

Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 JANSSEN®

Rapport n°4 : période du 09 juillet 2021 au 26 août 2021

CRPV de Grenoble et CRPV de Lyon



Déclarations d'intérêt

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

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

Table des matières

I.	Périmètre et vaccin concerné	3
II.	Organisation et calendrier.....	3
III.	Méthodes	3
IV.	Résultats	4
IV.1.	Analyse quantitative	4
IV.1.1	Données générales	4
IV.1.2	Description générale des cas graves et non graves	7
IV.2.	Analyse qualitative : effets/événements de réactogénicité, hypersensibilité immédiate / anaphylaxie, effets/événements indésirables d'intérêt spécifique, effets/événements inattendus graves	9
IV.2.2	Hypersensibilité immédiate / anaphylaxie grave (n = 2 en cumulé, dont 1 sur la période).....	10
IV.2.3	Effets/Événements indésirables d'intérêt particulier (EIIP ou Adverse events of specific interest AESI ; n = 150, dont 129 cas graves)	10
IV.2.4	Effets/Événements indésirables inattendus graves, hors AESI (n = 23 sur la période).....	25
IV.3.	Analyse qualitative : décès (n = 17, dont 10 sur la période)	28
IV.4.	Signaux confirmés, potentiels et EI à suivre : synthèse des cas rapportés depuis le début de la campagne vaccinale.....	29
IV.5.	Analyse et expertise des situations particulières	30
IV.5.1	Erreurs médicamenteuses (n=6, dont 2 sur la période).....	30
V.	Conclusion	31

Contexte

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

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Grenoble et le CRPV de Lyon assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin covid-19 Janssen®.

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

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

I. Périmètre et vaccin concerné

Voir rapport n°1.

II. Organisation et calendrier

Voir rapport n°1.

III. Méthodes

Voir rapport n°3.

IV. Résultats

IV.1. Analyse quantitative

IV.1.1 Données générales

Ce rapport est le quatrième réalisé dans le cadre du suivi de pharmacovigilance renforcé du vaccin covid-19 Janssen®. Il concerne l'ensemble des cas d'effets/événements indésirables potentiels déclarés au Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance pour la période du 24/04/2021 (début de la vaccination en France) au 26/08/2021 inclus.

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

Au 26/08/2021, 1 000 673 injections de vaccin covid-19 Janssen® ont été administrées. Nous observons toujours un certain pourcentage de personnes vaccinées qui ont entre 16 et 49 ans (9,3%), contrairement aux recommandations nationales de réserver ce vaccin aux plus de 55 ans. Par ailleurs, 1 262 patients d'âge compris entre 0 et 15 ans ont reçu une dose de vaccin Janssen®, on peut supposer une erreur de saisie.

Tableau 1 : Nombre d'injections réalisées avec le vaccin covid-19 Janssen® depuis le début de la vaccination jusqu'au 26/08/2021 inclus (Source VAC-SI)

Nombre total d'injections N = 1 000 673	
Sexe	
Femme	483 634
Homme	516 108
Non renseigné	931
Âge	
16-49 ans	93 441
50-64 ans	514 917
65-74 ans	255 419
75-84 ans	82 981
85 et + ans	52 653

Depuis le début de la campagne vaccinale le 24/04/2021 jusqu'au 26/08/2021, 558 cas d'effets/événements indésirables potentiellement liés au vaccin covid-19 Janssen® et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 1003 effets/événements indésirables.

Les principales caractéristiques des cas sont présentées dans le tableau 2. Parmi ces cas, 217 (38,9 %) présentaient des critères de gravité. Dans 54,8% des cas, ces observations concernaient des femmes.

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

	Nombre de cas N (%)
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV	558
Cas déclarés par les professionnels de santé	451 (80,8%)
Cas déclarés par les patients/usagers	107 (19,2%)
Evolution	
En cours de rétablissement/résolution	153 (27,4%)
Rétabli/résolu	179 (32,1%)
Rétabli/résolu avec séquelles	7 (1,3%)
Non rétabli/non résolu	164 (29,4%)
Décès	17 (3,0%)
Inconnu	38 (6,8%)
Sexe	
Masculin	250 (44,8%)
Féminin	306 (54,8%)
Inconnu	2 (0,4%)
Tranches d'âge, N (%)	
16-49	37 (6,6%)
50-64	327 (58,6%)
65-74	121 (21,7%)
75-84	50 (9,0%)
≥ 85	20 (3,6%)
Inconnu	3 (0,5%)
Cas graves, N (%)	217 (38,9%)
Critère de gravité	
Décès	17 (7,8%)

Mise en jeu du pronostic vital	17 (7,8%)
Hospitalisation	96 (44,2%)
Invalidité ou incapacité	1 (0,5%)
Médicalement significatif	86 (39,6%)
Sexe, N (%)	
Masculin	102 (47,0%)
Féminin	115 (53,0%)
Inconnu	0
Tranches d'âge, N (%)	
16-49	10 (4,6%)
50-64	115 (53,0%)
65-74	53 (24,4%)
75-84	25 (11,5%)
≥ 85	13 (6,0%)
Inconnu	1 (0,5%)

Le délai de survenue des 1003 effets/événements indésirables est renseigné dans le tableau 3. Celui-ci est connu pour 965 d'entre eux. Presque la moitié des effets/événements sont survenus le jour même de la vaccination.

Tableau 3 : Délai de survenue des effets/événements indésirables par rapport à la vaccination

Délai de survenue	Nombre de d'effets/événements, n (%)
≤24h	479 (49,6 %)
2-4 jours	149 (15,4 %)
5-7 jours	90 (9,3 %)
8 - 14 jours	110 (11,4 %)
≥ 15 jours	137 (14,2 %)

L'évolution des 1003 effets/événements est renseignée dans le tableau 4. Celle-ci est favorable (patient rétabli ou en cours de rétablissement au moment de la notification) pour plus de 70% des effets/événements.

Tableau 4 : Evolution des effets/évènements indésirables

Evolution	Nombre d'effets/évènements, n (%)
En cours de rétablissement/résolution	255 (25,4 %)
Rétabli/résolu	370 (36,9 %)
Rétabli/résolu avec séquelles	12 (1,2 %)
Non rétabli/non résolu	280 (27,9 %)
Décès	25 (2,5 %)
Inconnu	61 (6,1 %)

Le délai de résolution est connu pour 178 des 370 effets/évènements résolus et il est \leq 24h dans 54,5% des cas, et entre 2 et 4 jours pour 29,2% des cas.

IV.1.2 Description générale des cas graves et non graves

En cumulé, 558 cas ont été rapportés, dont 217 (38,9%) correspondaient à des cas graves. Au total, 1003 effets/évènements indésirables ont été rapportés et sont détaillés par organe cible (System Organ Class) dans le tableau 5 et la Figure 1.

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

System Organ Class	Effets cumulés (N = 1003)	
	Graves N = 392 (39,1%)	Non graves N = 611 (60,9%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	96 (24.5 %)	196 (32.1 %)
Affections du système nerveux	76 (19.4 %)	97 (15.9 %)
Affections vasculaires	37 (9.4 %)	24 (3.9 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	30 (7.7 %)	14 (2.3 %)
Affections cardiaques	27 (6.9 %)	9 (1.5 %)
Infections et infestations	27 (6.9 %)	16 (2.6 %)
Affections gastro-intestinales	21 (5.4 %)	60 (9.8 %)

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	17 (4.3 %)	49 (8.0 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	14 (3.6 %)	77 (12.6 %)
Affections hématologiques et du système lymphatique	12 (3.1 %)	9 (1.5 %)
Affections oculaires	12 (3.1 %)	11 (1.8 %)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	6 (1.5 %)	15 (2.5 %)
Investigations	6 (1.5 %)	3 (0.5 %)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	4 (1.0 %)	14 (2.3 %)
Affections psychiatriques	3 (0.8 %)	4 (0.7 %)
Affections des organes de reproduction et du sein	1 (0.3 %)	6 (1.0 %)
Affections du rein et des voies urinaires	1 (0.3 %)	1 (0.2 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	1 (0.3 %)	5/ (0.8 %)
Affections du système immunitaire	1 (0.3 %)	
Affections hépatobiliaires		1 (0.2 %)

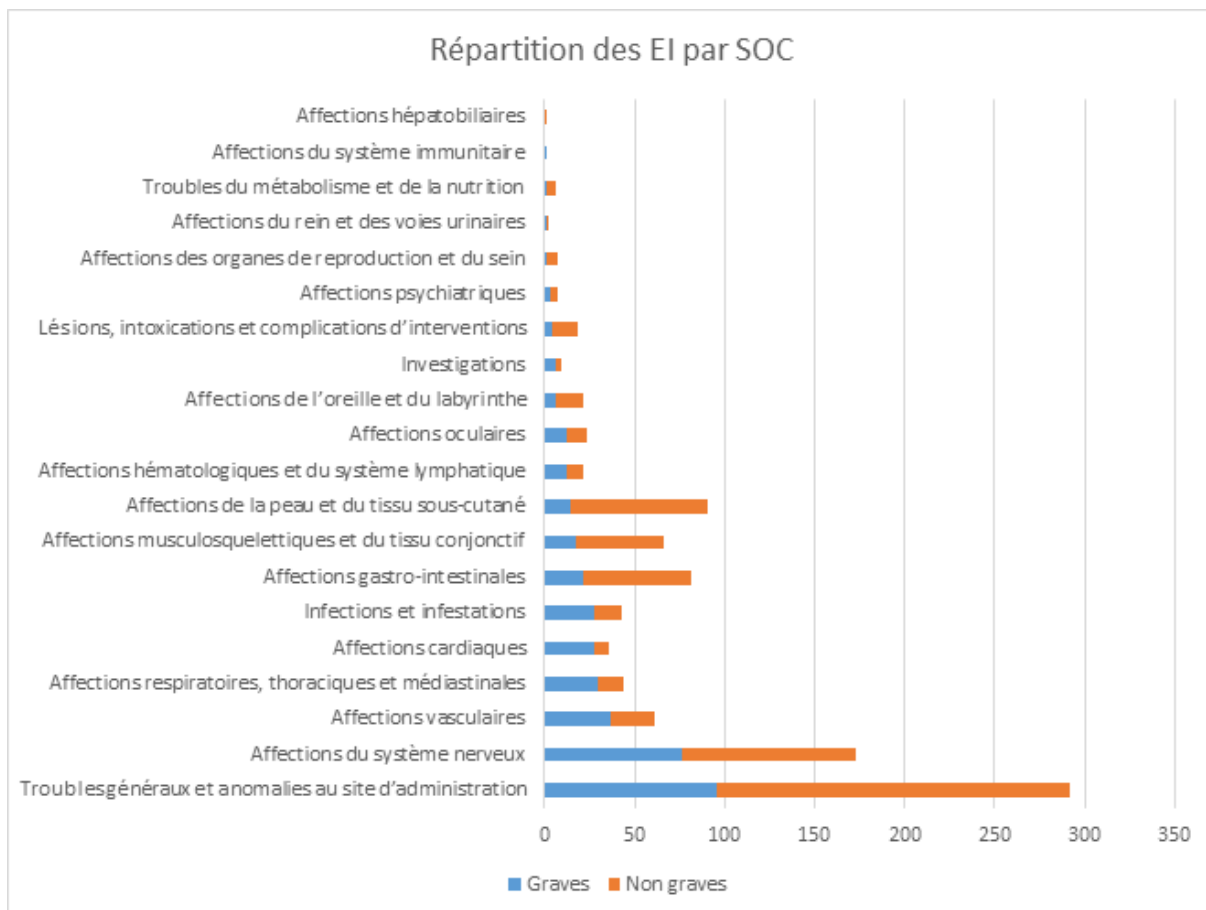


Figure 1 : Répartition des effets/événements indésirables graves et non graves par organe (SOC)

IV.2. Analyse qualitative : effets/événements de réactogénicité, hypersensibilité immédiate / anaphylaxie, effets/événements indésirables d'intérêt spécifique, effets/événements inattendus graves

IV.2.1 Réactogénicité (n = 161, dont 85 sur la période d'analyse ; 21 cas graves)

Depuis le début de la vaccination avec le vaccin COVID-19 Janssen®, 161 cas comprenaient des effets à type de réactogénicité systémique et/ou locale dont 85 ont été notifiés sur la période de ce rapport. Ces observations ne modifient pas la conclusion des précédents rapports.

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

Cas de malaises / Malaises d'allure vagale (n= 40, dont 17 sur la période)

Sur la période de ce rapport, 17 cas supplémentaires de malaise ont été notifiés dont 2 considérés comme graves. Ces observations n'apportent pas d'éléments nouveaux par rapport aux précédentes conclusions.

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

IV.2.2 Hypersensibilité immédiate / anaphylaxie grave (n = 2 en cumulé, dont 1 sur la période)

Un cas grave d'hypersensibilité immédiate a été rapporté sur la période, il est détaillé dans la section IV.2.3 AESI.

IV.2.3 Effets/Événements indésirables d'intérêt particulier (EIIIP ou Adverse events of specific interest AESI ; n = 150, dont 129 cas graves)

Sur les 558 cas rapportés en cumulé, 150 ont été considérés comme d'intérêt particulier (tableau 6).

Sur la période d'analyse de ce rapport, 92 nouveaux cas d'effets/événements d'intérêt particulier ont été identifiés et analysés, dont 80 considérés comme graves. Ces cas sont détaillés ci-dessous.

- Echec vaccinal (n=32, dont 32 sur la période)

Le message de DGS-urgent du 3/08/21 rappelait aux professionnels de santé l'importance de déclarer aux CRPV les cas graves d'échec de la vaccination anti-COVID-19¹. Pour rappel, un échec de vaccination contre la Covid-19 est défini comme une infection symptomatique au SARS-CoV-2 confirmée biologiquement par amplification moléculaire (RT-PCR ou RT-LAMP) ou par test antigénique survenant au moins **21 jours** suivant l'injection de la dose unique du vaccin de Janssen®. 84% des cas d'échec de la vaccination par Janssen ont été notifiés après ce message. En parallèle à ces notifications, le CRPV de Marseille s'est vu notifié le 20/08 une surreprésentation de patients vaccinés par Janssen® parmi les patients vaccinés et hospitalisés pour COVID-19 en réanimation (4 patients vaccinés avec Janssen / 7 patients vaccinés avec un schéma complet). Le CRPV a analysé cet événement comme une alerte et a prévenu l'ANSM. Le CRPV de Tours a également observé cette surreprésentation (3 patients vaccinés avec un schéma complet par Janssen®/6 patients vaccinés et en réanimation pour COVID-19). Ces données sont intégrées dans le présent rapport.

Au 26/08/21, 32 cas d'échec de la vaccination anti-COVID-19 avec le vaccin Janssen® ont été analysés. 29 de ces cas étaient graves (91%) et 3 non graves (9%). Cette proportion importante de cas graves pourrait s'expliquer par le message de la DGS du 3/08/21, de signaler les cas

¹ https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_75_-_investigation_des_ev.pdf

graves d'échec de la vaccination. L'âge médian des patients était de 68 ans (min 43 ; max 87 ; IQ 61-76). Le sex ratio est de 1:1. Le taux d'incidence des échecs notifiés est de 3,78 / 100 000 personnes vaccinées.

Le délai médian entre la vaccination par Janssen® et l'échec vaccinal était 54 jours (min 21 ; max 123 ; IQ 35-72). Dans 3 cas, ce délai n'a pas pu être calculé précisément mais les informations disponibles permettent d'établir que ce délai était supérieur à 21 jours.

Parmi les 29 cas graves, 2 patients, âgés de 87 et 76 ans, sont décédés des suites de la COVID-19 ; 14 patients ont été pris en charge en réanimation/soins intensifs ; et les 13 autres ont été hospitalisés. Concernant la présentation clinique de la COVID-19, seul un patient présentait une forme mineure à modérée, traitée par injection d'anticorps monoclonaux (casirivimab/imdevimab) ; les 28 autres présentaient une pneumopathie +/- surinfection bactérienne. Seuls 2 patients étaient immunodéprimés : l'un était en lymphopénie, l'autre avait une insuffisance rénale chronique terminale dialysée. Les antécédents et comorbidités étaient renseignés dans 27 cas, 2 patients n'en avaient pas et les 25 autres présentaient au moins une pathologie à risque de forme grave de COVID-19 (HTA, diabète, obésité, pathologie pulmonaire...).

NB. Suite à une mise à jour des cas le 31/08/21 (hors période d'analyse), 2 patients âgés de 73 et 82 ans, comptabilisés dans les 13 hospitalisations ci-dessus, sont décédés des suites de la COVID-19, ce qui porte à 4 le nombre de décès dans les suites d'une inefficacité du vaccin Janssen®.

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

Parmi l'ensemble des 32 cas, le variant est connu dans 17 cas et correspond au variant delta.

L'efficacité de la dose unique du vaccin Janssen® a été évaluée à 66,9% sur les formes modérées à graves de COVID-19 2 semaines après une dose unique de vaccin, dans l'essai clinique de phase 3². Les données d'effectivité en vie réelle ne sont pas disponibles. Les données in vitro sont contradictoires sur l'efficacité des anticorps induits par ce vaccin sur les différents variants. Une équipe du laboratoire Johnson & Johnson a étudié chez 8 patients l'activité neutralisante de leurs anticorps sur le virus Sars-Cov-2 et ses variants, dont le Delta, 71 jours après la vaccination. Les auteurs ont montré que l'activité neutralisante était plus fortement réduite contre les variants Beta et Gamma que contre le Delta³. A contrario, une

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

³ <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.07.01.450707v1.full.pdf>

étude américaine indépendante a comparé les titres d'anticorps neutralisants induits par 3 vaccins (Comirnaty®, Spikevax® et celui de Janssen®) sur plusieurs variants, dont le Delta. Les auteurs ont montré que le taux d'anticorps induits par le vaccin Janssen® diminuait fortement contre les variants étudiés et concluaient à la nécessité d'une 2ème dose de vaccin chez les patients ayant reçu le vaccin de Janssen®⁴. Le Center for Disease Control (CDC) américain a annoncé que toutes les personnes ayant reçu une 1ère dose de vaccin Janssen® auraient probablement besoin d'une 2nde dose du même vaccin⁵.

En France, le conseil d'orientation de la stratégie vaccinale recommandait le 28/05/21, en cas de détection localisée de cluster dû au variant B.1.617 (variant Delta) de proposer dans ce territoire aux personnes ayant reçu une injection de vaccin Janssen® de recevoir une seconde dose de vaccin à ARNm dans un délai de 4 semaines après la première injection. Par la suite, le 24/08/21, l'HAS a émis un avis similaire : « En ce qui concerne les personnes primovaccinées avec le vaccin Janssen®, la HAS recommande qu'une dose de rappel avec un vaccin à ARNm (Comirnaty® ou Spikevax®) leur soit proposée à partir de 4 semaines après la première injection. Les données montrent en effet une protection insuffisante conférée par une seule dose de vaccin (Comirnaty®, Spikevax® ou Vaxzevria®) contre les formes symptomatiques liées au variant Delta, et les données disponibles ne permettent pas de confirmer l'efficacité à long terme du schéma de vaccination à une dose du vaccin Janssen® contre le variant Delta. ». Cet avis a été repris par la DGS URGENT du 27/08/21⁶.

Compte-tenu du nombre de décès et de patients en réanimation, vaccinés par une dose unique de vaccin Janssen® dans un délai > à 21 jours, et présentant majoritairement des comorbidités à risque de forme grave de COVID-19 et de l'alerte émanant de 2 CRPV (Marseille et Tours) concernant la surreprésentation de patients vaccinés par Janssen® en réanimation pour COVID-19, ce signal potentiel relatif aux échecs vaccinaux du vaccin COVID-19 Janssen® a été relayé pour investigations supplémentaires (en cours).

- Syndrome de thromboses associées à une thrombocytopénie (n=3, dont 3 sur la période)

Trois cas de syndrome de thromboses associées à une thrombocytopénie (TTS) chez des patients âgés de 50 à 59 ans (2H/1F) ont été observés sur la période :

- 1 patient a présenté à J10 de la vaccination, un purpura des mains, étendu ensuite à toutes les extrémités, associé à des pétéchies de la muqueuse buccale. Une thrombopénie à 10G/L a été découverte ainsi que des D-Dimères très élevés (non dosables). Notion de fibrinogène à 1,6 g/L un peu à distance, donc toujours bas malgré une inflammation concomitante. Les scanners ont retrouvé une thrombose porte ainsi qu'un thrombus au

⁴ <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.07.19.452771v2.full.pdf>

⁵ <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/booster-shot.html>

⁶ https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs_urgent_90_rappel_vaccinal.pdf

sein d'une artère rénale. L'évolution a été favorable sous corticothérapie, 5 séances d'échanges plasmatiques et anticoagulation par Orgaran avec une normalisation des plaquettes et diminution des stigmates de CIVD (non détaillée auparavant). Les anticorps anti-PF4 sont négatifs (technique de dosage inconnue).

Ce cas initialement rapporté comme un purpura thrombocytopénique et CIVD, a été requalifié en TTS devant l'histoire clinique, le délai, le site de la thrombose, et la biologie.

- 1 patient a présenté un AVC ischémique d'origine thrombo-embolique avec multiples foyers à J9 de la vaccination, initialement pris en charge par énoxaparine sodique curatif rapidement passé en préventif devant un remaniement hémorragique de l'AVC et acide acétylsalicylique alors arrêté. Une thrombopénie (nadir à 20 G/L) était associée et une échographie abdominale retrouvait également une thrombose de la veine porte partielle, thrombose de la carotide, ainsi que des thromboses des veines sus hépatiques. Lors du transfert du patient en réanimation, celui-ci présentait une CIVD franche (PDF > 120, D-Dimères > 25000) et fibrinogène très bas (1g/L). La recherche d'anticorps anti-PF4 est revenue positive à 1,181 (VN < 0,5) et le test d'agrégation plaquettaire négatif.

Le bilan étiologique était par ailleurs négatif avec l'absence de lésions néoplasiques à l'imagerie et l'absence d'arguments cytologiques pour une hémopathie maligne. Le patient n'était pas rétabli au moment de la déclaration.

- La dernière observation concerne une femme ayant présenté des douleurs à l'aine à J6 de la vaccination, et lors de la consultation aux urgences à J11, a été découvert une thrombopénie profonde à 18 G/L et des D-dimères à 4000 ng/mL. L'imagerie a retrouvé des thromboses de l'artère fémorale superficielle et poplitée. La prise en charge a consisté en une héparinothérapie (relayée le lendemain par Orgaran), une transfusion plaquettaire et désobstruction. Les anticorps anti-PF4 sont positifs. A noter chez cette patiente une infection à Covid avec PCR positive à J9 de la vaccination, révélée par une asthénie, des douleurs abdominales et de discrets symptômes ORL à type de rhinopharyngite et compliquée d'une atteinte respiratoire modérée avec des besoins en O2 autour de 1 à 2 L/min rapidement arrêtée.

Tableau 6 : Détail des cas de TTS

Patient	Localisation des thromboses	Thrombopénie	CIVD	Ac anti-PF4
Cinquantenaire, sans atcd rapporté	Thrombose porte Thrombose artère rénale	10 G/L	oui	négatifs*
Cinquantenaire, atcd tabagisme actif (40 PA)	AVC ischémiques multiples Thromboses veineuses porte, carotide, hépatique	20 G/L	oui	positifs

Cinquantenaire, atcd tabagisme actif (25 PA) Infection à Covid-19 concomitante	Thromboses de l'artère fémorale superficielle et poplitée	18 G/L	non	positifs
---	---	--------	-----	----------

**méthode analytique non connue*

Au total, il s'agit des trois premiers cas de TTS observés en France après une vaccination avec le vaccin Janssen®, ce qui fait un taux d'incidence de notification global sur l'ensemble du suivi de 0,3/100 000 doses administrées. On peut souligner qu'un patient était âgé de 50 ans, soit en-deçà des recommandations de la HAS. Parmi ces 3 patients, 2 présentaient des thromboses veineuses splanchniques associées à une CIVD ; une thrombopénie majeure était présente chez tous les patients. Les anticorps anti-PF4 ont été recherchés dans les 3 cas et sont revenus positifs chez 2 patients, sachant que la technique de dosage utilisée pour le dernier patient n'est pas connue.

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

- Thromboses multiples (n=2, dont 2 sur la période)

Par ailleurs, deux cas de thromboses atypiques / thromboses multiples ont été signalés durant la période de ce rapport. Il s'agit de 2 patientes sexagénaires.

- La première aux antécédents d'HTA et tabagisme actif important (40 cigarettes/j depuis 1 mois et ½) qui présente à J15 de la vaccination de multiples AVC ischémiques. A J21, un angioscanner retrouve une occlusion totale de l'artère iliaque externe ainsi que de l'artère fémorale profonde pris en charge par héparine et thrombectomie. Il est alors découvert une thrombopénie à 59 G/L (aucune antériorité rapportée). A J25, l'angioscanner montre des thromboses aortique, bi-iliaque, une sténose pré-occlusive de l'artère mésentérique inférieure, une thrombose complète de l'artère rénale droite avec indication opératoire en urgence. L'intervention est compliquée d'un état de choc avec défaillance multiviscérale conduisant au décès de la patiente. Les anticorps anti-PF4 n'ont pas été recherchés.
- La seconde, aux antécédents d'HTA, de tabagisme sévère (20PA) et traitée par fluindione pour une valve aortique mécanique, présente une thrombose aiguë sur la prothèse valvulaire (révélée par un choc cardiogénique avec oedème aigu pulmonaire et insuffisance cardiaque). Son IRN était à 2,02 (cible non rapportée), on peut suspecter un traitement par AVK insuffisant. La patiente a été prise en charge par chirurgie de remplacement et présente à J19 un thrombus au niveau de la veine jugulaire. Les plaquettes ne sont pas rapportées. Un dosage des anticorps anti-PF4 est revenu négatif

(la technique utilisée n'est pas mentionnée). Par ailleurs, un bilan de thrombophilie est revenu négatif.

Au total, il est difficile de conclure quant au lien avec la vaccination chez ces 2 patientes possédant des facteurs de risques cardiovasculaires importants. Après avis demandé auprès de l'experte hémobiologiste, le 1er cas n'a pas été classé dans les TTS devant le manque d'informativité du dossier (taux de plaquettes avant la vaccination, bilan d'hémostase au début de la prise en charge, diagnostic différentiel). Dans le second cas, le rôle du vaccin paraît douteux, avec un INR en-dessous de la cible chez cette patiente porteuse de valve aortique mécanique.

- Polyradiculonévrite Aiguë / Syndrome de Guillain-Barré (SGB) (n=4, dont 1 sur la période - non retenu)

Un signal potentiel a été mis en évidence dans le rapport n°3 sur la base d'une analyse de type « observé/attendu » à partir de 4 cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance. Après analyse des cas déclarés en Europe, l'EMA a considéré qu'il existait un lien possible avec le vaccin Janssen®.

Le signal est donc confirmé et cet effet indésirable a été ajouté dans le RCP du vaccin Janssen®, section 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et 4.8, "Effets indésirables" avec une fréquence de survenue très rare.

Sur la période de ce rapport, un cas supplémentaire a été observé, rapportant une suspicion de SGB à explorer. Cette observation n'est pas du tout informative et, selon les critères de la Brighton collaboration⁷, ce cas correspond à un niveau 5 (SGB non retenu).

- Maladie hémorragique (n=14, dont 6 sur la période)

Les 6 nouveaux cas de saignements/hémorragies ne permettent pas d'identifier un signal avec le vaccin Janssen®. Ils correspondent à 4 cas non graves d'hématomes spontanés (n=3) et d'hémorragie sous conjonctivale (n=1), et 2 cas avec critères de gravité : une rectorragie sans autre information (résultat de la coloscopie non transmis) et un cas d'hématomes sur les 2 jambes suivis de neuropathie périphérique (NFS non rapportée). L'évolution est favorable pour la moitié des cas et non rétablie au moment de la déclaration pour l'autre moitié.

Les conclusions restent inchangées par rapport au rapport n°3 à savoir qu'il n'y a pas d'élément en faveur de la responsabilité du vaccin COVID-19 Janssen® en l'état des connaissances actuelles. Ces événements continueront à être suivis dans les prochains rapports.

⁷ <https://brightoncollaboration.us/guillain-barre-and-miller-fisher-syndromes-case-definition-companion-guide/>

- Événements thromboemboliques veineux (n=23, dont 11 sur la période)

En cumulé, depuis le début de la campagne vaccinale avec le vaccin Janssen®, 23 cas d'événements thromboemboliques veineux ont été rapportés avec 13 cas d'embolie pulmonaire et 10 cas de thromboses veineuses profondes. Pour les 11 nouveaux cas, l'âge médian des patients est de 66 ans [IQ : 62 - 74]. Le délai d'apparition varie de 1 à 58 jours après la vaccination avec un délai médian de 22 jours [IQ : 9 - 28]. Des facteurs de risque sont identifiés dans 8 cas (âge ≥ 65 ans, surpoids, néoplasie, antécédents de TVP, grabataire...etc.), non rapportés dans 2 cas et la chronologie n'est pas évocatrice du rôle du vaccin dans le 11ème cas (J41 post-injection). Aucune thrombopénie n'était associée (connu pour n=2).

Les conclusions restent inchangées par rapport au rapport n°3 à savoir qu'il n'y a pas d'élément en faveur de la responsabilité du vaccin COVID-19 Janssen® en l'état des connaissances actuelles. Ces événements continueront à être suivis dans les prochains rapports.

- Paralysie faciale (n=6, dont 4 sur la période)

Six cas de paralysie faciale ont été rapportés en cumulé et revus par l'expert en neurologie. Elles concernaient 4 hommes et 2 femmes, d'âge médian 57 ans (IQ 56,2 - 59,2), et sont survenues entre 3 et 21 jours après la vaccination. Il s'agit d'une paralysie faciale périphérique dans 3 cas et non déterminable dans les autres cas peu informatifs (mais rapportés en tant que tels dans les notifications déclarées par des médecins généralistes). L'évolution est connue dans 4 cas : 2 patients ne sont pas rétablis au moment de la déclaration et l'évolution est favorable dans les 2 autres cas.

Il est difficile de conclure quant au lien avec la vaccination à partir de ces six cas, survenant à des délais variés et sachant qu'il s'agit d'un événement dont l'incidence annuelle est estimée entre 20 à 30 cas pour 100 000 patients⁸. Les causes sont souvent virales et quelques cas de paralysie faciale périphérique ont été rapportés avec la covid-19^{9,10}.

- Vasculite cutanée (n=1, dont 0 sur la période)

⁸ Gilden DH. Clinical practice. Bell's Palsy. N Engl J Med. 23 sept 2004;351(13):1323-31.

⁹ Lima MA, Silva MTT, Soares CN, Coutinho R, Oliveira HS, Afonso L, Espíndola O, Leite AC, Araujo A. Peripheral facial nerve palsy associated with COVID-19. J Neurovirol. 2020 Dec;26(6):941-944

¹⁰ Codeluppi L, Venturelli F, Rossi J, Fasano A, Toschi G, Pacillo F, Cavallieri F, Giorgi Rossi P, Valzania F. Facial palsy during the COVID-19 pandemic. Brain Behav. 2021 Jan;11(1):e01939

Trois cas de purpura vasculaire ont été notifiés sur la période, survenus chez 3 femmes âgées de 59 à 66 ans. Après expertise, le diagnostic de vascularite cutanée n'a pas été retenu pour ces 3 cas. Toutefois les délais d'apparition entre la vaccination et l'apparition du purpura sont compatibles avec le rôle (possiblement aggravant) du vaccin. Les lésions étaient toutes situées sur les membres inférieurs. Dans les 3 cas, l'évolution a été spontanément favorable.

La 1ère patiente, âgée entre 65 et 74 ans, a présenté un purpura vasculaire 10 jours après la vaccination. Elle avait un ATCD de polyarthrite rhumatoïde, traitée par méthotrexate. Il n'y a pas eu de biopsie cutanée, ce qui ne permet pas de retenir le diagnostic de vascularite cutanée. Un lien avec l'insuffisance veineuse est évoqué, de même que le rôle de la polyarthrite rhumatoïde.

La 2ème patiente, âgée entre 55 et 64 ans, a présenté un purpura vasculaire 5 jours après la vaccination. Elle avait un ATCD d'hépatite C chronique, découverte il y a 15 ans dans le cadre d'exploration de purpura vasculaire qui évoluait par poussées. Depuis 14 ans, ce purpura n'avait pas récidivé. Le bilan infectieux (notamment la PCR VHC) et auto-immun étaient négatifs. Il n'y a pas eu de biopsie cutanée, ce qui ne permet pas de retenir le diagnostic de vascularite cutanée.

La 3ème patiente, âgée entre 55 et 64 ans, a présenté un purpura vasculaire 7 jours après la vaccination. Il existait une thrombopénie concomitante à 49 G/l, mais l'origine vasculaire du purpura a été retenue. Le résultat de la biopsie cutanée n'est pas connu. Le bilan infectieux était négatif, celui auto-immun a retrouvé des facteurs rhumatoïdes augmentés ainsi que des IgA. Une vascularite cryoglobulinémique ou à IgA est suspectée, en attente d'exploration complémentaire.

Parmi ces 3 nouveaux cas de purpura vasculaire, aucun ne peut être considéré comme une vascularite cutanée, selon les informations disponibles. Le délai d'apparition du purpura vasculaire est compatible avec le rôle du vaccin dans les 3 cas. Compte-tenu du terrain favorisant, un rôle aggravant du vaccin n'est pas exclu.

- Thrombocytopénie (n=4, dont 4 sur la période)

Sur la période, 2 cas de purpura thrombocytopénique idiopathique (PTI) ont été rapportés, ainsi que 2 autres cas de thrombopénie.

Parmi les 2 cas de PTI, l'un est une récurrence de PTI chez une patiente qui présente un PTI depuis 20 ans, actif malgré un traitement par eltrombopag. Ce PTI a récidivé 10 jours après la vaccination. La patiente avait présenté une infection virale rhinopharyngée la semaine précédente, ce qui peut être un élément déclencheur de PTI. Par ailleurs, la dernière rechute du PTI datait du mois précédent la vaccination et avait été traitée par injection d'immunoglobulines polyvalentes dont l'effet dure 1 mois. Le PTI a à nouveau récidivé le mois

suivant, le traitement de fond a été changé. Le rôle du vaccin ne paraît pas au 1er plan dans ce cas.

Le 2ème cas de PTI concerne une femme soixantenaire, qui a présenté un 1er épisode de PTI, 28 jours après la vaccination, découvert suite à l'apparition de gingivorragies. Les plaquettes étaient indosables (le reste de la NFS normal), le bilan d'hémostase normal (TP, TCA et fibrinogène). Ce délai est long mais pas incompatible (en moyenne, 5 à 10 jours). Le bilan virologique était négatif (VIH, VHB, VHC). Un traitement par prednisone 1 mg/kg/j et IgIV 1 mg/kg a été initié, permettant la remontée des plaquettes dès le lendemain.

Le comité de pharmacovigilance européen (PRAC) a retenu le rôle du vaccin Janssen® dans la survenue de thrombopénie immune. Cet effet indésirable va être ajouté au résumé des caractéristiques du produit (RCP)¹¹.

Par ailleurs, un patient entre 55 et 64 ans a présenté des hématomes au niveau de l'abdomen, du thorax, du dos et des cuisses dans les 2 à 3 semaines qui ont suivi la vaccination. Le dosage des plaquettes 54 jours après la vaccination a révélé une thrombopénie, oscillant entre 50 et 70 G/l, non présente à la dernière NFS un an auparavant, et qui persiste deux mois plus tard. L'origine de la thrombopénie, centrale ou périphérique, n'est pas connue (pas de notion de myélogramme).

Le dernier cas de thrombopénie concerne un homme d'âge compris entre 75 et 84 ans, qui a présenté une bicytopenie et un AEG dans les 2 semaines suivant la vaccination. L'anémie était d'origine carencielle et hémolytique. Concernant le bilan de la thrombopénie, les anticorps anti-PF4 étaient négatifs, il n'y a pas eu de myélogramme réalisé, et le patient présentait en parallèle un tableau de sepsis à point de départ non identifié (pulmonaire ou prostatique).

Il n'y a pas d'élément en faveur de la responsabilité du vaccin COVID-19 Janssen® dans ces cas isolés de thrombopénie (hors PTI) en l'état des connaissances actuelles.

- Maladies coronariennes (n=9, dont 2 sur la période)

Sur la période, 2 cas d'infarctus du myocarde ont été rapportés, chez 1 homme (âge 55-64 ans) et 1 femme (âge 75-84 ans). Les délais d'apparition sont 23 et 30 jours post vaccination. L'un des patients présentait un facteur de risque cardiovasculaire (tabagisme actif), tandis que l'autre n'avait ni antécédent médical ni facteur de risque cardiovasculaire.

¹¹ <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-5-august-2021>

Il n'y a pas d'élément en faveur de la responsabilité du vaccin COVID-19 Janssen® en l'état des connaissances actuelles. Ces événements continueront à être suivis dans les prochains rapports.

- Accidents vasculaires cérébraux (n=12, dont 7 sur la période)
 - ❖ AVC ischémiques (n=4 sur la période)

Quatre nouveaux patients (1 F, 3 H) ont présenté un AVC ischémique dans les suites de la vaccination par Janssen®. L'âge des patients varie de 64 à 95 ans. Ces 4 patients avaient des facteurs de risque cardiovasculaires (cardiopathie ischémique, éthyliste chronique, diabète de type 2, tabagisme actif, HTA). Le délai d'apparition varie de 1 à 7 jours après la vaccination.

Il n'y a pas d'élément en faveur de la responsabilité du vaccin COVID-19 Janssen® en l'état des connaissances actuelles. Ces événements continueront à être suivis dans les prochains rapports.

- ❖ AVC hémorragique (n=1 sur la période)

Un homme d'âge supérieur à 90 ans, a présenté 3 jours après la vaccination, un AVC hémorragique avec notamment une poussée hypertensive (210/100 mmHg) à l'entrée en hospitalisation. Le patient est décédé 8 jours après des complications de l'AVC. Il avait dans ses antécédents de l'HTA (sans information concernant le traitement de cette HTA).

Dans l'hypothèse d'une poussée hypertensive post vaccinale, un lien potentiel entre le vaccin et la survenue de cet AVC hémorragique ne peut être exclu.

- ❖ AVC non précisés (n=2 sur la période)

Deux patients (1 F, 1 H) d'âge supérieur à 65 ans, ont présenté un AVC dans les suites de la vaccination, 7 et 43 jours après la vaccination. Les 2 patients avaient des facteurs de risque cardiovasculaires (HTA, diabète de type 2, AVC...).

Il n'y a pas d'élément en faveur de la responsabilité du vaccin COVID-19 Janssen® en l'état des connaissances actuelles. Ces événements continueront à être suivis dans les prochains rapports.

- Arythmies (n=11, dont 8 sur la période)

Quatre patients (2 F, 2 H), d'âge compris entre 60 et 64 ans, ont présenté une fibrillation auriculaire (FA) dans des délais variables après la vaccination allant de 1 à 22 jours. Des traitements antiarythmiques et/ou anticoagulants ont été instaurés chez 3 patients, la prise en charge n'est pas renseignée pour le 4ème patient. Dans 2 cas, la FA est d'évolution favorable (guérie ou en cours de guérison), dans 2 cas elle n'est pas rétablie.

Au total, le rôle du vaccin est possible dans 2 cas (présence de facteurs confondants comme l'âge, le diabète, l'HTA, l'insuffisance cardiaque...), et probable dans 1 cas, dans le cadre d'une réaction de stress à la vaccination.

Dans le dernier cas, la FA s'est compliquée d'un arrêt cardiorespiratoire sur fibrillation ventriculaire. L'arrêt a été récupéré par choc électrique externe. Après introduction d'un traitement pour insuffisance cardiaque, la patiente est asymptomatique sans récurrence de trouble du rythme. En parallèle, l'ECG et l'échocardiographie doppler retrouve une ischémie sous-épicaire antérieure étendue, mais sans lésion coronarienne. **D'après les informations reçues après le 26/08/21, le diagnostic de syndrome de Tako-Tsubo a été retenu après réalisation de l'IRM cardiaque et devant la récupération de la FEVG.**

Trois cas de tachycardie ont aussi été rapportés : un cas survenant 10 min après la vaccination, associé à des douleurs thoraciques et lipothymie (ne répondant pas à la définition d'anaphylaxie) chez une femme entre 65 et 74 ans, un cas survenant 3 jours après (associé à une urticaire) chez un homme entre 55 et 64 ans, et un cas survenant 51 jours après la vaccination, associé à une fréquence cardiaque irrégulière (sans autre information disponible) chez un homme entre 45 et 54 ans.

Mis à part le cas survenant 51 jours après la vaccination qui est douteux, le rôle du vaccin est possible dans les 2 autres cas de tachycardie, dans le cadre d'une réaction de stress au vaccin.

Le dernier cas d'arythmie concerne une patiente hypertendue, d'âge compris entre 65 et 74 ans, qui a présenté 2 jours après la vaccination une poussée hypertensive malgré son traitement antihypertenseur habituel, puis des extrasystoles bigémées à l'ECG le lendemain, ainsi qu'un allongement du QTc (à 480 ms), résolutif en quelques jours sous phytothérapie (SAI), magnésium et hydroxyzine. **Une réaction de stress au vaccin est possible.**

- Convulsions généralisées (n=4, dont 1 sur période)

Ce nouveau cas de convulsions est survenu 9 heures après la vaccination, accompagné d'un syndrome grippal et de fièvre (sans autre précision). Les convulsions ont été rapportées par un professionnel de santé mais non constatées par un médecin. L'évolution a été spontanément favorable au bout de 20 min, sans traitement médical. Des tremblements de la jambe ont aussi été rapportés.

Ce nouveau cas de convulsion peu informatif ne permet pas de conclure quant au rôle du vaccin.

- Réactions anaphylactiques (n=4, dont 1 sur la période)

Un homme âgé de 60 à 69 ans, sans antécédent d'allergie rapporté, a présenté un oedème de la langue et de la glotte associés à une gêne respiratoire et une éruption cutanée le jour de la vaccination (sans précision), et d'évolution favorable sans notion de prise médicamenteuse.

Les réactions anaphylactiques sont suivies attentivement avec tous les vaccins anti-COVID-19.

- Insuffisance cardiaque (n=2, dont 1 sur la période)

Un homme âgé (> 85 ans) a présenté un 1er épisode de décompensation cardiaque 5 jours après la vaccination, dans un contexte de cardiopathie dilatée, traitée par inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Cet événement continuera à être suivi dans les prochains rapports.

- Pneumonie (n=1, dont 1 sur la période)

Une patiente, d'âge entre 55 et 64 ans, a été hospitalisée 6 jours après la vaccination pour pneumopathie interstitielle atypique, touchant un lobe pulmonaire. L'évolution a été favorable sous antibiotiques.

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

- Arthrite (n=2, tous sur la période)

Ces deux cas correspondent à :

- une périarthrite des 2 genoux sans épanchement avec marche normale impossible, associée à une périarthrite métacarpo-phalangienne du pouce gauche à J26 de la vaccination, sans fièvre ni autre signe.
- une arthrite non grave du genou gauche à J4 de la vaccination, sans plus d'information.

Il s'agit de cas isolés, sans élément en faveur du rôle du vaccin à ce stade. Ces événements continueront à être suivis dans les prochains rapports.

- Décès (n=17, dont 10 sur la période)

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

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

	Nombre de cas cumulés	
	Non graves n=21	Graves n=128
Affection hépatique	1	0
Arthrite	1	1
Arythmie	2	9
AVC	0	12
Choc/réaction anaphylactique	2	2
Convulsion généralisée	0	4
ETEV (TVP et EP)	2	21
Inefficacité vaccinale	3	29
Insuffisance cardiaque	0	2
Ischémie des membres	0	1
Maladie coronarienne	0	9
Maladie hémorragique	10	4
Mortalité toute cause*	0	11
Mort subite	0	6
Paralysie faciale	0	6
Péricardite	0	1
Pneumonie		1
Syndrome de Guillain-Barré	0	4
Syndrome de thromboses avec thrombocytopénie	0	3
Thrombocytopénie	0	4
Thrombose cérébrale	0	1
Thromboses multiples	0	2
Vascularite cutanée	0	1

Vascularite systémique	0	1
-------------------------------	---	---

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

A ce jour, un nombre important de cas d'échec du vaccin Janssen a été rapporté, avec notamment des formes graves (décès, réanimation) ainsi qu'une surreprésentation des patients vaccinés par Janssen en réanimation dans 2 CHU. Des explorations sont en cours pour analyser ce signal potentiel. De plus, les premiers cas de TTS ont été observés en France, cet effet indésirable est déjà listé dans le RCP. Enfin, un signal a été confirmé au niveau européen pour les thrombocytopenies immunes.

IV.2.4 Effets/Événements indésirables inattendus graves, hors AESI (n = 23 sur la période)

- Hypertension artérielle (n=17 en cumulé, dont 11 graves et 8 sur la période)

Huit cas supplémentaires d'HTA ont été rapportés sur la période, soit 17 cas d'HTA au total depuis le début de la vaccination.

Parmi ces 8 nouveaux cas, 4 possèdent un critère de gravité. Des antécédents d'HTA sont identifiés chez 4 patients. Les délais d'apparition sont variables : de 10 min à 24 jours après la vaccination, avec un délai médian de 1 jour [IQ 0,7 - 7,7]. Selon la classification ESH/ESC¹², l'HTA était de grade 3 dans 5 cas, grade 2 dans 1 cas, grade 1 dans 1 cas (non rapporté dans le dernier). L'évolution est favorable dans 6 cas avec modification du traitement antihypertenseur chez 3 patients. D'autres effets étaient également rapportés dans 5 cas : décollement vitré (discuté dans la section correspondante), extrasystole bigéminé (discuté dans la section correspondante), syndrome grippal et baisse de l'acuité visuelle (discuté dans la section correspondante), insomnie et nausée et enfin, bradycardie, asthénie, acouphène, faiblesse musculaire.

Ces cas n'apportent pas d'éléments nouveaux par rapport aux précédentes conclusions. Cet événement continuera à faire l'objet d'une surveillance renforcée.

- Troubles oculaires (n=18, dont 10 graves et 13 sur la période)

Depuis le début de la campagne vaccinale, 18 cas de "troubles oculaires" ont été rapportés (dont 10 cas considérés graves). Parmi ces dossiers, on retrouve :

- 9 cas de vision trouble/brouillée/flou visuel associés à d'autres signes (céphalées, nausées, syndrome grippal, sensation de malaise...) survenant entre 3 min et 12 jours après la vaccination.

¹² Mancia G, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. :98.

- 3 cas de diplopie survenus chez des femmes soixantaines sans antécédents ophtalmiques rapportés. Les délais de survenue sont le jour de la vaccination, le lendemain et 23 jours post-injection. Pour le dernier cas, la diplopie était associée à des céphalées et douleurs à l'arrière de l'œil, et l'imagerie ne retrouvait pas d'AVC. Les 2 autres cas sont peu documentés.
- 1 décollement du vitré survenant à J13 de la vaccination chez une patiente de plus de 60 ans qui présentera, en décalé, un pic hypertensif à J24 pris en charge par antihypertenseur.
- 1 décollement de la rétine chez un patient âgé entre 65 et 75 ans, dont les symptômes ont débuté 12h après l'injection et dont l'évolution a été favorable après intervention chirurgicale.
- 1 kératite secondaire à une paralysie faciale.

Les autres cas sont une photophobie à J10, une hémorragie sous conjonctivale à J14, une baisse de l'acuité visuelle à H6.

Au vu de la nature de ces cas très variés tant sur la typologie que sur la chronologie, et des éléments à notre disposition, il est difficile de conclure quant à un lien potentiel avec le vaccin Janssen® en l'état des connaissances actuelles.

- Autres événements graves inattendus isolés

Un patient soixantenaire a présenté une **paralysie oculomotrice** du nerf VI gauche (symptômes non rapportés) 6 jours après la vaccination et qui persistait 8 semaines après le début des signes. L'écho-doppler veineux du cou montrait une infiltration athéromateuse modérée à l'origine des carotides internes.

Un cas d'**hémiparésie** du corps gauche du bout des doigts aux orteils survenus à J8 de la vaccination sachant qu'aucune autre cause n'a été retrouvée à l'IRM cérébrale et au bilan biologique (sans autre information).

Une patiente rapporte une **conjonctivite à adénovirus** à J3 de son injection dont l'évolution est favorable.

Un patient âgé entre 40 et 50 ans, aux antécédents de polyarthrite rhumatoïde a présenté une **encéphalite limbique** 9 jours après sa vaccination. Le TEP au 18-FDG montre un hypermétabolisme temporal interne bilatéral. Celui-ci retrouve également deux nodules hypermétaboliques pathologiques, sous-pleuraux. Les résultats de l'IRM cérébrale sont en attente. Une origine néoplasique ne peut être exclue.

Un cas de **névrite vestibulaire** a été rapporté sur la période de ce rapport (n=2 en cumulé), chez un patient d'âge compris entre 60 et 70 ans, survenu à J33 de la vaccination par Janssen®. L'évolution a été favorable sous Betahistine 8 mg 3 fois/ jour, acétylleucine et piracetam

associés à du métopropramide pour les nausées et vomissements. La prise en charge a également nécessité une rééducation par kinésithérapie.

Une patiente rapporte des **troubles vestibulaires** avec perte d'équilibre à chaque changement de position de la tête, même nocturne, survenus le lendemain de la vaccination, et associés à des nausées.

Deux cas de **pancréatite** ont été rapportés sur la période (n=3 en cumulé). L'un des patients avait une tumeur pancréatique préexistante (tumeur intracanalair papillaire et mucineuse du pancréas). Le soir même de la vaccination, il a présenté une pancréatite aiguë oedémateuse interstitielle, dont le bilan étiologique est négatif (consommation d'alcool, lithiase, triglycérides, calcémie...). Le 2ème cas concerne une patiente âgée (85-94 ans) qui a présenté une pancréatite lithiasique 4 jours après la vaccination. L'évolution a été défavorable avec un sepsis sévère et le décès de la patiente.

Trois cas d'**accident ischémique transitoire** ont été rapportés sur la période et en cumulé. L'un des patients n'avait pas de facteur de risque cardiovasculaire particulier ; le 2ème souffrait d'alcoolisme ; et la 3ème patiente avait de nombreux antécédents cardiovasculaires (AVC ischémique, rupture d'anévrisme, dyslipidémie). Les délais d'apparition sont 3, 7 et 16 jours post vaccination.

Trois cas de **neuropathie périphérique** ont été rapportés sur la période. Une femme (âge 55-64 ans) a présenté un **syndrome de Parsonage-Turner** 10 jours après la vaccination. Il existe par ailleurs une neuropathie sensitivo-motrice héréditaire en cours d'exploration. Il s'agit du 2ème cas de syndrome de Parsonage-Turner depuis le début de la vaccination par Janssen® (le 1^{er} cas était non grave). De plus, deux autres patientes ont rapporté des douleurs neuropathiques, l'une dans le bras vacciné le jour même de la vaccination, l'autre au niveau des membres inférieurs 15 jours après. L'évolution n'était pas rétablie pour ces 3 cas.

Une **possible maladie de Horton** a été évoquée chez un homme (55-64 ans), qui a présenté, 8 jours après sa vaccination, AEG, fièvre, courbatures des ceintures, agueusie, flou visuel bilatéral, céphalées en casque et HTA (pas de douleur à la mâchoire). L'évolution a été favorable sous paracétamol au bout de 5-6 jours. Le scanner cérébral était normal, il n'y a pas eu de biopsie de l'artère temporale.

En parallèle, on note une **pseudo polyarthrite rhizomélisque** sans artérite gigantocellulaire, chez un homme d'âge 55-64 ans, dont les 1ers signes ont débuté 48h après la vaccination avec gonflement des mains, douleurs des membres supérieurs associés à de la fièvre durant 3 jours. Le bilan étiologique revient négatif (sérologies infectieuses, bilan auto-immun, ponction lombaire) et le diagnostic est confirmé au scanner. Prise en charge par corticothérapie faible dose.

Un patient (55-64 ans) a présenté une **exacerbation de sa BPCO** 4 jours après la vaccination, motivant une hospitalisation. La pathologie respiratoire était déjà déséquilibrée depuis décembre 2019, le patient est tabagique. La PCR Sars-Cov-2 était négative. Le traitement de fond de la BPCO a été adapté.

Un cas de **perte de dents** a été rapporté chez une femme (55-64 ans) 29 jours après la vaccination.

Une femme, entre 55 et 64 ans, aux ATCD de migraine, a présenté un épisode de **migraine** 9 jours après la vaccination, ne répondant pas à la prise de triptan. L'évolution a été favorable.

Deux cas graves sans diagnostic établi ont été rapportés sur la période :

- Femme, entre 55 et 64 ans, qui a présenté douleur intercostale, essoufflement, nausée et vertige, le lendemain de la vaccination. Aucun bilan n'est renseigné. L'évolution n'était pas rétablie au moment de la notification.
- Femme, entre 65 et 74 ans, qui a présenté asthénie, dyspnée, myalgie, désorientation, vomissement, sensation vertigineuse, 10 jours après la vaccination. Un passage aux urgences élimine une thrombose (sans autre information). Traitement par antalgiques et antiémétiques.

Ces cas sont ici isolés et non évocateurs du rôle du vaccin (facteurs de risque identifiés, bilans étiologiques incomplets). Ils seront suivis dans les prochains rapports si des cas similaires surviennent.

IV.3. Analyse qualitative : décès (n = 17, dont 10 sur la période)

Dix cas de décès ont été rapportés sur la période.

- **catégorie 1a** (cf Méthodes, rapport n°1) : 3 cas de mort subite chez des patients âgés entre 65 et 90 ans sont survenus dans les 24h suivant la vaccination. Le plus jeune d'entre eux avait un adénocarcinome du cardia en progression, un patient avait entre autre une fibrose pulmonaire évolutive et le dernier présentait dans ses antécédents un diabète insulino-requérant et une HTA.
- **catégorie 1b** : une patiente septuagénaire, aux multiples antécédents et facteurs de risques cardiovasculaires (obésité morbide avec IMC à 45, diabète de type 2, coronaropathie, HTA, HTAP, hypoventilation alvéolaire, syndrome d'apnée du sommeil appareillé, ACFA, asthme, dyslipidémie...etc) est décédée à J39 de la vaccination par Janssen®. A l'arrivée du médecin, elle présentait en position assise une cyanose des extrémités, tachypnée, SpO2=63% en AA. Allongée au lit, cyanose du visage, gasps+++, a fait un arrêt cardiaque devant le médecin, non récupéré.

- **catégorie 2** : 5 cas sont déjà discutés dans les sections précédentes car consécutifs à des effets apparus après la vaccination (2 cas de covid-19, 1 AVC hémorragique, 1 cas de thromboses multiples, et 1 pancréatite lithiasique). Le dernier cas concerne un homme de 60 ans, aux antécédents d'HTA et de probable cardiopathie non explorée, décrite dilatée, qui a présenté un arrêt cardio-respiratoire le lendemain de la vaccination évoluant défavorablement vers une défaillance multiviscérale conduisant au décès à J5 de l'injection. Aucune cause n'a été retrouvée (ischémique, embolique, toxique, métabolique, infectieuse, absence de myocardite fulminante à la biopsie myocardique) et l'autopsie a été refusée par la famille.

Tableau 8 : Récapitulatif des cas de décès cumulés jusqu'au 26/08/2021

	Catégorie 1a	Catégorie 1b	Catégorie 1c	Catégorie 2
Décès n=17	6	2	0	9
Age médian (année)	83,5 ans (IQ 74,5 - 88,7)	69,5 ans (IQ 65,7 - 73,2)	NA	76 ans (IQ 68 - 86)
Délai de survenue médian (jour)	1 jours (IQ 0,6 -1)	25 jours (IQ 18 - 32)	NA	8,5 jours (IQ 4,2 - 15,2)

A ce jour, il n'y a pas de signal particulier concernant les décès rapportés en France avec le vaccin COVID-19 Janssen®.

IV.4. Signaux confirmés, potentiels et EI à suivre : synthèse des cas rapportés depuis le début de la campagne vaccinale

Tous les EI ayant fait l'objet d'une analyse qualitative dans ce rapport ou les précédents sont résumés dans le Tableau 9.

Tableau 9. EI graves ayant fait l'objet d'une analyse qualitative depuis le début du suivi.

Effets indésirables (EI)	EI cumulés, N	Commentaires
<u>Signaux confirmés</u>		
<i>Malaises</i>	12	Selon la classification de l'OMS, il s'agit pour la plupart de « réactions de stress liées à l'immunisation » donc directement attribuable à la vaccination et non au vaccin lui-même. Effet listé dans le RCP en 4.8
<i>Syndrome de thrombose associé à une thrombopénie</i>	3	Effet listé dans le RCP en 4.8. (signal confirmé au niveau européen)
<i>Syndrome de fuite capillaire</i>	0	Effet listé dans le RCP en 4.8. (signal confirmé au niveau européen)

<i>Polyradiculonévrite Aiguë (dont le syndrome de Guillain-Barré)</i>	4	Effet listé dans le RCP en 4.8. (signal confirmé au niveau européen)
<i>Thrombocytopénie immune</i>	2	Effet prochainement listé dans le RCP (signal confirmé au niveau européen)
<u>Signaux potentiels</u>		
<i>Echec de la vaccination</i>	29	Investigations en cours.
<u>Événements sous surveillance</u>		
<i>Mort subite</i>	6	Pas de lien établi avec la vaccination à partir des informations à disposition (patients âgés, atcd médicaux)
<i>Hypertension artérielle</i>	11	Suivi en cours, événement survenant majoritairement chez des patients aux atcd d'HTA
<i>Zona</i>	2	A suivre, pas d'éléments évoquant un lien avec la vaccination à ce jour
<i>Infarctus du myocarde</i>	9	A suivre, pas d'éléments évoquant un lien avec la vaccination à ce jour
<i>Événements thromboemboliques veineux</i>	21	FdR retrouvés chez tous les patients (âge > 65 ans, surpoids, alitement...etc.) ou délais non compatibles avec le rôle du vaccin
<i>Accident vasculaire cérébral ischémique</i>	9	FdR retrouvés chez tous les patients (tabagisme...)
<i>Vascularite systémique</i>	1	Événement isolé à ce stade
<i>Vascularite cutanée</i>	1	Événement isolé à ce stade
<i>Péricardite</i>	1	Événement isolé à ce stade

IV.5. Analyse et expertise des situations particulières

IV.5.1 Erreurs médicamenteuses (n=6, dont 2 sur la période)

Sur la période, 2 nouveaux cas d'erreur médicamenteuse ont été rapportés, tous en lien avec le schéma vaccinal : un patient âgé (65-74 ans) a reçu une 1^{ère} dose de Spikevax® puis une 2^{ème} dose de vaccin Janssen® ; une patiente âgée (≥ 85 ans) a reçu 2 doses de vaccin Janssen®, administrées par le médecin traitant puis par la pharmacie à 13 jours d'intervalle, suite à un problème de communication avec la famille. Le tableau 10 détaille les erreurs depuis le début de la vaccination avec le vaccin COVID-19 Janssen®. Il n'y a pas eu d'effet indésirable associé à ces erreurs médicamenteuses.

Tableau 10 : Description des erreurs médicamenteuses cumulées

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

V. Conclusion

Depuis le début de la campagne vaccinale, 558 cas d'effets/événements indésirables ont été déclarés et analysés pour le vaccin covid-19 Janssen® par le réseau français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, dont 217 graves (38,9%).

Les données analysées correspondent pour la majorité à des effets indésirables attendus ou non graves, en particulier des effets de réactogénicité et des malaises majoritairement d'allure vagale.

Un signal potentiel a été mis en évidence devant un nombre important de cas d'échec vaccinal avec le vaccin Janssen®, avec des patients en réanimation ou décédés de la COVID-19, la plupart présentant des comorbidités à risque de forme grave. De plus, une alerte a été relayée par 2 CRPV (Marseille et Tours) concernant la surreprésentation de patients vaccinés par Janssen en réanimation. Le taux d'incidence des échecs notifiés est de 3,78 / 100 000 personnes vaccinées. Des investigations sont en cours.

De plus, les premiers cas de TTS ont été observés en France, cet effet indésirable est déjà listé dans le RCP du vaccin.

Concernant les autres cas graves et inattendus, compte-tenu de leur très faible nombre et des facteurs de risque associés, il n'est pas possible de conclure ni d'évoquer un signal potentiel à ce stade. Toutefois, ces effets/événements feront l'objet d'un suivi particulier lors des prochains rapports.

HARMONISATION CODAGE GRAVITE



Problématique :

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

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

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

Activités de la vie quotidienne :

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

Propositions

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

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

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

- Arrêt de travail
- Interruption de scolarité
- Consultation dans un service d'urgence si EI grade 3 ou plus
- Réalisation d'un examen invasif (ex : biopsie) ou une imagerie (scanner, IRM, échographie) pour explorer l'effet/événement indésirable (EI) déclaré
- EI « sévère », c'est-à-dire correspondant à un EI classé grade 3 ou plus selon l'échelle définie ci-dessus. Un certain nombre d'EI ont fait l'objet d'une classification et sont publiés par le NCI/CTC (depuis la version 4, les EI sont classés en accord avec le dictionnaire MedDRA³). Pour les effets indésirables liés aux vaccins, un guide a été publié par la FDA pour les industriels promoteurs d'essais cliniques afin de proposer des définitions pour la sévérité des principaux effets rencontrés⁴
- Terme inclus dans la liste « Designated Medical Events » de l'EMA⁵

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

Références

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

Annexe 2 : codes utilisés pour identifier les effets de réactogénicité

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

Annexe 3 : codes utilisés pour identifier les AESI

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
Cardiaque					
Arythmie	20000051				
Cardiomyopathie provoquée par le stress		10066286			
Maladie coronarienne (Cardiopathie ischémique)	20000043				
Insuffisance cardiaque	20000004				
Microangiopathie		10054044 OU 10067466 OU 10062198 OU 10043645			
Myocardite			10029548		
Cutanée					
Erythème polymorphe		10015218			
Lésions type engelures		10022119 OU 10081993			
Vasculite	20000174				
Gastro-intestinale					
Affections hépatiques 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				
Rein					
Insuffisance rénale aiguë	20000003				
Respiratoire					
Syndrome de détresse respiratoire aiguë		10001052			
Autres effets d'intérêt					

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