



HAL
open science

La surveillance renforcée des vaccins Covid-19

Mathieu Levraut

► **To cite this version:**

Mathieu Levraut. La surveillance renforcée des vaccins Covid-19. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03684711

HAL Id: dumas-03684711

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03684711v1>

Submitted on 1 Jun 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 23 MAI 2022

PAR

Monsieur Mathieu LEVRAUT

Né le 17/07/1992 à NICE

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**LA SURVEILLANCE RENFORCEE DES VACCINS
COVID-19**

JURY :

Présidente : Docteur Carole DI GIORGIO, maître de conférences, Laboratoire de Parasitologie,
Faculté de Pharmacie, Marseille

Directrice AMU : Docteur Véronique ANDRIEU, maître de conférences, Laboratoire de
Pharmacie Galénique, Biopharmacie et Cosmétologie, Faculté de Pharmacie, Marseille

Directrice hors AMU : Docteur Annabelle PAGE, référente pharmacovigilance sécurisation, pôle
sécurisation, Direction de la Surveillance, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de
santé

4^{ème} membre : Docteur Claire FERARD, cheffe de pôle, pôle sécurisation, Direction de la Surveillance,
Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Chloé SIMON
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC
M. François DEVRED

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI
Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN
Mme Sandra GHAYAD

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU
Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Amandine BONIFAY

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE

Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



LE DOYEN
F. DIGNAT-GEORGE

REMERCIEMENTS

Je dédie ce travail :

A mes parents, pour leur soutien sans faille, leur bienveillance, leur éducation, pour m'avoir offert tout ce qu'ils pouvaient m'offrir. Rien de ce que j'ai fait n'aurait pu l'être sans vous. J'espère un jour réussir à transmettre tout ce que vous m'avez transmis.

A mon équipe de thèse :

A Carole Di Giorgio, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'être ma présidente de jury, d'avoir pris sur votre temps pour m'aider à concrétiser ce travail. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre patience et votre bienveillance qui ont été plus qu'appréciées. Veuillez trouver en ces quelques lignes toute ma reconnaissance.

A Véronique Andrieu, je vous remercie pour la relecture de ce travail, vos conseils et votre bienveillance tout au long de nos nombreux échanges. Plus largement, je souhaite vous remercier pour votre implication dans la formation Industrie. Vos enseignements m'ont permis d'aiguiller mon choix et d'intégrer cette filière Industrie. Vous avez ma plus profonde gratitude.

A Claire Ferard, je te remercie pour ta présence à mes côtés pour ce moment. Plus largement je souhaite te remercier pour la disponibilité et la sympathie dont tu as fait preuve pour mon intégration dans ton équipe dans une période qui n'était pas évidente. Travailler à tes côtés est un véritable plaisir.

A Annabelle Page. Merci pour tant d'implication dans ce travail. Ta disponibilité, tes conseils, tes nombreuses relectures et nos multiples échanges m'ont permis d'avoir un rendu bien meilleur que ce que j'aurais pu espérer. Les nombreuses qualités dont tu as fait preuve sont celles qui t'incombent dans le travail que l'on partage ensemble au quotidien.

J'aimerais remercier également l'ensemble des acteurs qui ont contribué à cette surveillance renforcée. J'ai eu la chance de travailler pour certains à vos côtés et votre professionnalisme, vos compétences, votre force de travail et votre bienveillance force le respect et l'admiration.

A Fanny, trouve dans ce travail une part de ton enseignement. Tu as contribué à me faire aimer la pharmacovigilance. Tes nombreux conseils ont été, sont et seront toujours plus qu'appréciés.

A mes grands-parents, malgré le départ de certains d'entre vous, vous avez contribué à l'accomplissement de la personne que je suis aujourd'hui. Mes années à vos côtés ont toujours été heureuses. Puissiez-vous être heureux là où vous êtes.

A mon frère. Merci pour ton indéfectible soutien. J'ai toujours pu compter sur toi, dans les moments heureux comme dans les moments difficiles et je sais que jamais cela ne changera. Depuis l'enfance, nos liens ont toujours été très forts et je suis certain que ceux-ci demeureront aussi importants.

A mes amis. Malgré l'absence d'apport dans ce travail, vous y gagnez votre place. Je n'en cite aucun de peur d'en oublier un et qu'on me le reproche une paire d'années. Je doute qu'un d'entre vous ne lise ces lignes mais si c'est le cas faites le moi savoir et je vous payerai un verre.

Enfin à Cyrielle. Merci pour tout ce que tu m'apportes au quotidien. Quelques lignes ne pourraient suffire à exprimer l'égard que j'ai pour toi. Je nous souhaite pour les années à venir autant de bonheur que toutes celles que nous avons déjà partagées.

« L'UNIVERSITÉ N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI
IMPROBATION AUX OPINIONS ÉMISES DANS LES THÈSES. CES
OPINIONS DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES À LEURS
AUTEURS »

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Glossaire :

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

BNPV : Base Nationale de Pharmacovigilance

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use

COVID-19 : Corona Virus Disease 2019

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

DHPC : Direct healthcare professional communication

EI : effets indésirables

EIG : effets indésirables graves

EMA : Agence Européenne des Médicaments

EV : EudraVigilance

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

PSUR : Periodic safety update report

PV : pharmacovigilance

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

SAM : Syndrome d'activation macrophagique

SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome- Corona Virus- 2

SGB : Syndrome de Guillain-Barré

STT : syndrome thrombotiques thrombocytopéniques

TIH : Thrombopénie induite par l'héparine

Liste des figures

Figure 1 : Cycle viral du SARS-CoV-2	5
Figure 2: Mécanisme d'action des vaccins à ARNm.....	11
Figure 3: Mécanisme d'action des vaccins à adénovirus.....	12
Figure 4: comparaison entre une demande d'autorisation classique et une rolling review	15
Figure 5: Organisation de la pharmacovigilance.....	26
Figure 6: Répartition des CRPV sur le territoire Français	28
Figure 7: Frise chronologique des discussions sur les STT	57
Figure 8: Frise chronologique des discussions sur les myocardites/péricardites	64
Figure 9: Frise chronologique des discussions sur les SGB.....	73

Liste des tableaux

Tableau 1: Symptômes de la maladie Covid-19 et fréquence associée.....	6
Tableau 2: Vaccins contre la Covid-19 utilisés en France	9
Tableau 3: Autres vaccins contre la Covid-19	10
Tableau 4: Vaccins disponibles sur le territoire français:	19
Tableau 5: Données de vaccination des vaccins à ARNm	43
Tableau 6: Données de vaccination des vaccins à adénovirus	44
Tableau 7: Caractéristiques quantitatives générales des cas de pharmacovigilance	45
Tableau 8: Tableau des effets indésirables survenus suite à la vaccination avec les vaccins à ARNm par SOC	47
Tableau 9: Tableau des effets indésirables survenus suite à la vaccination avec les vaccins à vecteur viral par SOC	49
Tableau 10: Evènements qui feront l'objet d'une présentation dans ce document.....	51
Tableau 11: Taux de notification de myocardite au 30/09/2021 pour 100.000 injections Comirnaty par âge, sexe et rang vaccinal en France depuis le début de la campagne	66
Tableau 12: Taux de notification de myocardite au 30/09/2021 pour 100.000 injections Spikevax (Moderna) par âge, sexe et rang vaccinal en France depuis le début de la campagne	67
Tableau 13: Taux de notification par tranche d'âge des échecs vaccinaux recensés avec les vaccins contre la Covid-19	82

Tableau 14: Taux de notification par gravité des échecs vaccinaux recensés avec les vaccins contre la Covid-1982

Tableau 15: Répartition des cas d'échecs vaccinaux en fonction des critères de gravité et par tranche d'âge83

Tableau 16: Répartition des cas d'échecs vaccinaux en fonction des comorbidités.....83

Tableau 17: Récapitulatif de l'efficacité des vaccins contre la Covid-19 sur les différents variants84

Tableau 18: Bibliographie de l'efficacité des vaccins contre la Covid-19 sur les différents variants85

Table des matières

1. Introduction	1
2. Caractéristiques du SARS-COV-2 et description de la maladie Covid-19	3
2.1. L'agent infectieux : SARS-CoV-2	3
2.2. Physiopathologie de la maladie Covid-19	4
2.3. Dépistage et diagnostic	7
2.4. Prévention	8
3. Les vaccins contre la maladie Covid-19.....	9
3.1. Les vaccins à Acide RiboNucléique messenger	11
3.2. Les vaccins à vecteur viral non réplicatif	12
3.3. Les vaccins à protéines recombinantes.....	13
4. Evaluation continue des vaccins contre la Covid-19 dans le cadre de la rolling review	14
5. L'Autorisation de Mise sur le Marché conditionnelle.....	16
6. La Pharmacovigilance en France	20
6.1. Limites des essais cliniques	20
6.2. Objectifs de la pharmacovigilance	20
6.3. Définitions	21
6.3.1. Effet indésirable	21
6.3.2. Imputabilité	22
6.3.3. Analyse observé/attendu	23
6.4. Organisation de la pharmacovigilance	24
7. Les acteurs de la pharmacovigilance.....	27
7.1. Les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).....	27
7.1.1. Origines	27
7.1.2. Organisation actuelle	28

7.1.3. Rôle des CRPV	29
7.2. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)	31
7.2.1. Généralités sur l'ANSM	31
7.2.2. Rôle de l'ANSM en pharmacovigilance	32
7.3. Rôles des titulaires d'AMM et des exploitants en matière de pharmacovigilance.....	34
7.4. Les professionnels de santé et les patients.....	36
7.4.1. Les professionnels de santé.....	36
7.4.2. Les patients	37
8. Le dispositif de surveillance renforcée des vaccins contre la Covid-19	38
8.1. Les enquêtes de pharmacovigilance des vaccins contre la Covid-19	38
8.2. Outils d'aide au traitement des signalements et à l'information	40
8.3. La pharmaco-épidémiologie	41
9. Résultats des enquêtes de la surveillance renforcée des vaccins contre la Covid-19 sur le territoire Français	43
9.1. Présentation des données de vaccination.....	43
9.2. Présentation des caractéristiques des cas d'effets/événements indésirables par vaccin	45
9.3. Résultats.....	51
9.3.1. Les décès	53
9.3.2. Les poussées hypertensives.....	54
9.3.3. Les syndromes pseudo-grippaux.....	56
9.3.4. Les syndromes thrombotiques thrombocytopéniques (STT) et thromboses atypiques	57
9.3.5. Myocardites / Péricardites.....	63
9.3.6. Syndrome d'activation macrophagique	70
9.3.7. Syndrome de Guillain-Barré	72
9.3.8. Troubles menstruels	76

9.3.9. Echecs vaccinaux	80
10. Conclusion.....	87
11. Bibliographie.....	89

1. Introduction

En novembre 2019, à Wuhan, dans la province de Hubei en Chine, est apparue une maladie infectieuse émergente appelée la maladie à coronavirus 2019 ou Covid-19¹, provoquée par le coronavirus SARS-CoV-2. Cette maladie s'est propagée à travers le monde pour être déclarée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme pandémie. S'ensuit alors une collaboration inédite entre l'industrie pharmaceutique, différents organismes gouvernementaux et des fondations philanthropiques pour développer rapidement des vaccins contre la maladie.

Dans le cadre de la mise à disposition en France des vaccins contre la Covid-19, le vaccin à ARNm Comirnaty® ayant été le premier vaccin contre la maladie Covid-19 disponible sur le territoire national, l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) a mis en place un dispositif de surveillance renforcée dédié, en collaboration avec les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), notamment sous forme d'une enquête nationale de pharmacovigilance de grande ampleur.

La surveillance renforcée des vaccins contre la Covid-19 est un enjeu majeur de santé publique pour identifier les éventuels effets indésirables qui n'auraient pas été observés lors des essais cliniques, évaluer leur efficacité dans la population et conserver la confiance de la population dans le dispositif de vaccination.

Ce dispositif complète le plan de gestion des risques coordonné par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA).

Les objectifs de cette surveillance sont de réaliser une évaluation continue de la sécurité des vaccins contre la Covid-19 afin d'être en capacité de s'assurer de leur bonne sécurité d'emploi, de prendre rapidement les mesures qui s'imposeraient en cas de confirmation de signal de sécurité, et de permettre au Ministère chargé de la Santé d'adapter la stratégie de vaccination, si nécessaire.

L'ANSM a mobilisé le réseau des CRPV pour assurer une surveillance continue des effets indésirables liés aux vaccins Covid-19.

Ce travail de thèse a pour objectif de présenter la surveillance renforcée des effets indésirables des vaccins contre la Covid-19, depuis le début de la vaccination, à partir des déclarations recueillies dans la base nationale de pharmacovigilance ainsi que certains résultats de cette surveillance. Ce travail concerne les quatre vaccins commercialisés en France :

- Les vaccins à ARN messenger : Comirnaty® (Pfizer BioNTech), SpikeVax (Moderna)
- Les vaccins à Adénovirus : Vaxzevria® (Oxford-AstraZeneca), Covid-19 Vaccine Janssen

L'analyse des déclarations de pharmacovigilance permet d'identifier les événements indésirables qui sont potentiellement attribuables aux vaccins, ceux qui peuvent être liés à l'acte vaccinal, ceux qui apparaissent attribuables à une autre cause, et ceux pour lesquels la fréquence de survenue habituelle en population peut permettre d'expliquer l'observation d'événements après la vaccination en dehors d'un effet spécifique du vaccin. Dans le cadre de ce suivi, ont été identifiés :

- des signaux confirmés faisant l'objet de mesures de réduction des risques prises pour l'ensemble des Etats membres ;
- des signaux potentiels pour lesquels l'analyse croisée ANSM/CRPV fait apparaître des données insuffisantes pour conclure à un signal confirmé mais justifiant une demande d'analyse au niveau européen et pouvant entraîner une information des patients et des professionnels de santé par l'ANSM ;
- des effets placés sous surveillance spécifique, pour lesquels l'analyse des cas remontés a pu montrer une gravité, une fréquence et/ou un caractère inattendu au regard de la connaissance du profil de sécurité, sans que les informations soient suffisamment stabilisées pour prendre des mesures de réduction du risque, au vu de l'état des connaissances.

2. Caractéristiques du SARS-COV-2 et description de la maladie Covid-19

2.1. L'agent infectieux : SARS-CoV-2

La maladie Covid-19^{2,3,4,5}(COrona VIRus Disease 2019) due à l'infection par le SARS-CoV-2 est une pneumonie causée par une maladie infectieuse due à un coronavirus qui a émergé dans la province de Hubei, en Chine à la fin de l'année 2019. Sa propagation rapide à travers le monde a mené à une pandémie d'échelle mondiale en mars 2020.

Le virus a été nommé SARS-CoV-2 en raison de sa similitude avec le coronavirus responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV, un bêtacoronavirus de la lignée B). Le SARS-CoV-2 partage plus de 70 % de sa séquence avec le SARS-CoV et environ 50 % avec le coronavirus responsable du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV).

Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN⁶ enveloppé dont le génome code pour 15 gènes dont 4 correspondant à des protéines de structure : une protéine de surface (protéine spike ou S), une protéine de membrane (M), une protéine d'enveloppe (E) et une protéine de nucléocapside (N).

L'origine du SARS-CoV-2⁷ n'est pas encore certaine. Plusieurs hypothèses ont été formulées :

- transmission du virus par la chauve-souris à l'Homme par l'intermédiaire d'une espèce non encore identifiée,
- circulation du virus depuis un certain temps chez l'Homme avec survenue d'une mutation qui aurait rendu le virus plus virulent et pathogène. Le pangolin avait été identifié comme hôte intermédiaire du SARS-CoV-2 mais le séquençage du virus actuel a trop de différences avec le coronavirus du pangolin.

2.2. Physiopathologie de la maladie Covid-19

La transmission du SARS-CoV-2 peut se faire via un contact direct avec une personne infectée, une surface contaminée par une personne infectée, ou bien par transmission aérienne du virus via des gouttelettes/aérosols d'une personne infectée.

L'infection du SARS-CoV-2 débute par la pénétration du virus dans l'organisme via les voies aériennes. Une fois le virus dans l'organisme la protéine de surface Spike va se fixer au récepteur ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2).

Les récepteurs ACE2 sont liés à la face externe des membranes plasmiques des cellules du poumon, des artères, du cœur, du rein et de l'appareil digestif et vont jouer un rôle majeur dans le système rénine-angiotensine-aldostérone⁸.

Une fois le virus fixé au récepteur ACE2 grâce à la protéine Spike, celui-ci sera internalisé dans la cellule et pourra alors relarguer son matériel génétique.

L'ARN viral sera ensuite traduit en protéines virales par la machinerie cellulaire. Ces protéines virales vont ensuite permettre la synthèse de nouvelles copies du génome du virus et d'ARN messager qui vont permettre la synthèse des protéines de structure du virus.

Tous ces composants vont pouvoir s'assembler dans la cellule infectée afin de former de nouveaux virions qui pourront alors aller infecter d'autres cellules.

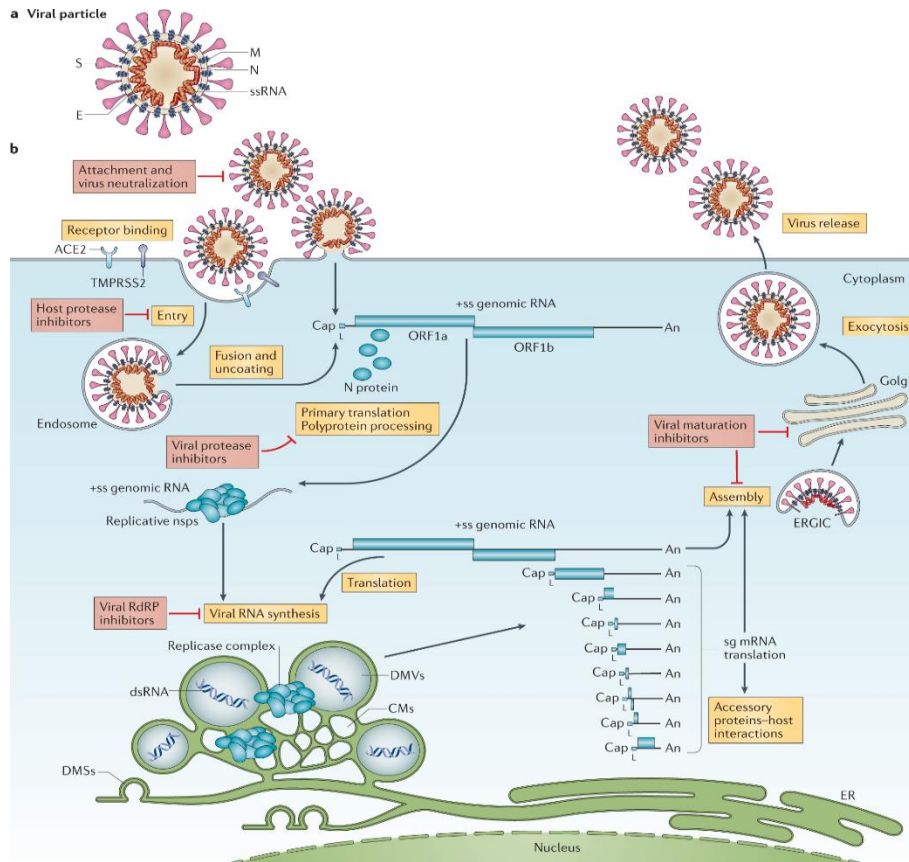


Figure 1 : Cycle viral du SARS-CoV-2⁹

Le délai d'incubation de la maladie est en moyenne de 4 jours¹⁰, mais cela peut aller jusqu'à 14 jours¹¹.

Les symptômes de la Covid-19 peuvent être très variables d'un individu à l'autre et la plupart des personnes infectées par la maladie développent une forme légère à modérée qui ne nécessite pas d'hospitalisation.

Les symptômes les plus courants^{12,13} sont décrits dans le tableau 1.

Tableau 1: Symptômes de la maladie Covid-19 et fréquence associée

Effets	Fréquence
Fièvre	88-94%
Toux	67-81%
Dyspnée	18-40%
Polypnée	29%
Expectoration	23-41%
Asthénie	23-38%
Myalgie	15-32%
Céphalées	14%
Frissons	12%
Rhinites	5%
Diarrhées	4-5%
Nausées/Vomissements	4-5%
Anosmie/ageusie	Non précisé

Certains patients peuvent développer une forme sévère de la maladie qui est liée à une atteinte pulmonaire. Une pneumopathie interstitielle plus ou moins étendue s'installe, pouvant être à l'origine d'une hypoxie sévère nécessitant le recours à une oxygénothérapie intensive par voie invasive ou non.

Il existe plusieurs facteurs de risque qui sont associés aux formes sévères du SARS-CoV-2. L'âge,

le sexe masculin et les comorbidités, comme les maladies cardiaques chroniques, les maladies pulmonaires chroniques non asthmatiques, les maladies rénales chroniques, les maladies du foie et l'obésité sont associés à une surmortalité chez les patients hospitalisés pour un SARS-CoV-2¹⁴.

Par ailleurs, certaines personnes peuvent avoir une persistance des symptômes plusieurs semaines après une infection à SARS-CoV-2. Les symptômes persistants les plus fréquents sont la fatigue, la dyspnée, la douleur thoracique, les douleurs musculaires/articulaires, la toux¹⁵. On parle alors de Covid long.

2.3. Dépistage et diagnostic

Le diagnostic du SARS-CoV-2 peut se faire au moyen de tests virologiques permettant la recherche du virus ou par des tests sérologiques afin de chercher la présence d'anticorps dans le sang¹⁶ :

Les tests virologiques :

- Le test RT-PCR recherche la présence de l'ARN du virus. Un prélèvement nasopharyngé est effectué. Le matériel génétique récupéré par le prélèvement sera amplifié afin de faciliter la détection du virus.
- le test antigénique recherche les antigènes présents à la surface du virus dans un prélèvement nasopharyngé. Le résultat est obtenu en quelques minutes.

Les tests sérologiques :

- les tests sérologiques quantitatifs sont réalisés dans un laboratoire de biologie médicale après un prélèvement sanguin afin de détecter spécifiquement la présence d'anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2. Les IgM d'apparition précoce et les IgG, d'apparition un peu plus tardive peuvent être détectés.
- les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) sérologique qualitatifs sont réalisés sur un prélèvement d'une goutte de sang au bout du doigt pour permettre la détection rapide des IgG et des IgM anti-SARS-CoV-2.

2.4. Prévention

Les mesures actuelles de prévention de l'infection SARS-CoV-2 consistent d'une part à la mise en place de gestes barrières :

- maintenir une distance d'au moins un mètre avec les autres personnes
- porter un masque de protection chirurgical ou FFP2
- préférer les espaces ouverts et bien aérés aux espaces fermés, et ouvrir une fenêtre si on est à l'intérieur
- se laver les mains régulièrement à l'eau et au savon ou avec une solution hydroalcoolique
- se couvrir la bouche et le nez lorsqu'on tousse ou éternue, en évitant de se servir de sa main
- confinement, éviction en cas de symptômes du Covid-19

d'autre part, à la vaccination.

3. Les vaccins contre la maladie Covid-19

Plusieurs vaccins ont été autorisés par la Commission européenne et mis à disposition sur le territoire français pour répondre à la pandémie de Covid-19 :

Tableau 2: Vaccins contre la Covid-19 utilisés en France

Plateforme	Vaccin	Cibles
ARNm Fragment d'ARN codant pour la protéine S du SARS-CoV-2 encapsulé dans des nanoparticules lipidiques	Comirnaty Laboratoire BioNTech/Pfizer Autorisé le 21/12/2021	<ul style="list-style-type: none"> • 5-11 ans chez les enfants fragiles avis HAS le 30/11/21 • 12 ans et + primo-vaccination avis HAS le 03/06/21 • 8 ans et + pour le rappel à partir de 5 mois avis HAS le 25/11/21
	Spikevax Laboratoire Moderna Autorisé le 06/01/2021	<ul style="list-style-type: none"> • > 30 ans et + pour la primo-vaccination et rappel avis HAS le 08/11/21
Vecteur viral non répliquatif Virus modifié génétiquement pour permettre l'insertion d'un fragment génomique codant pour la protéine S du SARS-CoV-2	Vaxzevria Laboratoire AstraZeneca Autorisé le 29/01/2021	<ul style="list-style-type: none"> • > 55 ans pour la primo-vaccination avis HAS le 12/05/21
	Covid-19 vaccine Janssen Autorisé le 24/04/2021	<ul style="list-style-type: none"> • > 55 ans pour la primo-vaccination avis HAS le 12/05/21

L'EMA est également en train d'évaluer d'autres vaccins contre la Covid-19 afin qu'un arsenal thérapeutique plus important soit disponible.

Ces différents vaccins sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3: Autres vaccins contre la Covid-19

Vaccin	Mécanisme	Statut
Nuvaxovid Novavax	Protéine recombinante	AMM autorisée le 20/12/2021
COVID-19 Vaccine (Vero Cell) Inactivated Sinovac Life Sciences Co., Ltd	Virus inactivé	Début Rolling Review le 04/05/2021
Sputnik V, Gam-COVID-Vac Russia's Gamaleya National Centre of Epidemiology and Microbiology	Deux adénovirus non répliatif	Début Rolling Review le 04/03/2021
Vidprevtyn Sanofi Pasteur	Protéine recombinante	Début Rolling Review le 20/07/2021
VLA2001 Valneva	Virus inactivé	Début Rolling Review le 02/12/2021

Seuls les mécanismes d'action des vaccins utilisés sur le territoire Français seront détaillés dans la suite de ce travail.

3.1. Les vaccins à Acide RiboNucléique messenger

Les vaccins Comirnaty et Spikevax contiennent un ARNm porteur du gène de la protéine spike encapsulé dans des nanoparticules lipidiques afin de pouvoir pénétrer dans la cellule sans être dégradé. Après injection par voie intramusculaire, les nanoparticules lipidiques vont rentrer dans les cellules proches du site d'injection afin de délivrer l'ARNm non répliquatif dans le cytoplasme de la cellule. L'ARN messenger est ensuite traduit en protéine virale Spike spécifique du SARS-CoV-2. La protéine Spike de la membrane du SARS-CoV-2 exprimée est alors reconnue par les cellules immunitaires comme un antigène étranger et cela permet d'induire une réponse immunitaire par la production d'anticorps neutralisants et par une immunité cellulaire en réponse à l'antigène Spike.

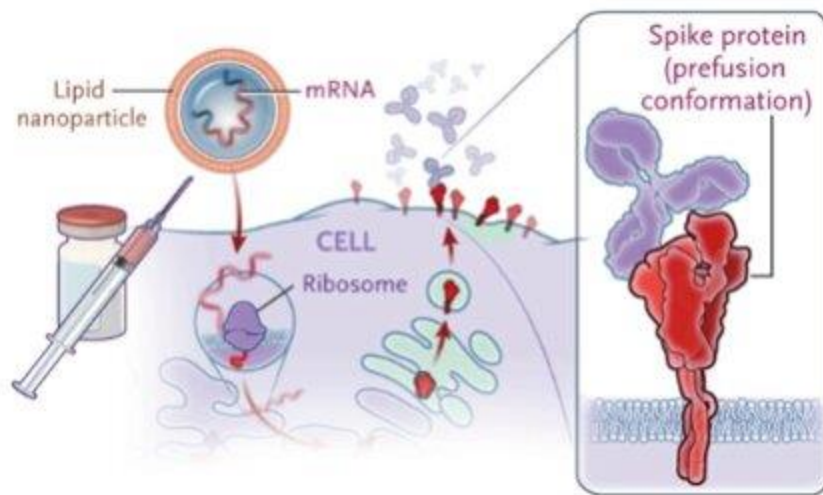


Figure 2: Mécanisme d'action des vaccins à ARNm¹⁷

3.2. Les vaccins à vecteur viral non répliquatif

Les vaccins Vaxzevria et Covid-19 vaccine Janssen sont des vaccins monovalents composés d'un vecteur viral non répliquatif modifié génétiquement pour permettre l'insertion d'un fragment génomique codant pour la glycoprotéine S du SARS-CoV-2. Après injection par voie intramusculaire, l'ADN du vecteur viral entre dans le noyau de la cellule. Le gène ajouté à l'ADN du vecteur viral est d'abord transcrit dans le noyau en ARN puis traduit dans le cytoplasme pour produire la glycoprotéine S du SARS-CoV-2. La glycoprotéine est exprimée localement, stimulant une réponse immunitaire avec production d'anticorps neutralisants et une immunité cellulaire.

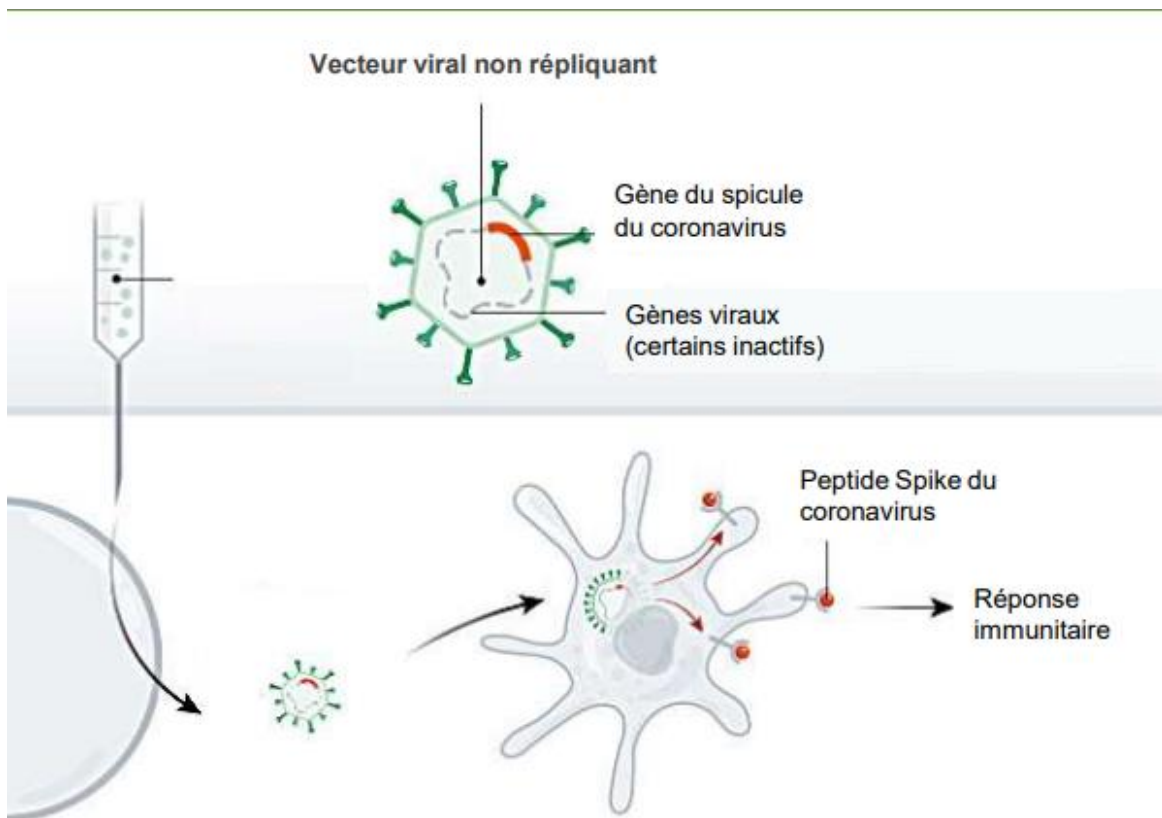


Figure 3: Mécanisme d'action des vaccins à adénovirus¹⁸

3.3. Les vaccins à protéines recombinantes

Le vaccin Nuvaxovid est composé de la protéine Spike recombinante de SARS-CoV-2 avec ajout d'un adjuvant Matrix-M afin de faciliter l'activation des cellules du système immunitaire inné, ce qui améliore l'ampleur de la réponse immunitaire spécifique à la protéine Spike.

Après injection par voie intramusculaire, les deux composants du vaccin induisent des réponses immunitaires contre la protéine Spike, notamment des anticorps neutralisants pouvant contribuer à la protection contre la Covid-19.

4. Evaluation continue des vaccins contre la Covid-19 dans le cadre de la rolling review

Devant l'urgence et en réponse à la menace pour la santé publique, l'évaluation des vaccins contre la maladie Covid-19 a été réalisée dans le cadre d'une évaluation continue appelée rolling review. Cette rolling review a été mise en place par l'EMA pour permettre une évaluation des vaccins Covid-19 plus courte que lors des procédures habituelles, sans pour autant nuire à la sécurité des individus.¹⁹

L'examen des demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) se fait donc de manière continue avec l'analyse des données fournies par le fabricant, faite en temps réel par les autorités compétentes, au fur et à mesure que les données sont collectées. L'évaluation débute donc dès que les premières données sur les vaccins sont disponibles.²⁰

Dans le cadre d'une évaluation classique, toutes les données sur la sécurité, l'efficacité et la qualité du produit ainsi que tous les documents requis sont fournis aux autorités en même temps et une demande officielle d'évaluation peut être débutée.

Malgré la procédure de rolling review, l'autorisation de mise sur le marché ne peut être donnée qu'une fois l'évaluation des études cliniques effectuée et validée par les autorités compétentes. Cette procédure a permis aux vaccins utilisés contre la maladie Covid-19 d'obtenir une AMM conditionnelle.

PROCESSUS D'ÉVALUATION ET D'AUTORISATION D'UN VACCIN COVID-19 À L'ÉCHELLE EUROPÉENNE

- Recherche & développement
- Évaluation classique
- Évaluation continue des données "Rolling review"

* Essais en laboratoire et chez l'animal

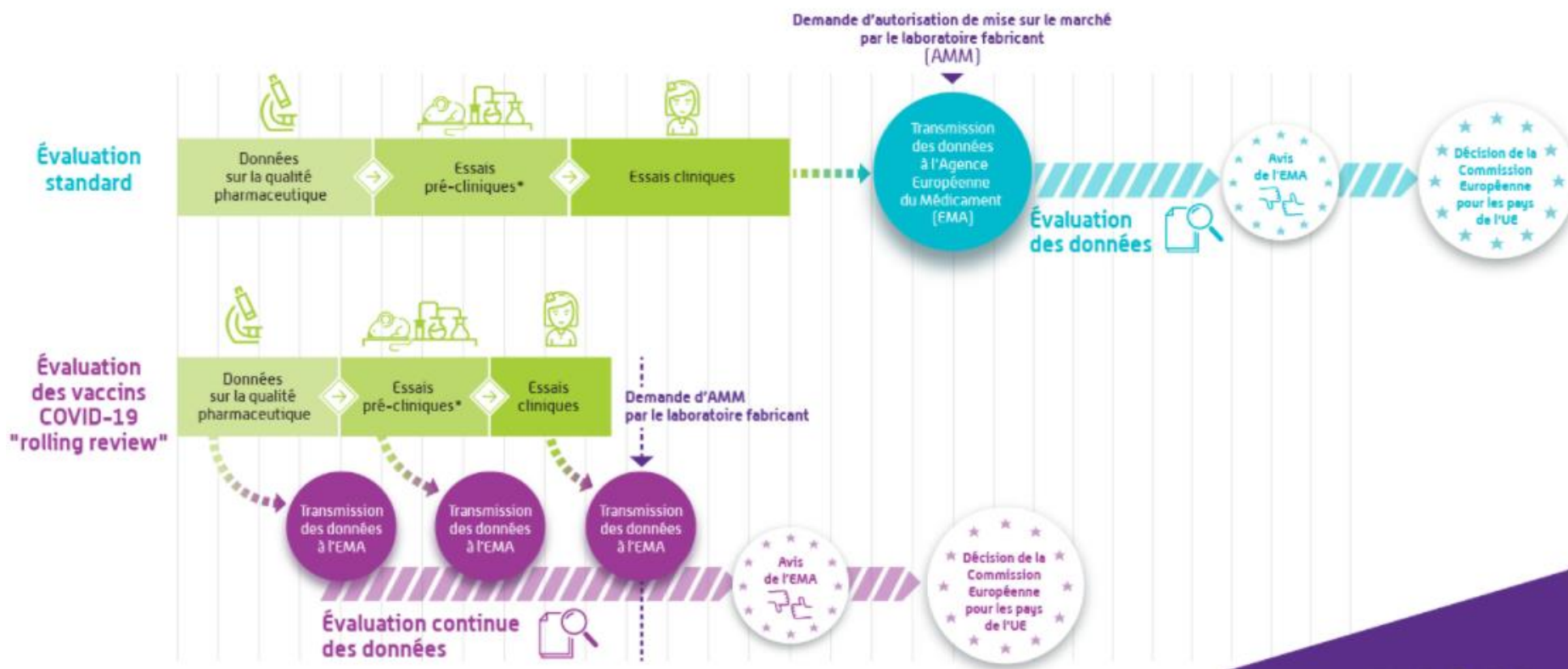


Figure 4: comparaison entre une demande d'autorisation classique et une rolling review²¹

5. L'Autorisation de Mise sur le Marché conditionnelle

Le médicament n'est pas un produit de consommation comme les autres. Il répond à une définition précise, obéit à une réglementation très stricte, et s'inscrit dans un circuit hautement qualifié et surveillé. Le médicament est l'un des produits de consommation les plus encadrés. Depuis la phase de recherche jusqu'à la mise sur le marché, toutes les étapes de sa vie sont étroitement surveillées par différentes réglementations. En France, l'application de ces réglementations est du ressort des autorités de santé, l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Le médicament évolue de plus en plus dans un contexte réglementaire européen, régi par l'EMA (Agence Européenne du Médicament)^{22,23}.

Le médicament avant de pouvoir être distribué doit obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Le développement d'un médicament est long et coûteux. De la molécule à sa commercialisation, dix à quinze ans de recherche sont en principe nécessaires pour un médicament princeps.

Afin d'obtenir cette AMM, un dossier est constitué sur le candidat médicament. Ce dossier, qui est standardisé, est appelé le Common Technical Document (CTD). Ce format CTD qui est commun à l'Europe, aux Etats-Unis et au Japon, se divise en 5 modules pour le médicament humain :

- Module 1 : informations administratives
- Module 2 : « résumés » des modules 3, 4 et 5
- Module 3 : documents sur les propriétés chimiques (et/ou biologiques) du médicament, sa fabrication et son contrôle (stabilité, dosage, etc.)
- Module 4 : données non-cliniques
- Module 5 : données cliniques

L'AMM peut être suspendue²⁴ ou retirée à tout moment si :

- Il apparaît que la spécialité pharmaceutique est nocive dans les conditions normales d'emploi
- L'effet thérapeutique fait défaut
- La spécialité n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée

- Il apparaît que les renseignements fournis sont erronés
- Les conditions prévues lors de la demande de mise sur le marché ne sont pas ou plus remplies
- L'étiquetage ou la notice du médicament ne sont pas conformes aux prescriptions générales ou spécifiques prévues.

L'obtention de l'AMM peut se faire selon plusieurs procédures²⁵ au niveau européen ou national :

- La procédure centralisée concerne les médicaments destinés à tous les Etats membres. L'AMM est délivrée par la Commission européenne et est valable pour l'ensemble des Etats membres.

Pour les médicaments de thérapie innovante, les médicaments issus des biotechnologies, les médicaments innovants contenant une nouvelle substance active et ceux permettant de traiter certaines affections (VIH, cancer, maladies neurodégénératives, diabète, maladies auto-immunes et maladies virales) ainsi que pour les médicaments orphelins indiqués dans le traitement des maladies rares sont obligés de passer par une procédure centralisée afin d'obtenir l'AMM.

- La procédure décentralisée s'applique pour les médicaments qui ne sont pas encore autorisés par les états membres mais qui sont au moins destinés à deux d'entre eux. L'industriel demande à un État membre d'agir en tant qu'État de référence parmi les États au sein desquels il souhaite autoriser son médicament.

L'AMM octroyée par l'État de référence est valable dans tous les États membres concernés.

- La procédure de reconnaissance mutuelle concerne les médicaments qui ont déjà obtenu une AMM dans un des Etats membres de l'Union européenne selon une procédure nationale. Le laboratoire désigne les nouveaux pays dans lesquels il souhaite commercialiser son médicament. L'Etat référent, qui a octroyé l'AMM existante, pilote la procédure.

Les AMM sont délivrées par les autorités compétentes des Etats membres concernés. L'AMM octroyée est valable dans tous les Etats membres concernés.

- Procédure nationale : elle concerne les médicaments pour lesquels la commercialisation n'est envisagée que dans un seul Etat membre de l'Union européenne. L'AMM est alors évaluée et octroyée par l'autorité compétente de cet Etat. Elle n'est valable que dans cet Etat.

Dans le cadre de la pandémie de SARS-CoV-2 des vaccins ont été rapidement développés et, au vu de l'urgence sanitaire, se sont vus octroyer une AMM dite conditionnelle.

Une AMM conditionnelle permet l'autorisation de médicaments qui répondent à un besoin médical non satisfait avant que des données à long terme sur l'efficacité et la sécurité ne soient disponibles. Cela est possible uniquement si les bénéfices de la disponibilité immédiate du médicament l'emportent sur le risque inhérent au fait que toutes les données ne sont pas encore disponibles.

L'AMM conditionnelle rassemble tous les verrous de contrôles d'une autorisation de mise sur le marché standard pour garantir un niveau élevé de sécurité pour les patients.

Une fois qu'une AMM conditionnelle a été accordée, les laboratoires doivent fournir les données complémentaires provenant d'études nouvelles ou en cours dans des délais fixés par l'EMA pour confirmer le rapport bénéfice / risque positif.

Une AMM conditionnelle est accordée pour un an et peut être renouvelée. Lorsque les autorités européennes ont reçu et évalué toutes les données complémentaires exigées, l'AMM conditionnelle peut être convertie en une AMM standard.

Les cinq vaccins contre la maladie Covid-19 disponibles sur le territoire français se sont vus accorder une AMM conditionnelle :

Tableau 4: Vaccins disponibles sur le territoire français:

Vaccin	Obtention AMM conditionnelle	Début d'utilisation en France	Renouvellement d'AMM conditionnelle ²⁶
Comirnaty (BioNTech Pfizer)	21/12/2020	27/12/2020	03/11/2021
Spikevax (Moderna)	06/01/2021	06/01/2021	04/10/2021
Vaxzevria (Oxford AstraZeneca)	29/01/2020	06/02/2021	09/11/2021
Covid 19 vaccin Janssen (Janssen)	11/03/2020	04/04/2021	03/01/2022
Nuvaxovid (Novavax)	20/12/2021	02/03/2022	NA

6. La Pharmacovigilance en France

6.1. Limites des essais cliniques

Lors des développements précliniques ainsi que lors des essais cliniques, des études sont menées pour connaître l'efficacité thérapeutique des molécules ainsi que le profil de sécurité d'emploi afin d'évaluer son rapport bénéfice/risque (rapport théorique qui existe entre le bénéfice thérapeutique attendu du traitement et le risque potentiel d'effets indésirables de ce traitement). Cependant, tous les risques liés à l'utilisation d'une nouvelle spécialité ne peuvent être identifiés lors des essais cliniques car ces derniers sont réalisés dans des conditions spécifiques : les sujets sont sélectionnés, leur nombre est limité et l'exposition au médicament testé se fait à court terme. Seuls les effets indésirables les plus fréquents sont généralement identifiés lors des essais cliniques.

Il est donc nécessaire de poursuivre l'évaluation des médicaments après leur autorisation de mise sur le marché et leur commercialisation. Ce suivi permet d'avoir une meilleure appréciation de la sécurité d'emploi du médicament, de prendre des mesures de réduction de risque appropriées en cas de signal de pharmacovigilance détecté (ex : modification du RCP, restrictions des conditions de prescription et de délivrance, suspension ou retrait d'AMM etc.)

Le rôle primordial de la pharmacovigilance est donc d'identifier les effets indésirables pouvant découler d'une utilisation à long terme sur un plus grand nombre de patients et de contribuer à l'évaluation du rapport bénéfice/risque, afin de prévenir ces risques ou de limiter l'usage du médicament concerné.

6.2. Objectifs de la pharmacovigilance

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments et des produits de santé, que ce risque soit potentiel ou avéré. Elle est régie par des textes réglementaires européens et des textes nationaux²⁷ ainsi que par les bonnes pratiques de pharmacovigilance²⁸.

La pharmacovigilance²⁹ s'applique aux effets indésirables survenant dans les conditions normales d'utilisation du médicament, mais aussi aux effets indésirables survenant dans le cadre d'erreurs médicamenteuses, d'abus, de mésusages, de surdosages et d'expositions professionnelles.

Elle se base sur un échelon régional avec les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) au nombre de 31 répartis sur le territoire national, un échelon national avec l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), un échelon européen avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) et les États membres et un échelon mondial avec l'organisation mondiale de la santé (OMS).

6.3. Définitions

6.3.1. Effet indésirable

Un effet indésirable médicamenteux se définit comme une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'Homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique. On dit d'un effet indésirable qu'il est grave quand il :

- Entraîne ou prolonge l'hospitalisation
- Entraîne une invalidité ou une incapacité importante ou durable
- Met en jeu le pronostic vital
- Est médicalement significatif
- Provoque une anomalie ou une malformation congénitale
- Entraîne le décès

On peut distinguer plusieurs types d'effets indésirables :

- L'effet indésirable inattendu, qui est défini comme « effet indésirable dont la nature, la

sévérité, la fréquence, la gravité, ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit ».

- Le mésusage : « usage intentionnel, non conforme, à une autorisation ou un enregistrement et considéré comme inapproprié car susceptible d'exposer le patient à un risque avéré ou potentiel sans bénéfice thérapeutique corrélatif ».
- Le surdosage : « administration d'une quantité de médicament ou de produit, quantité par prise ou cumulée, supérieure à la dose maximale recommandée par le RCP. En pratique, il s'agit d'une exposition aboutissant à des concentrations plasmatiques élevées. Il peut s'agir d'une prise excessive d'un médicament ou d'une accumulation par différents mécanismes et ce même à posologie recommandée. »
- L'erreur médicamenteuse : omission ou réalisation non intentionnelle d'un acte au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. L'erreur médicamenteuse peut être avérée ou potentielle (interceptée avant l'administration au patient).
- L'exposition professionnelle : mise en contact (accidentelle ou non) d'une tierce personne avec un médicament au cours d'un processus de soin dans le cadre de son activité professionnelle ou non.

6.3.2. Imputabilité

L'imputabilité peut être définie comme une probabilité de la relation causale entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable chez une personne donnée, à un moment donné. Il s'agit d'une analyse individuelle pour un cas donné ; elle est différente de l'étude du risque d'effets indésirables des médicaments et de l'estimation du risque induit par celui-ci dans la population au moyen d'études pharmaco-épidémiologiques.

C'est une méthode qui repose sur l'évaluation de l'imputabilité du médicament selon la chronologie, la sémiologie et la bibliographie.

Le score chronologique comprend les trois critères suivants :

- Délai d'apparition de l'effet indésirable ;
- Evolution de l'effet indésirable ;
- Réapparition ou non de l'effet indésirable, en cas de ré-administration ;

Le score sémiologique comprend les quatre critères suivants :

- Explication par un mécanisme d'action ;
- L'existence de facteurs favorisants ;
- Diagnostics différentiels possibles ;
- Examens complémentaires d'analyses biologiques prouvant la cause médicamenteuse ;

Le score bibliographique comprend les quatre critères suivants :

- Effet notoire, bien décrit dans les ouvrages de références ;
- Effet non notoire dans les documents usuels mais publiés dans la littérature ;
- Effet non décrit dans la littérature ;
- Effet non décrit malgré une recherche exhaustive dans la littérature ;

A partir de ces différents scores, l'imputabilité est déterminée.

6.3.3. Analyse observé/attendu

Parmi les techniques d'analyse mises en place pour évaluer si un effet indésirable est susceptible d'être causé par un médicament, une des principales analyses utilisées pour surveiller l'innocuité d'un produit est l'analyse observé/attendu.

L'objectif principal de cette analyse observé/attendu est de contextualiser le nombre d'effets indésirables suspectés par rapport à ce qui est attendu dans une population non exposée au produit.

Lorsqu'une population importante est surveillée, il est possible que certains effets soient survenus de manière coincidentale à la prise du produit.

L'analyse observé/attendu permet d'estimer le nombre attendu de cas qui se produiraient naturellement et de le comparer avec le nombre de cas réellement observés. Cette technique d'analyse est un des outils qui aide à déterminer l'imputabilité du produit.

6.4. Organisation de la pharmacovigilance

En France, la pharmacovigilance repose sur :

- Le recueil des effets indésirables basé sur la notification spontanée par les professionnels de santé, les patients et associations agréées de patients avec le soutien du réseau des CRPV,
- L'enregistrement et l'évaluation de ces informations au sein de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV),
- La mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques, la participation à la mise en place et au suivi des plans de gestion des risques,
- L'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies,
- La prise de mesures correctives (précautions ou restrictions d'emploi, contre-indications, voire retrait du produit) et la communication vers les professionnels de santé et le public,
- La communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament,
- La participation à la politique de santé publique de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse et la formation des professionnels de santé au Bon Usage du médicament en prévention de cette dernière.

Elle est donc d'une importance capitale afin de garantir la sécurité d'emploi des médicaments et des produits de santé.

En cas de survenue d'un effet indésirable, les usagers et les professionnels de santé peuvent ou doivent, respectivement, déclarer cet effet indésirable auprès du CRPV dont ils dépendent géographiquement.

Une fois la déclaration effectuée, elle est analysée cliniquement, biologiquement et pharmacologiquement par les CRPV puis enregistrée de manière pseudonymisée dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) puis transmise à l'ANSM pour un dernier contrôle qualité avant envoi à la base européenne de pharmacovigilance nommée EudraVigilance (EV). L'EMA transmet également les cas de pharmacovigilance européens à l'OMS pour intégration à la base de données mondiale, Vigilyze.

L'ANSM a accès aux données de ces différentes bases.

En parallèle, les laboratoires pharmaceutiques ont l'obligation d'enregistrer dans leurs bases de données et de transmettre les déclarations d'effets indésirables médicamenteux qu'ils recueillent aux autorités compétentes.

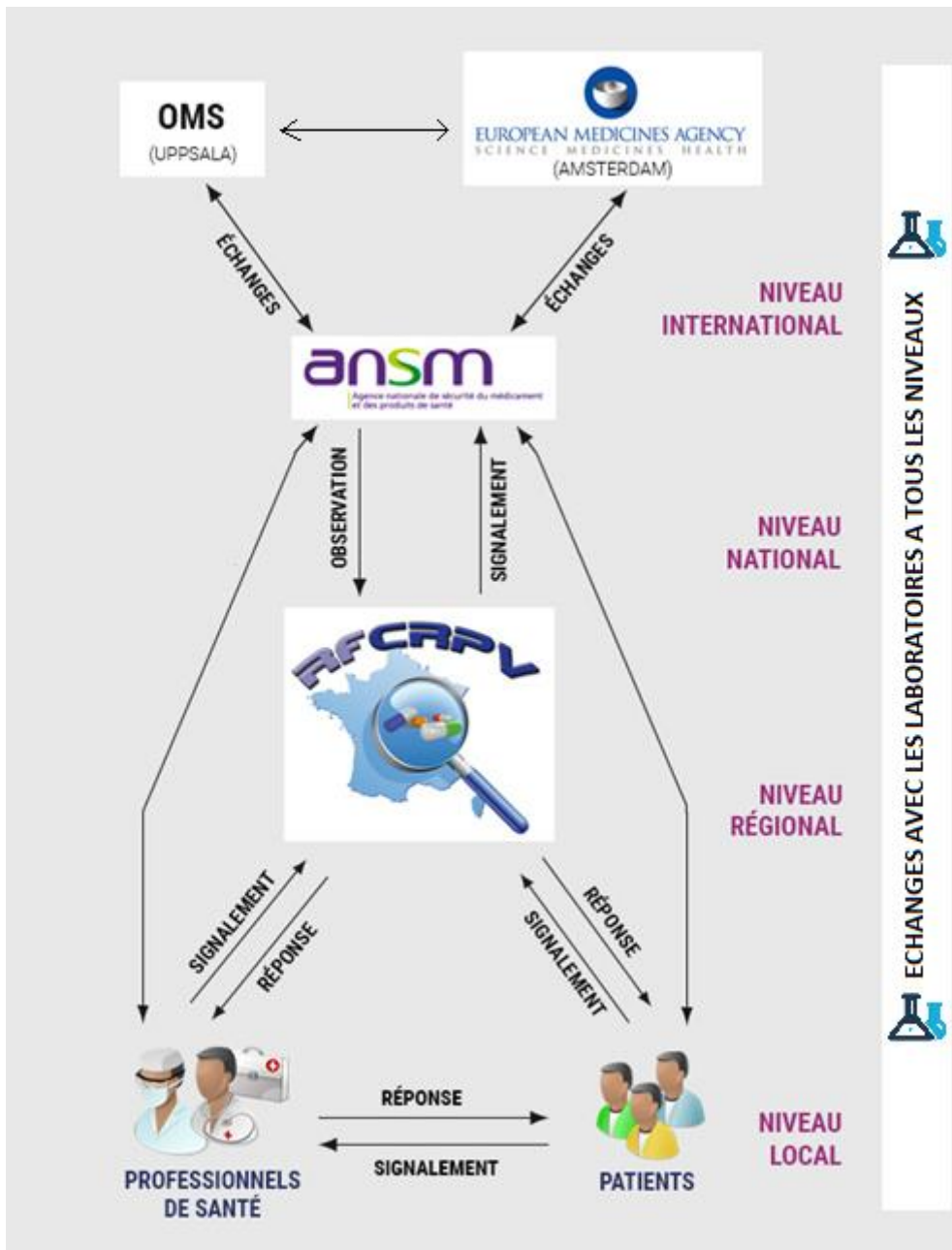


Figure 5: Organisation de la pharmacovigilance³⁰

7. Les acteurs de la pharmacovigilance

Les médecins, chirurgiens-dentistes, pharmaciens et sage-femmes ont l'obligation de déclarer tout effet indésirable dont ils ont connaissance, au CRPV dont ils dépendent géographiquement. Tout autre professionnel de santé qui a connaissance d'un effet indésirable est encouragé à le déclarer. Les patients, leurs représentants, les associations ainsi que les usagers peuvent aussi déclarer un effet indésirable.

7.1. Les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)

7.1.1. Origines

Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance de France s'inscrivent au sein du réseau des vigilances sanitaires. Leur création a été initiée après le drame de la thalidomide en 1961. Ce médicament a été utilisé dans les années 1950 et 1960 comme sédatif et anti-nauséeux chez la femme enceinte. Cependant, après sa mise sur le marché, il a été découvert qu'il était à l'origine de nombreuses malformations congénitales.

Un premier programme de surveillance a alors été mis en place par l'Organisation Mondiale de la Santé en 1963 et des centres nationaux de pharmacovigilance ont été créés : en Australie, au Canada, au Danemark, aux Etats-Unis, en Irlande, en Norvège, en Nouvelle- Zélande, aux Pays-Bas, au Royaume-Uni, en Suède et en Tchécoslovaquie.

En France, après une initiative de la Direction du Ministère de la Santé, les Ordres des médecins et des pharmaciens, les Centres Anti Poison et le Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique ont créé le Centre National de la Pharmacovigilance. La Direction Générale de la Santé a alors annoncé la création de six centres hospitaliers de pharmacovigilance en 1973. Ces derniers ont été officialisés par arrêté du 2 décembre 1976. De nouveaux centres sont apparus et ce nombre s'est étendu à 15 en 1984. Entre 1984 et 1995, cette organisation a été fortement remaniée, notamment par le décret n°84-402 du 24 mai 1984 qui a institué pour les médecins, les chirurgiens-dentistes et les sage-femmes, l'obligation de déclaration de tout effet inattendu ou toxique. Le décret n°95-278 du 13 mars 1995, relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code

de la santé publique a étendu l'obligation de déclaration des effets indésirables, qualifiés dorénavant de graves ou inattendus, aux pharmaciens.

Depuis 2012, tout médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien ou sage-femme, quel que soit son mode ou son secteur d'exercice, déclare tout effet indésirable grave ou non grave, attendu ou inattendu, dont il a connaissance, au CRPV dont il dépend géographiquement.

7.1.2. Organisation actuelle

Aujourd'hui, il existe 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance soit environ un centre par région sauf pour les régions Provence-Alpes-Côte d'Azur, Rhône-Alpes, Bretagne et Ile-de-France où on en trouve au moins deux.



Figure 6: Répartition des CRPV sur le territoire Français

Les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) sont des structures opérationnelles du réseau

national de pharmacovigilance, de pharmaco-épidémiologie et d'information sur le médicament.

Ils ont pour rôle la surveillance et l'investigation du risque médicamenteux, le recueil des déclarations d'effets indésirables et des informations relatives à la sécurité d'emploi des médicaments.

7.1.3. Rôle des CRPV

Les CRPV sont en charge du recueil et de l'enregistrement de toutes les déclarations d'effets indésirables liés à la prise d'un médicament survenant dans des conditions d'utilisation conforme ou non conforme au RCP. Sont également concernées les situations résultant d'un surdosage, d'un mésusage, d'un abus, d'une erreur médicamenteuse, d'une exposition professionnelle, d'une interaction médicamenteuse, d'un défaut de qualité d'un médicament ou de médicaments falsifiés, d'une exposition en cours de grossesse (maternelle ou via le sperme), d'une exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes), d'une exposition au cours de l'allaitement.

Les CRPV peuvent recueillir ces informations via la déclaration des professionnels de santé, des établissements de santé, des patients ou associations de patients et doivent respecter la confidentialité de ces informations. Lors des déclarations, les CRPV ont pour mission le recueil d'informations qui doivent être les plus complètes possible afin de pouvoir réaliser une analyse clinique, biologique et pharmacologique plus pertinente. Elles sont également évaluées au regard notamment de la sévérité, des critères de gravité, de la fréquence, du caractère inattendu de l'effet indésirable déclaré. L'ensemble de cette évaluation permet de détecter des signaux sur le risque médicamenteux. Un signal étant défini comme toute information mentionnant un risque, quelle qu'en soit la source, dont le caractère nouveau ou inhabituel, qualitatif et/ou quantitatif nécessite une investigation.

De plus, les CRPV ont aussi comme mission le renseignement auprès des professionnels de santé et des usagers en répondant aux questions sur les effets indésirables liés à la prise de médicaments ou de produit de santé ainsi que la diffusion d'informations liées à leur domaine de compétence.

Ils participent également à la prise en charge des patients via l'aide apportée aux équipes soignantes sur le diagnostic et la gestion des pathologies liés à la prise de médicaments, à la prise de décision thérapeutique devant une suspicion d'intoxication médicamenteuse ainsi qu'à

l'évaluation du risque médicamenteux.

Enfin les CRPV ont un rôle d'expert auprès de l'ANSM, en procédant à l'évaluation des médicaments et des produits de santé via les travaux, les expertises et les enquêtes de pharmacovigilance que ce soit sur le plan national ou européen.

7.2. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

7.2.1. Généralités sur l'ANSM

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)³¹ est un organisme public qui permet l'accès aux produits de santé en France jusqu'après leur commercialisation.

Les différentes missions de l'ANSM s'articulent autour de plusieurs axes :

- Faciliter l'accès à l'innovation thérapeutique
- Assurer la sécurité des produits de santé
- Informer les parties prenantes

L'ANSM assure que chaque produit a une balance bénéfice risque positive tout au long de son cycle de vie, des essais cliniques à l'après commercialisation, en condition réelle d'utilisation. Elle s'appuie notamment sur le recueil et l'analyse des déclarations d'événements indésirables faites par les usagers et les professionnels de santé, la conduite d'études épidémiologiques ainsi qu'une veille bibliographique. Pour chaque produit, les bénéfices pour le patient doivent être supérieurs aux risques afin de s'assurer de la sécurité des patients dès les premiers stades du développement du produit.

Cette organisation de surveillance s'articule autour de 7 vigilances dédiées pour chaque type de produit :

- La pharmacovigilance
- L'addictovigilance
- L'hémovigilance
- La matériovigilance
- La réactovigilance
- La cosmétovigilance
- La tatouvigilance

L'ANSM a aussi pour rôle le contrôle de la qualité des produits. Pour ce faire elle dispose de laboratoires d'analyses destinés à contrôler la qualité des produits de santé sur le territoire français ou à l'international.

Ce contrôle permet de vérifier la qualité du produit fini, de détecter s'il existe des défauts qualité afin de pouvoir estimer un potentiel danger et de réaliser des actions correctives ou préventives et de pouvoir identifier les produits frauduleux.

L'ANSM a aussi un rôle d'inspection des produits de santé, et des pratiques, et d'autorité sanitaire.

Elle contribue aussi à définir les différents cadres réglementaires (bonnes pratiques de fabrication, bonnes pratiques de laboratoire etc.) à gérer les différents établissements en donnant les autorisations, agréments, sanctions, etc. et en faisant un travail d'inspection pour s'assurer que la réglementation soit appliquée tel que décrit dans les textes réglementaires.

Enfin, l'ANSM va aussi s'assurer de la disponibilité des médicaments dits essentiels sur le territoire afin d'éviter une rupture de stock qui pourrait entraîner un risque pour la santé publique. Elle va s'assurer que les actions des laboratoires pharmaceutiques sont correctement menées afin de garantir une disponibilité des médicaments et peut, si nécessaire, les valider et les coordonner.

7.2.2. Rôle de l'ANSM en pharmacovigilance

L'ANSM a pour mission la mise en œuvre du système national de pharmacovigilance afin d'évaluer et expertiser les informations pour mettre en place, si nécessaire, des mesures de prévention ou de réduction du risque. En tant qu'autorité sanitaire, l'ANSM veille au respect des procédures de surveillance des médicaments et des produits de santé.

L'ANSM a pour mission le recueil et la centralisation de toutes les informations relatives aux effets indésirables des médicaments recueillis.

Un traitement de l'ensemble des données est effectué en vue d'identifier un risque potentiel qui pourrait conduire à un signal de sécurité et ainsi influencer sur la balance bénéfice/risque du médicament.

Le cas échéant des mesures sont mises en œuvre afin de prévenir des risques ou de les réduire en vue d'assurer la sécurité d'emploi des médicaments telles que :

- la modification des termes de l'AMM et notamment de l'information contenue dans le RCP et la notice (posologie, contre-indication, etc.)

- la modification du conditionnement et de l'étiquetage
- la modification des conditions de prescription et de délivrance
- la suspension ou le retrait de l'AMM.

Elle a aussi pour mission la communication et l'information auprès des différents acteurs concernés.

En plus de son rôle sur le territoire national, l'ANSM participe aux activités de l'Union européenne en matière de pharmacovigilance en coopérant avec l'EMA et les Etats membres. Elle participe notamment aux différentes instances comme le Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), le Committee for Medical Products for Human Use (CHMP), le Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh) et participe aux procédures d'évaluation européennes comme par exemple les procédures de signal, les rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR), les Plans de Gestion du Risque (PGR).

Le PRAC est chargé d'évaluer et de fournir des recommandations sur tous les aspects de la gestion des risques des médicaments à usage humain, notamment :

- la détection, l'évaluation, la réduction et la communication du risque d'effets indésirables, tout en tenant compte de l'effet thérapeutique du médicament ;
- la conception et l'évaluation des études de sécurité post-autorisation ;
- les audits de pharmacovigilance.

Les activités menées par l'ANSM se font de manière transparente afin que les usagers puissent être informés des différentes mesures sanitaires mises en œuvre.

7.3. Rôles des titulaires d'AMM et des exploitants en matière de pharmacovigilance

Les laboratoires pharmaceutiques ont également un rôle central dans la pharmacovigilance dans un but de prévention et de réduction des risques et, au besoin, pour prendre des mesures appropriées.

C'est dans cet objectif qu'ils ont pour obligation de mettre en place un système de pharmacovigilance, pour s'acquitter de leurs obligations en matière de pharmacovigilance.

De plus, ils doivent mettre à disposition une personne responsable au niveau européen ainsi qu'une personne de référence qui doit résider et exercer ses activités sur le territoire français.

Les missions de pharmacovigilance devant être réalisées par les laboratoires pharmaceutiques sont les suivantes :

- Veiller au recueil, à l'enregistrement, à l'évaluation et à l'accessibilité des données relatives aux effets indésirables
- Assurer ses obligations de déclaration et de transmission (effets indésirables/ PSUR/ autres données de pharmacovigilance)
- Assurer la mise en œuvre et le suivi d'étude post-AMM
- Assurer le suivi et la mise à jour des informations contenues dans l'AMM
- Répondre à chaque demande et informer les autorités sanitaires sur les informations d'intérêts

En cas de non-respect de ces obligations de pharmacovigilance, les laboratoires s'exposent à différentes sanctions pouvant aller à la suspension ou au retrait de l'AMM jusqu'à des sanctions financières et pénales.

Une des mesures de réduction des risques pouvant être mise en œuvre par les laboratoires en accord avec les autorités nationales compétentes est l'envoi d'une DHPC (Direct Healthcare Professional Communication) aux professionnels de santé pour les informer de nouvelles informations importantes sur la sécurité d'un médicament et des mesures qu'ils doivent prendre.

Les DHPC servent à informer les professionnels de santé sur la sécurité d'emploi des médicaments telle que :

- une suspension, un retrait ou une révocation d'une autorisation de mise sur le marché pour des raisons de sécurité ;
- une modification importante, comme par exemple une restriction d'indication, une nouvelle contre-indication ou une modification de la dose recommandée ;
- une pénurie d'approvisionnement en médicaments;
- des problèmes de qualité avec un médicament.

Les DHPC convenues au niveau de l'Union Européenne comprennent un plan de communication précisant les destinataires prévus et la date de diffusion.

Les autorités nationales compétentes peuvent adapter à la marge le texte adopté au niveau de l'Union Européenne à leur situation spécifique, de sorte que la lettre finale qu'un professionnel de santé reçoit peut différer légèrement de la version publiée sur le site internet de l'EMA.

7.4. Les professionnels de santé et les patients

Les professionnels de santé et les patients sont des acteurs primordiaux du système de pharmacovigilance.

7.4.1. Les professionnels de santé

La pharmacovigilance repose sur l'obligation légale pour certains professionnels de santé de notifier à un CRPV tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit de santé.

Ainsi, tout médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien ou sage-femme, quel que soit son mode ou son secteur d'exercice, doit déclarer tout effet indésirable, dont il a connaissance, au CRPV dont il dépend géographiquement.

Tout autre professionnel de santé qui a connaissance d'un effet indésirable est encouragé à le déclarer au CRPV.

Tout établissement de santé, y compris les établissements médico-sociaux, met en œuvre les moyens nécessaires pour que les professionnels de santé déclarent les effets indésirables des médicaments dont ils ont connaissance au CRPV.

Le professionnel de santé, lors de sa déclaration, doit fournir des informations les plus complètes possible afin d'avoir une documentation du cas suffisamment importante pour que celui-ci soit analysé. Il peut être recontacté pour le suivi du dossier ou bien pour toute demande d'informations supplémentaires. Afin qu'une déclaration soit valide, elle doit contenir un minimum d'éléments :

- un déclarant identifiable
- un patient identifiable
- un ou des médicaments suspectés
- les effets indésirables ou la situation entraînant cette déclaration.

Les professionnels de santé ont également d'autres implications en matière de pharmacovigilance avec notamment la coopération à la réalisation de différentes études (pharmaco-épidémiologiques,

enquêtes etc.) et ont une obligation de formation dans leur pratique professionnelle sur les effets indésirables des médicaments qu'ils prescrivent ou délivrent.

De par leur proximité avec les patients, les professionnels de santé ont un rôle déterminant de relais entre patients et autorité sanitaire.

Ils peuvent également avoir un rôle d'expert ou de conseil avec la consultation des sociétés savantes ou tout autre syndicat sur demande des autorités sanitaires sur des problématiques spécifiques.

7.4.2. Les patients

Les patients, leurs représentants, les associations de patients agréées, ainsi que les usagers du système de santé concourent au système de pharmacovigilance. Ils peuvent déclarer tout effet indésirable qu'ils suspectent d'être lié à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments directement au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement.

Lors de leur déclaration, les patients sont amenés à fournir des informations les plus détaillées possible, comme les symptômes, les délais de survenue, l'évolution etc. afin que l'analyse puisse être effectuée par le CRPV.

Le patient peut être invité à consulter son médecin traitant ou un spécialiste en fonction de la persistance des effets.

Les associations de patients ont également un rôle dans le système de pharmacovigilance. Ils participent au processus d'évaluation, de décision et de communication en lien avec les autorités sanitaires et les patients.

8. Le dispositif de surveillance renforcée des vaccins contre la Covid-19

Dans le cadre de la campagne nationale de vaccination contre la Covid-19, l'ANSM a mis en place un dispositif spécifique de surveillance renforcée des effets indésirables des vaccins contre la Covid-19 sur le territoire français.

Les objectifs de cette surveillance sont de réaliser une évaluation continue de l'efficacité et de la sécurité des vaccins contre la Covid-19 afin d'être en capacité de s'assurer de leur innocuité ou de prendre rapidement les mesures nécessaires, le cas échéant, pour permettre aux autres autorités de santé d'adapter, si nécessaire, la stratégie de vaccination.

Cette surveillance renforcée s'articule autour de plusieurs axes³².

8.1. Les enquêtes de pharmacovigilance des vaccins contre la Covid-19

Une enquête nationale de pharmacovigilance³³ a pour objectif la revue des données disponibles de pharmacovigilance remontées par les CRPV et/ou par le(s) titulaire(s) d'AMM ou exploitant(s) et/ou issues de la bibliographie du ou des médicaments concernés afin de :

- confirmer un signal potentiel ;
- caractériser un signal avéré ;
- surveiller le profil de risque d'un médicament.

L'enquête est réalisée par un/des expert(s) d'un centre régional de pharmacovigilance sur demande de l'ANSM. La conduite de l'enquête doit répondre aux objectifs fixés et permettre l'évaluation continue des données de sécurité selon les recommandations émises par l'Agence. L'identification de signaux dans le cadre d'une enquête est transmise à l'ANSM dans les meilleurs délais.

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre la Covid-19, certains CRPV ont été désignés comme experts, et tous les cas de pharmacovigilance notifiés et enregistrés dans la BNPV par les 31 CRPV sont envoyés quotidiennement aux CRPV rapporteurs de l'enquête, par l'ANSM après extraction de la BNPV pour la réalisation d'un travail de synthèse et d'expertise.

Les CRPV rapporteurs de ces enquêtes sont les suivants:

- Pour le vaccin Comirnaty : CRPV de Bordeaux, Marseille, Toulouse et Strasbourg
- Pour le vaccin Spikevax : CRPV de Lille et de Besançon
- Pour le vaccin Vaxzevria : CRPV d'Amiens et de Rouen
- Pour le vaccin Janssen : CRPV de Lyon et de Grenoble

De plus, une enquête sur les effets indésirables des vaccins contre la Covid-19 chez la femme enceinte et allaitante a aussi été mise en place. Cette enquête est réalisée par les CRPV de Lyon et de Toulouse.

Un binôme de CRPV coordonnateurs pour ces enquêtes a également été nommé. La coordination est réalisée par les CRPV de Dijon et de Tours.

Par ailleurs, pour aider les CRPV dans leur travail d'expertise, des experts dans des domaines de spécialités (neurologues, cardiologues etc.) ont été nommés afin de pouvoir analyser les cas relevant d'une expertise plus poussée.

L'expertise de tous les cas déclarés de pharmacovigilance se base sur les données cliniques, pharmacologique, sémiologiques, chronologique et bibliographique. L'analyse se porte donc sur les cas d'effets indésirables où la responsabilité du vaccin peut être suspecté ou confirmé, qu'il soit seul ou en association avec d'autres médicaments.

La fréquence des rapports d'enquêtes nationales, initialement hebdomadaires, a progressivement évolué :

- compte tenu des données rassurantes accumulées au niveau français et international
- pour permettre un temps d'analyse plus important pour investiguer les événements et signaux potentiels déjà identifiés, ainsi que les nouvelles cibles/publics concernés par les recommandations françaises de la stratégie vaccinale contre la Covid-19.

Les résultats de leur évaluation et de leur enquête sont présentés et discutés collégialement au sein d'un comité de suivi spécifique de l'ANSM, initialement hebdomadaire puis bimensuel avec les CRPV et des experts ponctuels, 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.

A l'issue de chacun de ces comités de suivi, une communication spécifique ainsi que la publication des rapports d'enquête est effectuée sur le site de l'ANSM afin de partager, en toute transparence, les discussions et les résultats de cette surveillance renforcée des vaccins contre la Covid-19.

Il est à noter que ce dispositif national de surveillance renforcée des vaccins contre la Covid-19 complète le plan de gestion des risques coordonné par l'EMA.

Les signaux potentiels détectés au niveau national sont systématiquement remontés à l'EMA afin qu'une évaluation scientifique prenant en compte toutes les données disponibles sur les vaccins (essais cliniques, autres études, littérature ...) puisse être coordonnée avec l'ensemble des pays européens.

Si, à l'issue de l'évaluation européenne, un signal de sécurité est confirmé, l'EMA émet des recommandations pouvant conduire à :

- la mise à jour du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et de la notice des vaccins
- des mesures additionnelles de réduction du risque adaptées à la nature du risque.

8.2. Outils d'aide au traitement des signalements et à l'information

Afin de faciliter la déclaration des cas d'effets indésirables (EI) de pharmacovigilance (PV) et de pallier à l'afflux de déclaration relatif à la campagne vaccinale, plusieurs actions ont été mises en place par les autorités :

- l'utilisation de l'intelligence artificielle (IA) pour le traitement des signalements : l'IA est un outil d'aide au traitement des cas de PV qui permet une priorisation des signalements patients et professionnels de santé. Ce module s'appuie sur les informations renseignées sur le portail de signalement afin de catégoriser les cas de PV grâce à un précodage. Ce module permet donc une priorisation des cas, afin que les CRPV puissent se focaliser sur les cas les plus graves et inattendus, sans pour autant réaliser une analyse médicale qui est systématiquement effectuée par le CRPV en charge du dossier avant que celui-ci soit enregistré dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV).

- une amélioration du recueil des données liées à la vaccination via le système d'information vaccin Covid-19 (VACSI) mis en place par le gouvernement. VACSI permet de recueillir certaines données (identification du vaccin, la dose, la date...). L'extraction des données de vaccination est donc possible afin d'avoir le nombre de sujets vaccinés pour permettre le calcul des taux de notification des EI et ainsi pouvoir identifier un signal de sécurité.
- la réalisation de fiches d'informations mises à disposition des patients et des professionnels de santé sur les effets indésirables des vaccins contre la Covid-19 et sur l'aide à la déclaration réalisés par l'ANSM et publiés sur son site internet. Ces fiches sont destinées à être affichées dans les centres de vaccination.

8.3. La pharmaco-épidémiologie

Dans le cadre du dispositif renforcé de surveillance des vaccins contre la Covid-19, des études pharmaco-épidémiologiques sont réalisées par le Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE (GIS ANSM-CNAM) sur l'ensemble de la population ciblée par la vaccination en France.

Elles sont basées sur les données du Système National des Données de Santé (SNDS) qui fournit des informations individuelles exhaustives sur les consommations de soins (DCIR) et les hospitalisations (PMSI) de la quasi-totalité de la population française. Il s'agit d'informations sur la vaccination (date, dose, lieu de vaccination, etc.), des caractéristiques des personnes vaccinées (âge, sexe, pathologies, etc.), et la survenue d'évènements indésirables graves après la vaccination (par exemple une hospitalisation).

Ce dispositif permet ainsi de quantifier les risques de survenue d'évènements indésirables post-vaccinaux graves, c'est-à-dire pour l'essentiel conduisant à une hospitalisation ou un décès, à l'échelle de l'ensemble de la population ciblée par la vaccination en France.

Des travaux spécifiques ciblés sur des problématiques particulières à certaines catégories de la population seront également mis en place. Cela concernera les personnes âgées et/ou hébergées en EHPAD, les personnes atteintes de comorbidités exposant à un risque accru de forme grave de la

Covid-19, les femmes enceintes, les adultes jeunes, l'efficacité/sécurité vaccinale, les facteurs de risques de la Covid-19, l'impact de la Covid-19 sur l'utilisation des médicaments en ville.

Les informations issues de ces études basées sur une approche populationnelle comparative sont complémentaires de celles obtenues par le système de pharmacovigilance.

Le Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE a publié plusieurs études notamment :

- Une étude sur l'impact de la vaccination sur le risque de formes graves de Covid-19³⁴
- Une étude sur la myocardite et la péricardite après la vaccination Covid-19³⁵
- Une étude sur l'évaluation du risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et d'embolie pulmonaire suite aux différents vaccins contre la Covid-19 chez les adultes de moins de 75 ans en France³⁶

9. Résultats des enquêtes de la surveillance renforcée des vaccins contre la Covid-19 sur le territoire Français

9.1. Présentation des données de vaccination

Les données de vaccination contre la Covid-19 au 14/01/2022 sont présentées dans les tableaux ci-dessous :

Tableau 5: Données de vaccination des vaccins à ARNm

	COMIRNATY				SPIKEVAX			
	Dose 1	Dose 2	Dose 3	Total	Dose 1	Dose 2	Dose 3	Total
0-11 ans	27580	17503	1309	46392	3517	2009	180	5706
12-15 ans	2615792	2261035	37416	4914243	122998	96617	931	220546
16-18 ans	2025892	1780823	393451	4200166	148279	120586	3751	272616
19-25 ans	4506140	4105302	1749336	10360778	552871	468395	20759	1042025
26-29 ans	2442411	2228569	893655	5564635	317548	279344	73259	670151
30-49 ans	12866560	11896051	3585495	28348106	2173722	2231735	3374942	7780399
50-54 ans	8169946	8164661	4706983	21041590	1393748	1703332	2888387	5985467
55-74 ans	4515218	4588077	4340871	13444166	687630	804096	1177019	2668745
75-84 ans	3099093	3078743	2723763	8901599	401320	429434	463679	1294433
> 85 ans	1621894	1595331	1303964	4521189	204501	217158	216239	637898
Total	41 890 526	39 716 095	19 736 243	101 342 864	6 006 134	6 352 706	8 219 146	20 577 986

Source : VACSI

Tableau 6: Données de vaccination des vaccins à adénovirus

	VAXZEVRIA			COVID-19 VACCINE JANSSEN		
	Dose 1	Dose 2	Total	Dose 1	Dose 2	Total
0-11 ans	413	145	558	353	1	354
12-15 ans	331	84	416	1434	22	1458
16-18 ans	2813	415	3230	4156	45	4211
19-25 ans	60083	4001	64105	21482	219	21742
26-29 ans	43265	2841	46126	13209	177	13430
30-49 ans	313893	26919	340944	88625	1252	90115
50-54 ans	2009408	1601597	3613043	535819	1917	537950
55-74 ans	1586559	1448460	3036628	263588	983	264679
75-84 ans	267392	240765	508489	86406	364	86838
85 ans et +	123352	107098	230536	54721	234	54980
Total	4 407 509	3 432 325	7 844 075	1 069 793	5 214	1 075 757

Source : VACSI

9.2. Présentation des caractéristiques des cas d'effets/événements indésirables par vaccin

Tous les cas qui ont été notifiés depuis la mise à disposition sur le territoire national des vaccins COVID-19 jusqu' au 14 janvier 2022 sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 7: Caractéristiques quantitatives générales des cas de pharmacovigilance

	Comirnaty (%)	Spikevax (%)	Vazevria (%)	Covid-19 Vaccine Janssen (%)
Nombre de cas dans la BNPV	83 545 (100)	19 003 (100)	28 459 (100)	1 310 (100)
<i>cas déclarés par les Professionnels de Santé</i>	45 644 (54,6)	10 384 (54,6)	17 696 (62,2)	954 (72,8)
<i>cas déclarés par les patients/usagers</i>	37 901 (45,4)	8 619 (45,4)	10 763 (37,8)	356 (27,2)
Nombre de cas non graves	61 886 (74,1)	15 559 (81,9)	21 879 (76,9)	814 (62,1)
Répartition Patients				
Masculin	15 830 (25,6)	3 677 (23,6)	6 531 (29,9)	329 (40,4)
Féminin	45 926 (74,2)	11 869 (73,3)	15 295 (69,9)	483 (59,4)
Inconnu	130 (0,2)	13 (0,1)	53 (0,2)	2 (0,2)
5-11 ans	31 (0,1)	0	0	0
12-15 ans	913 (1,5)	79 (0,5)	0	2 (0,2)
16-18 ans	857 (1,4)	145 (0,9)	16 (0,1)	2 (0,2)
19-24 ans	3 578 (5,8)	852 (5,5)	1 188 (5,4)	15 (1,8)
25-29 ans	4 177 (6,7)	906 (5,8)	1 473 (6,7)	3 (0,4)
30-49 ans	22 450 (36,3)	5 921 (38,1)	5 657 (25,9)	67 (8,2)
50-64 ans	14 381 (23,2)	3 618 (23,3)	8 553 (39,1)	489 (60,1)
65-74 ans	6 961 (11,2)	2 243 (14,4)	4 205 (19,2)	169 (20,6)
75 – 84 ans	5 380 (8,7)	1 313 (8,4)	426 (1,9)	45 (5,5)
≥ 85 ans	2 490 (4,0)	353 (2,3)	121 (0,6)	12 (1,5)
NR (non renseigné)	668 (1,1)	129 (0,8)	240 (1,1)	10 (1,2)

	Comirnaty (%)	Spikevax (%)	Vazevria (%)	Covid-19 Vaccine Janssen (%)
Nombre de cas graves	21 659 (25,9)	3 444 (18,1)	6 580 (23,1)	496 (37,9)
• Hospitalisation	7 247 (33,5)	1 116 (32,4)	1 887 (28,7)	219 (44,2)
• Mise en jeu du pronostic vital	1 011 (4,7)	146 (4,2)	335 (5,1)	37 (7,5)
• Invalidité ou incapacité	497 (2,3)	96 (2,8)	169 (2,6)	12 (2,4)
• Décès	1 319 (6,1)	122 (3,5)	240 (3,6)	37 (7,5)
• Médicalement significatif	11 585 (53,5)	1 964 (57,0)	3 949 (60,0)	191 (38,5)
Répartition Patients				
Masculin	8 546 (39,5)	1 380 (40,1)	2 718 (41,3)	252 (50,8)
Féminin	13 062 (60,3)	2 063 (50,9)	3 851 (58,5)	243 (49,0)
Inconnu	51 (0,2)	1 (0,0)	11 (0,2)	1 (0,2)
5-11 ans	1 (0,0)	0	0	0
12-15 ans	323 (1,5)	22 (0,6)	0	0
16-18 ans	343 (1,6)	36 (1,0)	6 (0,1)	1 (0,2)
19-24 ans	929 (4,3)	190 (5,5)	227 (3,4)	1 (0,2)
25-29 ans	978 (4,5)	184 (5,3)	337 (5,1)	2 (0,4)
30-49 ans	6 218 (28,7)	1 200 (34,8)	1 389 (21,1)	31 (6,3)
50-64 ans	4 500 (20,8)	787 (22,9)	2 399 (36,5)	249 (50,2)
65-74 ans	3 186 (14,7)	492 (14,3)	1 673 (25,4)	127 (25,6)
75 – 84 ans	2 848 (13,1)	351 (10,2)	330 (5,0)	54 (10,9)
≥ 85 ans	2 152 (9,9)	162 (4,7)	167 (2,5)	29 (5,8)
NR (non renseigné)	181 (0,8)	20 (0,6)	257 (3,9)	2 (0,4)

Le détail quantitatif des effets par System Organ Class (SOC), issus de la classification MedDRA version 24.1, survenus suite à la vaccination par les vaccins contre la Covid-19 au 14 janvier 2022 sont présentés dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 8: Tableau des effets indésirables survenus suite à la vaccination avec les vaccins à ARNm par SOC

Effet (System Organ Class)	Effets cumulés COMIRNATY		Effets cumulés SPIKEVAX	
	Non graves En %	Graves En %	Non graves En %	Graves En %
Total	100	100	100	100
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	28,4 [28,1-28,6]	19,4 [19,0-19,8]	44,9 [44,4-45,5]	20,9 [19,8-22,0]
Affections du système nerveux	13,0 [12,8-13,2]	16,7 [16,3-17,1]	9,8 [9,5-10,2]	17,7 [16,7-18,7]
Affections gastro-intestinales	8,2 [8,0-8,4]	5,5 [5,3-5,8]	7,8 [7,5-8,1]	5,6 [5,0-6,3]
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	8,4 [8,2-8,6]	5,5 [5,2-5,7]	5,7 [5,4-6,0]	5,2 [4,7-5,8]
Affections vasculaires	3,9 [3,8-4,0]	8,9 [8,6-9,2]	2,3 [2,1-2,5]	7,9 [7,2-8,6]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	6,9 [6,8-7,1]	3,8 [3,6-4,0]	8,3 [8,0-8,6]	4,2 [3,7-4,7]
Affections cardiaques	2,6 [2,5-2,7]	10,4 [10,1-10,7]	1,8 [1,6-1,9]	11,3 [10,5-12,1]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	3,3 [3,2-3,4]	7,1 [6,8-7,4]	2,2 [2,1-2,4]	7,3 [6,7-8,1]
Infections et infestations	3,7 [3,6-3,8]	5,4 [5,2-5,6]	2,0 [1,8-2,1]	3,1 [2,7-3,6]
Affections hématologiques et du système lymphatique	4,3 [4,2-4,4]	2,1 [2,0-2,3]	3,2 [3,0-3,4]	2,2 [1,8-2,6]
Affections de l'oreille et du labyrinthe	2,4 [2,3-2,5]	2,4 [2,3-2,6]	1,7 [1,6-1,9]	2,3 [1,9-2,7]
Affections psychiatriques	1,5 [1,4-1,6]	1,1 [1,0-1,2]	1,0 [0,9-1,1]	0,8 [0,6-1,1]
Lésions, intoxications et complications d'interventions	0,6 [0,6-0,7]	1,1 [1,0-1,2]	0,3 [0,3-0,4]	1,1 [0,9-1,4]

Effet (System Organ Class)	Effets cumulés COMIRNATY		Effets cumulés SPIKEVAX	
	Non graves En %	Graves En %	Non graves En %	Graves En %
Affections oculaires	1,4 [1,3-1,5]	2,0 [1,9-2,2]	1,0 [0,9-1,2]	2,2 [1,9-2,7]
Investigations	0,7 [0,6-0,7]	1,5 [1,4-1,7]	0,5 [0,4-0,6]	1,3 [1,1-1,7]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	0,6 [0,6-0,7]	0,9 [0,8-1,0]	0,5 [0,5-0,6]	0,9 [0,7-1,2]
Affections du système immunitaire	2,4 [2,3-2,5]	1,4 [1,3-1,6]	2,5 [2,3-2,7]	1,4 [1,1-1,7]
Affections du rein et des voies urinaires	0,3 [0,2-0,3]	0,7 [0,6-0,8]	0,2 [0,2-0,3]	0,7 [0,5-0,9]
Affections des organes de reproduction et du sein	7,2 [7,0-7,4]	1,5 [1,4-1,6]	4,1 [3,8-4,3]	1,1 [0,8-1,4]
Affections hépatobiliaires	0,1 [0-0,1]	0,8 [0,7-0,9]	0	1,0 [0,7-1,3]
Affections endocriniennes	0,1 [0,1-0,2]	0,5 [0,4-0,6]	0	0,3 [0,2-0,5]
Caractéristiques socio-environnementales	0	0,2 [0,1-0,2]	0	0,2 [0,1-0,4]
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	0	0,8 [0,7-0,9]	0	0,9 [0,7-1,2]
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	0	0,2 [0,2-0,3]	0	0,3 [0,2-0,5]
Actes médicaux et chirurgicaux	0	0,1 [0,1-0,2]	0	0,1 [0-0,2]
Affections congénitales, familiales et génétiques	0	0,1 [0,1-0,2]	0	0
Problèmes de produit	0	0	0	0

Tableau 9: Tableau des effets indésirables survenus suite à la vaccination avec les vaccins à vecteur viral par SOC

Effet (System Organ Class)	Effets cumulés VAXZEVRIA		Effets cumulés COVID-19 VACCINE JANSSEN	
	Non graves En %	Graves En %	Non graves En %	Graves En %
Total	100	100	100	100
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	50,1 [49,6-50,6]	31,5 [30,7-32,4]	31,5 [29,3-33,8]	26,5 [23,4-29,7]
Affections du système nerveux	11,0 [10,7-11,3]	15,3 [14,6-15,9]	16,6 [14,8-18,5]	17,5 [14,9-20,4]
Affections vasculaires	2,6 [2,5-2,8]	10,0 [9,4-10,5]	3,8 [3,0-4,9]	9,6 [7,7-12,0]
Affections gastro-intestinales	11,1 [10,8-11,4]	8,1 [7,6-8,6]	8,4 [7,1-9,9]	3,8 [2,6-5,4]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	2,3 [2,2-2,5]	7,3 [6,8-7,8]	2,8 [2,1-3,8]	7,6 [5,8-9,7]
Affections cardiaques	1,5 [1,4-1,6]	5,6 [5,2-6,0]	1,7 [1,1-2,4]	7,0 [5,3-9,1]
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	7,1 [6,9-7,4]	4,8 [4,4-5,2]	9,1 [7,7-10,6]	5,3 [3,9-7,2]
Infections et infestations	1,4 [1,3-1,5]	2,6 [2,4-3,0]	2,8 [2,1-3,8]	8,9 [7,0-11,1]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	5,2 [5,0-5,4]	2,5 [2,2-2,8]	9,5 [8,1-11,1]	3,7 [2,4-5,2]
Affections oculaires	1,2 [1,1-1,3]	2,3 [2,1-2,6]	1,4 [0,9-2,1]	1,7 [0,9-2,9]
Affections hématologiques et du système lymphatique	0,9 [0,8-1,0]	2,1 [1,9-2,4]	1,1 [0,6-1,7]	2,3 [1,4-3,7]
Affections de l'oreille et du labyrinthe	1,6 [1,5-1,7]	1,8 [1,5-2,0]	3,3 [2,5-4,3]	2,0 [1,1-3,2]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	0,7 [0,6-0,8]	1,0 [0,8-1,2]	0,8 [0,4-1,4]	0,1 [0-0,7]

Effet (System Organ Class)	Effets cumulés VAXZEVRIA		Effets cumulés COVID-19 VACCINE JANSSEN	
	Non graves En %	Graves En %	Non graves En %	Graves En %
Affections psychiatriques	1,0 [0,9-1,1]	0,8 [0,7-1,0]	1,1 [0,7-1,8]	0,7 [0,2-1,5]
Investigations	0,4 [0,4-0,5]	0,8 [0,7-1,0]	0,7 [0,4-1,3]	0,8 [0,3-1,7]
Affections hépatobiliaires	0,1 [0-0,1]	0,7 [0,6-0,9]	0,1 [0-0,5]	0
Affections du rein et des voies urinaires	0,2 [0,2-0,3]	0,6 [0,5-0,8]	0,2 [0-0,5]	0,7 [0,2-1,5]
Lésions, intoxications et complications d'interventions	0,4 [0,3-0,4]	0,6 [0,5-0,7]	1,7 [1,1-2,4]	0,7 [0,2-1,5]
Caractéristiques socio-environnementales	0	0,4 [0,3-0,6]	0	0,3 [0-0,9]
Affections du système immunitaire	0,6 [0,6-0,7]	0,4 [0,3-0,5]	1,4 [1,1-2,4]	0,5 [0,1-1,3]
Affections des organes de reproduction et du sein	0,4 [0,4-0,5]	0,3 [0,2-0,4]	1,9 [1,3-2,7]	0,3 [0-0,9]
Affections endocriniennes	0	0,1 [0,1-0,2]	0	0,1 [0-0,7]
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	0	0,1 [0,1-0,2]	0	0
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et	0	0,1 [0,1-0,2]	0	0,1 [0-0,7]
Actes médicaux et chirurgicaux	0	0,1 [0,1-0,2]	0	0
Affections congénitales, familiales et génétiques	0	0	0	0
Problèmes de produit	0	0	0	0

9.3. Résultats

Les résultats présentés dans ce travail de synthèse ne sont pas exhaustifs à l'ensemble de la surveillance renforcée mise en place pour les vaccins contre la Covid-19.

Le tableau 10 reprend les différents évènements qui seront présentés.

Tableau 10: Evènements qui feront l'objet d'une présentation dans ce document

	Comirnaty	Spikevax	Vaxzevria	Covid-19 vaccine Janssen
Décès	OUI	OUI	OUI	OUI
Les poussées hypertensives	OUI	OUI	NON	NON
Syndromes Pseudo grippaux	NON	NON	OUI	NON
Syndromes thrombotiques thrombocytpéniques	NON	NON	OUI	OUI
Myocardites / Péricardites	OUI	OUI	NON	NON
Syndrome d'activation des macrophages	OUI	NON	NON	NON
Syndrome de Guillain-Barré	NON	NON	OUI	OUI
Troubles menstruels	OUI	OUI	NON	NON
Echecs vaccinaux	OUI	OUI	OUI	OUI

Ces événements ont été retenus pour les raisons suivantes :

- Les décès sont un point d'attention particulier et après plus d'un an de suivi aucun signal de sécurité n'a été identifié, à ce jour, avec les vaccins contre la Covid-19.
- Les poussées hypertensives et les syndromes pseudo-grippaux ont fait l'objet d'une expertise très précoce par la pharmacovigilance française et des conduites à tenir ont très rapidement été proposées. Ils illustrent l'efficacité de la surveillance mise en place.
- Les syndromes thrombotiques thrombocytopeniques et les myocardites ont été un sujet d'importance de la surveillance renforcée des vaccins contre la Covid-19 et leurs expertises accélérées ont permis une adaptation rapide de la stratégie vaccinale. Ils illustrent l'utilité et la réactivité de la pharmacovigilance pendant cette crise sanitaire.

- Le syndrome d'activation macrophagique : malgré l'absence de signal identifié, cet exemple illustre la difficulté d'un suivi de pharmacovigilance sur des effets ayant une très faible incidence dans la population générale.
- Le syndrome de Guillain-Barré permet d'illustrer comment, à partir de la détection d'un signal potentiel dans un Etat membre de l'Union européenne, les informations sont partagées au niveau européen pour optimiser l'évaluation des données afin de confirmer un signal de sécurité.
- Les troubles menstruels ont fait l'objet d'une médiatisation importante ainsi qu'une inquiétude auprès de la population ce qui justifie la présentation de ces évènements dans ce travail. A ce jour, bien que plusieurs hypothèses mécanistiques aient été évoquées, aucune n'est retenue et l'investigation se poursuit.
- Les échecs vaccinaux et l'impact des variants sont présentés afin d'illustrer l'efficacité des vaccins contre la maladie Covid-19.

9.3.1. Les décès

Evènements rapportés pour tous les vaccins contre la Covid-19

Depuis le début de la surveillance renforcée des vaccins contre la Covid-19, les décès font l'objet d'une surveillance particulière.

Une analyse observé/attendu a été menée sur les cas de décès par les rapporteurs de l'enquête Comirnaty³⁷. Une comparaison du taux de décès observé à un taux de décès théorique a été réalisée. Afin de déterminer le taux décès théorique, une estimation de la mortalité toute cause par tranche d'âge et chez des sujets vaccinés depuis au moins 21 jours a été conduite à partir des données de mortalité en France, hors Mayotte, en 2018, comme rapporté par l'INSEE³⁸. Le taux de mort subite ou sans cause identifiée a été estimé à 4,5%³⁹ des morts totaux.

Le nombre de cas de décès hors Covid-19 rapportés au nombre de cas de décès déclarés au système de pharmacovigilance français par classe d'âge depuis le début de la campagne de vaccination est très inférieur au nombre de cas attendus de décès dans la population correspondante, en particulier en termes de mortalité totale.

Concernant les cas de mort subite ou de cause inexplicée, le résultat de l'analyse observé/attendu est toujours inférieur à 1, ne montrant donc pas de signal de surmortalité.

En l'état des connaissances à la date du 14 janvier 2022, les rapporteurs des enquêtes de pharmacovigilance concluent à l'absence de signal de sécurité concernant la mortalité post-vaccinale avec les vaccins contre la Covid-19.

9.3.2. Les poussées hypertensives

Evènements rapportés pour les vaccins Comirnaty et Spikevax

L'hypertension artérielle (HTA) est une maladie caractérisée par une pression artérielle trop élevée.

La pression artérielle est la résultante physique de l'éjection du sang par le cœur dans les vaisseaux sanguins. Elle s'exerce sur les parois vasculaires. Elle est caractérisée par deux valeurs extrêmes⁴⁰:

La valeur haute qui est mesurée lors de la systole et on parle d'hypertension à partir d'une pression artérielle supérieure à 140 mmHg.

La valeur basse mesurée lors de la diastole et on parle d'hypertension à partir d'une pression artérielle systolique supérieure à 90 mmHg.

L'HTA, lorsqu'elle n'est pas traitée, peut être à l'origine de complications artérielles graves comme des accidents vasculaires cérébraux⁴¹, des infarctus du myocarde⁴², de l'insuffisance cardiaque⁴³, des hémorragies intracrâniennes⁴⁴, des lésions rénales pouvant être à l'origine d'insuffisance rénale⁴⁵ ou mêmes des lésions rétiniennes⁴⁶.

Très rapidement après le début de la campagne de vaccination, la survenue de cas d'hypertension artérielle a été notifiée au réseau de pharmacovigilance. Au 29 janvier 2021, il a été notifié 61 cas d'augmentation de la pression artérielle dont 22 considérés comme graves d'un point de vue de la pharmacovigilance⁴⁷ avec le vaccin Comirnaty.

Les cas d'hypertension artérielle survenus pendant la campagne de vaccination peuvent être classés en deux catégories distinctes :

- des cas de poussées hypertensives survenus dans des délais très courts après la vaccination (moins de 15 minutes). Ces cas sont apparus chez des patients avec ou sans antécédents d'HTA. Certains patients ont dû recevoir un traitement antihypertenseur afin d'être rétablis.
- des cas de poussées hypertensives survenus avec des délais un peu plus longs (de 12 heures à plusieurs jours) avec un retour à la normale en 24h à 48h pour certains d'entre eux. Dans certaines situations, les patients ont dû avoir une majoration de posologie de leur traitement hypertenseur ou bien l'instauration d'un traitement antihypertenseur.

Les caractéristiques de poussées hypertensives, dans certains cas à des niveaux élevés confirmés médicalement, puis revenant à la normale, amènent à évoquer le rôle du vaccin plus que celui de l'acte vaccinal du fait de leur survenue différée par rapport à l'acte vaccinal. A côté de l'hypothèse adrénergique évoquée classiquement lors de tout acte vaccinal, un mécanisme lié à la puissance de la stimulation immunitaire induite par le vaccin à ARNm via les cytokines peut également être évoqué au vu des connaissances existantes sur les interactions entre immunité, inflammation, lymphocytes et hypertension^{48,49}.

Les différents cas d'élévation de la pression artérielle à la suite de l'administration d'un vaccin à ARNm, que ce soit pour les cas avec un délai de survenue immédiat ou plus long, ont eu une évolution favorable en quelques minutes ou quelques heures, de façon spontanée après une surveillance médicale ou après un traitement transitoire antihypertenseur. Quelques patients ont bénéficié d'un bilan médical étiologique de leur HTA. Ces cas ont conduit à faire des poussées hypertensives post vaccination, un signal potentiel de pharmacovigilance. Ces cas d'augmentation transitoire de la pression artérielle continuent de faire l'objet d'une surveillance spécifique et ont été notifiés au niveau européen.

9.3.3. Les syndromes pseudo-grippaux

Evènements rapportés pour le vaccin Vaxzevria

Suite à la vaccination par Vaxzevria, un grand nombre de cas de syndromes pseudo-grippaux post vaccination majoritairement chez des femmes a été recensé. Compte tenu du retentissement potentiel de ces syndromes pseudo-grippaux dont certains particulièrement sévères (désaturation, méningisme, fièvre à 41°C, convulsion, perte de connaissance avec chutes traumatiques, délire/hallucinations, cyanose des extrémités, hypothermies...) une vigilance accrue a été préconisée dans les populations susceptibles de voir leurs comorbidités décompensées.

Le vaccin Vaxzevria, lors de sa disponibilité sur le territoire français a été utilisé pour la vaccination du personnel soignant. Très rapidement, des cas de syndromes pseudo-grippaux avec hyperthermie importante ont été recensés.

Au 11 février 2021, soit quelques jours après le début de l'utilisation du vaccin Vaxzevria, 175 cas de pharmacovigilance ont été recensés, correspondant à des cas de syndromes pseudo-grippaux avec fièvre supérieure à 39°C pour 60% des cas renseignés et qui surviennent en majorité dans les 24h⁵⁰. Le signal de syndromes pseudo-grippaux avec hyperthermie élevée avec le vaccin Vaxzevria a été identifié très rapidement après le début de la vaccination. Cette remontée de cas de pharmacovigilance s'inscrit dans un ensemble plus important d'informations concordantes directement parvenues aux CRPV et à l'ANSM de la part des établissements de santé et des ARS depuis le début de la vaccination.

Au regard de ces effets attendus et transitoires mais pouvant perturber le fonctionnement des services de soin, une recommandation de vacciner de façon échelonnée le personnel d'un même service, a été émise.

En cas de fièvre et/ou de douleurs, l'ANSM conseille de privilégier l'utilisation du paracétamol à la dose la plus faible et le moins longtemps possible.

Ce signal a été partagé par plusieurs pays européens sur des constats similaires les ayant conduits à établir des recommandations du même ordre.

9.3.4. Les syndromes thrombotiques thrombocytopéniques (STT) et thromboses atypiques

Evènements rapportés pour les vaccins Vaxzevria et Covid-19 vaccine Janssen

Ces thromboses rares et graves dites atypiques ont été observées dans un délai de 4 à 28 jours après la vaccination et se caractérisent par :

- une thrombose veineuse et/ou artérielle (quelle que soit la localisation) associée à une diminution des plaquettes (< 150 G/L)
- des thromboses veineuses et/ou artérielles de sièges inhabituels (localisation, contexte clinique, éventuellement multi-sites, parfois successives), en particulier thrombose veineuse cérébrale et thrombose veineuse splanchnique.

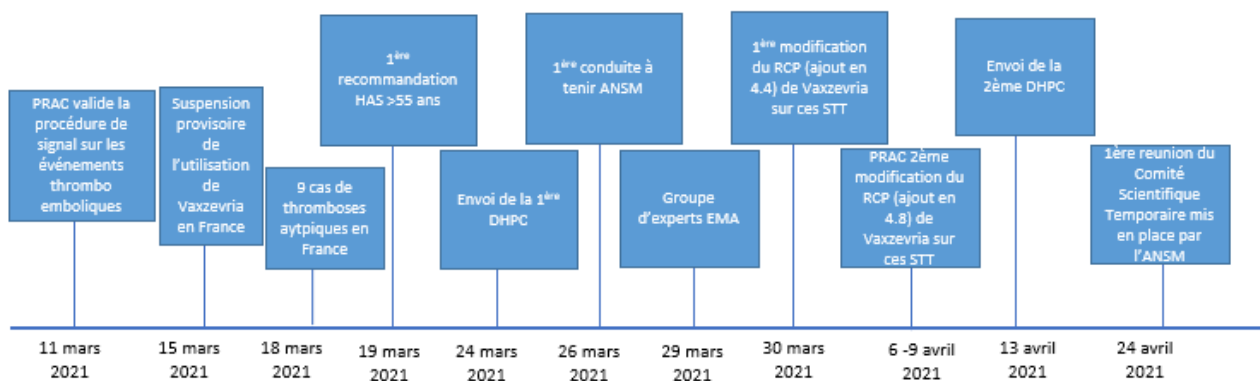


Figure 7: Frise chronologique des discussions sur les STT

Au 11 mars 2021, après la survenue d'un cas de caillot sanguin d'issue fatale post vaccination avec Vaxzevria au Danemark, une décision de suspension temporaire de ce vaccin a été mise en place par les autorités Danoises. L'EMA a décidé, via le PRAC, d'investiguer les cas d'événements thromboemboliques⁵¹. Suite à la survenue de plusieurs cas inattendus d'événements thromboemboliques et de troubles de la coagulation dans plusieurs pays européens, la France a décidé, comme d'autres Etats membres, de suspendre temporairement, par mesure de précaution, l'utilisation du vaccin Vaxzevria sur son territoire⁵² jusqu'aux premières recommandations de la HAS.

En parallèle, les conclusions préliminaires du PRAC ont montré que le vaccin Vaxzevria pourrait être associé à de très rares cas de caillots sanguins associés à une thrombocytopénie⁵³ et une première DHPC⁵⁴ a été envoyée le 24 mars 2021, pour information, aux professionnels de santé prescrivants, dispensant ou administrant le médicament sur ce risque de thrombose et de thrombocytopénie suivant une vaccination par Vaxzevria.

Au 18 mars 2021, ont été recensés en France après vaccination par Vaxzevria, 9 cas de thromboses des grosses veines atypiques par leur localisation⁵⁵ (cérébrale en majorité, mais également digestive) pouvant être associés à une thrombopénie ou à des troubles de coagulation. Ces cas, décrivant une symptomatologie nouvelle, sont survenus dans un délai médian de 8,5 jours après la vaccination chez des patients (7 patients de moins de 55 ans, 2 patients de plus de 55 ans) sans antécédents particuliers identifiés à ce jour, en dehors d'une contraception orale dans 3 cas, associée à un déficit en protéine C/S dans un quatrième. Parmi eux, 2 personnes sont décédées. Le caractère très atypique de ces thromboses, leur tableau clinique commun et le délai de survenue homogène ont conduit à confirmer la survenue, très rare, de ce risque thrombotique chez les personnes vaccinées par le vaccin Vaxzevria.

Il a été relevé un excès de cas de complications à type de coagulation intravasculaire disséminée et de thrombophlébites cérébrales rapportés chez les personnes jeunes, essentiellement des femmes.

Ces premiers cas étant survenus majoritairement chez les femmes jeunes, la HAS a recommandé dans son communiqué du 19 mars 2021 l'utilisation du vaccin Vaxzevria chez les personnes de plus de 55 ans⁵⁶.

L'ANSM a donc publié à la date du 26 mars 2021 une première conduite à tenir⁵⁷ sur ces risques thrombotiques :

Toute personne présentant des effets indésirables persistants au-delà de 3 jours de type vertiges, maux de tête, troubles visuels, nausées/vomissements, essoufflement, douleurs aiguës dans la poitrine, l'abdomen ou les extrémités ou qui présente des ecchymoses cutanées (pétéchies) au-delà du site de vaccination, aille consulter rapidement un médecin. Les professionnels de santé doivent être attentifs aux signes et symptômes évocateurs de thromboembolie associée ou non à une thrombopénie chez les personnes vaccinées par le vaccin Vaxzevria, afin de réaliser les examens biologiques et d'imagerie adéquates pour une prise en charge précoce de ces personnes.

Par la suite, l'EMA a convoqué une réunion d'un groupe d'experts⁵⁸ le 29 mars 2021 pour analyser ces troubles thrombotiques. Des experts externes indépendants issus de diverses spécialités médicales (des hématologues, des neurologues et des épidémiologistes etc.) ont discuté des aspects spécifiques tels que les mécanismes possibles, si des facteurs de risque sous-jacents pouvaient être identifiés et quelles données supplémentaires sont nécessaires pour caractériser davantage les événements observés et le risque potentiel.

Plusieurs hypothèses⁵⁹ ont été avancées par ce groupe d'experts :

1/ Syndrome de type thrombopénie induite par l'héparine (TIH):

Le syndrome de type TIH pouvait expliquer la triade de symptômes associés à ces troubles thrombotiques : thrombocytopénie, thrombose et hémorragie. La TIH est plus fréquente chez les femmes⁶⁰ et lorsqu'une inflammation y est associée. Il existe en revanche quelques différences avec une TIH. En effet les TIH surviennent habituellement lors d'une administration continue d'héparine et à l'arrêt du traitement, on retrouve une amélioration rapide des symptômes. Dans le cas présent, une seule administration ponctuelle de vaccin résulte de cette triade de symptômes.

2/ Autres hypothèses :

a/ La maladie Covid-19 :

Deux à trois semaines sont nécessaires après la vaccination pour avoir une protection contre la maladie Covid-19. Ces patients n'étant pas encore immunisés, il est possible qu'ils aient contracté la maladie après la vaccination. Pour rappel, il a été reconnu que des anomalies de la coagulation ont été associées à la maladie Covid-19⁶¹. En plus des conséquences respiratoires, la maladie Covid-19 est aussi fréquemment associée à des conséquences vasculaires⁶², comme des anomalies de la coagulation avec formation de caillots sanguins au niveau des capillaires dont la survenue est associée à l'inflammation de la paroi des vaisseaux.

b/ Le vecteur adénoviral

Les troubles thrombotiques thrombocytopéniques étant survenus à la suite de l'administration du vaccin Vaxzevria, le vecteur adénoviral a été suspecté dans la survenue de ces événements. Le composant actif du vaccin est un vecteur d'adénovirus de chimpanzé non répliatif, (ChAdOx1). Plusieurs hypothèses mécanistiques ont été considérées :

- le problème est causé par l'immunogénicité de la protéine Spike du SARS-CoV-2 codée par le vecteur adénovirus du chimpanzé,
- le problème est causé par des impuretés et/ou des excipients du produit,
- le problème est causé par le vecteur adénovirus du chimpanzé : les vecteurs adénoviraux non répliatifs basés sur différents sérotypes d'adénovirus humains sont connus pour être capables de provoquer une thrombose, une thrombocytopénie et une coagulation intravasculaire disséminée.^{63,64,65,66}

A la date du 30 mars 2021, des premières modifications du RCP de la section « mises en garde spéciales et précautions d'emploi » faisant suite à l'envoi de la DHPC du 24 mars 2021 ont été effectuées afin d'informer sur la possible survenue de cas des thromboses associés à des thrombocytopénies :

« Une association de thrombose et de thrombocytopénie, parfois accompagnée de saignements, a été observée très rarement après la vaccination avec le vaccin Covid-19 AstraZeneca. Cela inclut de graves cas se présentant comme une thrombose veineuse, y compris des sites inhabituels tels que le sinus veineux cérébral thrombose, thrombose de la veine mésentérique, ainsi qu'une thrombose artérielle, concomitante à une thrombocytopénie. La majorité de ces cas est survenue dans les sept à quatorze premiers jours après la vaccination et s'est produite chez des femmes de moins de 55 ans, mais cela peut refléter l'utilisation accrue du vaccin dans cette population. Certains cas ont eu une issue fatale. Les professionnels de la santé doivent être attentifs aux signes et symptômes de thromboembolie et/ou thrombocytopénie. Les personnes vaccinées doivent être informées de la nécessité de consulter immédiatement un médecin si elles développent des symptômes tels qu'essoufflement, douleur thoracique, gonflement des jambes, douleur abdominale persistante suite à la vaccination. De plus, toute personne présentant des symptômes neurologiques, y compris graves ou persistants maux de tête ou vision floue après la vaccination, ou qui présente

des ecchymoses cutanées (pétéchies) au-delà du site de vaccination après quelques jours, doit consulter rapidement un médecin. »

Une seconde DHPC⁶⁷ a été diffusée le 13 avril 2021, faisant suite aux conclusions du PRAC⁶⁸ du 7 avril 2021 que ces événements thromboemboliques avec thrombocytopénie devaient être répertoriés dans le RCP, dans la section 4.8 « effets indésirables », comme des effets pouvant survenir après une vaccination par Vaxzevria avec une fréquence « très rare ». Cette DHPC a informé qu'aucun facteur de risques n'avait encore été identifié, qu'une attention particulière devait être portée en cas de symptômes de thromboembolie ou de thrombocytopénie et que l'utilisation de Vaxzevria devait se faire en fonction des recommandations de chaque pays.

Parallèlement, l'ANSM a mis en place un comité scientifique temporaire (CST) « Vaccins Covid-19 et thromboses rares atypiques » qui s'est réuni la première fois le 24 avril 2021 afin d'analyser les événements thrombotiques rares et inhabituels observés chez des personnes vaccinées⁶⁹.

Ce CST a permis d'émettre une hypothèse sur ce mécanisme de thromboses atypiques suite à la vaccination par Vaxzevria. Une hypothèse auto-immune avec une production des anticorps anti facteur plaquettaire 4 (Ac anti-FP4) est à ce jour la plus vraisemblable^{70,71,72,73}.

Le facteur plaquettaire 4 est une chimiokine exprimée par les plaquettes sanguines.

Ce phénomène pourrait être comparé avec les thrombopénies induites par l'héparine (TIH) atypiques. Il y aurait une formation de complexes facteur plaquettaire 4 (FP4)/poly-anions, en particulier dans un contexte inflammatoire (qui pourrait favoriser la libération de FP4 circulant) pouvant, chez certains patients, aboutir à la production d'immunoglobuline G (IgG) et produire une activation plaquettaire, consommation plaquettaire et thromboses. Toutefois la part d'autres facteurs dans la survenue de ces effets reste encore à préciser (rôle de l'inflammation locale et/ou systémique post vaccination notamment). La protéine S virale semble à ce stade hors de cause.

En raison des réactions similaires connues de l'héparine avec le facteur plaquettaire 4, un traitement anticoagulant par des alternatives à l'héparine a été privilégié, en cas de diagnostic d'une thrombose atypique chez une personne vaccinée.

En France, au 30 décembre 2021, 30 cas de de syndrome thrombotique thrombocytopénique ont été notifiés avec le vaccin Vaxzevria et 4 cas avec le vaccin Covid-19 Janssen.

En résumé, la survenue d'événements thromboemboliques associés à une thrombopénie doit donc être considérée comme des effets indésirables très rares des vaccins à adénovirus Vaxzevria et Janssen. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice ont été actualisés afin d'inclure les effets indésirables de type syndrome thrombotique thrombocytopénique et troubles de la coagulation. Les professionnels de santé ainsi que les patients ont été informés de ces risques, et des conduites à tenir, en cas de survenue de ces événements, ont été diffusées aux professionnels de santé pour une information et une prise en charge la plus précoce possible en cas de survenue de syndrome thrombotique thrombocytopénique et troubles de la coagulation.

9.3.5. Myocardites / Péricardites

Evènements rapportés pour les vaccins Comirnaty et Spikevax

La myocardite est une inflammation du myocarde avec nécrose des cellules myocytaires cardiaques. Cette inflammation du myocarde peut résulter de causes infectieuse, auto-immune, médicamenteuse, inflammatoire, idiopathique ou liée à l'ingestion de cardiotoxine. La présentation clinique de la myocardite est variable, dyspnée, fatigue, douleurs thoraciques, syncopes, insuffisance cardiaque, arythmies pouvant aller jusqu'à la mort subite.

L'inflammation myocardique peut être diffuse ou focale. L'inflammation peut s'étendre au péricarde causant ainsi une myopéricardite. Une atteinte diffuse peut entraîner une insuffisance cardiaque, des arythmies et parfois une mort subite cardiaque. L'atteinte focale est moins susceptible de provoquer une insuffisance cardiaque, mais peut entraîner des arythmies et une mort subite.

Certains patients sont asymptomatiques, que l'atteinte myocardique soit focale ou diffuse.

Le diagnostic de la myocardite repose sur l'examen clinique, l'électrocardiogramme (une surélévation du segment ST peut parfois être visible), l'élévation des enzymes cardiaques (troponine et la CK-MB), l'imagerie cardiaque ou encore la biopsie.

La péricardite est une inflammation du péricarde et comprend souvent un épanchement liquidien. Cette inflammation du péricarde peut résulter de cause infectieuse, traumatique, métabolique mais est souvent idiopathique. La présentation clinique de la péricardite s'associe à une oppression ou à une douleur thoracique qui peut être associée à une dyspnée et une possible réduction du débit cardiaque si une tamponnade cardiaque ou une péricardite constrictive se développe.

Le diagnostic de la péricardite repose sur l'examen clinique, l'électrocardiogramme, et l'imagerie cardiaque à la recherche de signe d'épanchement péricardique.

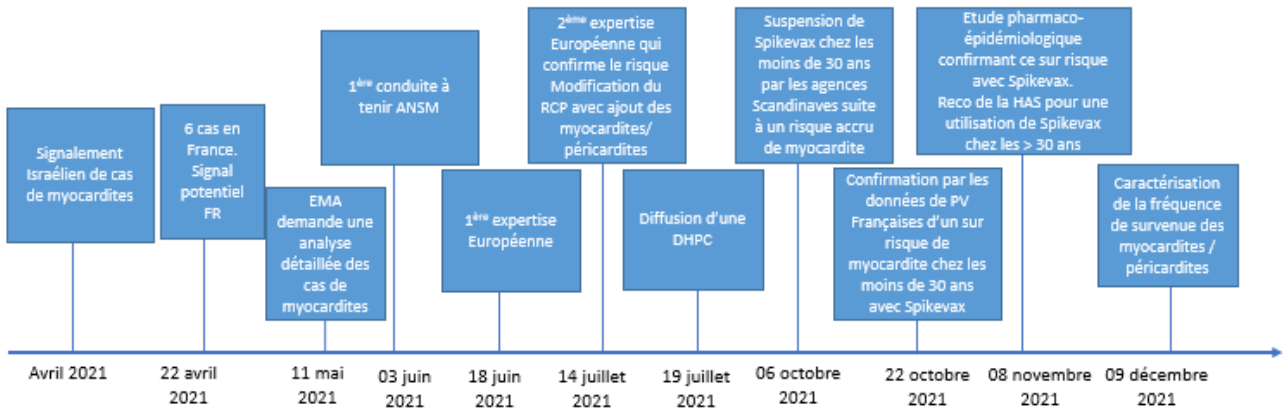


Figure 8: Frise chronologique des discussions sur les myocardites/péricardites

En avril 2021 à la suite de signalements de myocardites chez des hommes jeunes en Israël après une deuxième dose du vaccin Comirnaty, les CRPV rapporteurs et le comité de suivi des vaccins Covid-19 ont analysé les données relatives aux cas de myocardites et myopéricardites recueillies par la notification spontanée française depuis le début de la vaccination avec Comirnaty.

Ainsi le bilan réalisé au 22 avril 2021 a montré que 6 cas de myocardite/myocardite survenus à la suite d'une vaccination par Comirnaty avaient été notifiés en France. Parmi ces 6 cas, 2 avaient été exclus en raison d'une chronologie non compatible avec un rôle du vaccin. Les 4 cas restants étaient survenus chez des personnes âgées de 25 à 70 ans, dont 3 après la première dose et 1 cas après la seconde dose (enquête de pharmacovigilance du vaccin comirnaty n°14⁷⁴).

Les cas issus de la pharmacovigilance française étaient encore limités, et même si leur typologie n'était pas similaire aux cas israéliens, un rôle du vaccin ne pouvait pas être exclu à ce stade. Ces cas de myocardites ont donc constitué, dès avril 2021, un signal potentiel pour la pharmacovigilance française.

La première communication de l'EMA sur ces effets a eu lieu le 11 mai 2021⁷⁵ et il a été demandé aux titulaires d'AMM une analyse détaillée des cas de myocardites et de péricardites post vaccination avec Comirnaty et Spikevax⁷⁶ dans l'Union européenne. L'analyse demandée devait fournir des informations plus détaillées des données disponibles ainsi qu'une analyse des cas selon l'âge et le sexe.

La surveillance des cas de myocardites a été poursuivie et il avait été notifié, au 3 juin 2021, par le système de pharmacovigilance français, 25 cas de myocardites survenus post vaccination par Comirnaty dont 8 cas chez des personnes de moins de 30 ans. Ce signal potentiel a donc continué d'être investigué.

Concernant le vaccin Spikevax, au 3 juin 2021 il a été notifié 4 cas de myocardite dont un cas survenu chez une personne de moins de 30 ans. A ce stade, les cas de myocardite avec le vaccin Spikevax étaient sous surveillance accrue mais ne constituaient pas encore un signal potentiel.

Une première conduite à tenir a été émise par l'ANSM⁷⁷ le 11 juin 2021 concernant ces myocardites post vaccination par un vaccin à ARNm :

« L'ANSM recommande à toute personne présentant des symptômes tels qu'un essoufflement (dyspnée), des douleurs dans la poitrine, des palpitations (battements cardiaques forts) ou un rythme cardiaque irrégulier de consulter rapidement un médecin. »

Parallèlement, une première revue détaillée des cas de myocardite et péricardite a été réalisée par l'EMA en juin 2021. Dans son communiqué du 18 juin 2021⁷⁸, il a été recensé 122 cas de myocardite et 126 cas de péricardite après vaccination par Comirnaty pour 160 millions de doses administrées dans l'Union Européenne et il a été recensé 16 cas de myocardite et 8 cas de péricardite après vaccination par Spikevax,⁷⁹ pour 19 millions de doses administrées. Les cas recensés concernaient, en majorité, des hommes de moins de 30 ans avec des symptômes survenant quelques jours après la vaccination par une seconde dose de vaccin. La plupart des cas n'était pas grave avec une évolution favorable en quelques jours. A ce stade, l'EMA avait indiqué que le lien de causalité n'avait pas pu être établi avec ces données et qu'une analyse plus approfondie était donc nécessaire.

Après évaluation, l'EMA, le 14 juillet 2021 a indiqué dans ses conclusions que des cas de myocardite et de péricardite pouvaient survenir dans de très rares cas après vaccination par Comirnaty⁸⁰ et Spikevax⁸¹ et ces informations devaient être ajoutées dans le RCP comme de nouveaux effets indésirables liés aux vaccins. Les myocardites et les péricardites ont été incluses dans la rubrique 4.8 « effets indésirables » du RCP des vaccins à ARNm Comirnaty et Spikevax avec une fréquence de survenue « inconnue ».

Ces effets sont principalement survenus dans les 14 jours suivant la vaccination, le plus souvent après la deuxième dose et chez des hommes jeunes.

Malgré le risque avéré de myocardite/péricardite post vaccination avec les ARNm, l'EMA a confirmé le rapport bénéfice/risque positif des vaccins à ARNm. Une communication aux professionnels de santé via une DHPC⁸² a été diffusée le 19 juillet 2021.

Au 22 octobre 2021, à la suite de la décision des agences scandinaves de suspendre ou de déconseiller l'administration du vaccin Spikevax chez les sujets de moins de 30 ans, une analyse complémentaire a été menée par les CRPV rapporteurs des enquêtes Comirnaty et Spikevax, qui ont analysé selon une même méthodologie les cas de myocardites notifiés par la pharmacovigilance française depuis le début de la campagne vaccinale.

Le taux de notification de myocardite pour 100.000 injections de vaccin ARNm par âge, sexe et rang vaccinal en France depuis le début de la campagne a été calculé.

On retrouve ces données dans les tableaux 11 et 12 issus des enquêtes de pharmacovigilance Comirnaty⁸³ et Spikevax⁸⁴.

Tableau 11: Taux de notification de myocardite au 30/09/2021 pour 100.000 injections Comirnaty par âge, sexe et rang vaccinal en France depuis le début de la campagne

COMIRNATY	Première injection			Deuxième injection			Toute dose		
	Homme	Femme	Total	Homme	Femme	Total	Homme	Femme	Total
12-17 ans									
Nb injection	1 687 116	1 628 247	3 315 363	1 272 254	1 233 127	2 505 381	2 959 370	2 861 374	5 820 744
Cas	8	1	9	27	2	29	37	4	41
Taux de notification (IC 95%)	0,5 [0,2-0,9]	0,1 [0-0,3]	0,3 [0,1-0,5]	2,1 [1,4-3,1]	0,2 [0-0,6]	1,2 [0,8-1,7]	1,3 [0,9-1,7]	0,1 [0-0,4]	0,7 [0,5-1,0]
18-24 ans									
Nb injection	2 054 825	2 066 983	4 121 808	1 679 812	1 696 422	3 376 234	3 734 637	3 763 405	7 498 042
Cas	37	8	45	73	9	82	113	17	130
taux de notification (IC 95%)	1,8 [1,3-2,5]	0,4 [0,2-0,8]	1,1 [0,8-1,5]	4,3 [3,4-5,5]	0,5 [0,2-1,0]	2,4 [1,9-3,0]	3,0 [2,5-3,6]	0,5 [0,3-0,7]	1,7 [1,4-2,1]
25 - 29 ans									
Nb injection	1 362 384	1 347 143	2 709 527	1 134 484	1 116 984	2 251 468	2 496 868	2 464 127	4 960 995
Cas	10	3	13	22	5	27	32	9	41

COMIRNATY	Première injection			Deuxième injection			Toute dose		
	Homme	Femme	Total	Homme	Femme	Total	Homme	Femme	Total
taux de notification (IC 95%)	0,7 [0,4-1,3]	0,2 [0-0,7]	0,5 [0,3-0,8]	1,9 [1,2-2,9]	0,4 [0,1-1,0]	1,2 [0,8-1,7]	1,3 [0,9-1,8]	0,4 [0,2-0,7]	0,8 [0,6-1,1]
30 ans et plus									
Nb injection	13 487 127	15 235 421	28 722 548	12 171 087	13 787 108	25 958 195	25 658 214	29 022 529	54 680 743
Cas	49	30	79	55	25	80	109	56	165
taux de notification (IC 95%)	0,4 [0,3-0,5]	0,2 [0,1-0,3]	0,3 [0,2-0,3]	0,5 [0,3-0,5]	0,2 [0,1-0,3]	0,3 [0,2-0,4]	0,4 [0,3-0,5]	0,2 [0,1-0,3]	0,3 [0,3-0,4]
Total									
Nb injection	18 591 452	20 277 794	38 869 246	16 257 637	17 83 3641	34 091 278	34 849 089	38 111 435	72 960 524
Cas	104	42	146	177	41	218	291	89	377
taux de notification (IC 95%)	0,6 [0,5-0,7]	0,2 [0,1-0,3]	0,4 [0,3-0,4]	1,1 [0,9-1,3]	0,2 [0,2-0,3]	0,6 [0,6-0,7]	0,8 [0,7-0,9]	0,3 [0,2-0,3]	0,5 [0,5-0,6]

Tableau 12: Taux de notification de myocardite au 30/09/2021 pour 100.000 injections Spikevax (Moderna) par âge, sexe et rang vaccinal en France depuis le début de la campagne

SPIKEVAX	Première injection			Deuxième injection			Toute dose		
	Homme	Femme	Total	Homme	Femme	Total	Homme	Femme	Total
12-17 ans									
Nb injection	68 619	62 450	131 069	29 553	26 916	56 469	98 189	89 376	187 565
Cas	0	0	0	1	0	1	1	0	1
Taux de notification (IC 95%)	0 [0-5,4]	0 [0-5,9]	0 [0-2,8]	3,4 [0,1-18,9]	0 [0-13,7]	1,8 [0-9,9]	1,0 [0-5,7]	0 [0-4,1]	0,5 [0-3,0]
18-24 ans									
Nb injection	263 761	244 777	508 538	201 546	191 693	393 239	465 427	436 597	902 024
Cas	8	0	8	28	9	37	37*	9	46
taux de notification (IC 95%)	3,0 [1,3-6,0]	0 [0-1,5]	1,6 [0,7-3,1]	13,9 [9,2-20,1]	4,7 [2,1-8,9]	9,4 [6,6-13,0]	7,9 [5,6-11,0]	2,1 [0,9-3,9]	5,1 [3,7-6,8]
25 - 29 ans									
Nb injection	182 945	171 245	354 190	142 135	133 977	276 112	325 224	305 395	630 619
Cas	2	0	2	10	1	11	14**	1	15
taux de notification (IC 95%)	1,1 [0,1-3,9]	0 [0-2,2]	0,6 [0,1-2,0]	7,0 [3,4-12,9]	0,7 [0-4,2]	4,0 [2,0-7,1]	4,3 [2,4-7,2]	0,3 [0-1,8]	2,4 [1,3-3,9]
30 ans et plus									
Nb injection	2 089 085	2 227 005	4 316 090	1 821 362	2 227 005	4 048 367	3 938 316	4 199 794	8 138 110

SPIKEVAX	Première injection			Deuxième injection			Toute dose		
	Homme	Femme	Total	Homme	Femme	Total	Homme	Femme	Total
Cas	11	3	14	22	8	30	33	11	44
taux de notification (IC 95%)	0,5 [0,3-0,9]	0,1 [0,3-1,0]	0,3 [0,2-0,5]	1,2 [0,8-1,8]	0,4 [0,2-0,7]	0,7 [0,5-1,1]	0,8 [0,6-1,2]	0,3 [0,1-0,5]	0,5 [0,4-0,7]
Total									
Nb injection	2 604 410	2 705 477	5 309 887	2 194 596	2 579 591	4 774 187	4 827 156	5 031 162	9 858 318
Cas	21	3	24	61	18	79	85	21	106
taux de notification (IC 95%)	0,8 [0,5-1,2]	0,1 [0,3-0,8]	0,5 [0,3-0,7]	2,8 [2,1-3,6]	0,7 [0,4-1,1]	1,7 [1,3-2,1]	1,8 [1,4-2,2]	0,4 [0,3-0,6]	1,1 [0,9-1,3]

*+1 rang vaccinal inconnu ; **+2 rang vaccinal inconnu

Les données françaises de pharmacovigilance suggèrent que, dans une population de moins de 30 ans, une fréquence plus élevée de myocardites était associée au vaccin Spikevax, en particulier après la deuxième injection. Le vaccin Spikevax étant plus concentré en ARNm que le vaccin Comirnaty pourrait être une hypothèse mécanistique pour expliquer cette différence.

Ces données de pharmacovigilance ont été complétées par la réalisation d'une étude pharmaco-épidémiologique afin de caractériser plus précisément ce risque de survenue de myocardite post vaccination.

Ainsi, au 08 novembre 2021, le Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE, a publié une nouvelle étude basée sur les données du Système National des Données de Santé (SNDS) visant à mesurer l'association entre les vaccins Comirnaty et Spikevax et le risque de myocardite et péricardite⁸⁵.

Cette étude a confirmé que la vaccination par Comirnaty et Spikevax augmentait le risque de myocardite et de péricardite dans les 7 jours suivant la vaccination. Ce risque apparaissait plus marqué chez les jeunes hommes de moins de 30 ans en particulier après la deuxième dose de Spikevax.

Ces données de pharmacovigilance, confirmées par cette étude de pharmaco-épidémiologie ont permis d'adapter la stratégie vaccinale du vaccin Spikevax : suite à ces nouvelles données, la Haute Autorité de Santé (HAS) a recommandé dans son communiqué du 8 novembre 2021⁸⁶ une utilisation du vaccin Spikevax, pour la primo-vaccination ou pour le rappel, chez les personnes de plus de 30 ans.

Par ailleurs, grâce aux études pharmaco-épidémiologiques française et danoise, l'EMA a pu caractériser plus précisément le risque de survenue de myocardite et de péricardite^{87,88} et a communiqué le 9 décembre 2021 l'ensemble de ces résultats. Ces études confirmaient le risque de survenue de ces effets, et a permis une estimation du risque global avec une fréquence de survenue jusqu'à 1 sur 10 000 personnes vaccinées, avec un risque accru chez les hommes jeunes. La fréquence a été modifiée dans le RCP des vaccins à ARNm avec une survenue de "très rare" équivalent à une survenue de moins de 1 personne sur 10 000.

En conclusion, la survenue de myocardite et de péricardite devait donc être considérée comme des effets indésirables très rares des vaccins à ARNm Comirnaty et Spikevax. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice ont été actualisés afin d'inclure ces effets indésirables. Les professionnels de santé ainsi que les patients ont été informés de ces risques et des conduites à tenir, en cas de survenue de ces événements via des DHPC.

9.3.6. Syndrome d'activation macrophagique

Evènements rapportés pour le vaccin Comirnaty

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est un syndrome hémophagocytaire dû à une stimulation inappropriée des macrophages dans la moelle osseuse et le système lymphoïde ce qui entraîne une phagocytose anormale des éléments figurés du sang et la libération de cytokines pro inflammatoires. C'est une pathologie rare, avec une incidence annuelle estimée entre 0,9 à 3,6 cas pour 1 000 000^{89,90,91}. Le SAM peut avoir plusieurs étiologies : infectieux, néoplasique, auto-immun et peut être primaire ou secondaire. Il associe des signes cliniques peu spécifiques (fièvre, altération de l'état général, hépatosplénomégalie, adénopathies) et des éléments biologiques évocateurs (bi- ou pancytopenie, altération du bilan hépatique, coagulopathie, augmentation des LDH (lactates déshydrogénase), de la ferritine et des triglycérides. Le diagnostic de SAM est confirmé par un examen cytologique ou histologique retrouvant l'hémophagocytose.

Au 15 avril 2021, 3 cas de SAM ont été notifiés au système de pharmacovigilance français avec le vaccin Comirnaty, ce qui représentait un taux de notification de 0,4 cas pour 1 000 000 personnes vaccinées. Ce taux de notification est inférieur à l'incidence de la maladie en population générale, mais il existe un biais de sous-notification de par le processus de déclaration spontanée des effets indésirables.

Ces 3 cas étaient caractérisés par des délais de survenue relativement courts suite à la vaccination, avec un début des symptômes survenant quelques jours après la vaccination. Un cas avait un terrain favorisant la survenue de la maladie et d'autres traitements médicamenteux en faveur d'une autre étiologie que le vaccin mais pour les 2 autres cas restants, le rôle du vaccin ne pouvait pas être exclu (enquête de pharmacovigilance du vaccin Comirnaty n°13⁹²).

Ces premiers cas de SAM expertisés par les rapporteurs de l'enquête de pharmacovigilance de Comirnaty, en raison du caractère extrêmement rare de cette pathologie, ont conduit à retenir un potentiel signal de sécurité sur ces effets.

Une nouvelle expertise a été réalisée dans le cadre de la surveillance de cet effet indésirable et au 11 novembre 2021, 7 cas de SAM avaient été notifiés par le système de pharmacovigilance français.

Parmi les 7 cas, 3 ont été retenus comme étant des SAM devant le manque de données pour la confirmation diagnostique ou la possibilité d'autres étiologies pour les 4 autres cas (enquête de pharmacovigilance du vaccin Comirnaty n°19⁹³).

Suite à l'expertise excluant certains cas et au vu du nombre de sujets vaccinés, rapportant à un taux de notification de 0,07 cas pour 1 million de personnes vaccinées, bien inférieur à l'incidence de la maladie, les rapporteurs de l'enquête Comirnaty ont modifié leurs précédentes conclusions pour conclure à une absence de signal de sécurité concernant la survenue de cet effet après vaccination par Comirnaty.

Cet exemple illustre toute la difficulté de la pharmacovigilance sur les pathologies avec une faible incidence dans la population générale. Malgré une sous notification moins importante dans le cadre du suivi des vaccins contre la Covid-19 en comparaison aux autres substances médicamenteuses, il reste difficile d'établir un lien entre effets indésirables et vaccin lorsque peu de données sont disponibles.

La pharmacovigilance étant basée sur la notification spontanée, un biais de sous-notification ou une déclaration avec peu de données peut être une perte de chance pour la détection d'un signal de sécurité.

L'enjeu est d'autant plus grand que l'ensemble de la population a pu bénéficier de la vaccination contre l'infection au SARS-CoV-2. Il est donc important de différencier la survenue d'un événement indésirable qui serait arrivé spontanément chez un individu, de manière concomitante à la vaccination avec un événement indésirable qui pourrait être imputable au vaccin. Dans cette situation épidémique où la vaccination à grande échelle est mise en place, il peut être difficile de réaliser cette différenciation.

.

9.3.7. Syndrome de Guillain-Barré

Evènements rapportés pour les vaccins Vaxzevria et Covid-19 vaccine Janssen

Le syndrome de Guillain-Barré (SGB) ou polyradiculonévrite aigue inflammatoire est une atteinte des nerfs périphériques qui provoque une faiblesse musculaire qui s'aggrave en quelques jours à quelques semaines. La cause du SGB est probablement auto-immune et peut être déclenchée par un état infectieux⁹⁴, certaines vaccinations⁹⁵ ou une intervention chirurgicale⁹⁶.

Les premiers symptômes du SGB^{97,98,99} se manifestent par une faiblesse ou des picotements qui débutent généralement dans les jambes, et peuvent se propager dans les bras et le visage. Des douleurs intenses ou des crampes peuvent apparaître surtout au niveau du dos, des fesses et des cuisses. Elles peuvent même constituer les premiers symptômes.

Chez certains sujets, ces symptômes peuvent évoluer pour aller jusqu'à une paralysie des jambes, des bras ou des muscles du visage. On peut observer une atteinte des muscles thoraciques, rendant la respiration difficile. La capacité à parler et à déglutir peut également être touchée lorsque les muscles faciaux et les muscles de la déglutition s'affaiblissent pouvant entraîner un étouffement ou développer une malnutrition ou une déshydratation pouvant induire le décès.

La plupart des malades se rétablissent pleinement, avec des soins d'accompagnement, même dans les cas les plus graves, bien qu'une faiblesse puisse persister chez certains.

En France l'incidence du SGB est de 2,4/100 000¹⁰⁰ personnes/an et touche plus fréquemment l'homme que la femme.

Le diagnostic repose sur les symptômes et les résultats de l'examen neurologique, notamment la diminution ou la perte des réflexes tendineux profonds. On peut réaliser une ponction lombaire pour confirmer le diagnostic par recherche d'une élévation anormale de protéines évocatrices du SGB dans le liquide céphalo-rachidien.

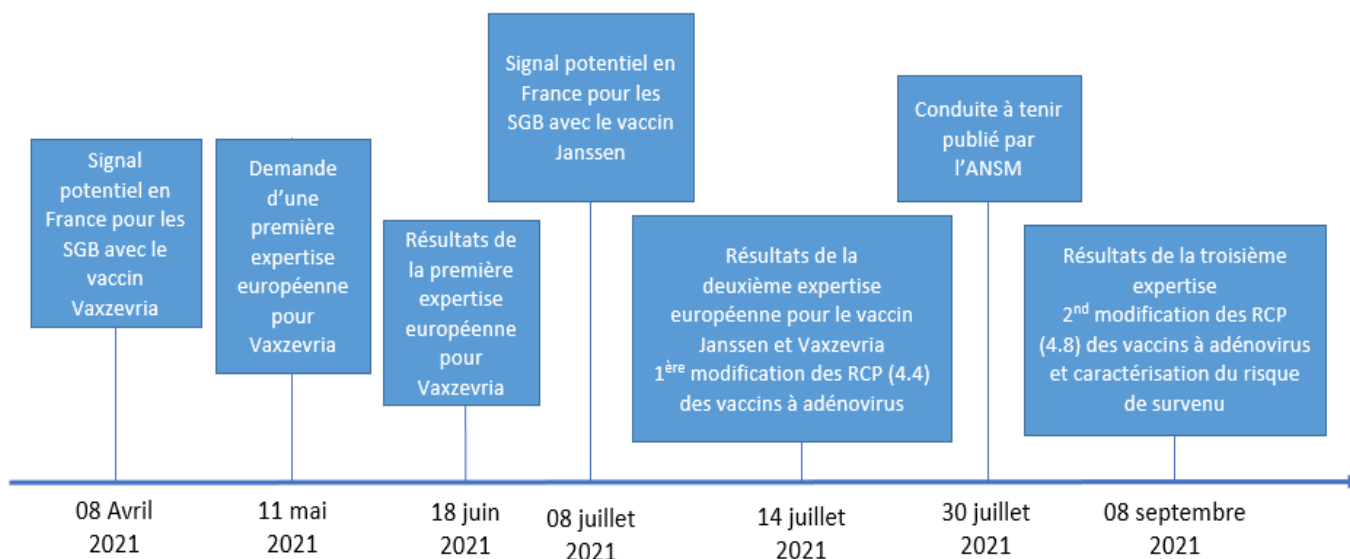


Figure 9: Frise chronologique des discussions sur les SGB

Au 8 avril 2021, 5 cas de polyradiculonévrite ont été notifiés suite à une vaccination avec le vaccin Vaxzevria. Ces atteintes sont survenues dans des délais allant de 3 jours à 24 jours suivant la vaccination. Le taux de notification pour les SGB était de 0,2 cas 100 000 personnes vaccinées après 3 mois d'utilisation de Vaxzevria.

Ces premiers cas de SGB expertisés par les rapporteurs de l'enquête de pharmacovigilance de Vaxzevria ont conduit à retenir un potentiel signal de sécurité sur ces effets (enquête de pharmacovigilance du vaccin Vaxzevria n°9¹⁰¹).

Ce signal potentiel de sécurité a permis de demander au laboratoire une expertise au niveau européen¹⁰² en mai 2021. Au 18 juin 2021, le PRAC a communiqué¹⁰³ les résultats de cette première expertise et a demandé au titulaire d'AMM du vaccin Vaxzevria des analyses complémentaires en prenant en compte les fréquences de SGB dans la population générale non vaccinée, par tranche d'âge et par sexe, une étude approfondie de toutes les données des études précliniques, des essais cliniques, de la campagne de vaccination et de la littérature scientifique, ainsi que des évaluations sur les plausibilités biologiques d'une éventuelle relation causale entre le SGB et Vaxzevria.

L'évaluation européenne, communiquée le 14 juillet 2021, des cas de SGB par le PRAC¹⁰⁴ a retrouvé, au 27 juin 2021, 227 cas de SGB pour 51,4 millions de doses administrées dans l'espace

européen, ce qui fait un taux de notification de 0,4 cas pour 100 000 doses administrées pour 5 mois d'utilisation du vaccin. L'imputabilité de ces cas au vaccin n'était pas encore avérée, mais la relation causale n'était pas encore exclue à ce stade.

Toutefois, compte tenu de la gravité de cette affection rare, le PRAC a recommandé d'ajouter une recommandation dans la section mises en garde spéciales et précaution d'emploi du RCP et dans la notice du produit pour alerter les professionnels de santé et les personnes qui se font vacciner de ce risque potentiel.

La poursuite de l'évaluation au niveau européen a retrouvé fin juillet 2021, un total de 833 cas de SGB déclarés à travers le monde pour 592 millions de doses administrées.

Sur la base de l'évaluation de ces nouvelles données, le PRAC¹⁰⁵ a conclu qu'il existait un lien entre Vaxzevria et le SGB. Cet effet a donc été ajouté au RCP dans la section effet indésirable avec une fréquence de survenue de "très rare" équivalent à une survenue de moins de 1 personne sur 10 000.

Parallèlement, concernant le vaccin Covid-19 Janssen, au 8 juillet 2021, 4 cas de SGB ont été notifiés par le système de pharmacovigilance français. L'expertise des cas de SGB avec le vaccin Janssen a été réalisée plus tard en raison de son arrivée ultérieure sur le marché (enquête de pharmacovigilance du vaccin Janssen n°3¹⁰⁶).

Le tableau clinique de ces cas de SGB confirmé par un expert neurologue ainsi qu'une chronologie compatible avec un rôle du vaccin ont évoqué un potentiel signal de sécurité. Les rapporteurs de l'enquête de pharmacovigilance Janssen ont donc réalisé une étude observé/attendu.

Les résultats de cette analyse observé/attendu ont montré un ratio supérieur à 1 évoquant une augmentation du nombre de cas de SGB suivant la vaccination par Janssen par rapport à ce qui est attendu dans la population générale, confirmant un potentiel signal de sécurité.

Au 14 juillet 2021, l'évaluation des cas SGB avec le Covid-19 vaccine Janssen a également fait l'objet d'une analyse par le PRAC¹⁰⁷ qui a conclu l'existence d'un lien entre le vaccin Covid-19 Janssen et le SGB. Cet effet a donc été ajouté au RCP avec une fréquence de survenue de "très rare" équivalent à une survenue de moins de 1 personne sur 10 000.

Une conduite à tenir a donc été définie pour ce risque, publié au 30 juillet 2021 sur le site de l'ANSM¹⁰⁸ : toute personne vaccinée doit consulter immédiatement un médecin si elle développe

des signes et des symptômes évocateurs de SGB, tels qu'une vision double ou difficulté à bouger les yeux, une difficulté à avaler, à parler ou à mâcher, des problèmes de coordination et d'instabilité, une difficulté à marcher, des sensations de picotements dans les mains et les pieds, une faiblesse dans les membres, la poitrine ou le visage, des problèmes de contrôle de la vessie et de la fonction intestinale.

Ainsi, la pharmacovigilance française a su rapidement identifier le risque de survenue de SGB qui doit être considéré comme un effet indésirable très rare des vaccins à adénovirus Vaxzevria et Janssen. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice ont été actualisés afin d'inclure cet effet indésirable. Les professionnels de santé ainsi que les patients ont reçu une information médicale de ces risques, et des conduites à tenir, en cas de survenue de ces événements.

9.3.8. Troubles menstruels

Evènements rapportés pour les vaccins Comirnaty et Spikevax

Des irrégularités du cycle menstruel ont été notifiées suite à une vaccination par les vaccins à ARNm Comirnaty et Spikevax. Ces troubles menstruels peuvent être classés en 2 catégories :

- Les saignements abondants/irréguliers
- L'absence de règles

Au mois de juillet 2021 devant un tableau particulier de cas de saignements cutanéomuqueux, une première expertise a été réalisée par les CRPV rapporteurs de l'enquête du vaccin Spikevax¹⁰⁹. Ces troubles cutanéomuqueux sont survenus en majorité dans les deux premiers jours suivant la vaccination et ont été regroupés en 3 types d'atteintes :

- Atteinte génito-urinaire et rectal
- Atteinte ORL
- Atteinte cutanée

Devant l'absence d'éléments informatifs pour ces cas, il a été difficile de conclure à un lien de causalité avec le vaccin. En revanche devant certains cas comme la survenue de ménorragies chez des femmes ménopausées, une surveillance particulière des troubles menstruels a été adoptée.

Une nouvelle analyse des cas de troubles menstruels a été réalisée fin juillet 2021¹¹⁰ pour les vaccins à ARNm devant ce tableau parfois atypique de troubles menstruels soulevés par les rapporteurs de l'enquête Spikevax. Ces troubles menstruels survenus après la vaccination par un vaccin à ARNm, sont survenus en majorité dans les 48 h post vaccination, sont majoritairement non graves et sont, pour la grande majorité, d'évolution favorable. En l'absence de bilan complémentaire pour la plupart des cas déclarés, il a été difficile de déterminer précisément un rôle du vaccin dans la survenue de ces saignements menstruels / génitaux. Ces effets très majoritairement non graves mais inattendus et survenant également chez des femmes ménopausées ont fait l'objet d'un signal potentiel.

Parallèlement à l'évaluation française, une évaluation européenne a été effectuée. Ainsi, dans son communiqué du 11 août 2021, l'EMA a indiqué que des cas de troubles menstruels survenus après vaccination contre la Covid-19 ont été notifiés¹¹¹ mais qu'aucun lien de causalité n'était établi à ce moment. En effet, les troubles menstruels sont très fréquents dans la population générale et peuvent survenir sans condition médicale sous-jacente et être causés par le stress ou la fatigue. Une analyse, concernant tous les vaccins contre la Covid-19, a été demandée aux titulaires d'AMM qui ont été amenés à fournir des données supplémentaires et faire une revue de la littérature.

Au 24 septembre 2021, les CRPV rapporteurs des enquêtes Comirnaty¹¹² et Spikevax¹¹³ ont réalisé une analyse détaillée de ces troubles menstruels qui n'ont pas modifié leurs précédentes conclusions. Le rôle du vaccin dans la survenue de ces troubles n'est pas établi mais ne peut pas être exclu.

L'EMA, dans son communiqué du 6 octobre 2021¹¹⁴, a conclu à une absence de lien entre la survenue de trouble menstruel et les vaccins contre la Covid-19. Dans cette analyse, pour Comirnaty, plus de 16 000 cas de pharmacovigilance ont été notifiés à travers le monde dont 10% qui ont été confirmés médicalement pour 1 220 millions de doses. Pour Spikevax¹¹⁵ plus de 3 600 cas de pharmacovigilance ont été notifiés à travers le monde dont 23% qui ont été confirmés médicalement pour 230 millions de doses. Les symptômes et délais de survenues n'ont pas permis d'identifier de modèle spécifique de troubles menstruels post-vaccination. Des analyses observés/attendus ont été menées et le nombre de cas signalés post vaccination était inférieur au nombre d'événements qui aurait dû se produire dans une population féminine non vaccinée de même taille.

La surveillance des troubles menstruels a été poursuivie par la pharmacovigilance française et une nouvelle expertise a été réalisée.

Ainsi, les données publiées au 21 décembre 2021 font état de 3 870 cas notifiés suite à la vaccination par Comirnaty¹¹⁶ avec un délai survenu médian inférieur à 7 jours et un âge médian de 33 ans. Ces effets sont survenus aussi bien après la première qu'après la seconde injection. Parmi ces cas, 178 ont eu une récurrence des effets après la deuxième dose.

Pour le vaccin Spikevax¹¹⁷, les données font état de 562 cas notifiés par la pharmacovigilance française, avec un délai survenu médian de 3 jours et un âge médian de 27 ans. Ces effets sont survenus aussi bien après la première qu'après la seconde injection.

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer ces troubles menstruels, telles que :

- la réaction inflammatoire. Il a été montré qu'une réaction inflammatoire est un facteur pouvant être à l'origine de perturbation du cycle menstruel¹¹⁸. La réaction inflammatoire post vaccination pourrait entraîner une perturbation de la mécanique ovulatoire et donc un trouble du cycle menstruel. Il a été montré une perturbation du cycle menstruel dans certaines maladies à poussée inflammatoire comme une aménorrhée qui peut être une des manifestations de la maladie cœliaque¹¹⁹.
- la situation sanitaire et l'acte vaccinal. Une corrélation a été établie entre le niveau de stress et la survenue de troubles menstruels¹²⁰. Il a été montré dans une étude¹²¹ des perturbations du cycle menstruel au cours de la maladie Covid-19, sans pouvoir mettre en évidence si ces troubles étaient rapportés suite à une infection au SARS-CoV-2 ou à une modification du comportement lors de la pandémie. La situation épidémique exceptionnelle liée à la Covid-19 et le recours à une vaccination massive de la population sont des situations pouvant être stressantes au niveau populationnel et pourraient entraîner une perturbation du cycle menstruel.
- de nature coincidentale. A la suite de la vaccination, certaines femmes sous contraceptif hormonal ont pu présenter des vomissements ou un syndrome pseudo-grippal ayant entraîné un problème d'observance. Cet arrêt transitoire de prise de contraceptif pourrait expliquer la survenue de saignements.

Suite à cette expertise approfondie, une conduite à tenir pour les femmes concernées et les professionnels de santé a été mentionnée dans le point d'information publié sur le site internet de l'ANSM¹²².

« Conduite à tenir pour les femmes concernées :

Les troubles du cycle (aussi appelés anomalies du cycle) sont des irrégularités du cycle menstruel. Ils peuvent affecter à la fois la fréquence et l'intensité des saignements : les règles peuvent être

irrégulières, douloureuses (dysménorrhée), trop abondantes ou trop prolongées (ménorragie) ou absentes (aménorrhée). Il est également possible que des saignements surviennent entre deux cycles (métrorragie). Si ces troubles menstruels persistent sur plusieurs cycles ou si elles en ressentent le besoin, nous les invitons à consulter leur médecin.

Conduite à tenir pour les professionnels de santé :

Devant tout symptôme de troubles menstruels :

- Si la patiente prend un traitement hormonal : vérifier qu'il n'y a pas eu de mauvaise observance ou des vomissements qui pourraient être à l'origine d'une interruption de la prise du traitement ;
- Si la patiente ne prend pas de traitement hormonal ou s'il n'y pas eu d'interruption de traitement :
 - vérifier qu'il ne s'agit pas d'une symptomatologie aiguë ;
 - vérifier l'absence de grossesse (retard de règles, saignements itératifs) ;
 - garder en tête la possibilité que la patiente développe une maladie gynécologique (syndrome des ovaires polykystiques, hyperprolactinémie...) de manière concomitante à la vaccination. Si les symptômes persistent dans le mois suivant, il est nécessaire de lancer des investigations pour envisager une telle pathologie sous-jacente. »

A la date du 14 janvier 2022, ces événements étaient toujours en cours d'investigation sans que les mécanismes d'action soient formellement identifiés.

9.3.9. Echechs vaccinaux

Evènements rapportés pour tous les vaccins contre la Covid-19

Définition :

A la date du 03 aout 2021, un échec de vaccination contre la Covid-19 en date du 3 aout 2021 est défini¹²³ comme une infection symptomatique au SARS-CoV-2 confirmée biologiquement par amplification moléculaire (test PCR positif) ou par test antigénique survenant au moins :

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

Cas particulier des patients ayant un schéma hétérologue : 14 jours suivant l'injection de la dose de rappel effectuée avec un vaccin ARNm (Spikevax ou Comirnaty) chez un patient ayant bénéficié d'une première dose vaccinale par Vaxzevria.

Ces définitions ont été amenées à évoluer compte tenu de l'ajout de la dose de rappel dans le schéma vaccinal complet en date du 15 janvier 2022.

Les cas d'échecs vaccinaux dits « graves » sont les échecs vaccinaux ayant entraîné une mise en jeu du pronostic vital ou ayant conduit au décès, ainsi que les hospitalisations qui ne sont pas dues à la surveillance en lien avec des comorbidités sans signes d'aggravation de la maladie.

Les données qui sont présentées ne sont pas exhaustives et sont affectées par la sous notification, due au système de notification spontanée. De plus une priorisation de l'analyse des cas graves a été réalisée au vu du volume de déclaration sur les vaccins contre la Covid-19. Ces données ne doivent donc pas être interprétées comme des données d'incidence mais comme un échantillon de la

population permettant d'appréhender les caractéristiques des échecs vaccinaux grâce à un calcul du taux de notification.

Le taux de notification des échecs vaccinaux peut être directement corrélé à l'efficacité de chacun des vaccins contre la maladie Covid-19. Malgré la non-exhaustivité des cas recensés, on peut admettre que chacun des vaccins est soumis au même biais de sous notification et qu'aucun autre biais ne pourrait avoir une incidence sur le taux de notification d'un vaccin par rapport à un autre. On remarque, toute gravité et tout âge confondus, un taux de notification plus important pour les vaccins avec un vecteur viral (Vaxzevria et Janssen) qui corrèle avec une efficacité moindre comparée aux vaccins à ARNm (Comirnaty et Spikevax).

Taux de notification global :

Le taux de notification est plus important dans les populations les plus âgées, car l'immunosénescence affecte la qualité et l'intensité des réponses vaccinales, surtout en primo-vaccination^{124,125,126}. Ainsi le taux de notification important observé avec Comirnaty peut s'expliquer par l'utilisation de ce vaccin lors du déploiement de la campagne vaccinale dans les EPHAD.

Le taux de notification très haut pour la tranche d'âge 16-49 ans avec Vaxzevria peut s'expliquer par la recommandation de la HAS du 19 mars 2021 d'utiliser le vaccin Vaxzevria chez les personnes de plus de 55 ans suite au risque de syndrome thrombotique thrombocytopénique. Le taux de notification étant calculé selon le nombre de schéma de vaccination complet, à savoir 2 doses pour la primo-vaccination pour Vaxzevria, très peu de personnes de cette tranche d'âge ont reçu leur deuxième dose de ce vaccin. Les résultats de cette tranche d'âge ne sont donc pas interprétables.

Tableau 13: Taux de notification par tranche d'âge des échecs vaccinaux recensés avec les vaccins contre la Covid-19

Taux de notification pour 100 000 personnes avec un schéma vaccinal complet				
	COMIRNATY	SPIKEVAX	VAXZEVRIA	Covid-19 vaccine Janssen
16-49	1,5	1,3	46,3	7,0
50-64	2,5	1,0	4,8	8,3
65-74	6,1	1,8	7,6	11,4
75-84	13,6	5,5	15,5	29,0
85 et +	39,9	7,5	17,8	16,5
Total	4,7	1,8	7,5	11,0

Taux de notification pour les échecs vaccinaux dits « graves »

Tableau 14: Taux de notification par gravité des échecs vaccinaux recensés avec les vaccins contre la Covid-19

Taux de notification (TN) pour 100 000 personnes* ayant reçu un schéma vaccinal complet				
	Comirnaty	Spikevax	Vaxzevria	Covid-19 vaccine Janssen
Total TN/10⁵	4,7	1,8	7,5	11,0
Cas grave TN/10⁵	2,9	1,2	6,4	9,9

L'âge étant le principal facteur de risque associé au risque de Covid sévère, il est normal de retrouver un taux de notification plus important dans les tranches d'âge les plus élevées.

En excluant les tranches d'âge les plus élevées (75 ans et plus), il est également observé un pourcentage plus élevé d'hospitalisations et de décès avec les vaccins à vecteur viral, ce qui corrèle avec une efficacité moindre de la protection à l'infection au SARS-CoV-2 comparée aux vaccins à ARNm.

Tableau 15: Répartition des cas d'échecs vaccinaux en fonction des critères de gravité et par tranche d'âge

	Comirnaty (total 100 %)		Spikevax (total 100 %)		Vaxzevria (total 100 %)		Covid-19 vaccine Janssen (total 100 %)	
	Hospi	Décès	Hospi	Décès	Hospi	Décès	Hospi	Décès
16-49	3,6	0,0	6,2	0,0	2,4	0,0	5,2	0,0
50-54	5,0	0,8	11,3	0,0	22,0	2,0	29,3	2,6
55-74	10,4	2,1	12,4	0,0	36,5	2,4	20,7	4,3
75-84	15,5	3,9	19,6	3,1	14,1	0,8	17,2	4,3
85 et +	15,8	10,2	13,4	1,0	5,9	1,6	6,0	3,4
Total	50,4	17,1	62,9	4,1	80,8	6,7	78,4	14,7

Les comorbidités (maladie cardio-vasculaire, obésité, diabète...) sont associées au risque de Covid sévère. En majorité, les cas recensés d'échecs vaccinaux graves sont associés à des comorbidités.

Tableau 16: Répartition des cas d'échecs vaccinaux en fonction des comorbidités

	COMIRNATY (total 100%)	SPIKEVAX (total 100%)	VAXZEVRIA (total 100%)	COVID-19 VACCINE JANSSEN (total 100%)
Comorbidités	56,9	53,6	75,3	69,0
Hospi	38,0	48,5	66,3	58,6
Décès	13,3	4,1	5,9	12,9
Absence de comorbidités	43,1	46,4	24,7	31,0
Hospi	12,4	14,4	14,5	19,8
Décès	3,8	0,0	0,8	1,7

Un signal de sécurité sur les échecs de la vaccination avec le vaccin Janssen a été identifié par les CRPV rapporteurs en charge de l'enquête¹²⁷ dû au nombre de décès et de patients en réanimation, vaccinés par une dose unique de vaccin Janssen, présentant majoritairement des comorbidités à risque de forme grave de Covid. Avec une surreprésentation de ces patients vaccinés dans certains services de réanimation, les échecs de vaccination avec le vaccin Janssen ont constitué un signal potentiel.

Pour pallier à cette efficacité moindre du vaccin Janssen, la HAS a recommandé dans son communiqué du 24 août 2021¹²⁸ qu'une dose de rappel avec un vaccin à ARNm soit proposée à partir de 4 semaines après la première injection.

Impact des variants sur l'efficacité vaccinale :

Lors des essais cliniques, les vaccins développés pour lutter contre la maladie Covid-19 ont revendiqué une efficacité proche des 95% pour les vaccins à ARNm et une efficacité de plus de 70% pour les vaccins à vecteur viral non répliquatif.

Très rapidement au cours de la pandémie, le virus du SARS-CoV-2 a évolué par mutations ou délépions et de nouveaux variants ont émergé.

Le premier variant à s'être propagé rapidement sur le territoire Français est le variant Alpha (Anglais). Ce variant n'a pas eu d'impact sur l'efficacité des différents vaccins, avec une efficacité semblable à celle démontrée sur la souche « classique » du virus.

Le second variant à s'être propagé majoritairement sur le territoire est le variant Delta (Indien). Les vaccins à ARNm ont conservé une efficacité importante, malgré une légère diminution, sur ce variant, de l'ordre de 85% alors que le vaccin Vaxzevria présente une diminution d'efficacité sur le variant Delta (de l'ordre de 64%).

L'efficacité des différents vaccins est résumée dans le tableau 17.

Tableau 17: Récapitulatif de l'efficacité des vaccins contre la Covid-19 sur les différents variants

	Efficacité des vaccins contre la covid-19 sur les différents variants		
	Classique	Alpha	Delta
Comirnaty	94,6% [89,6- 97,6]	86-94% [81-100]	79-88% [64-95]
Spikevax	93,6% [88,6-96,5]	92% [86-98]	86,7% [84,3-88,7]
Vaxzevria	74,0% [65,3-80,5]	66-75% [54-80]	60-67% [29-72]
Covid-19 vaccine Janssen	71,5% [57,3-81,4]	70,2% [35,3-87,6]	

Le tableau 18 reprend les données bibliographiques dont sont issus les résultats du tableau 17.

Tableau 18: Bibliographie de l'efficacité des vaccins contre la Covid-19 sur les différents variants

Efficacité des vaccins contre la covid-19 sur les différents variants			
	Classique	Alpha	Delta
Comirnaty	1/ RCP https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-uct-information/comirnaty-epar-product-information_fr.pdf (consulté le 12/01/2022)	1/ Nasreen S et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against variants of concern in Ontario, Canada, doi: https://doi.org/10.1101/2021.06.28.21259420 2/ Lopez Bernal J et al., Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant, DOI: 10.1056/NEJMoa2108891 3/ Sheikh A et al., SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01358-1 4/ Abu-Raddad LJ et al., Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants, DOI: 10.1056/NEJMc2104974 5/ Charmet T et al, Impact of original, B.1.1.7, and B.1.351/P.1 SARS-CoV-2 lineages on vaccine effectiveness of two doses of COVID-19 mRNA vaccines: Results from a nationwide case-control study in France, https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100171	1/ Nasreen S et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against variants of concern in Ontario, Canada, doi: https://doi.org/10.1101/2021.06.28.21259420 2/ Lopez Bernal J et al., Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant, DOI: 10.1056/NEJMoa2108891 3/ Sheikh A et al., SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01358-1
Spikevax	1/ RCP https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-uct-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_fr.pdf (consulté le 12/01/2022)	1/ Nasreen S et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against variants of concern in Ontario, Canada, doi: https://doi.org/10.1101/2021.06.28.21259420	1/ Katia J Bruxvoort et al, Effectiveness of mRNA-1273 against delta, mu, and other emerging variants of SARS-CoV-2: test negative case-control study, doi: https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068848
Vaxzevria	1/ RCP https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-uct-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_fr.pdf (consulté le 12/01/2022)	2/ Lopez Bernal J et al., Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant, DOI: 10.1056/NEJMoa2108891 3/ Sheikh A et al., SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01358-1	1/ Lopez Bernal J et al., Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant, DOI: 10.1056/NEJMoa2108891 2/ Sheikh A et al., SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01358-1

Efficacité des vaccins contre la covid-19 sur les différents variants			
	Classique	Alpha	Delta
			3/ Thiruvengadam R et al., Cellular Immune Responses are Preserved and May Contribute to Chadox1 ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine Effectiveness Against Infection Due to SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta Variant Despite Reduced Virus Neutralisation
Covid-19 vaccine Janssen	1/ RCP https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_fr.pdf (consulté le 12/01/2022)	1/ RCP https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_fr.pdf (consulté le 12/01/2022)	

Les vaccins utilisés pour la prévention de l'infection au SARS-CoV-2 ont donc une efficacité importante sur la souche classique du virus ainsi que sur les différents variants. Même avec l'émergence de ces nouveaux variants, la vaccination reste le moyen de prévention le plus efficace contre l'infection et les formes sévères du SARS-CoV-2.

10. Conclusion

Depuis le début de la vaccination, un dispositif de pharmacovigilance renforcé a été mis en place avec le réseau français des CRPV qui se réunissent régulièrement avec l'ANSM pour discuter des cas rapportés d'effets indésirables post vaccination avec les vaccins utilisés contre la maladie Covid-19, afin de déterminer collégialement la détection ou non d'un signal de sécurité et d'émettre des recommandations pour les professionnels de santé et les patients, le cas échéant.

Depuis le mois de janvier 2021, l'ANSM a communiqué à l'issue de chacun des comités de suivi, afin de partager à tous les publics les informations de surveillance sur les vaccins mis à sa disposition. Cette surveillance renforcée s'est appliquée en toute transparence et les informations sont diffusées et mises à disposition sur le site de l'ANSM.

Au 14 janvier 2022, il y a eu plus de 130 millions d'injections de vaccins contre la Covid-19 en France et on comptabilise plus de 132 000 cas de pharmacovigilance enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance. Ces cas ont tous été analysés et expertisés par les CRPV rapporteurs.

La pharmacovigilance française a su s'adapter à l'arrivée rapide des vaccins contre la Covid-19 et a su réaliser un suivi efficace pour l'ensemble de la population et des professionnels de santé. Malgré le nombre important de déclarations, la veille sanitaire sur ces produits de santé a été réalisée avec efficacité pour la détection de signaux de pharmacovigilance et leur remontée au niveau européen.

La surveillance renforcée a permis d'adapter la stratégie vaccinale grâce à la mise en place de mesures de réduction du risque, comme par exemple, en adaptant la cible vaccinale à la suite de la détection des syndromes thrombotiques thrombocytopeniques et des myocardites.

Le dispositif national est complémentaire de la surveillance qui s'opère au niveau européen et mondial et permet de faire remonter les signaux dans le monde entier.

Les limites de ce travail de thèse sont celles inhérentes à la pharmacovigilance. En effet ce système de déclaration, basé sur la notification spontanée, entraîne une sous-notification, peut avoir des déclarations assez peu informatives et il peut être difficile d'établir un lien de causalité lorsque peu

de cas sont déclarés. Ces différents biais peuvent être à l'origine d'un manque de données pour conclure sur un signal de sécurité. C'est pourquoi la notification des événements indésirables est primordiale et que les données de pharmacovigilance doivent être complétées par des données pharmaco-épidémiologiques afin de confirmer ces données à l'échelle de la population.

Ce travail de synthèse montre que le dispositif de pharmacovigilance renforcé a su accompagner le déploiement de la vaccination de populations particulières à la population générale et a confirmé, à ce jour, le profil de sécurité global des vaccins dans les classes d'âge définies dans la stratégie vaccinale.

11. Bibliographie

1 Hu, B., Guo, H., Zhou, P. et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 19, 141–154 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>

2 <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/maladie-covid-19-nouveau-coronavirus> consulté le 20/12/2021

3 Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, Dahal S, Kumar H, Kv D. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J.* 2020 Dec;96(1142):753-758. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138234. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32563999.

4 Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie [COVID-19: Clinical, biological and radiological characteristics in adults, infants and pregnant women. An up-to-date review at the heart of the pandemic]. *Rev Med Interne.* 2020;41(5):308-318. doi:10.1016/j.revmed.2020.04.004

5 Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Mar;19(3):141-154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33024307; PMCID: PMC7537588.

6 <https://www.inserm.fr/dossier/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov/> consulté le 10/01/2022

7 Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol.* 2020 Nov;85:104502. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104502. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32798769; PMCID: PMC7425554.

8 Albin A, Di Guardo G, Noonan DM, Lombardo M. The SARS-CoV-2 receptor, ACE-2, is expressed on many different cell types: implications for ACE-inhibitor- and angiotensin II receptor blocker-based cardiovascular therapies. *Intern Emerg Med.* 2020 Aug;15(5):759-766. doi: 10.1007/s11739-020-02364-6. Epub 2020 May 19. PMID: 32430651; PMCID: PMC7236433.

9 V'kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S. et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* 19, 155–170 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>

10 Guan W., Ni Z., Hu Y., Liang W., Ou C., He J. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 DOI : 10.1056/NEJMoa2002032. NEJMoa2002032.

11 https://www.who.int/fr/health-topics/coronavirus/coronavirus#tab=tab_1 consulté le 10/02/2022

12 Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie [COVID-19: Clinical, biological and radiological characteristics in adults, infants and pregnant women. An up-to-date review at the heart of the pandemic]. *Rev Med Interne*. 2020;41(5):308-318. doi:10.1016/j.revmed.2020.04.004

13 Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 Aug 25;324(8):782-793. doi: 10.1001/jama.2020.12839. PMID: 32648899.

14 Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, Holden KA, Read JM, Dondelinger F, Carson G, Merson L, Lee J, Plotkin D, Sigfrid L, Halpin S, Jackson C, Gamble C, Horby PW, Nguyen-Van-Tam JS, Ho A, Russell CD, Dunning J, Openshaw PJ, Baillie JK, Semple MG; ISARIC4C investigators. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020 May 22;369:m1985. doi: 10.1136/bmj.m1985. PMID: 32444460; PMCID: PMC7243036.

15 Carfi A, Bernabei R, Landi F, for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605. doi:10.1001/jama.2020.12603

16. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/tout-savoir-sur-la-covid-19/article/les-tests-de-depistage-de-la-covid-19> consulté le 14/02/2022

17 Polack FP, et al. *N Engl J Med*. 2020 Dec 10.

-
- 18 <https://www.nature.com/articles/d41586-020-01221-y> consulté le 10/03/2022
19. <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-evaluation-des-demandes-de-mise-sur-le-marche-des-vaccins> consulté le 15/02/2022
- 20 <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-development-evaluation-approval-monitoring> consulté le 15/02/2022
21. <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-evaluation-des-demandes-de-mise-sur-le-marche-des-vaccins> consulté le 15/02/2022
22. https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_fr.pdf consulté le 15/02/2022
- 23 <https://www.leem.org/> consulté le 15/02/2022
- 24 [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/2) consulté le 15/02/2022
- 25 <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments> consulté le 08/03/2022
- 26 <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-authorized> consulté le 30/03/2022
27. <https://ansm.sante.fr/documents/referance/reglementation-relative-aux-differentes-vigilances/reglementation-relative-a-la-pharmacovigilance> consulté le 08/03/2022
- 28 <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/26/20200914-bppv-fevrier-2018.pdf> consulté le 08/03/2022
29. <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/organiser-les-vigilances#pharmacovigilance> consulté le 08/03/2022
- 30 <https://www.pharmacovigilance-bfc.fr/pharmacovigilance/organisation/> consulté le 08/03/2022
- 31 <https://ansm.sante.fr/> consulté le 08/03/2022

-
32. <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-dispositif-de-surveillance-renforcee-des-vaccins> consulté le 08/03/2022
- 33 <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/26/20200914-bppv-fevrier-2018.pdf> consulté le 08/03/2022
34. <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/impact-vaccination-covid-octobre-2021/> consulté le 08/03/2022
35. <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/myocardite-pericardite-vaccination-covid19/> consulté le 08/03/2022
- 36 https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2022/01/epi-phare_risque_vaccins_covid19_cv_18-74ans.pdf consulté le 08/03/2022
- 37 <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/06/04/20210604-covid-19-vaccins-rapport-hebdomadaire-16-pfizer-2.pdf> consulté le 08/03/2022
- 38 <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3311422?sommaire=3311425> consulté le 04/01/2022
- 39 http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/29-30/2019_29-30_1.html consulté le 04/01/2022
- 40 Wermelt JA, Schunkert H. Management der arteriellen Hypertonie [Management of arterial hypertension]. *Herz*. 2017 Aug;42(5):515-526. German. doi: 10.1007/s00059-017-4574-1. PMID: 28555286
- 41 Pistoia F, Sacco S, Degan D, Tiseo C, Ornello R, Carolei A. Hypertension and Stroke: Epidemiological Aspects and Clinical Evaluation. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016 Mar;23(1):9-18. doi: 10.1007/s40292-015-0115-2. Epub 2015 Jul 10. PMID: 26159677.
- 42 Pedrinelli R, Ballo P, Fiorentini C, Denti S, Galderisi M, Ganau A, Germanò G, Innelli P, Painsi A, Perlini S, Salvetti M, Zacà V; Gruppo di Studio Ipertensione e Cuore, Societa' Italiana di Cardiologia. Hypertension and acute myocardial infarction: an overview. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2012 Mar;13(3):194-202. doi: 10.2459/JCM.0b013e3283511ee2. PMID: 22317927.
- 43 Slivnick J, Lampert BC. Hypertension and Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2019 Oct;15(4):531-541. doi: 10.1016/j.hfc.2019.06.007. Epub 2019 Jul 31. PMID: 31472888.

44 de Oliveira Manoel AL, Goffi A, Zampieri FG, Turkel-Parrella D, Duggal A, Marotta TR, Macdonald RL, Abrahamson S. The critical care management of spontaneous intracranial hemorrhage: a contemporary review. *Crit Care*. 2016 Sep 18;20:272. doi: 10.1186/s13054-016-1432-0. PMID: 27640182; PMCID: PMC5027096.

45 Hamrahian SM, Falkner B. Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:307-325. doi: 10.1007/5584_2016_84. PMID: 27873228.

46 de Nattes T, Saad R, Buob D, Verney C, Doreille A, Luque Y, Mesnard L, Pâques M, Rafat C. Retinal Arteriolar Occlusions and Exudative Retinal Detachments in Malignant Hypertension: More Than Meets the Eye. *Am J Hypertens*. 2021 Feb 18;34(1):30-33. doi: 10.1093/ajh/hpaa138. PMID: 32840289.

47 <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/02/09/20210204-rapport-hebdomadaire-3-vaccins-covid19.pdf> consulté le 10/01/2022

48 Zhang J, Crowley SD. Role of T lymphocytes in hypertension. *Curr Opin Pharmacol*. 2015;21:14-19

49 Ferreira NS, Tostes RC, Paradis P, Schiffrin EL. Aldosterone, Inflammation, Immune System and Hypertension. *Am J Hypertens*. 2020 Aug 21;hpaa137. doi: 10.1093/ajh/hpaa137

50 <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/02/19/20210218-covid-19-vaccins-rapport-astrazeneca-1.pdf> consulté le 10/01/2022

51. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-prac-investigating-cases-thromboembolic-events-vaccines-benefits> consulté le 10/01/2022

52. <https://ansm.sante.fr/actualites/suspension-temporaire-par-mesure-de-precaution-de-lutilisation-du-vaccin-astrazeneca-en-france-dans-lattente-dun-avis-de-lagence-europeenne-du-medicament-ema> consulté le 10/01/2022

53. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots> consulté le 10/01/2022

54 https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca_en.pdf consulté le 10/01/2022

-
55. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210326-covid-19-vaccins-astrazeneca-rapport-6-periode-12-03-18-03-2021.pdf> consulté le 10/01/2022
- 56 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3244305/fr/covid-19-la-has-recommande-d-utiliser-le-vaccin-d-astrazeneca-chez-les-55-ans-et-plus consulté le 10/01/2022
- 57 <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210326-covid-19-vaccins-fiche-de-synthese-12-03-18-03-2021-2.pdf> consulté le 10/01/2022
58. <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazeneca-covid-19-vaccine-review-very-rare-cases-unusual-blood-clots-continues> consulté le 10/01/2022
59. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant-covid_en.pdf consulté le 10/01/2022
- 60 https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=3325 consulté le 10/01/2022
- 61 Gómez-Mesa JE, Galindo-Coral S, Montes MC, Muñoz Martin AJ. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Curr Probl Cardiol.* 2021 Mar;46(3):100742. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100742. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33243440; PMCID: PMC7605852.
- 62 Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res.* 2020 Dec;69(12):1181-1189. doi: 10.1007/s00011-020-01401-6. Epub 2020 Sep 12. PMID: 32918567; PMCID: PMC7486586.
- 63 Hofherr SE, Mok H, Gushiken FC, Lopez JA, Barry MA. Polyethylene glycol modification of adenovirus reduces platelet activation, endothelial cell activation, and thrombocytopenia. *Hum Gene Ther.* 2007 Sep;18(9):837-48. doi: 10.1089/hum.2007.0051. PMID: 17767399.
- 64 Schnell MA, Zhang Y, Tazelaar J, Gao GP, Yu QC, Qian R, Chen SJ, Varnavski AN, LeClair C, Raper SE, Wilson JM. Activation of innate immunity in nonhuman primates following intraportal administration of adenoviral vectors. *Mol Ther.* 2001 May;3(5 Pt 1):708-22. doi: 10.1006/mthe.2001.0330. PMID: 11356076.
- 65 Wolins N, Lozier J, Eggerman TL, Jones E, Aguilar-Córdova E, Vostal JG. Intravenous administration of replication-incompetent adenovirus to rhesus monkeys induces

thrombocytopenia by increasing in vivo platelet clearance. *Br J Haematol.* 2003 Dec;123(5):903-5. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04719.x. PMID: 14632782.

66 Cichon G, Schmidt HH, Benhidjeb T, Löser P, Ziemer S, Haas R, Grewe N, Schnieders F, Heeren J, Manns MP, Schlag PM, Strauss M. Intravenous administration of recombinant adenoviruses causes thrombocytopenia, anemia and erythroblastosis in rabbits. *J Gene Med.* 1999 Sep-Oct;1(5):360- 71. doi: 10.1002/(SICI)1521-2254(199909/10)1:53.0.CO;2-Q. PMID: 10738553.

67 https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca_en-0.pdf consulté le 20/02/2022

68 <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood> consulté le 20/02/2022

69. <https://ansm.sante.fr/actualites/vaccins-covid-19-lansm-publie-les-syntheses-du-comite-dexperts-sur-les-effets-thrombotiques> consulté le 20/02/2022

70 <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/05/12/20210429-synthese-cst-vaccins-covid-2.pdf> consulté le 20/02/2022

71 Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021 Jun 3;384(22):2092-2101. doi: 10.1056/NEJMoa2104840. Epub 2021 Apr 9. PMID: 33835769; PMCID: PMC8095372.

72 Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, Wiedmann M, Aamodt AH, Skattør TH, Tjønnfjord GE, Holme PA. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021 Jun 3;384(22):2124-2130. doi: 10.1056/NEJMoa2104882. Epub 2021 Apr 9. PMID: 33835768; PMCID: PMC8112568.

73 Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, Goldblatt D, Kotoucek P, Thomas W, Lester W. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021 Jun 10;384(23):2202-2211. doi: 10.1056/NEJMoa2105385. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33861525; PMCID: PMC8112532.

-
- 74 <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/05/07/20210506-rapport-comirnaty-14-vfa.pdf> consulté le 20/02/2022
75. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-comirnaty-11-may-2021_en.pdf consulté le 20/02/2022
76. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-11-may-2021_en.pdf consulté le 20/02/2022
77. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/06/11/20210608-vaccins-covid-19-fiche-de-synhte-se-vdef.pdf> consulté le 20/02/2022
78. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-comirnaty-18-june-2021_en.pdf consulté le 20/02/2022
79. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-18-june-2021_en.pdf consulté le 20/02/2022
80. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-comirnaty-14-july-2021_en.pdf consulté le 20/02/2022
81. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-14-july-2021_en.pdf consulté le 20/02/2022
- 82 https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-covid-19-mrna-vaccines-comirnaty-spikevax-risk_en.pdf consulté le 20/02/2022
- 83 <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/10/22/20211021-covid-19-vaccins-pfizer-focus-1-2.pdf> consulté le 20/02/2022
- 84 <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/10/22/20211021-covid-19-vaccins-moderna-focus-1-2.pdf> consulté le 20/02/2022
85. <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/myocardite-pericardite-vaccination-covid19/> consulté le 20/02/2022

86. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3297260/fr/covid-19-la-has-precise-la-place-de-spikevax-dans-la-strategie-vaccinale consulté le 20/02/2022

87. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-9-december-2021_en.pdf consulté le 20/02/2022

88. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-comirnaty-9-december-2021_en.pdf consulté le 20/02/2022

89 Meki A, O'Connor D, Roberts C, et al. Hemophagocytic lymphohistio-cytosis in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2011;29(24):e685–7.

90 Machaczka M, Vaktnäs J, Klimkowska M, Hägglund H Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective population-based analysis from a single center. *Leuk Lymphoma.* 2011;52:613–9

91 Kelesidis T, Humphries R, Terashita D, et al. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in Los Angeles County. *J Med Virol.* 2012;84:777–85.

92. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/23/20210423-covid-19-vaccins-comirnaty-rapport-13-02-04-2021-15-04-2021-3.pdf> consulté le 21/02/2022

93 <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/12/21/20211221-covid-19-vaccins-rapport-pv-pfizer-19.pdf> consulté le 21/02/2022

94 Allos, Ban Mishu (1997). Association between *Campylobacter* Infection and Guillain-Barré Syndrome. *The Journal of Infectious Diseases*, 176(s2), S125–S128. doi:10.1086/513783

95 Polakowski LL, et al. Chart-confirmed guillain-barre syndrome after 2009 H1N1 influenza vaccination among the Medicare population, 2009-2010. *Am J Epidemiol.* 2013 Sep 15;178(6):962-73

96 Rim Kammoun, Hela Zouari, Leila Triki, Raif Boukhdhir, Ines Kammoun, Kaouthar Masmoudi, Syndrome de Guillain-Barré en post-chirurgie de remplacement valvulaire : à propos d'un cas, *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, Volume 47, Issue 3, 2017, Page 220, ISSN 0987-7053, <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2017.05.090>.

-
- 97 Gérard Said . Le syndrome de Guillain-Barré. *Neurologie.com*. 2009;1(1):19-22. doi:10.1684/nro.2008.0016
- 98 Hahn AF. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1998; 352(9128): 635–41
99. Kuwabara, S. Guillain-Barré Syndrome. *CNS Drugs* 64, 597–610 (2004). <https://doi.org/10.2165/00003495-200464060-00003>
- 100 Delannoy, A.; Rudant, J.; Chaignot, C.; Bolgert, F.; Mikaeloff, Y.; Weill, A. (2017). Incidence du syndrome de Guillain-Barré en France : une analyse épidémiologique à partir des données du PMSI (2008–2013). *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 65(), S7–. doi:10.1016/j.respe.2017.01.010
101. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/16/rapport-n9-covid-19-vaccine-astrazeneca-15-04-21-vfa.pdf> consulté le 21/02/2022
102. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-11-may-2021_en.pdf consulté le 21/02/2022
103. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-18-june-2021_en.pdf consulté le 21/02/2022
- 104 . https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-14-july-2021_en.pdf consulté le 21/02/2022
105. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-8-september-2021_en.pdf consulté le 21/02/2022
- 106 <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/07/23/20210723-covid-19-rapport-janssen.pdf> consulté le 21/02/2022
107. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-janssen-11-august-2021_en.pdf consulté le 21/02/2022

108. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/07/30/20210729-vaccins-covid-19-fiche-de-synhte-se-vf.pdf> consulté le 21/02/2022

109. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/07/16/20210716-vaccins-covid-19-rapport-moderna-periode-28-05-2021-01-07-2021-2.pdf> consulté le 21/02/2022

110. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/07/30/20210729-vaccins-covid-19-fiche-de-synhte-se-vf.pdf> consulté le 21/02/2022

111 https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-comirnaty-11-august-2021_en.pdf consulté le 21/02/2022

112. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/12/03/20210924-covid-19-vaccins-pfizer-rapport-18-periode-02-07-2021-26-08-2021.pdf> consulté le 21/02/2022

113 <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/09/24/20210923-covid-19-vaccins-moderna-rapport-15.pdf> consulté le 01/03/2022

114. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-comirnaty-6-october-2021_en.pdf consulté le 01/03/2022

115. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-6-october-2021_en.pdf consulté le 01/03/2022

116 <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/12/21/20211221-covid-19-vaccins-rapport-pv-pfizer-19.pdf> consulté le 01/03/2022

117 <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/12/21/20211221-covid-19-vaccins-rapport-pv-moderna-16.pdf> consulté le 01/03/2022

118 Graziottin A, Zanello PP. Mestruazione, infiammazione e comorbilità: implicazioni per la salute della donna [Menstruation, inflammation and comorbidities: implications for woman health]. *Minerva Ginecol.* 2015 Feb;67(1):21-34. Italian. PMID: 25660431.

119 G. Malamut, C. Cellier, Maladie cœliaque, *La Revue de Médecine Interne*, Volume 31, Issue 6, 2010, Pages 428-433, ISSN 0248-8663, <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2009.04.009>.

120 Rafique N, Al-Sheikh MH. Prevalence of menstrual problems and their association with psychological stress in young female students studying health sciences. *Saudi Med J*. 2018 Jan;39(1):67-73. doi: 10.15537/smj.2018.1.21438. PMID: 29332111; PMCID: PMC5885123.

121 Sharp, G., Fraser, A., Sawyer, G., Kountourides, G., Easey, K., Ford, G., ... Maybin, J. (2021, June 8). The COVID-19 pandemic and the menstrual cycle: research gaps and opportunities. <https://doi.org/10.31219/osf.io/fxygt>

122. <https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-covid-19-periode-du-26-11-21-au-09-12-2021> consulté le 01/03/2022

123 « Guide d'investigation des échecs vaccinaux liés à la vaccination contre la Covid-19, Ministère des solidarités et de la santé, version du 26/05/2021- CCS/SpF/ANSM)

124. Alterations in responses to vaccines in older people, B. Autran <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2019.07.008>

125 Del Giudice G, et al. Vaccines for elderly. *Gerontology* 2015;61:203-10

126 Chen WH, et al. Vaccination in the elderly: an immunological perspective. *Trends Immunol* 2009; 30: 351-59.

127 <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/09/13/rapport-n4-janssen-final-09092021-vfa.pdf> consulté le 01/03/2022

128 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3283153/fr/covid-19-la-has-precise-les-populations-eligibles-a-une-dose-de-rappel-de-vaccin#_ftn2 consulté le 01/03/2022