une vascularite leucocytoclasique sur les membres inférieurs, confirmée à la biopsie cutanée. Le bilan infectieux et auto-immun est négatif. L'évolution clinique a été favorable (traitement non mentionné).

Il s'agit du 2ème cas de vascularite leucocytoclasique avec le vaccin Janssen. Les 2 cas sont apparus dans des délais similaires post vaccination (J11 et J12), chez des patients âgés (> 65 ans). Des cas rapportés de vascularite leucocytoclasique avec tout type de vaccin et notamment le vaccin Janssen¹⁵, ont été rapportés dans la littérature médicale. A ce jour, il n'y a pas de disproportionnalité dans la base mondiale de pharmacovigilance entre les vascularites cutanées (HLT) et le vaccin COVID-19 Janssen ou tous les vaccins anti-COVID-19. Ces évènements seront suivis dans les prochains rapports.

_

¹⁵ Cutaneous small vessel vasculitis following single-dose Janssen Ad26.COV2.S vaccination (grenet.fr)

• Érythème polymorphe (n=1, dont 1 sur la période)

Un homme, d'âge 50-59 ans, a présenté un érythème polymorphe (sans autre information) 10 jours après la vaccination. Aucune autre étiologie n'a été retenue (sans autre information). L'évolution a été favorable au bout d'un mois.

Il s'agit d'un cas isolé, sans élément en faveur du rôle du vaccin à ce stade des connaissances.

Arthrite (n=4, dont 2 sur la période)

Parmi les 2 cas rapportés sur la période, on note une polyarthrite des poignets, genoux, chevilles, et des douleurs des coudes et des épaules survenues, avec CRP à 72 mg/L et facteurs rhumatoïde positifs mais les anticorps anti-CPP sont négatifs. Le second correspond à une poussée de polyarthrite rhumatoïde (PR) chez un patient âgé entre 56 et 65 ans, stabilisé par du méthotrexate depuis plusieurs années. Cette poussée, survenue 15 jours après la vaccination, était résistante à l'augmentation de posologie du méthotrexate et aux corticoïdes. Le registre EULAR¹⁶ répertoriant les patients avec maladies rhumatismales et musculo-squelettiques, retrouve une poussée de maladie chez 5% des patients vaccinés contre la covid-19 (tous vaccins confondus avec une prédominance du vaccin Comirnaty). Le rôle potentiel du vaccin dans la poussée de PR est possible, mais il est important de souligner que ces poussées post-vaccinales restent rares. **Ces événements continueront à être suivis dans les prochains rapports.**

Décès (n=24, dont 5 sur la période)

Les décès sont discutés dans le paragraphe correspondant (section IV.1.3).

Tableau 7 : Récapitulatif des cas d'effets/événements indésirables d'intérêt particulier

	Nombre de cas cumulés			
	Non graves n=25	Graves n=180		
Affection hépatique	1	0		
Arthrite	1	3		
Arythmie	3	11		
AVC	0	14		
Choc/réaction anaphylactique	2	2		

 $^{^{16}}$ Machado PM, Lawson-Tovey S, Hyrich K, et al. LB0002 covid-19 vaccine safety in patients with rheumatic and musculoskeletal disease. Annals of the Rheumatic Diseases 2021;80:199-200.

17

Convulsion généralisée	0	2
Érythème polymorphe	0	1
ETEV (TVP et EP)	3	30
Echec du vaccin	3	53
Insuffisance cardiaque	0	2
Ischémie des membres	0	3
Maladie coronarienne	0	11
Maladie hémorragique	11	4
Mortalité toute cause*	0	17
Mort subite	0	7
Paralysie faciale	1	7
Péricardite	0	1
Pneumonie	0	1
Syndrome de Guillain-Barré	0	6
Syndrome de thromboses avec thrombocytopénie	0	4
Thrombocytopénie	0	5
Thrombose cérébrale	0	1
Thromboses multiples	0	2
Vascularite cutanée	0	2
Vascularite systémique	0	1

^{*}Certains patients de la catégorie "Mortalité toute cause" font également partie d'une autre catégorie d'AESI (ex échec vaccinal, choc anaphylactique...).

A ce jour, un nombre important d'inefficacité du vaccin a été rapporté, avec notamment des formes graves (décès, réanimation). Pour rappel, il est recommandé de signaler en priorité les cas graves d'échec de la vaccination. Des explorations sont en cours pour analyser ce signal potentiel. Des données intermédiaires américaines confirment l'effectivité moindre du vaccin Janssen, vraisemblablement en lien avec le variant delta.

En parallèle, un nouveau cas de TTS a été rapporté survenant chez une patiente de moins de 55 ans, ce qui constitue un cas évitable.

Les évènements thromboemboliques veineux constituent un signal confirmé au niveau européen, ils seront ajoutés prochainement au RCP (rubriques 4.4 et 4.8).

IV.1.2.4 Effets/Événements indésirables inattendus graves, hors AESI

• Syndrome de Parsonage Turner ou névralgie amyotrophiante de l'épaule (n=3)

Trois cas de syndrome de Parsonage Turner ont été notifiés depuis le début de la campagne vaccinale avec le vaccin Janssen. Le tableau 8 récapitule ces 3 cas qui sont survenus chez des patients âgés de 58 à 71 ans (2 hommes/1 femme) dans des délais variant de 10 à 22 jours après l'injection.

Tableau 8 : résumé des cas de syndrome de Parsonage Turner avec le vaccin covid-19 Janssen

Patient	Délai d'apparition	Présentation clinique	ENMG	Evolution
H 70-79ans, atcd sd Parsonage Turner et de PPR	18 jours	NR	NR	En cours
F 50-59 ans, atcd de probable neuropathie sensitivo-motrice héréditaire (en cours d'exploration)	10 jours environ	Douleur assez violente en regard de l'omoplate Puis déficit complet très sévère des extenseurs des doigts et du poignet ainsi que du long supinateur gauche	Syndrome de Parsonage-Turner dans une forme touchant la racine C6 et le nerf radial gauches, survenant sur les séquelles connues et inchangées des atteintes antérieures	Non rétablie PEC inconnue
H 50-59 ans, aucun atcd	22 jours	Déficit atrophiant du muscle circonflexe droit (bras vacciné), hyperalgique.	A 4M : signes de souffrance neurogène sévère dans le deltoïde droit, sans signe de récupération. Ralentissement de la vitesse de conduction motrice du nerf ulnaire au coude, ainsi que de la conduction sensitive du nerf médian droit sur le IV. Donc atteinte posturale bénigne du nerf ulnaire au coude. Séquelles de neuropathie post traumatique partielle du nerf médiane droit ou syndrome du canal carpien. Atteinte très sévère du circonflexe droit avec dénervation active sans motricité volontaire : Syndrome de Parsonage Turner.	Non rétabli PEC inconnue

Ces dossiers ont été revus par l'expert en neurologie. Le premier cas étant peu documenté, le diagnostic de névralgie amyotrophiante ne peut être confirmé. Les 2 autres cas correspondent bien à des cas de névralgie amyotrophiante avec des tableaux en 2 temps, une douleur intense au niveau des membres supérieurs puis d'un déficit moteur. Dans le 2ème cas, le syndrome

de Parsonage Turner s'est développé sur des nerfs déjà fragilisés par une neuropathie sousjacente.

Les syndromes de Parsonage Turner sont fréquemment associés à la vaccination notamment la vaccination antigrippale. Plusieurs cas sont rapportés dans la littérature avec les vaccins utilisés contre la covid-19¹⁷, ¹⁸, ¹⁹. Devant des tableaux évoquant un lien avec la vaccination pour les 2 cas documentés et des chronologies compatibles pour les 3 cas, cet événement constitue un signal potentiel avec le vaccin covid-19 Janssen et continuera à faire l'objet d'une surveillance renforcée.

• Hypertension artérielle (n=21 en cumulé, dont 13 graves et 4 sur la période)

Quatre cas supplémentaires d'**HTA** ont été rapportés sur la période, soit 21 cas d'HTA au total depuis le début de la vaccination.

Parmi ces 4 nouveaux cas, 2 possèdent un critère de gravité et ont déjà été décrits dans d'autres sections de ce rapport :

- HTA associée à une dissection aortique d'évolution fatale section IV.1.3.
- HTA en alternance à des hypotensions associées à une alternance entre tachycardie et bradycardie *section IV.1.2.3*.

Parmi les 21 cas en cumulé, 13 possèdent un critère de gravité. Les 21 patients (sexe ratio F/H 1,1) ont un âge médian de 63 ans [IQ 57 – 68] et des antécédents d'HTA sont identifiés chez 12 d'entre eux. Les délais d'apparition sont variables allant d'immédiatement après l'injection à 24 jours après la vaccination, avec un délai médian de 2 jours [IQ 1 - 6]. On peut noter que dans plus d'un tiers des cas (n=8), l'HTA survient le jour de la vaccination.

D'autres effets sont également rapportés dans 7 cas / 8 avec notamment sensation de malaise, anxiété, alternance d'hypotension/hypertension et brady/tachycardie, céphalées, nausées... lorsque l'évolution est favorable (5 cas / 8), celle-ci l'est rapidement (dans la journée).

Sur les 21 cas en cumulé, selon la classification ESH/ESC²⁰, l'HTA était de grade 3 dans 11 cas, grade 2 dans 5 cas, grade 1 dans 1 cas (pas de valeurs tensionnelles dans 4 cas). L'évolution est favorable dans 76% des cas (n=16) avec introduction d'un traitement antihypertenseur ou adaptation du traitement antérieur dans 7 cas. Trois patients ne sont pas rétablis au moment de la déclaration, information non connue dans un cas. Le dernier cas d'évolution fatale est détaillé dans la section correspondante.

¹⁷Mahajan S, Zhang F, Mahajan A, Zimnowodzki S. Parsonage Turner syndrome after COVID-19 vaccination. Muscle Nerve. juill 2021;64(1):E3-4.

 $^{^{18}}$ Queler SC, Towbin AJ, Milani C, Whang J, Sneag DB. Parsonage-Turner Syndrome Following COVID-19 Vaccination: MR Neurography. Radiology. 17 août 2021;211374

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

²⁰ 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.

Deux patients sont décédés, l'un d'un AVC hémorragique (rapport 4 ; HTA non codée dans les effets indésirables), l'autre d'une dissection aortique, associés à une poussée hypertensive. Les 2 patients avaient des ATCD d'HTA, l'un non traité, l'autre non renseigné. Compte-tenu de la gravité de ces cas, l'hypothèse d'un effet aggravant du vaccin sur la tension artérielle doit être investiguée, bien que ce signal n'ait pas été retrouvé dans les essais cliniques (1 cas d'HTA grade 3 dans le groupe contrôle versus 0 dans le groupe vaccin).

Cet événement constitue ainsi un signal potentiel et continuera à faire l'objet d'une surveillance renforcée. Le taux de notification globale des HTA est 2,02/100 000 doses administrées.

• Troubles de l'audition (n=7, dont 1 grave et 3 sur la période)

Depuis le début de la campagne vaccinale, 7 cas de "troubles de l'audition" ont été rapportés avec 2 cas de surdité unilatérale et 5 cas d'acouphènes :

- 1 cas d'hypoacousie de perception de l'oreille gauche chez une femme âgée de 40 à 49 ans, qui présentait une infection bactérienne à cette oreille antérieurement à la vaccination et résolutive sous antibiotiques. Le test de Weber est latéralisé à droite et le test de Rinne est positif des 2 côtés. L'audiogramme retrouve une baisse de 48 dB à gauche. La patiente a été prise en charge par corticothérapie et n'est pas rétablie au moment de la déclaration.
- 1 cas de surdité brusque unilatérale (gauche) associée à des acouphènes chez une patiente âgée de 60 à 69 ans, 8 jours après la vaccination. Il s'agit d'une surdité neurosensorielle gauche sur les fréquences 500 et 1000 à 70 dB. L'IRM ne révèle rien de particulier, et les tympans sont normaux à l'examen. L'évolution est favorable sous corticothérapie, valaciclovir et traitement à visée microcirculatoire.
- **5** autres cas d'acouphènes chez des patients (1F / 4H) d'âge compris entre 59 et 70 ans. Ces acouphènes sont survenus entre 1 et 21 jours après la vaccination, sont unilatéraux dans 2 cas (localisation non rapportée dans les autres cas). Un patient rapportait des antécédents d'acouphènes qui se sont aggravés après la vaccination. Chez un autre patient, les acouphènes étaient concomitants à d'autres effets dont une poussée hypertensive. Au moment de la déclaration, 3 patients ne sont pas rétablis et 2 patients sont en cours de rétablissement.

Il est difficile de conclure quant à un lien de causalité avec la vaccination pour ces cas à partir des éléments à notre disposition, devant l'absence de caractère atypique et des événements survenant également dans la population générale. La surdité brusque touche annuellement entre 5 à 27 / 100 000 personnes et est fréquemment accompagnée d'acouphènes et/ou de vertiges²¹. Les 5 derniers cas d'acouphènes décrits ne sont pas associés à une perte auditive et ne présentent pas de caractère invalidant. Néanmoins, on peut souligner qu'un

_

²¹ Chandrasekhar SS, Tsai Do BS, Schwartz SR, et al: Clinical practice guideline: Sudden Hearing Loss (update). Otolaryngol Head Neck Surg 161(1 Suppl):S1-S45, 2019. doi: 10.1177/0194599819859885

déséquilibre numérique a été observé dans l'essai clinique de phase III (COV3001) entre le groupe vaccin Janssen et le groupe contrôle (6 versus 0)²² sur les acouphènes. Cet événement a été ajouté dans le RCP avec une fréquence rare.

• Autres événements graves inattendus isolés

Les cas présentés ici sont des cas d'effet/évènement indésirable suffisamment documentés et/ou pour lesquels le rôle du vaccin peut être suspecté.

Une femme, d'âge 50-59 ans, sans antécédent particulier, a présenté 5 jours après la vaccination des douleurs abdominales, puis le lendemain une éruption cutanée et des arthralgies. L'avis interniste pose le diagnostic de **purpura rhumatoïde**, mais la biopsie cutanée n'a pas été réalisée devant l'absence de lésion active. Le bilan auto-immun est négatif, à part des facteurs rhumatoïdes. L'évolution était en cours de rétablissement au moment de la déclaration.

Un homme, d'âge 60-69 ans, aux ATCD d'infarctus du myocarde, HTA, diabète de type 2, éthylisme et tabagisme, a présenté une **neuromyélite optique** plusieurs jours après la vaccination (délai exact inconnu). Ce diagnostic a été confirmé par IRM. Il n'y a pas eu de recherche d'anticorps anti-MOG ou anti-aquaporine 4. Le patient était non rétabli 4 mois après, avec une perte quasi complète de la vision. Il y avait un contexte associé de neurotoxicité (diabète, alcoolisme...).

Ces cas sont ici isolés. Ils seront suivis dans les prochains rapports si des cas similaires surviennent.

IV.1.3. Analyse qualitative: décès (n=24, dont 5 sur la période)

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

- **catégorie 1a** (cf Méthodes, rapport n°1) : 1 cas de mort inexpliquée chez une femme d'âge 60-69 ans, vaccinée 98 jours auparavant. ATCD d'HTA et d'obésité. Pas de suivi médical depuis 2 ans. Une probable hémorragie digestive a été évoquée (sans autre information) et une autopsie a été demandée.
- **catégorie 1b**: une femme, d'âge 50-59 ans, aux ATCD d'infarctus du myocarde et d'asthme, a présenté une douleur thoracique 6 jours après la vaccination. Elle était en arrêt cardiaque à l'arrivée de l'équipe médicale, celui-ci n'a pas été récupéré.
- **catégorie 2 :** 3 cas dont 2 cas consécutifs à une infection COVID-19 (vu dans la section Echec vaccinal), et 1 cas consécutif à une dissection aortique. Ce dernier cas est survenu chez un homme entre 30 et 39 ans, aux ATCD d'HTA non traitée et non suivie.

²² Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. N Engl J Med 2021; 384:2187-2201

Deux jours après la vaccination, il a présenté une poussée hypertensive (TA systolique > 200 mmHg). L'imagerie a mis en évidence une dissection de l'aorte thoracique, de type A. La prise en charge chirurgicale s'est compliquée d'AVC hémorragique aboutissant au décès.

Tableau 9 : Récapitulatif des cas de décès cumulés jusqu'au 23/09/2021

	Catégorie 1a	Catégorie 1b	Catégorie 1c	Catégorie 2
Décès n=24	7	3	0	14
Age médian	82 ans	62 ans	NA	78 ans
(année)	(IQ 69 - 88)	(IQ 59 - 70)		(IQ 65 - 85)
Délai de survenue	1 jour (IQ 1 - 4)	11 jours	NA	9 jours
médian (jour)		(IQ 9 - 25)		(IQ 2 - 37)

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

IV.1.5. Signaux confirmés, potentiels et El à suivre : synthèse des cas rapportés depuis le début de la campagne vaccinale

Tous les El ayant fait l'objet d'une analyse qualitative dans ce rapport ou les précédents sont résumés dans le Tableau 10.

Tableau 10. El graves ayant fait l'objet d'une analyse qualitative depuis le début du suivi.

Effets indésirables (EI)	EI cumulés, N	Commentaires
Signaux confirmés		
Malaises	15	Selon la classification de l'OMS, il s'agit pour la plupart de « réactions de stress liées à l'immunisation » donc directement attribuable à la vaccination et non au vaccin lui- même. Effet listé dans le RCP en 4.8
Syndrome de thrombose associé à une thrombopénie	4	Effet listé dans le RCP en 4.8. (signal confirmé au niveau européen)

Syndrome de fuite capillaire	0	Effet listé dans le RCP en 4.8. (signal confirmé au niveau européen)
Polyradiculonévrite Aiguë (dont le syndrome de Guillain-Barré)	6	Effet listé dans le RCP en 4.8. (signal confirmé au niveau européen)
Thrombocytopénie immunitaire	2	Effet prochainement listé dans le RCP (signal confirmé au niveau européen)
Événements thromboemboliques veineux	30	Effet prochainement listé dans le RCP (signal confirmé au niveau européen)
Acouphènes	0	Effet ajouté dans le RCP en 4.8.
Signaux potentiels		
Echec de la vaccination	53	Investigations en cours.
Hypertension artérielle	13	A remonter à l'agence européenne du médicament
Syndrome Parsonage Turner	2	A remonter à l'agence européenne du médicament
Evénements sous surveillance		
Mort subite	7	Pas de lien établi avec la vaccination à partir des informations à disposition (patients âgés, atcd médicaux)

Zona	4	A suivre, pas d'élément évoquant un lien avec la vaccination	
Infarctus du myocarde	11	A suivre, pas d'élément évoquant un lien avec la vaccination	
Accident vasculaire cérébral ischémique	9	FdR retrouvés chez tous les patien (tabagisme)	
Vascularite cutanée	2	Evénement à suivre devant la similitude des 2 cas	
Péricardite	1	Événement isolé à ce stade	
Aggravation de pathologie inflammatoire	1	Événement isolé à ce stade	

IV.1.6. Analyse et expertise des situations particulières

IV.1.6.1 Erreurs médicamenteuses (n=8, dont 2 sur la période)

Sur la période, 2 nouveaux cas d'erreur médicamenteuse ont été rapportés : deux adolescentes ont été vaccinées par le vaccin Janssen, alors que celui-ci est recommandé pour les plus de 55 ans²³. Il n'y a pas eu de conséquence dans les suites de cette vaccination.

Le tableau 11 détaille les erreurs depuis le début de la vaccination avec le vaccin COVID-19 Janssen. Il n'y a pas eu d'effet indésirable associé à ces erreurs médicamenteuses.

_

²³ <u>Haute Autorité de Santé - Vaccins contre la Covid-19 : la HAS maintient la limite d'âge de 55 ans pour Vaxzevria® (hassante.fr)</u>

Tableau 11 : Description des erreurs médicamenteuses cumulées.

Erreur	Cas cumulés d'erreur N = 8 (100%)	Cas avec EI graves N = 0 (0%)
Administration d'une dose incorrecte	0	0
Schéma d'administration inapproprié	6 (75)	0
Site/voie d'administration inappropriée	0	0
Problème de préparation du produit	0	0
Autres circonstances	2 (25)	0
Erreur sans effet indésirable	8 (100)	0
Erreur avec effet indésirable	0	0

V. Conclusion

Depuis le début de la campagne vaccinale, 745 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 298 graves (40,0 %).

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.

Un nouveau cas de TTS a été rapporté sur la période, soit un total de 4 cas. Pour deux d'entre eux, les patients étaient âgés de moins de 55 ans, soit en-deçà des recommandations de la HAS émises pour limiter la survenue de cet événement.

Les événements thromboemboliques veineux constituent un signal confirmé après analyse au niveau européen et seront mentionnés prochainement dans le RCP.

Un signal potentiel a été mis en évidence devant un nombre important de cas d'inefficacité du vaccin Janssen, avec des patients en réanimation ou décédés de la COVID-19, la plupart présentant des comorbidités à risque de forme grave. Des données intermédiaires américaines confirment une effectivité moindre du vaccin Janssen par rapport aux vaccins à ARN messager; les données françaises ne sont pas encore disponibles. Des investigations sont en cours pour analyser ce signal potentiel.

Trois cas de Parsonage-Turner ont été analysés. Ces événements sont fréquemment rapportés avec la vaccination et constituent un signal potentiel.

Deux cas fatals de pathologie en lien avec une poussée hypertensive posent la question du rôle potentiel du vaccin dans un déséquilibre de la tension artérielle, et constituent ainsi un signal potentiel nécessitant des investigations complémentaires.

Concernant les autres cas graves et inattendus, 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.

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 El³

- 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'El

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'El
- Incapacité / invalidité (importante ou durable)
- Anomalie congénitale

Codage critères de gravité déclarations vaccin COVID - 21/01/2021

Pour le critère codé dans la BNPV « médicalement significatif », il est proposé de le sélectionner, <u>au minimum</u>, 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 El 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 MedDRA³). 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 rencontrés⁴
- Terme inclus dans la liste « Designated Medical Events » de l'EMA⁵

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

Туре	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		10067466	טט טט			
Myocardite			10029	9548		
Cutanée			'			
Erythème polymorphe		10015218				
Lésions type engelures		10022119 0 10081993	טט			
Vasculite	20000174					
Gastro-intestinale			'		'	
Affections hépatiques aigues	20000006					
Hématologie/Circulation	n		<u>'</u>			
AVC	20000061					
Embolie Pulmonaire		10037377				
Maladie hémorragique	20000038					
Ischémie des membres			1003 ⁴			
Thrombocytopénie			10043	3555		
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		'	1		
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		1			'
Mortalité toute cause*				10053172	DECES dans champs évolution OU gravité
Mort subite		10042434			

OVID-19 2000023
