

Enquête de pharmacovigilance du vaccin Covid-19 Vaccine AstraZeneca

Rapport n°1 : période du 06 février 2021 au 11 février 2021

CRPV d'Amiens - CRPV de Rouen



Centre régional de
pharmacovigilance
Amiens
Hauts-de-France



CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE
ET D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT
DE ROUEN



Déclarations d'intérêts

Les déclarations d'intérêt des experts sont consultables en ligne sur le site du Ministère des Solidarités et de la Santé

Consultation des déclarations publiques d'intérêts :

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

Table des matières

I. Contexte	4
II. Périmètre et vaccin concerné.....	4
III. Organisation et calendrier.....	5
IV. Méthodes	5
IV.1. Données analysées.....	5
IV.2 Analyse quantitative	6
IV.3. Analyse qualitative des cas	6
IV.3.1 Définitions des types de cas :.....	6
IV.3.2 Analyse des cas graves, les cas marquants et d'intérêts spécifiques	7
V. Résultats	8
V.1 Données générales sur les cas issus de la BNPV	8
V.2 Analyse et expertise des effets indésirables graves (n= 81)	12
V.3 Analyse et expertise des effets indésirables inattendus (non listés) non graves (n=0).....	12
V.4 Analyse et expertise des situations particulières.....	12
V.5 Données générales sur les cas graves survenus en France issus des laboratoires	12
VI. Conclusion	12
VII. Annexes	13
VII.1 Annexe 1.....	14
VII.2 Annexe 2.....	14
VII.3 Annexe 3.....	15

I. Contexte

Un suivi de pharmacovigilance a pour objectif une analyse médicale et pharmacologique des effets indésirables médicamenteux déclarés par les professionnels de santé ou les patients avec un médicament ou une classe de médicaments survenant en dehors des essais cliniques. Ces déclarations sont analysées puis enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance. Cette analyse prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques. Ce suivi a pour objectif d'identifier des effets indésirables inattendus (en terme de nouveauté ou de gravité) afin d'émettre des signaux en vue de prendre des mesures de réduction du risque pertinentes, ce qui explique sa périodicité rapprochée.

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) d'Amiens et le CRPV de Rouen assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin Covid-19 Vaccine AstraZeneca.

En complément, s'il est observé un nombre conséquent de cas d'Effets Indésirables d'intérêt particulier (EIIP) nécessitant une discussion approfondie, le(s) expert(s) CRPV nommé(s) sur l'analyse de cet(s) EIIP pourra faire un rapport d'expertise spécifique pouvant être annexé au rapport, sur demande directe du CRPV rapporteur de l'enquête en concertation avec l'ANSM.

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

II. Périmètre et vaccin concerné

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

Ce rapport correspond à l'ensemble des cas d'effets indésirables saisies et validées par les CRPV français dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) jusqu'au 11/02/2021 et transmis le 12/02/2021 par l'ANSM sous forme cumulative. La période couverte par ce premier rapport s'étend du 08/02/2021 au 11/02/2021.

Ce rapport hebdomadaire concerne le vaccin **Covid-19 Vaccine AstraZeneca** dont les principales caractéristiques sont :

- Suspension injectable, incolore à légèrement brune, limpide à légèrement opaque avec un pH de 6,6.
- Destiné à la voie intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras.
- Flacons multidoses contenant 8 doses ou 10 doses de 0,5 ml
- Une dose (0,5 ml) contient :
 - Adénovirus de chimpanzé codant pour la glycoprotéine Spike du SARS-CoV-2 (ChAdOx1-S)*, non inférieur à $2,5 \times 10^8$ unités infectieuses (Inf.U)
 - Ce produit contient des organismes génétiquement modifiés (OGM).
 - Excipients à effet notoire : chaque dose (0,5 ml) contient environ 2 mg d'éthanol.

- Autres excipients : L-histidine, Chlorhydrate de L-histidine monohydraté, Chlorure de magnésium hexahydraté, Polysorbate 80 (E 433), Éthanol, Saccharose, Chlorure de sodium, Édétate disodique (dihydraté), Eau pour préparations injectables
- Un flacon multidose non ouvert doit être conservé au réfrigérateur (2°C - 8°C). Ne pas congeler. Conservation des flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
- Stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée entre le moment de la première ouverture du flacon (première ponction à l'aide d'une aiguille) et l'administration pendant un maximum de 48 heures au réfrigérateur (2°C - 8°C). Au cours de cette période, le produit peut être conservé et utilisé à des températures inférieures à 30°C pendant une seule et même période de 6 heures au maximum. Après ce délai, le produit doit être jeté. Ne pas le conserver à nouveau au réfrigérateur.
- Contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Précaution d'emploi en cas d'affection fébrile aiguë sévère ou d'infection aiguë et de thrombopénie ou de troubles de la coagulation notamment en cas de traitement anticoagulant concomitant.

III. Organisation et calendrier

Une transmission quotidienne par l'ANSM des cas extraits de la BNPV aux 2 CRPV rapporteurs (Format tableau 5 colonnes, cas initiaux et *Follow-up*).

Une transmission récapitulative hebdomadaire des extractions quotidiennes par l'ANSM aux 2 CRPV (envoi le vendredi) en vue de l'analyse globale.

Cas marquants transmis par chaque CRPV à l'ANSM en mettant en copie les 2 CRPV rapporteurs.

L'analyse des cas en vue de l'élaboration du rapport hebdomadaire reprend tous les cas saisis par les CRPV et validés par l'ANSM jusqu'au jeudi inclus, avec envoi au CRPV rapporteur le vendredi. Le rapport hebdomadaire doit être envoyé au plus tard le mardi en vue de la réunion spécifique comité de suivi ANSM-CRPV du jeudi suivant.

Ce calendrier et cette organisation peuvent être adaptés en fonction de la volumétrie des cas reçus.

IV. Méthodes

IV.1. Données analysées

Critères de requête sur les cas dans la BNPV par l'ANSM :

- Origine des cas : cas enregistrés par les CRPV
- Version : dernière version validée par l'ANSM
- Critère de date : date de saisie de la version initiale du cas postérieure au 08/02/2021 et date de validation par l'ANSM du cas jusqu'au 11/02/2021.
- Critère de gravité : cas graves et non graves

*Critères de requête sur les médicaments : Covid-19 Vaccine AstraZeneca

*Critères de requête sur les effets : aucun critère

*Imputabilité OMS : Suspect ou Interaction

Les cas pouvant faire l'objet de mises à jour, les données figurant dans un rapport sont susceptibles d'être modifiées dans les rapports ultérieurs compte tenu des informations figurant dans la mise à jour.

Les cas marquants transmis après la date de transmission des données cumulées pour la période considérée (cf. section III. Organisation et calendrier) ne sont pas pris en compte dans l'analyse quantitative car ils ne correspondent pas à la période considérée mais le cas échéant, ils seront pris en compte dans l'analyse qualitative.

IV.2 Analyse quantitative

Une distribution des cas graves/non graves par âge et sexe a été réalisée en termes d'effectifs et de pourcentages.

Les cas sont considérés comme graves s'ils rapportent au moins :

- un effet ayant entraîné : décès ; mise en jeu du pronostic vital ; hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ; incapacité ou handicap importants ou durables ; anomalie ou malformation congénitale
- ou un effet considéré comme « médicalement significatif » comme défini par le réseau des CRPV : arrêt de travail, interruption de scolarité, consultation dans un service d'urgence si EI grade 3 et plus (cf Annexe 1), réalisation d'un examen invasif ou une imagerie pour explorer l'effet/événement indésirable déclaré, un EI « sévère » et un terme inclus dans la liste « designed medical events » de l'EMA (Annexe 1).

IV.3. Analyse qualitative des cas

IV.3.1 Définitions des types de cas

Les effets de réactogénicité sont en lien avec la réaction du système immunitaire de la personne vaccinée aux antigènes présents dans le vaccin. Ces effets se divisent en effets locaux (réaction au point d'injection à type de douleur, rougeur ou gonflement) et effets systémiques (pouvant comprendre fièvre, fatigue, maux de tête, frissons, vomissements, diarrhée, douleur musculaire, douleur articulaire). Ces effets indésirables sont attendus car déjà identifiés et caractérisés dans les essais cliniques ; ils sont transitoires et réversibles et régressent habituellement en 2 à 4 jours. L'annexe 2 inclut tous les termes et les codes utilisés pour l'identification de ces cas à partir des données de la Base Nationale de Pharmacovigilance.

Le syndrome pseudo-grippal, non mentionné comme tel dans le RCP mais enregistré ainsi dans la BNPV devant un tableau clinique associant fièvre, douleurs musculaires, douleurs articulaires, céphalées, frissons... a été considéré comme effet de réactogénicité attendu.

Les événements indésirables d'intérêt correspondent aux événements dits d'intérêts spécifiques (AESI) retenus au niveau européen. L'annexe 3 inclut tous les termes et les codes utilisés pour cette enquête. Les effets ont été considérés comme inattendus si le CRPV qui a évalué le cas a donné un score d'imputabilité bibliographique de B0 ou B1 ou B2. Néanmoins, lorsque l'effet s'intègre dans un tableau multiple d'effets, l'analyse s'est attachée à caractériser le tableau général présenté par le patient et ne s'est pas systématiquement arrêté au seul effet inattendu (analyse par cas d'intérêt et non toujours par effet d'intérêt).

Les erreurs médicamenteuses ont été considérées comme telles si le CRPV qui a évalué le cas a renseigné l'effet comme « erreur » dans les « type de cas » ou rattaché à l'HLGT (High Level Group Terms du dictionnaire MedDRA) « Erreurs médicamenteuses ainsi qu'autres erreurs et problèmes ».

Les cas d'inefficacité ont été considérés uniquement si une infection au SARS-CoV-2 était rapportée avec un délai minimal de 14 jours suivant la dose de rappel. Ces cas étaient identifiés s'ils incluaient au moins un terme de la SMQ (Standardized MedDRA query) « COVID-19 » (SMQ n°20000237) ou l'un des PT (Preferred Term du dictionnaire MedDRA) « inefficacité médicamenteuse » ou « Échec de la vaccination ».

En dehors de ces conditions, l'infection à COVID-19 est considérée sans rapport avec une inefficacité vaccinale. La confirmation d'un cas de COVID-19 doit comprendre une confirmation clinique (symptomatologie de l'infection COVID-19) et biologique (recherche par PCR souche virale sur prélèvement buccal ou nasal).

IV.3.2 Analyse des cas graves, les cas marquants et d'intérêts spécifiques

Les cas graves, les cas marquants et les cas d'intérêt spécifique font l'objet d'une analyse qualitative. L'objectif de cette analyse est d'identifier les cas potentiellement en lien avec des effets / événements indésirables non encore identifiés du vaccin et qui constitueraient des signaux potentiels.

L'analyse qualitative des cas est réalisée par une revue quotidienne de l'ensemble des cas graves inclus dans la transmission de données réalisées chaque jour par l'ANSM. Les résultats individualisent également, pour chaque rapport, les conclusions concernant les cas conduisant à considérer un signal potentiel ou à une demande d'information complémentaire. L'analyse de chaque cas est effectuée en concertation par les deux experts des deux CRPV en charge de l'enquête.

V. Résultats

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

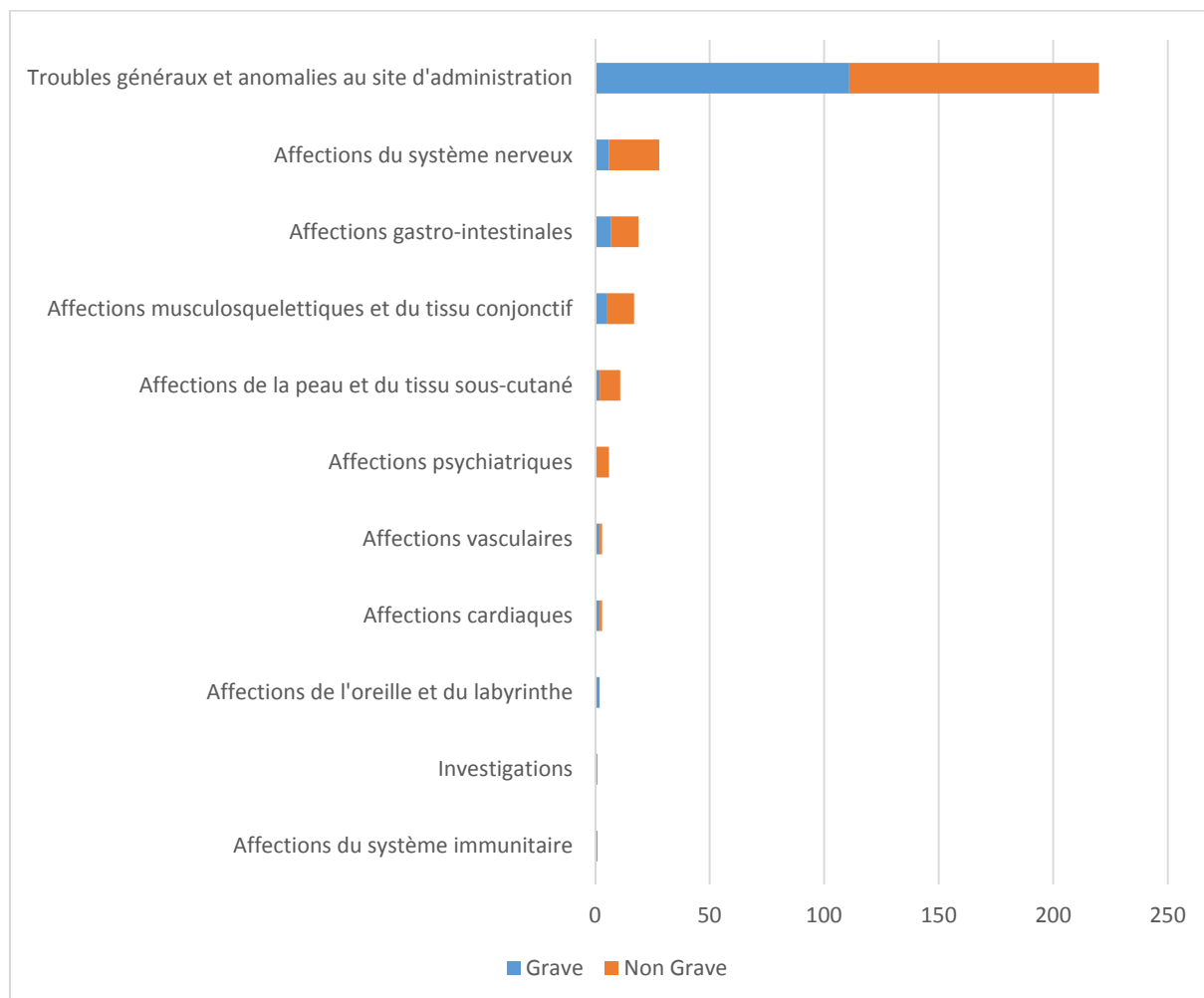
Sur la période d'étude (08/02/2021 au 11/02/2021), 179 cas ont été validés et transmis aux CRPV rapporteurs. Il s'agit de 132 femmes et de 47 hommes, âgés en moyenne de 34,2 ±9,6 ans (médiane 32 ans et extrêmes 20 à 63 ans). Ce ratio peut sans doute s'expliquer par les caractéristiques démographiques de la population de professionnels de santé vaccinés. Parmi ces cas, 45,3% sont graves (tous codés « médicalement significatifs ») dont 31,3% ont nécessité un arrêt de travail ou une impossibilité à travailler (tableau 1). Dix personnes signalaient avoir déjà eu la Covid-19, 84 ne l'avaient jamais eu et dans 85 cas, cette question n'était pas renseignée.

Tableau 1 : Caractéristiques des générales des cas

	Nombre de cas Total	
	N = 179 *	%
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV		
Cas déclarés par les professionnels de santé	123	68,7
Cas déclarés par les patients/usagers	56	31,3
<i>Cas confirmés médicalement</i>	148	82,7
Cas non graves, n	98	54,7
Sexe		0,0
Masculin	31	17,3
Féminin	67	37,4
Tranches d'âge, n (%)		0,0
18-49	84	46,9
50-64	9	5,0
inconnu	5	2,8
Cas graves, n	81	45,3
Critère de gravité		0,0
Décès	0	0,0
Mise en jeu du pronostic vital	0	0,0
Hospitalisation	0	0,0
Invalidité ou incapacité	0	0,0
Médicalement significatif	81	45,3
<i>Arrêt de travail</i>	40	22,3
<i>Incapacité de travail</i>	16	8,9
Sexe, n		
Masculin	16	8,9
Féminin	65	36,3
Tranches d'âge, n		0,0
18-49	72	40,2
50-64	5	2,8
inconnu	4	2,2

La répartition par SOC est présentée dans le tableau 2. Le SOC « troubles généraux » rassemble 70,7% des effets indésirables décrits et la totalité des cas graves.

Tableau 2 : Répartition des effets indésirables par SOC



Sur les 179 cas validés transmis par l'ANSM, seuls 4 patients présentent des symptômes sans syndrome grippal franc rapporté. Il s'agit d'un cas médicalement significatif décrivant, chez un homme, la survenue d'une douleur thoracique survenue le soir de la vaccination ayant conduit à une consultation aux urgences avec ECG, cycles troponines et radiographie pulmonaire normaux. Les 3 autres cas sont non graves, confirmés médicalement, survenus chez deux femmes et un homme et décrivent la survenue de myalgies modérées et isolées, de céphalées avec troubles du sommeil et de céphalées avec paresthésie de la main. L'évolution est favorable pour l'un des cas, inconnue pour les deux autres au moment de la déclaration, les sujets n'étaient pas rétablis.

Les 175 autres cas mentionnent un syndrome pseudo-grippal.

Ces cas décrivent une symptomatologie associée entrant pour :

- 24 dans le SOC neurologique avec des céphalées (16), des tremblements (3), une dysesthésie ou des paresthésies (4), perturbation de la conscience (1)

- 18 dans le SOC affections digestives : nausées/vomissements
- 9 dans le SOC affections cutanées à type de prurit (2), rash (2), eczéma (1), un érythème (1) ou encore hyperhidrose (3)
- 5 dans le SOC affections psychiatriques : insomnie (4), confusion (1)
- 3 dans le SOC affections cardiaques : tachycardie
- 2 dans le SOC affections ORL : vertige
- 2 dans le SOC affections vasculaires : bouffées de chaleur
- 1 dans le SOC Affections du système immunitaire (sans précision)
- 1 dans le SOC investigation : diminution de pression artérielle (90/60 mmHg patiente sous Bêtabloquants pour migraine : auto-mesure la nuit).

Les 179 cas correspondent à 311 effets indésirables dont le tableau 3 donne la répartition.

Tableau 3 : Répartition des effets indésirables par PT

SOC long	PT	Total	%	Grave	%
Affections cardiaques	Tachycardie	3	0,96%	2	0,64%
Total Affections cardiaques		3	0,96%	2	0,64%
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eczéma	1	0,32%		0,00%
	Erythème	2	0,64%		0,00%
	Hyperhidrose	3	0,96%	1	0,32%
	Prurit	3	0,96%		0,00%
	Rash	2	0,64%	1	0,32%
Total Affections de la peau et du tissu sous-cutané		11	3,54%	2	0,64%
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige	2	0,64%	2	0,64%
Total Affections de l'oreille et du labyrinthe		2	0,64%	2	0,64%
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	1	0,32%	1	0,32%
Total Affections du système immunitaire		1	0,32%	1	0,32%
Affections du système nerveux	Céphalée	18	5,79%	1	0,32%
	Dysesthésie	2	0,64%	2	0,64%
	Hyperesthésie	1	0,32%		0,00%
	Paresthésie	2	0,64%	1	0,32%
	Sensation vertigineuse	1	0,32%	1	0,32%
	Syncope	1	0,32%		0,00%
	Tremblement	3	0,96%	2	0,64%
Total Affections du système nerveux		28	9,00%	7	2,25%
Affections gastro-intestinales	Nausée	13	4,18%	4	1,29%
	Vomissement	6	1,93%	3	0,96%
Total Affections gastro-intestinales		19	6,11%	7	2,25%
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie	2	0,64%	1	0,32%
	Cervicalgie	1	0,32%	1	0,32%
	Dorsalgie	2	0,64%	1	0,32%
	Extrémités douloureuses	2	0,64%	2	0,64%
	Myalgie	10	3,22%	1	0,32%
Total Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		17	5,47%	6	1,93%
Affections psychiatriques	Etat confusionnel	1	0,32%	1	0,32%
	Insomnie	5	1,61%		0,00%
Total Affections psychiatriques		6	1,93%	1	0,32%
Affections vasculaires	Bouffée de chaleur	2	0,64%		0,00%
	Hématome	1	0,32%		0,00%
Total Affections vasculaires		3	0,96%	0,00%	0,00%
Investigations	Pression artérielle diminuée	1	0,32%		0,00%

Total Investigations		1	0,32%		0,00%
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	4	1,29%	2	0,64%
	Douleur	1	0,32%		0,00%
	Douleur au site d'une vaccination	24	7,72%	11	3,54%
	Douleur thoracique	2	0,64%	2	0,64%
	Fatigue	2	0,64%		0,00%
	Fièvre*	20	6,43%	4	1,29%
	Frissons	11	3,54%	2	0,64%
	Hyperthermie	1	0,32%		0,00%
	Induration au site d'injection	1	0,32%		0,00%
	Malaise	3	0,96%	1	0,32%
	Œdème	1	0,32%	1	0,32%
	Sensation de chaud	1	0,32%		0,00%
	Syndrome grippal	149	47,91%	75	24,12%
Total Troubles généraux et anomalies au site d'administration		220	70,74%	98	31,51%
Total général		311	100,00%	126	40,51%

* moyenne 39°C ± 0,65 (médiane 39°C et extrêmes 37,7 à 41).

Le lot mis en cause est, lorsqu'il est renseigné, le lot ABV3025. Le lot du vaccin AstraZeneca utilisé depuis le 6 février 2021 a fait l'objet d'un contrôle strict de sa qualité pharmaceutique conformément à la procédure de libération des lots.

L'ensemble des effets indésirables est survenue très rapidement après l'injection du vaccin avec 85% des cas survenus en moins de 24 heures (tableau 4).

Tableau 4 : délais de survenue

Délai de survenue, N (%)		%
J0	153	85,5
J1	25	14,0
J2	1	0,5

L'évolution était favorable dans plus de 50% des cas au moment de la notification (tableau 5).

Tableau 5 : évolution des cas

Évolution, N (%)		%
Rétabli/résolu	20	11,2
En cours de rétablissement/résolution	74	41,3
Non rétabli/non résolu	78	43,6
Inconnu	7	3,9

V.2 Analyse et expertise des effets indésirables graves (n= 81)

Sur la période de suivi, l'ensemble des cas grave est représenté par des syndromes pseudo-grippaux ayant conduit à des incapacités de travail. Ces cas étaient tous « médicalement significatifs » et il n'y a pas eu d'hospitalisation ou de mise en jeu du pronostic vital. Il n'y a pas eu de décès rapporté. Ces syndromes pseudo-grippaux étaient associés dans 27 cas à des effets indésirables attendus dans le RCP à l'exception d'un cas associant une confusion dont la chronologie actuelle ne permet pas d'exclure qu'elle soit survenue avant la fièvre.

Il n'a pas été recueilli sur cette période de cas graves autres et notamment pas de cas entrant dans la liste des effets d'intérêt.

V.3 Analyse et expertise des effets indésirables inattendus (non listés) non graves (n=0)

Durant la période de l'enquête, aucun effet inattendu n'a été rapporté.

V.4 Analyse et expertise des situations particulières

Durant la période de l'enquête, aucun cas d'erreur médicamenteuse, d'exposition chez la femme enceinte, de mésusage, de surdosage ou d'inefficacité n'a été rapporté.

V.5 Données générales sur les cas graves survenus en France issus des laboratoires

Sur la période de l'enquête, le laboratoire AstraZeneca en France, rapporte n'avoir reçu aucun cas grave impliquant sa spécialité Covid-19 Vaccine AstraZeneca survenu sur le territoire national.

VI. Conclusion

Sur les données des cas transmis par l'ANSM au 11/02/2021, on constate que le début de campagne vaccinale par le vaccin Covid-19 Vaccine AstraZeneca a été marqué par la survenue d'un grand nombre de cas de syndromes pseudo-grippaux avec des hyperthermies élevées (>39°C dans plus de 60% des cas renseignés) et un impact sur la capacité de travail important (plus de 45% des cas rapportés). Ces tableaux cliniques étaient prévisibles comme pour tout vaccin mais la sévérité n'avait pas été anticipée compte-tenu des informations disponibles dans le Résumé des Caractéristiques du Produit mentionnant un état fébrile dans 33,6 % et de la fièvre >38°C chez 7,9 % des vaccinés et constituent un signal.

La plupart des cas sont survenus chez des femmes jeunes mais il n'est pas possible de calculer une incidence de notifications en l'absence du nombre de vaccinés en France et de stratification par classe d'âges et sexes.

L'ANSM a communiqué sur ce sujet le 11 février afin de limiter le risque potentiel de perturbation du fonctionnement des services de soin, en recommandant de vacciner de façon échelonnée le personnel d'un même service ; nous avons donc complété notre analyse qualitative d'une analyse quantitative sur les cas rapportés après cette date afin de confirmer cette tendance.

Le signal soulevé sur les syndromes pseudo-grippaux par ce premier rapport semble se confirmer avec, au 15/02/2021, un total de 782 cas (dont 374 transmises par l'ANSM) dans la BNPV dont 261 sont graves (dont 144 transmises par l'ANSM). Il fait écho aux nombreuses remontées de la part des établissements de santé qui mentionnent de nombreux soignants touchés voire en arrêt de travail avec un impact significatif sur l'organisation de l'activité.

Sur les extractions BNPV des 15 et 16/02/2021, parmi les 195 nouveaux cas déjà validés par le contrôle qualité de l'ANSM, 188 correspondent à des syndromes pseudo-grippaux dont 53 sont graves (49 médicalement significatifs, 2 incapacités correspondant à des incapacités de travail et 2 hospitalisations). Parmi ces 188 cas, 99 renseignent une température supérieure ou égale à 38°C et 80 cas une température supérieure ou égale à 39°C. L'analyse de ces cas supplémentaires communiqués après le 11 février fera l'objet d'une analyse qualitative dans le prochain rapport hebdomadaire.

Par ailleurs, si lors du premier signal émis par l'ANSM, il n'y avait pas de problème similaire en Europe, la Suède a depuis, informée l'EMA qu'elle réadaptait ses modalités de vaccination pour les mêmes raisons afin d'éviter la problématique des arrêts de travail multiples au sein d'unités de soins.

Compte tenu du retentissement potentiel de ces syndromes, il pourrait être utile de proposer une vigilance accrue dans les populations susceptibles de voir leurs comorbidités décompensées.

Après la clôture de ce rapport, dans le cadre de la procédure des cas marquants, nous avons été informés d'un cas de décès survenu chez une jeune personne polyhandicapée 6 jours après la vaccination. A ce stade au regard des éléments disponibles sur ce cas et des connaissances sur Covid-19 Vaccine AstraZeneca, il n'y a pas d'élément permettant de conclure à la responsabilité du vaccin. Des informations complémentaires sont en attente.

VII. Annexes

VII.1 Annexe 1

HARMONISATION CODAGE GRAVITE



Problématique :

L'information du critère de gravité des cas patients tel qu'apparent sur le portail des signalements des événements indésirables du ministère de la santé ne reprend pas les termes ci-dessus.

Par ailleurs, certains cas actuellement codés en « médicalement significatif » n'ont pas une « gravité » clinique avérée et peut conduire à surestimer la sévérité des effets indésirables rapportés avec les vaccins.

Critères de gravité en pharmacovigilance, rappel¹

- Décès
- Mise en jeu (immédiate) du pronostic vital
- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
- Incapacité / invalidité
- Anomalie congénitale
- Médicalement significatif

Définition du critère « médicalement significatif »²

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

Critères de sévérité des EI³

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

Activités de la vie quotidienne :

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

Propositions

Les critères de gravité suivants seront codés dans la BNPV si l'information est clairement apparente dans les précisions apportées dans la déclaration ou au cours de la documentation du cas :

- Décès
- Mise en jeu (immédiate) du pronostic vital
- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation pour l'EI
- Incapacité / invalidité (importante ou durable)
- Anomalie congénitale

VII.2 Annexe 2

Effet	HLGT	HLT	PT
Locaux			
<i>Réactions au site d'administration</i>	10001316		
Généraux			

<i>Complications liées à une vaccination</i>		10068755	
<i>Fièvre</i>		10016286	
<i>Céphalées</i>	10019231		
<i>Diarrhée</i>		10012736	
<i>Douleur articulaire</i>			10003239
<i>Asthénie/Fatigue/Malaise</i>		10003550	
<i>Frissons</i>			10008531
<i>Douleur et inconfort musculosquelettiques et du tissu conjonctif</i>		10068757	
<i>Myalgies</i>			
<i>Nausée/Vomissement</i>		10028817	

VII.3 Annexe 3

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

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
Maladie hémorragique	20000038				
Ischémie des membres			10034640 OU 10034572		
Thrombocytopénie			10043555		
Thrombose veineuse profonde	20000084				
Immunologie					
Arthrite	20000216				
Réaction anaphylactique	20000021				
Choc anaphylactique	20000071				
Syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant		10023320; 10084767			
Diabète tout confondu	20000041				
Neurologie					
Anosmie ou agueusie		10002653; 10001480			
Convulsions généralisées	20000212				
Narcolepsie		10028714			
Encéphalomyélite disséminée aiguë		10012302			
Méningoencéphalite		10014581			
Méningite aseptique		10027201			
Myélite transverse		10028527			
Paralysie faciale		10016062			
Syndrome de Guillain-Barré	20000131				
Rein					
Insuffisance rénale aiguë	20000003				
Respiratoire					
Syndrome de détresse respiratoire aiguë		10001052			
Autres effets d'intérêt					
Mortalité toute cause*				10053 172	DECES dans champs

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
					évolution OU gravité
Mort subite		10042434			
COVID-19	20000237				