

Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 VACCINE MODERNA

AMM européenne conditionnelle délivrée le 06 janvier 2021

Rapport n°2 : période du 05 février 2021 au 11 février 2021

CRPV de Lille, CRPV de Besançon



&



Contexte

Une enquête de pharmacovigilance a pour objectif une analyse médicale et pharmacologique des effets indésirables médicamenteux déclarés par les professionnels de santé ou les patients avec un médicament ou une classe de médicaments survenant en dehors des essais cliniques. Ces déclarations sont analysées puis enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance. Cette analyse prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques. Cette enquête 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) de BESANCON et le CRPV de LILLE assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin COVID-19 Vaccine Moderna.

En complément, s'il est observé un nombre conséquent de cas d'Effets / événements 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.

I- 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 événement 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 suspecté ou confirmé et a été validé et enregistré comme tel par le CRPV qui l'a pris en charge (Cf. méthode).

Ce rapport reprend l'ensemble des cas d'effets indésirables saisies et validées par les CRPV dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) jusqu'au 11/02/2021 et transmis le 12/02/2021 par l'ANSM. La période couverte par ce deuxième rapport s'étend du 05/02/2021, date d'envoi par l'ANSM de cas de pharmacovigilance avec MODERNA aux 2 CRPV rapporteurs, au 11/02/2021.

Ce rapport hebdomadaire concerne le vaccin COVID-19 Vaccine Moderna dont les principales caractéristiques sont :

- Dispersion injectable
- Voie intramusculaire
- Flacon multidose, contenant 10 doses de 0,5 ml.
- Une dose (0,5 ml) contient 100 microgrammes d'ARN messenger (ARNm) (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques SM-102)
- Composition:
 - o ARN messenger simple brin, à coiffe en 5', produit par transcription sans cellule in vitro à partir des matrices d'ADN correspondantes, codant la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2.
 - o Excipients: Lipide SM-102, cholestérol, 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3 méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG-2000)

DMG), Trométhamol, Chlorhydrate de trométhamol, Acide acétique, Acétate de sodium trihydraté, Saccharose et Eau pour préparation injectable

- Conservation à -20°C ± 5°C pendant 6 mois, à 2-8°C à l'abri de la lumière pendant 30 jours, 12h à température ambiante, flacon fermé, ou 6h à température ambiante une fois ouvert.
- 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.

II- Organisation et calendrier

- Transmission quotidienne par l'ANSM des cas extraits de la BNPV aux 2 CRPV rapporteurs (cas graves et cas non graves, cas initiaux et suivis)
- Transmission des cas marquants par chaque CRPV à l'ANSM en mettant en copie les 2 CRPV rapporteurs.
- Transmission des cas graves laboratoires une fois par semaine le vendredi.

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.

III- Méthodes

III.a- Critères de requête sur les cas concernant le vaccin COVID-19 VACCINE MODERNA 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 04/02/2021 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 effets : aucun critère
- Concernant le vaccin COVID-19 VACCINE MODERNA avec 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 annexes 1 et 2 incluent tous les termes et les codes utilisés pour l'identification des cas de réactogénicité et d'intérêt particulier (définis ci-après) à partir des données de la Base Nationale de Pharmacovigilance.

III.b- Analyses

L'analyse descriptive des caractéristiques des cas est réalisée en termes d'effectifs et de pourcentages. L'analyse des délais de survenue et des délais de résolution est réalisée en estimant la médiane et l'intervalle Inter-Quartile (IIQ) en jours de ces deux délais.

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 3), 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 3).

Sont considérés comme effets de réactogénicité, ceux 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 (incluant 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, bien identifiés et caractérisés dans les essais cliniques. Ils sont transitoires, réversibles et régressent habituellement en 2 à 4 jours. Le syndrome pseudo grippal, non mentionné comme tel dans le RCP, a cependant 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 2 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, 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 sont identifiées par le champ « type de cas » (=« erreur ») ou par l'HLGT (High Level Group Terms du dictionnaire MedDRA) « Erreurs médicamenteuses ainsi qu'autres erreurs et problèmes ».

Les cas d'inefficacité sont considérés uniquement si une infection au SARS-CoV-2 est rapportée avec un délai minimal de 14 jours suivant la dose de rappel. Ces cas sont identifiés s'ils incluent 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).

Les cas marquants sont analysés sur la période qui court de la date d'analyse du dernier rapport à la date du rendu du rapport suivant, le mardi précédent le comité de suivi, soit pour ce rapport du 05/02/2021 au 11/02/2021.

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

IV- Résultats

1/Données générales sur les cas issus de la BNPV

Evolution du nombre de cas

Sur la 2eme période (05/02 au 11/02/2021):

- 47 cas saisis par les CRPV, tous survenus lors de la 1ère vaccination
- 5 suivis de cas
- Aucun cas marquant n'a été envoyé par le circuit dédié

portant à un total cumulé de 87 cas depuis le 22/01/2021 (tableau 1 et 2).

	Cumulatif	Période 05/02/2021 au 11/02/2021
Nombre de cas total	92	52
Nombre de follow up	5	5
Nombre de cas initiaux	87	47

Tableau 1. Nombre de cas reçus sur la période du rapport et en cumulé depuis le 22/01/2021

	Cumulatif	Période 22/01/2021 au 04/02/2021	Période 05/02/2021 au 11/02/2021
Nombre de cas BNPV	87	40	47
<i>déclarés par les PS</i>	49	23	26
<i>déclarés par les patients/usagers</i>	38	17	21
Nbre cas non graves (n,%)	81 (93.1%)	38 (95%)	43 (91.5%)
<i>Répartition Patients (n, %)</i>			
Sexe : Masculin	17 (21.0%)	10 (26.3%)	7 (16.3%)
Féminin	64 (79.0%)	28 (73.7%)	36 (83.7%)
Age : 16-49	13 (16.0%)	7 (18.4%)	6 (14%)
50-64	17 (21.0%)	8 (21.1%)	9 (20.9%)
65-74	4 (4.9%)	1 (2.6%)	3 (7.0%)
75 – 84	32 (39.6%)	14 (36.8%)	18 (41.8%)
≥ 85	13 (16.0%)	6 (15.8%)	7 (16.3%)
Non renseigné	2 (2.5%)	2 (5.3%)	0
Nbre de cas graves (n, %)	6 (6.9%)	2 (5%)	4 (8.5%)
Hospitalisation	0	0	0
Mise en jeu pronostic vital	0	0	0
Invalidité ou incapacité	0	0	0
Décès	0	0	0
Médicalement significatif	6 (100%)	2 (100%)	4 (100%)
<i>Répartition Patients (n, %)</i>			
Sexe Masculin	2 (33.3%)	1 (50.0%)	1 (25.0%)
Féminin	4 (66.7%)	1 (50.0%)	3 (75.0%)
Age 16-49	2 (33.3%)	1 (50.0%)	1 (25.0%)
50-64	3 (50.0%)	1 (50.0%)	2 (50.0%)
65-74	0	0	0
75 – 84	1 (16.7%)	0	1 (25.0%)
≥ 85	0	0	0

Tableau 2 : présentation synthétique de la répartition des cas

Ces 47 cas de la période 2 sont survenus en particulier chez les plus de 75 ans (53%) et sont à l'origine de la description de 136 effets indésirables (Figure 1 et 2)

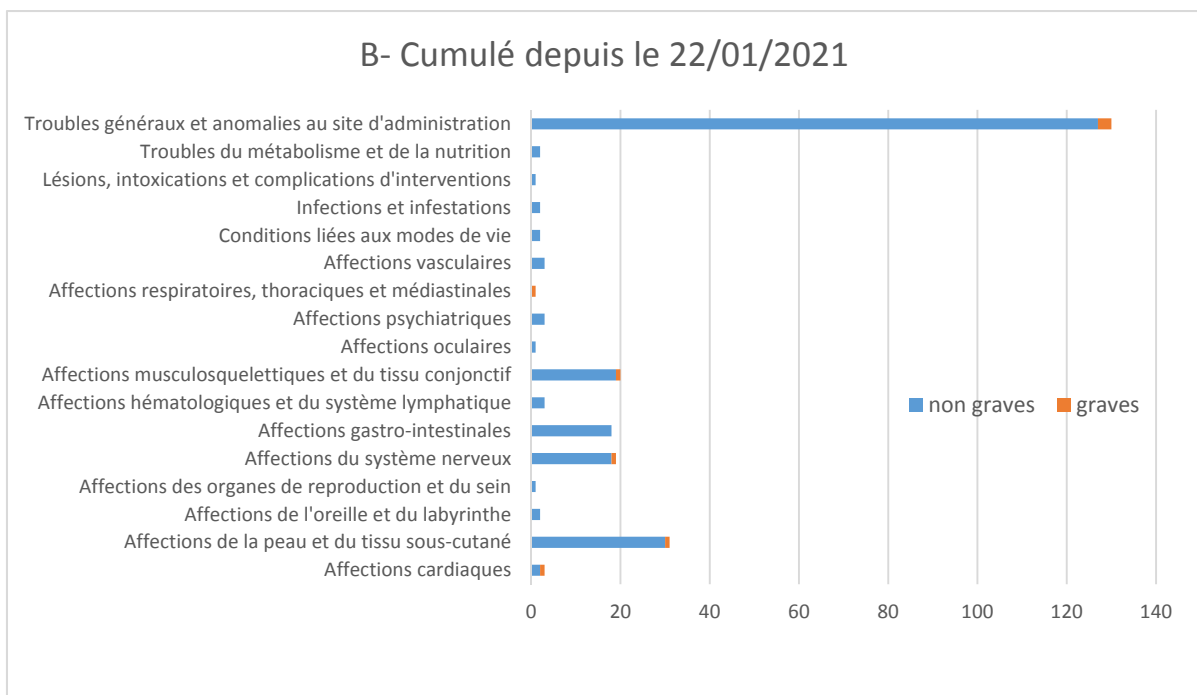
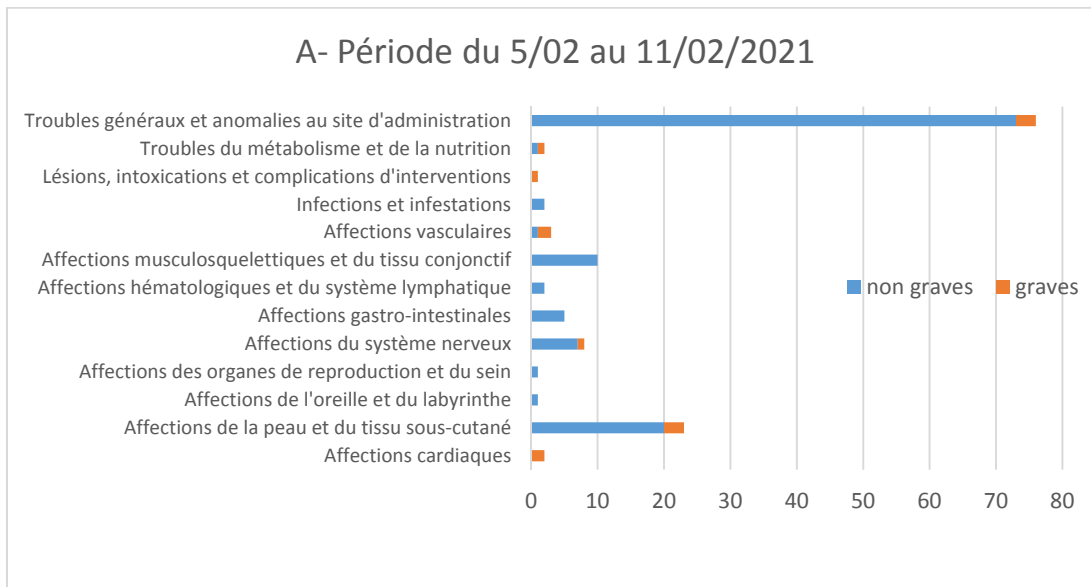


Figure 1 : Répartition des EI graves et non graves par organe (SOC). A : sur la période 05/02 au 11/02 ; B : en cumulé.

Les 47 cas de la période 2 ne montrent pas de caractéristiques différentes de celles décrites en première période (figure 2).

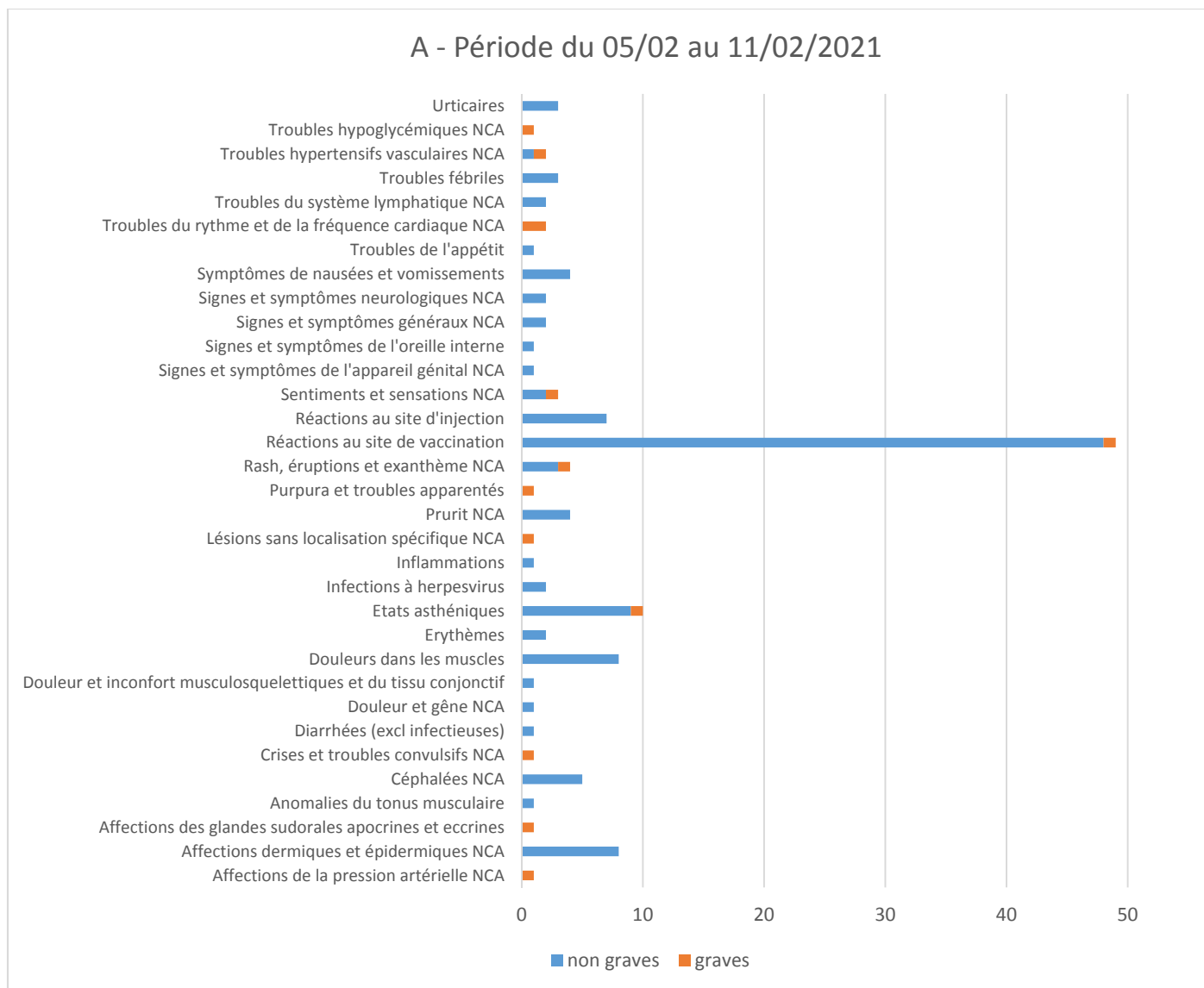


Figure 2 : répartition des EI graves et non graves par type (High Level Terms, classification MedDRA) . A : sur la période 05/02 au 11/02 ;

Ces 47 cas correspondent à :

- 41 cas avec des effets indésirables de type réactogénicité, attendus et bien décrits (effets locaux et systémiques). A noter la description, pour un patient, de douleurs pelviennes associées à des nausées et vertiges (non grave). Les réactions locales sont en particulier décrites de façon retardée après la vaccination (n= 24 sur la période 2, soit 34 cas en cumulé (39% des observations reçues depuis le 22/01/2021, voir ci-après page 9). Un cas est signalé comme médicalement significatif.
- 1 cas d'hypersensibilité/anaphylaxie de grade 1-2 (associant sensation vertigineuse, hypertension artérielle, érythème et céphalée) survenant moins d'une heure après la vaccination.
- 1 cas d'urticaire survenant 4 jours après la vaccination : urticaire migratrice et fugace au niveau des 2 bras, symétrique puis au niveau du ventre puis des deux jambes (résolutif en 48 h).
- 4 cas avec des effets inattendus (voir page 8) dont 3 graves (médicalement significatifs).

Les délais de survenue de ces 47 cas vont de la réaction immédiate après la vaccination (dans l'heure: un cas de réaction locale au point d'injection et le cas d'anaphylaxie ci-dessus) à plusieurs jours après (jusqu'à 15 jours) (tableau 3).

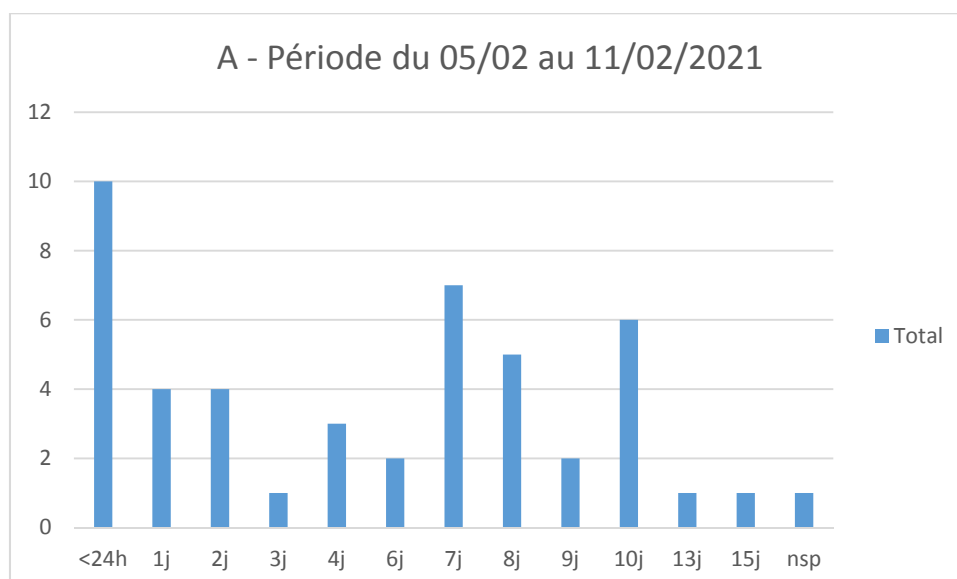


Tableau 3 : Délai de survenue effets / vaccination

Plus d'un tiers des cas (n=18, 38%) survient dans les 2 jours suivant la vaccination. Les délais de survenue tardifs (>6j, n=24) correspondent tous à des réactions retardées, locales pour la plupart (voir p 9).

En termes d'évolution, 34 cas sont résolus ou en cours de résolution (72%) et 13 non résolus ou inconnus au moment de la déclaration au CRPV.

2/Analyse et expertise des effets indésirables graves, hors médicalement significatifs (n=0)

NA

3/ Analyse et expertise des effets indésirables d'intérêt (annexe 2) (n=2)

Ces effets étant également inattendus, ils ont été décrits dans la section suivante « effets inattendus ».

Effets indésirables graves dits « d'intérêt particulier »	Nombre de cas sur la période n=2	Nombre de cas cumulés n=2
Convulsions	1	1
Troubles du rythme cardiaque	1	1

4/ Analyse et expertise des effets indésirables inattendus (non listés) (n=4 + 24 réactions retardées)

Parmi les 4 cas (dont trois médicalement significatifs)

- Un cas de **convulsions** (effet d'indésirable d'intérêt spécifique, annexe 2) apparu le lendemain de la vaccination, chez une patiente aux antécédents d'épilepsie (dernière crise un an auparavant). Il n'y a pas de notion de fièvre post vaccinale associée. Le lien avec le vaccin, autre que chronologique, n'est pas évident dans cette observation. Pour le vaccin Moderna,

une recherche dans la base de données publique Eudravigilance (actualisée au 13/02/2021) montre sur 1497 notifications, quelques cas de convulsions / épilepsies rapportés : 3 cas d'épilepsie chez des patients de 18-64 ans, survenant dans les 24 heures qui suivent la vaccination ; 14 cas de convulsions (10 cas pour les 18-64 ans), dont 4 dans un contexte de fièvre. Ces cas sont médicalement significatifs ou conduisent à l'hospitalisation, résolus pour 5, non résolus pour 2 (inconnus pour 7). Les convulsions post vaccinales sont décrites après vaccination en général, souvent dans un contexte de fièvre. Il s'agit donc d'un effet possible mais certainement très rare de la vaccination par Moderna.

- Un cas de **poussée hypertensive artérielle isolée**, survenue le soir de la vaccination chez une femme aux antécédents de trouble du rythme à type d'extrasystoles supraventriculaires traitées par flécaïne. La pression artérielle était auto-mesurée aux alentours de 200mmHg le soir même, persistante à 140mmHg les deux jours suivants et normalisée à J3 autour de 120mmHg (constat par le médecin traitant). Il s'agit du premier cas français de poussée hypertensive survenant après la vaccination par Moderna. Le lien avec le vaccin, autre que chronologique, n'est pas évident dans cette observation. Dans la base de données publique Eudravigilance (sur 1497 notifications, actualisée au 13/02/2021), 11 cas d'hypertension artérielle sont décrits dont 1 cas de HTA isolée, 1 cas dans un contexte de syncope, 4 cas dans un contexte de réactogénicité, 1 cas dans un contexte d'accident vasculaire ischémique transitoire, 1 cas dans un contexte de dyspnée avec troponines augmentées et 1 cas dans un contexte d'arythmie) ainsi que 4 crises hypertensives (dont l'une avec syncope et l'autre avec douleur thoracique associée). Cet effet fait l'objet d'un suivi particulier avec le vaccin à ARN Comirnaty, et sera remonté à l'EMA dans le cadre de l'évaluation européenne (1). Bien qu'il n'y ait pour le moment qu'un seul cas rapporté avec Moderna dans la BNPV, cet effet est sûrement à surveiller également.
- Un cas de **tachycardie, arythmie** (effet d'indésirable d'intérêt spécifique, annexe 2), **associées à des sueurs sans hyperthermie, une hypoglycémie et une élévation de la pression artérielle puis une hypotension** le soir de la vaccination, chez une personne de 61 ans, aux antécédents de COVID. Le lendemain, survenue de nouveau d'une arythmie et malaise, sans hypoglycémie, avec prise en charge spécialisée. Pas d'embolie pulmonaire. Arrêt de travail. Il s'agit là encore du premier cas dans la BNPV de tachycardie / arythmie après la vaccination par Moderna. Le lien avec le vaccin, autre que chronologique, n'est pas évident dans cette observation. Dans la base de données publique Eudravigilance (sur 1497 cas avec Moderna, actualisée au 13/02/2021), on dénombre 28 cas de tachycardie, dont 5 associées avec une fibrillation atriale (n=2, non résolu), une arythmie (n=1, non résolu) ou des palpitations (n=2, résolu). On dénombre également 6 cas d'arythmie, survenant dans les heures ou les jours suivants la vaccination, médicalement significatif pour 4 d'entre eux, persistants jusqu'à 2 jours (un cas), résolu pour 3 d'entre eux. Cet effet fait l'objet d'un suivi particulier avec le vaccin à ARN Comirnaty et sera remonté à l'EMA dans le cadre de l'évaluation européenne. Cet effet, par analogie avec le vaccin Pfizer, mérite l'attention.
- Un cas de **zona**, survenant 4 jours après la vaccination. Le patient présente des lésions vésiculeuses de l'hémifront. Le bilan biologique révèle une ascension des VZV IgG (2838) et HSV IgG (>30). Le patient bénéficie d'un traitement par Zelitrex® 2cp 3/j. Il est en cours de rétablissement. On dénombre 3 cas chez des patients de plus de 65 ans dans la base Eudravigilance (sur 1497 cas avec Moderna, actualisée au 13/02/2021). Les cas de zona post-vaccinal sont rarement rapportés avec la vaccination en général et la survenue de zona est d'incidence importante en population générale : l'incidence globale est de 30/100 000 personnes et de 104/100 000 après 65 ans (2). Il est donc difficile de déterminer le lien entre la vaccination et la survenue du zona.

Les 24 autres cas correspondent à des réactions retardées, toutes locales au niveau du site de vaccination. Quelques rares cas associent des effets systémiques (céphalées, fièvre, urticaire, myalgies). Ces réactions retardées surviennent toutes dans un délai de 6 jours ou plus. Il s'agit de réactions douloureuses, érythémateuses et prurigineuses, avec œdème et induration parfois (tableau 4). Pour la plupart de ces patients, il n'est pas rapporté de réaction immédiate à la vaccination, en dehors d'une douleur au site d'injection et des frissons/fièvre (n=2). Ces réactions sont résolues pour 16 d'entre elles (67%) et non résolues ou d'évolution inconnue au moment de la déclaration pour 88 cas.

Effets indésirables retardés en termes HLT	Nombre de Cas CRPV
Affections de la pression artérielle NCA	1
Affections dermiques et épidermiques NCA	8
Affections des glandes sudorales apocrines et eccrines	2
Anomalies du tonus musculaire	1
Céphalées NCA	5
Conditions hygiénodiététiques	1
Crises et troubles convulsifs NCA	1
Diarrhées (excl infectieuses)	2
Douleur et gêne NCA	1
Douleur et inconfort musculosquelettiques et du tissu conjon	1
Douleurs dans les muscles	9
Erythèmes	3
Etats asthéniques	11
Infections à herpesvirus	2
Inflammations	1
Lésions sans localisation spécifique NCA	1
Perturbations de la conscience NCA	1
Problèmes liés au handicap	1
Prurit NCA	6
Purpura et troubles apparentés	1
Rash, éruptions et exanthème NCA	4
Réactions au site d'administration NCA	1
Réactions au site de vaccination	57
Réactions au site d'injection	9
Sentiments et sensations NCA	3
Signes et symptômes de l'appareil génital NCA	1
Signes et symptômes de l'oreille interne	1
Signes et symptômes généraux NCA	2
Signes et symptômes neurologiques NCA	2
Symptômes de nausées et vomissements	6
Troubles de l'appétit	1
Troubles du rythme et de la fréquence cardiaque NCA	2
Troubles du système lymphatique NCA	2
Troubles fébriles	3
Troubles hypertensifs vasculaires NCA	2
Troubles hypoglycémiques NCA	1
Urticaires	3
Total général	159

Tableau 4 : nombre et descriptif des EI en HLT au cours des réactions retardées.

Décrit comme un effet attendu dans la publication de l'essai clinique COVE study (3), les réactions retardées sont néanmoins à ce jour les EI les plus nombreux déclarés en France (depuis le 22/01/2021, cela représente 34 /87 (38%) cas déclarés avec le vaccin Moderna).

4/ Analyse et expertise des situations particulières

Non applicable sur la période

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

Non applicable sur la période

6/ Publications

Non applicable sur cette période

7/ Conclusion

Sur la période du 05/02/2021 au 11/02/2021, 47 cas ont été déclarés, correspondant pour 41 d'entre eux à des réactions de type réactogénicité, locales et systémiques, sans caractère de gravité. Deux cas sont à rapprocher de réactions hypersensibilité/anaphylaxie. Les 4 autres cas rapportent des effets inattendus (mais décrits avec l'autre vaccin à ARN Comirnaty), dont deux d'intérêt spécifique, et 2 font écho aux effets surveillés avec le vaccin Pfizer :

- Un cas de poussée hypertensive isolée, surveillé pour le vaccin Pfizer
- Un cas de tachycardie / arythmie (EI d'intérêt liste EMA annexe 2), surveillé pour le vaccin Pfizer
- Un cas de convulsions (EI d'intérêt liste EMA annexe 2)

Par ailleurs, les réactions retardées (38% des EI totaux reçus avec Moderna) restent un point saillant de ce rapport.

Existence d'un signal potentiel ou confirmé : non applicable

Références

- (1) <https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-COVID-193>
- (2) https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20131025_vaccadultzonazos_tavax.pdf<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7004e1.htm>
- (3) <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2035389>

Annexes

I. ANNEXE 1. Codes concernant les effets de réactogénicité

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	

II. ANNEXE 2. Codes concernant les effets d'intérêt particulier

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					

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
Erythème polymorphe		10015218			
Lésions type engelures		10022119 OU 10081993			
Vasculite	20000174				
Gastro-intestinale					
Affections hépatiques aiguës	20000006				
Hématologie/Circulation					
AVC	20000061				
Embolie Pulmonaire		10037377			
Maladie hémorragique	20000038				
Ischémie des membres			10034640 OU 10034572		
Thrombocytopénie			10043555		
Thrombose veineuse profonde	20000084				
Immunologie					
Arthrite	20000216				
Réaction anaphylactique	20000021				
Choc anaphylactique	20000071				
Syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant		10023320; 10084767			
Diabète tout confondu	20000041				
Neurologie					
Anosmie ou agueusie		10002653; 10001480			
Convulsions généralisées	20000212				
Narcolepsie		10028714			
Encéphalomyélite disséminée aiguë		10012302			
Méningoencéphalite		10014581			
Méningite aseptique		10027201			
Myélite transverse		10028527			
Paralysie faciale		10016062			
Syndrome de Guillain-Barré	20000131				

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
Rein					
Insuffisance rénale aiguë	20000003				
Respiratoire					
Syndrome de détresse respiratoire aiguë		10001052			
Autres effets d'intérêt					
Mortalité toute cause*				10053 172	DECES dans champs évolution OU gravité
Mort subite		10042434			
COVID-19	20000237				

III. ANNEXE 3. Codes concernant les effets graves

HARMONISATION CODAGE GRAVITE



Problématique :

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

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

Critères de gravité en pharmacovigilance, rappel ¹

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

Définition du critère « médicalement significatif » ²

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

Critères de sévérité des EI ³

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

Activités de la vie quotidienne :

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

Propositions

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

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