

Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 JANSSEN®

Rapport n°3 : période du 4 juin 2021 au 08 juillet 2021

CRPV de Grenoble et CRPV de Lyon

Version finale



Déclarations d'intérêt

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

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

Sommaire

I. Périmètre et vaccin concerné	4
II. Organisation et calendrier	4
III. Méthodes	4
IV. Résultats	5
IV.1. Données sur les cas issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance	5
IV.1.1. Analyse quantitative	5
IV.1.2. Analyse qualitative : effets/événements de réactogénicité, hypersensibilité immédiate / anaphylaxie, effets/événements indésirables d'intérêt spécifique, effets/événements inattendus graves	10
IV.1.3. Analyse qualitative : décès (n = 7, dont 4 sur la période)	20
IV.1.5. Analyse et expertise des situations particulières : erreurs médicamenteuses (n=4, dont 3 sur la période)	22
V. Conclusion	23

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'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 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°1.

Modification apportée :

La stabilité des résultats au cours des dernières semaines a conduit l'ANSM à décider d'espacer la publication des rapports détaillés de pharmacovigilance ; ces derniers seront maintenant publiés sur une rythmicité mensuelle.

La surveillance de pharmacovigilance rapprochée de la sécurité des vaccins demeurant continue, une fiche de synthèse mettant à jour les données analysées continuera d'être publiée à l'issue de chaque comité de suivi.

Comme pour les rapports précédents, en dehors de la mise à jour des données, seules les informations marquantes identifiées lors de l'analyse réalisée pour cette nouvelle période sont détaillées, ainsi que les nouvelles conclusions que ces faits ont pu apporter.

IV. Résultats

IV.1. Données sur les cas issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance

IV.1.1. Analyse quantitative

IV.1.1.1 Données générales

Ce rapport est le troisième 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 08/07/2021 inclus.

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

Au 08/07/2021, 608 489 injections de vaccin covid-19 Janssen® ont été administrées. On observe toujours un certain pourcentage de personnes vaccinées qui ont entre 16 et 49 ans (7,03%), contrairement aux recommandations nationales de réserver ce vaccin aux plus de 55 ans. Par ailleurs, 407 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 08/07/2021 inclus (Source VAC-SI)

Nombre total d'injections N = 608 489	
Sexe	
Femme	294 955
Homme	312 826
Non renseigné	708
Âge	
16-49 ans	42 763
50-64 ans	318 658
65-74 ans	165 730
75-84 ans	48 885
85 et + ans	32 046

Depuis le début de la campagne vaccinale le 24/04/2021 jusqu'au 08/07/2021, 243 cas d'effets/événements indésirables potentiellement liés au vaccin covid-19 Janssen® et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 433 effets/événements indésirables.

Les principales caractéristiques des cas sont présentées dans le tableau 2. Parmi ces cas, 96 (39,5 %) présentaient des critères de gravité. Dans 54,7% 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	243
Cas déclarés par les professionnels de santé	206 (84,8%)
Cas déclarés par les patients/usagers	37 (15,2%)
Evolution	
En cours de rétablissement/résolution	73 (30,0%)
Rétabli/résolu	90 (37,0%)
Rétabli/résolu avec séquelles	2 (0,8%)
Non rétabli/non résolu	55 (22,6%)
Décès	7 (2,9%)
Inconnu	16 (6,6%)
Sexe	
Masculin	108 (44,4%)
Féminin	133 (54,7%)
Inconnu	2 (0,8%)
Tranches d'âge, N (%)	
16-49	14 (5,8%)
50-64	155 (63,8%)
65-74	47 (19,3%)
75-84	19 (7,8%)
≥ 85	8 (3,3%)
Inconnu	0
Cas graves, N (%)	96 (39,5%)

Critère de gravité	
Décès	7 (7,3%)
Mise en jeu du pronostic vital	4 (4,2%)
Hospitalisation	39 (40,6%)
Invalidité ou incapacité	1 (1,0%)
Médicalement significatif	45 (46,9%)
Sexe, N (%)	
Masculin	46 (47,9%)
Féminin	50 (52,1%)
Inconnu	0
Tranches d'âge, N (%)	
16-49	3 (3,1%)
50-64	59 (61,5%)
65-74	20 (20,8%)
75-84	9 (9,4%)
≥ 85	5 (5,2%)
Inconnu	0

Le délai de survenue des 433 effets/événements indésirables est renseigné dans le tableau 3. Celui-ci est connu pour 422 d'entre eux. Plus de 60% 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	261 (61,8 %)
2-4 jours	58 (13,7 %)
5-7 jours	40 (9,5 %)
8 - 14 jours	39 (9,2 %)
≥ 15 jours	24 (5,7 %)

L'évolution des 433 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 : évolution des effets/événements indésirables

Evolution	Nombre d'effets/événements, n (%)
En cours de rétablissement/résolution	116 (26,8 %)
Rétabli/résolu	190 (43,9 %)
Rétabli/résolu avec séquelles	5 (1,2 %)
Non rétabli/non résolu	95 (21,9 %)
Décès	7 (1,6 %)
Inconnu	20 (4,6 %)

Le délai de résolution est connu pour 95 des 190 effets/événements résolus et il est \leq 24h dans 54% des cas, et entre 2 et 4 jours pour 26% des cas.

IV.1.1.2 Description générale des cas graves et non graves

En cumulé, 243 cas ont été rapportés, dont 96 (39,5%) correspondaient à des cas graves. Au total, 433 effets/événements indésirables ont été rapportés et sont détaillés dans le tableau 5 par organe (System Organ Class).

La Figure 1 représente le nombre d'effets/événements graves et non graves par organe (System Organ Class).

Tableau 5 : répartition par organe (SOC) des effets/événements indésirables graves et non graves

System Organ Class	Effets cumulés (N = 433)	
	Graves N = 173 (40%)	Non graves N = 260 (60%)
Affections du système nerveux	44 (25.4 %)	41 (15.8 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	38 (22.0 %)	81 (31.2 %)
Affections vasculaires	21 (12.1 %)	13 (5.0 %)
Affections cardiaques	15 (8.7 %)	5 (1.9 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	13 (7.5 %)	7 (2.7 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	11 (6.4 %)	30 (11.5 %)
Affections gastro-intestinales	7 (4.0 %)	29 (11.2 %)
Affections oculaires	5 (2.9 %)	2 (0.8 %)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	4 (2.3 %)	17 (6.5 %)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	3 (1.7 %)	8 (3.1 %)

Affections hématologiques et du système lymphatique	2 (1.2 %)	6 (2.3 %)
Affections psychiatriques	2 (1.2 %)	1 (0.4 %)
Infections et infestations	2 (1.2 %)	5 (1.9 %)
Investigations	2 (1.2 %)	1 (0.4 %)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	1 (0.6 %)	8 (3.1 %)
Affections du rein et des voies urinaires	1 (0.6 %)	1 (0.4 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	1 (0.6 %)	2 (0.8 %)
Affections du système immunitaire	1 (0.6 %)	
Affections des organes de reproduction et du sein		2 (0.8 %)
Affections hépatobiliaires		1 (0.4 %)

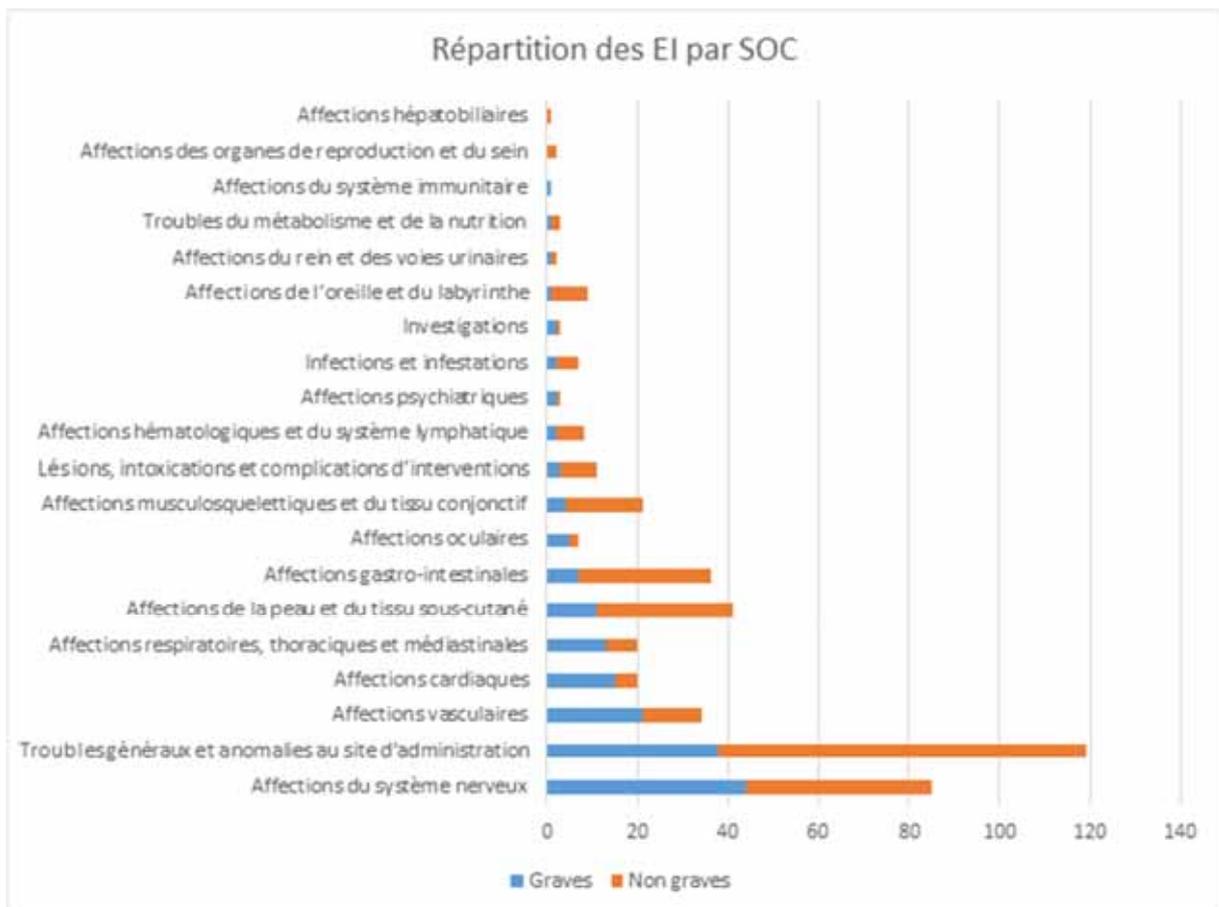


Figure 1 : répartition des effets/événements indésirables graves et non graves par organe (SOC)

Les cas graves sont majoritairement d'ordre neurologique. Sans les détailler ici, ces cas graves sont représentés essentiellement par les syncopes et malaises vagaux, paresthésies/dysesthésies, AVC ischémiques, polyradiculonévrite aiguë / syndrome de Guillain-Barré, céphalées et paralysie faciale.

IV.1.2. Analyse qualitative : effets/événements de réactogénicité, hypersensibilité immédiate / anaphylaxie, effets/événements indésirables d'intérêt spécifique, effets/événements inattendus graves

V.1.2.1 Réactogénicité (n = 80, dont 50 sur la période d'analyse ; 16 cas graves)

Depuis le début de la vaccination avec le vaccin COVID-19 Janssen®, 80 cas comprenaient des effets à type de réactogénicité. Le délai de survenue médian était de 1 jour (IIQ : 0-1). La plupart de ces patients étaient rétablis ou en cours de rétablissement au moment de la notification. Le délai médian de résolution pour les effets renseignés comme tels était de 1 jour (IIQ : 1-2).

Sur la période de ce rapport, 50 nouveaux cas rapportaient des effets de réactogénicité parmi lesquels 38 cas avec des effets systémiques (fièvres, céphalées, myalgies, asthénie...), 8 cas avec des effets locaux (douleur, éruption...) et 4 cas combinant des effets locaux et systémiques. Neuf cas étaient en outre considérés comme graves : 2 cas ont motivé une hospitalisation (1 syndrome grippal et 1 malaise post vaccinal), et les 7 autres avaient nécessité un arrêt de travail ou présentaient une caractéristique médicale significative (fièvre > 40°C...).

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= 22, dont 11 sur la période)

Parmi les 22 cas de malaise rapportés (dont 9 considérés comme graves), 19 surviennent dans les minutes suivant la vaccination (entre 1 et 15 min) et sont typiques de ce qui est attendu avec la vaccination en général (réaction de stress liée à l'immunisation selon la classification de l'OMS¹). Ces cas concernent autant les hommes que les femmes (sex ratio 1/1) d'âge médian 59 ans (IQ : 57,25 - 62). Huit cas de malaise sont associés à une brève perte de connaissance et 2 à des mouvements anormaux, voire crise tonico-clonique généralisée mais sans signe de sévérité identifié. L'évolution est rapidement favorable dans tous les cas pour lesquels l'évolution est connue (n=21).

¹ Immunization stress related responses. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/978-92-4-151594-8>

La survenue de malaise (sans autre précision) est un effet indésirable peu fréquent dans le RCP du vaccin COVID-19 Janssen®. Les malaises vagues sont en lien avec l'anxiété liée à la vaccination, d'après l'OMS.

V.1.2.2 Hypersensibilité immédiate / anaphylaxie grave (n = 1)

Sur la période et en cumulé, un cas de choc anaphylactique a été rapporté, il est détaillé dans la section IV.1.2.3 AESI.

IV.1.2.3 Effets/Événements indésirables d'intérêt particulier (EIIIP ou Adverse events of specific interest AESI ; n = 59, dont 42 sur la période ; 37 cas graves)

Sur les 243 cas rapportés en cumulé, 59 ont été considérés comme d'intérêt particulier (tableau 7).

Sur la période d'analyse de ce rapport, 42 nouveaux cas d'effets/événements d'intérêt particulier ont été identifiés et analysés. Ces cas sont détaillés ci-dessous :

- Polyradiculonévrite Aiguë (PA) / Syndrome de Guillain-Barré (SGB) (n=4, tous sur la période)

Quatre cas de polyradiculonévrite aiguë / syndrome de Guillain-Barré ont été rapportés. Le détail de ces cas est présenté dans le tableau 6. Ils correspondent tous à un level 1 ou level 2 de la classification de Brighton², donc à des cas bien documentés pour lesquels le diagnostic est certain. Les délais de survenue, allant de J8 à J20 après la vaccination, sont compatibles avec le rôle du vaccin^{3,4} et les bilans étiologiques sont tous revenus négatifs. L'évolution est favorable pour 3 cas (2 sous IgIV) et un patient n'est pas rétabli au moment de la déclaration.

² https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/03/SPEAC_D2.5.2.1-GBS-Case-Definition-Companion-Guide_V1.0_format12062-1.pdf

³ Polakowski LL, et al. Chart-confirmed guillain-barre syndrome after 2009 H1N1 influenza vaccination among the Medicare population, 2009-2010. Am J Epidemiol. 2013 Sep 15;178(6):962-73

⁴ Gee J, et al. Risk of Guillain-Barré Syndrome following quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Vaccine Safety Datalink. Vaccine. 2017 Oct 13;35(43):5756-5758

Tableau 6 : détail des cas de PA/SGB

Patient	Délai	Symptômes	ENMG	LCR	Diagnostic Différentiel	Critères Brighton
Quinquagénaire	J18	Paralysie faciale gauche, paresthésies distales des membres inférieurs	pas d'argument pour un SGB (enregistrement réalisé précocement à moins de 7j début des symptômes)	Dissociation albumino-cytologique : protéinorachie à 3.22g/L, 9 cellules nucléées	Sérologies VIH, VHB, VHC, Syphilis négatives LCR : panel virologique négatif, culture négative, Lyme négatif	Level 2
Sexagénaire, éthylisme chronique	J15	Steppage bilatéral sur déficit des releveurs associé à une ataxie proprioceptive. Majoration progressive de ses déficits moteurs des MI et apparition de déficits moteurs des MS	Compatible avec une PA mais plutôt axonale.	Dissociation albumino-cytologique : 1 élément et une hyperprotéinorrhachie à 1,67 g/dL	Sérologies VIH, CMV négatives, EBV infection ancienne LCR : PCR HSV1, HSV2, VZV négatives LCR stérile	Level 1
Sexagénaire,	J8	Déficit moteur des MI ainsi que des paresthésies MS. Aucun réflexe ostéotendineux. Ataxique aux différentes manœuvres. Fausses routes, pas de gêne respiratoire.	Compatible avec un SGB	Dissociation albumino-cytologique avec protéinorachie à 0,69 g/L (N: 0,15-0,30), Leucocytes à 11 (N: 4-10 G/L)	Sérologies VHA, VHB, VIH, sérologie lyme et syphilis négatives. RT PCR COVID négative.	Level 1
Quinquagénaire, atcd de lombalgie	J20	Paralysie faciale gauche et dysesthésies hémicorporelles gauches à J20 Apparition secondaire d'un déficit moteur aux 4 membres prédominant au membre inférieur droit et sensitif à tous les modes des membres inférieurs associés à des douleurs lombaires.	EMG des 4 membres montre de discrètes anomalies motrices et sensitives avec des tracés en détection neurogènes en faveur d'une polyradiculonévrite aiguë.	Dissociation albumino-cytologique (sans précision)	Sérologie Syphilis négative Sérologies de Lyme négative (sang, LCR) Sérologies VIH, VHB, VHC négatives Multiplex du LCR : aucun germe vu/culture négative/culture prolongée négative	Level 1

Compte-tenu du tableau clinique de ces cas de PA/SGB confirmés par l'expert en neurologie, et d'une chronologie compatible, le rôle du vaccin peut être suspecté. Une analyse de type « observé/attendu » a été réalisée pour évaluer ce signal potentiel.

Dans un contexte de post-vaccination, les cas surviennent généralement dans les 6 semaines après l'injection^{5,6}. Cette analyse a été réalisée avec les données de vaccination jusqu'au 27/05/2021 (date de gel des données à laquelle on soustrait la fenêtre de temps soit 232 096 injections réalisées). Selon les sources de données, l'incidence annuelle des syndromes de Guillain-Barré est estimée entre 1/100 000 et 3/100 000 habitants^{7,8}. Nous avons donc calculé des ratios "Observé/attendu" en fonction de l'incidence annuelle :

Incidence	Attendus	Observés	Ratio O/A *
1/100 000	0,27	4	14,98 [IC95% 4,03 - 38,3]
2/100 000	0,53	4	7,49 [IC95% 2,01 – 19,2]
3/100 000	0,80	4	4,99 [IC95% 1,34 – 12,8]

*ces données ne tiennent pas compte de la sous-notification.

La borne inférieure de l'intervalle de confiance est supérieure à 1 selon les 3 incidences. Ces données confirment ainsi le signal potentiel de Syndrome de Guillain-Barré avec le vaccin covid-19 Janssen®.

- Maladie hémorragique (n=8, dont 7 sur la période)

Parmi les 8 cas de saignements/hémorragies, on retrouve un cas grave d'hématurie à J3 de la vaccination (ECBU et Echo RAS), d'évolution favorable. On note également deux cas d'épistaxis dont un possédant un critère de gravité, survenu à J9 de la vaccination et associée à des céphalées et des dyspnées d'effort, la NFS était normale (plaquettes à 196 G/L). Trois cas rapportent des hématomes spontanés et 1 cas des ecchymoses sur l'extrémité des doigts, tous non graves, survenant entre 1 min et J8 de la vaccination (connu pour n= 3). Enfin un dernier cas d'hématémèse (4-5 épisodes) le lendemain de la vaccination et régressant spontanément en 24h (aucun bilan réalisé). L'évolution de tous les saignements est favorable au moment de la déclaration.

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

⁵ Polakowski LL, et al. Chart-confirmed guillain-barre syndrome after 2009 H1N1 influenza vaccination among the Medicare population, 2009-2010. Am J Epidemiol. 2013 Sep 15;178(6):962-73

⁶ Gee J, et al. Risk of Guillain-Barré Syndrome following quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Vaccine Safety Datalink. Vaccine. 2017 Oct 13;35(43):5756-5758

⁷ Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. Nat Rev Neurol. 2019;15:671-683.

⁸ EMA

➤ Événements thromboemboliques veineux (n=12, dont 10 sur la période)

En cumulé depuis le début de la campagne vaccinale avec le vaccin Janssen, 12 cas d'événements thromboemboliques veineux ont été rapportés avec 6 cas d'embolie pulmonaire et 6 cas de thromboses veineuses profondes / thromboses veineuses superficielles. L'âge médian des patients est de 67 ans [IQ : 61 - 71]. Le délai d'apparition varie de 1 à 58 jours après la vaccination avec un délai médian de 8,5 jours [IQ : 4,25 - 13,75]. Des facteurs de risque sont identifiés dans 11 cas (âge ≥ 65 ans, surpoids, obésité, chirurgie avec alitement, tabac...etc.) et la chronologie n'est pas évocatrice du rôle du vaccin dans le 12ème cas (J58 post-injection). Aucune thrombopénie n'était associée (connu pour n=7).

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

➤ Paralysie faciale (n=2)

Deux cas de paralysies faciales, périphérique pour l'une et la seconde est unilatérale, et associée à des douleurs rétroauriculaires, sans vésicules en zone de Ramsay-Hunt. Elles sont apparues respectivement à J3 et J5 de la vaccination. L'évolution est inconnue pour le 1^{er} patient et le second n'est pas rétabli à 20 jours du début des symptômes. Aucun bilan étiologique n'est rapporté.

Il est difficile de conclure quant au lien avec la vaccination à partir de ces deux cas isolés.

➤ Vasculite cutanée (n=1)

Un cas de purpura avec vasculite leucocytoclasique diagnostiqué à la biopsie cutanée est survenue 12 jours après la vaccination. Le bilan auto-immun est négatif (ANCA et anti-CCP, facteur rhumatoïde non significatif) ainsi que les sérologies virales (non précisées). L'évolution clinique et biologique a été rapidement favorable sous colchicine.

Il est difficile de conclure quant au lien avec la vaccination à partir de ce cas isolé.

➤ Maladies coronariennes (n=7, dont 4 sur la période)

Sur la période, 4 cas de syndrome coronarien aigu ont été rapportés, dont 2 avec sus décalage ST, 1 sans sus décalage ST et 1 non renseigné (complicé de décès). Ces 4 cas concernaient 3 hommes et 1 femme, d'âge médian 58,5 ans. Tous présentaient a minima un facteur de risque cardiovasculaire (tabagisme, dyslipidémie, diabète, hypertension artérielle...). Les délais d'apparition post vaccination sont variables : 1 jour, 3 jours, 3 jours, et 10 jours. Le cas d'IDM fatal est détaillé dans la section correspondante.

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

- Accidents vasculaires cérébraux ischémiques (n=5, dont 3 sur la période)

Trois nouveaux patients (1 F, 2 H) ont présenté un AVC ischémique dans les suites de la vaccination par Janssen®. L'âge des patients varie de 58 à 91 ans. Ces 3 patients avaient des facteurs de risque cardiovasculaires (tabagisme actif ou sevré, fibrillation auriculaire, HTA, dyslipidémie...). Le délai d'apparition est variable : le jour même, 5 jours, et 9 jours. Dans un cas, la patiente a été vaccinée une première fois par Vaxzévria, puis a reçu une seconde dose avec le vaccin Janssen® 1,5 mois après. D'après la patiente, le médecin traitant aurait dit que les vaccins à adénovirus étaient tous les mêmes (mais non confirmé par lui). Dans 2 cas, une étiologie a été évoquée (cardioembolique pour la patiente avec une ACFA paroxystique, athéromateuse chez le patient tabagique).

Jusqu'ici, aucun cas d'AVC hémorragique n'a été rapporté avec le vaccin COVID-19 Janssen®.

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

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

Trois patients (2 H, 1 F), d'âge compris entre 55 et 64 ans, ont présenté une fibrillation auriculaire dans des délais variables après la vaccination : 12h, 5 jours et 8 jours. Seul un patient avait une hypertension artérielle concomitante, les 2 autres n'avaient pas d'antécédent connu, ni de traitement habituel. Des traitements antiarythmiques et anticoagulants ont été instaurés chez 2 patients. Dans 2 cas, la fibrillation auriculaire persiste au moment de la déclaration, le 3ème patient est guéri.

Le cas d'ACFA survenant dans les 12h après l'injection pourrait être consécutif à une activation du système nerveux sympathique. Les délais d'apparition plus long pourraient orienter vers un événement coïncidental. Ces événements continueront à être suivis dans les prochains rapports.

- Convulsions généralisées (n=3, dont 1 sur période)

Ce nouveau cas de convulsions généralisées est survenu dans les 5 min après la vaccination, accompagné d'un malaise. On peut évoquer une syncope vagale myoclonisante au vu du délai d'apparition et de la durée des symptômes (1h), pouvant être classée dans les « réactions de stress liées à l'immunisation » selon la classification de l'OMS⁹.

Depuis le début de la campagne vaccinale avec le vaccin covid-19 Janssen®, deux cas dont celui-ci sont davantage attribuables à l'acte vaccinal qu'au vaccin lui-même et un cas n'est pas suffisamment détaillé pour pouvoir conclure sur le rôle du vaccin.

⁹ Immunization stress related responses. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/978-92-4-151594-8>

- Réactions anaphylactiques (n=3, dont 3 sur la période, et 1 grave)

Un cas de choc anaphylactique avec arrêt cardiorespiratoire est survenu dans les 10 minutes suivant la vaccination, et a nécessité une prise en charge en réanimation. La patiente, d'âge compris entre 65 et 74 ans, n'avait pas d'antécédent d'allergie connue. La tryptasémie était augmentée 3h30 après le choc, sa valeur basale était normale. La patiente est décédée d'une défaillance multi-viscérale 6 jours après la survenue du choc anaphylactique.

Un cas non grave d'oedème de Quincke et d'urticaire, apparu 11h après la vaccination a été rapporté. L'évolution a été favorable en 2h avec un traitement correcteur (antihistaminique H1 et corticothérapie). Il n'y avait pas d'antécédent rapporté de réaction allergique ou d'anaphylaxie.

Un autre cas non grave d'oedème du visage est apparu chez un patient quinquagénaire, 4h après la vaccination, sans oedème de Quincke, ni autre réaction associée. L'évolution était en cours de rétablissement. Il n'y avait pas d'antécédent rapporté de réaction allergique ou d'anaphylaxie.

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

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

Une décompensation cardiaque chez une patiente âgée a été rapportée, 10 jours après la vaccination. Un facteur déclenchant potentiel a été identifié (augmentation de la consommation de sel). L'évolution a été favorable en 5 jours.

Il n'y a pas d'élément en faveur de la responsabilité du vaccin COVID-19 Janssen®. Cet événement continuera à être suivi dans les prochains rapports.

- Ischémie des membres (n=1, dont 0 sur la période)

Le cas d'ischémie artérielle du membre a été décrit dans le rapport n°2 et mis à jour durant la période de ce rapport. Le patient présentait de nombreux facteurs de risque (tabagisme, obésité morbide, immobilisation...).

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

- Atteinte hépatique (n=1, dont 1 non grave et sur la période)

Une patiente septuagénaire a présenté le lendemain de la vaccination fièvre > 40°C et vomissements. Le bilan hépatique 8 jours après met en évidence une cytolyse hépatique avec élévation des transaminases à 4N, et augmentation des GGT à 3N. La consommation de

paracétamol pour traiter la fièvre n'est pas mentionnée. Le bilan étiologique n'est pas mentionné.

Il s'agit du 1er cas d'affection hépatique aiguë, non grave, depuis le début du suivi national de ce vaccin, sans lien établi à ce jour avec le vaccin. Cet événement continuera à être suivi dans les prochains rapports.

➤ Décès (n=7, dont 4 sur la période)

Par ailleurs, 2 décès supplémentaires ont été rapportés durant la période d'analyse de ce rapport et sont discutés dans le paragraphe correspondant.

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

	Nombre de cas cumulés	
	Non graves n=10	Graves n=49
Affection hépatique	1	0
Arythmie	0	3
AVC ischémique	0	5
Choc/réaction anaphylactique	2	1
Convulsion généralisée	0	3
Insuffisance cardiaque	0	1
Ischémie des membres	0	1
Maladie coronarienne	0	7
Maladie hémorragique	6	2
Mortalité toute cause	0	2
Mort subite	0	3
Paralysie faciale	0	2
Péricardite	0	1
Syndrome de Guillain-Barré	0	4
Thrombose cérébrale	0	1
ETE (TVP et EP)	1	11
Vascularite cutanée	0	1
Vascularite systémique	0	1

A ce jour, un signal potentiel de polyradiculonévrite/syndrome de Guillain-Barré a été mis en évidence, il est en cours d'investigation au niveau européen. Les autres cas d'AESI sont soit isolés, soit le rôle du vaccin semble douteux (facteurs de risque présents dans la quasi

totalité des cas), ne permettant donc pas d'établir un lien avec le rôle du vaccin.

IV.1.2.4 Effets/Événements indésirables inattendus graves, hors AESI (n = 23 sur la période)

- Hypertension artérielle (n=9, dont 6 sur la période)

Six nouveaux cas d'**HTA** ont été rapportés sur la période, soit 9 cas d'HTA au total depuis le début de la vaccination. On note des antécédents d'HTA chez 6 patients. Les délais d'apparition sont variables : de 2 h à 12 jours après la vaccination, avec un délai médian de 5 jours [IQ 2 - 7]. Selon la classification ESH/ESC¹⁰, l'HTA était de grade 3 dans 4 cas, grade 2 dans 3 cas, et les valeurs tensionnelles n'étaient pas connues dans 2 cas. L'évolution est favorable dans 7 cas avec instauration d'un traitement antihypertenseur ou ajustement de la posologie pour 4 d'entre eux (connu pour n=5).

Au total, on peut souligner 3 cas d'HTA de novo, événement qui continuera de faire l'objet d'une surveillance renforcée.

- Autre événements graves inattendus isolés

Un cas de **névrite vestibulaire** chez une patiente de 50 à 60 ans, survenue 3 jours après la vaccination. L'amélioration est nettement favorable en 1 semaine sous corticothérapie, acétylleucine et métopimazine.

Une patiente rapporte une **somnolence** avec endormissement sur son lieu de travail, à J3 de la vaccination.

Un cas de **pemphigoïde bulleuse (PB)**, analysé par l'expert dermatologie. Il concerne une patiente octogénaire, aux antécédents de diabète de type 2 (traité par metformine), de maladie de Parkinson et d'hypothyroïdie, qui a présenté des bulles avec oedèmes des extrémités à J2 de la vaccination par Janssen, associées à une hyperéosinophilie modérée à 890/mm³ (absence de signes précurseurs de type prurit, éruption eczématiforme...etc). Le diagnostic de PB a été confirmé à l'histologie et l'immunofluorescence directe. L'évolution a été favorable sous dermocorticoïdes (+/- doxycycline).

Le délai de 2 jours après le vaccin semble très court pour envisager l'apparition de novo d'une maladie auto-immune. Néanmoins, un rôle révélateur ou accélérateur du vaccin ne peut être écarté.

¹⁰ 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.

Un cas peu documenté de **thrombose artérielle** de l'artère axillaire droite à J26 de la vaccination chez un octogénaire et d'évolution favorable.

Un cas de **purpura** a été décrit 6h après la vaccination chez un patient séptuagénaire. Il n'y a pas de bilan biologique rapporté, ni de notion de biopsie cutanée. L'évolution était non rétablie au moment de la déclaration. Un second cas de **purpura**, associé à des **arthralgies** est apparu le jour de la vaccination chez un patient quinquagénaire retraité au long cours par, entre autres, acide acétylsalicylique et apixaban. Le taux de plaquettes n'est pas rapporté et l'évolution est favorable sous colchicine.

Un cas de **pancréatite aiguë**, survenue 10 jours après la vaccination. Le bilan étiologique est négatif, mais celui-ci n'est pas détaillé. L'évolution est favorable. Les antécédents de la patiente ne sont pas connus.

Une patiente a présenté un **oedème de la face** persistant pendant 48h, associé à une **migraine ophthalmique** le lendemain de sa vaccination, entraînant un arrêt de travail.

Une patiente a présenté un rash érythémateux 4 jours après la vaccination par Janssen et 15 jours après l'introduction d'allopurinol qui a été arrêté. En parallèle, une **bicytopenie** (thrombopénie transitoire et leucopénie) a été constatée. Le rôle de l'allopurinol est très fortement suspecté dans l'apparition de l'éruption, celui du vaccin est évoqué dans la bicytopenie.

Un 2ème cas de **diplopie** a été rapporté chez une patiente d'âge > 65 ans, apparue le jour même de la vaccination, qui a motivé une hospitalisation de plusieurs jours. Le bilan réalisé n'est pas connu. La patiente n'était pas rétablie 18 jours plus tard.

Une **perte de connaissance** a été rapportée, 11H après la vaccination, associée à un syndrome grippal et une hypotension chez une patiente d'âge compris entre 55 et 64 ans.

Un patient avec de multiples antécédents d'allergie (latex...) a présenté plus d'un mois après la vaccination une **éruption prurigineuse** de l'hémiface gauche. Un zona est évoqué malgré l'absence de douleur, et un traitement par valaciclovir est mis en place. Évolution favorable en 1 semaine.

Une patiente a présenté une **névralgie cervico-brachiale** du bras vacciné, 11 jours après la vaccination.

Une patiente a présenté une **crise de goutte** 48h après la vaccination. Les antécédents et le traitement habituel de la patiente ne sont pas renseignés (notamment s'il s'agissait du 1^{er} épisode de goutte ?).

Une patiente, d'âge compris entre 55 et 64 ans, a présenté, outre un syndrome grippal, une **douleur thoracique** gauche (du côté du bras vacciné) le lendemain de la vaccination, motivant un passage aux urgences pour bilan. Celui-ci était rassurant (troponines, D-dimères, ECG, auscultation...). La patiente était soulagée par du paracétamol.

Un patient d'âge > 75 ans a présenté le lendemain de la vaccination des difficultés à se mettre debout, ainsi qu'un trouble de la parole. Le patient a été hospitalisé mais le bilan et le diagnostic final ne sont pas connus. Le patient a notamment des antécédents d'AVC et de maladie d'Alzheimer.

Un cas concernant un patient sexagénaire, pour lequel aucun diagnostic n'est établi. Il a présenté "oppression thoracique, fièvre, glaires, troubles de la vision, souffle au cœur et tachycardie" 3 à 15 jours après la vaccination et dont l'évolution est favorable.

Hormis les HTA, les autres 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.1.3. Analyse qualitative : décès (n = 7, dont 4 sur la période)

Quatre cas de décès ont été rapportés sur la période. Le 1^{er} concerne un patient d'âge compris entre 60 et 70 ans, aux nombreux antécédents et facteurs de risque cardiovasculaires, qui a été hospitalisé 11 jours après la vaccination pour des douleurs thoraciques et décède le lendemain. L'hypothèse principale retenue est celle d'une dissection aortique devant la brutalité du tableau clinique. Pas d'autopsie souhaitée.

Selon la classification des décès (cf Méthodes, rapport n°1), il s'agit d'un cas d'arrêt cardiorespiratoire précédé de manifestations cliniques inaugurales (orientant vers une dissection aortique – catégorie 1b).

Le 2nd cas concerne un septuagénaire qui a présenté des palpitations 5 heures après la vaccination et est décédé 14 heures après la vaccination. Décès constaté par le SAMU pour ce patient qui vivait seul à domicile. Ce cas de mort soudaine ou inexplicable a été classé dans la catégorie 1a.

Les 2 autres cas ont déjà été abordés précédemment. Le 1^{er} décès est consécutif à un infarctus du myocarde chez une femme d'âge compris entre 55 et 64 ans, aux multiples antécédents et facteurs de risque (tabagisme, dyslipidémie, HTA, éthyliste chronique...) le lendemain de la vaccination. Le décès a été classé en catégorie 2. Le 2nd décès fait suite à un choc anaphylactique chez une femme d'âge compris entre 70 et 79 ans et également été classé en catégorie 2.

Tableau 8 : récapitulatif des cas de décès cumulés jusqu'au 09/07/2021

	Catégorie 1a	Catégorie 1b	Catégorie 1c	Catégorie 2
Décès n=7	3	1	0	3
Age	72, 82 et 91 ans	62 ans	NA	63, 74 et 80 ans
Délai de survenue	H10, J1 et J6	J11	NA	J1, J2 et J6

A ce jour, il n'y a pas de signal particulier concernant les décès rapportés en France avec le vaccin COVID-19 Janssen®. Le seul décès attribuable au vaccin est celui consécutif au choc anaphylactique, chez une patiente sans antécédent connu d'allergie, événement très rare et attendu avec tous les vaccins.

IV.1.4. 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>	22	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>	0	Ajout dans le RCP en 4.8. (signal confirmé au niveau européen)
<i>Syndrome de fuite capillaire</i>	0	Ajout dans le RCP en 4.8. (signal confirmé au niveau européen)
<u>Signaux potentiels</u>		
<i>Polyradiculonévrite Aiguë (dont le syndrome de Guillain-Barré)</i>	4	Devant une chronologie compatible et un bilan étiologique négatif, le rôle du vaccin ne peut être exclu. Signal en cours d'exploration au niveau européen.
<u>Événements sous surveillance</u>		
<i>Décès</i>	7	Pas de lien établi avec la vaccination à partir des informations à disposition (patients âgés, atcd médicaux) à l'exception du décès consécutif au choc anaphylactique

<i>Hypertension artérielle</i>	9	Suivi en cours, évènement survenant chez des patients aux atcd d'HTA
<i>Zona</i>	4	A suivre, pas d'éléments évoquant un lien avec la vaccination
<i>Infarctus du myocarde</i>	7	A suivre, pas d'éléments évoquant un lien avec la vaccination
<i>Événements thromboemboliques veineux</i>	12	FdR retrouvés chez tous les patients (âge > 65 ans, surpoids, alitement...etc.) ou délai non compatible avec le rôle du vaccin
<i>Accident vasculaire cérébral ischémique</i>	5	FdR retrouvés chez tous les patients (tabagisme...)
<i>Vascularite systémique</i>	1	Évènement isolé à ce stade
<i>Vascularite cutanée</i>	1	Évènement isolé à ce stade
<i>Péricardite</i>	1	Évènement isolé à ce stade

IV.1.5. Analyse et expertise des situations particulières : erreurs médicamenteuses (n=4, dont 3 sur la période)

Sur la période, 3 nouveaux cas d'erreur médicamenteuse ont été rapportés, toutes en lien avec le schéma vaccinal : le patient recevait une dose de vaccin Janssen (théoriquement unique) ainsi qu'une autre dose de vaccin à ARNm ou adénovirus dans un délai variable. La cause est toujours humaine : soit le patient n'avait pas indiqué avoir déjà été vacciné, soit la mauvaise spécialité de vaccin est administrée. 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= 4 (100%)	Cas avec EI graves N = 0 (0%)
Administration d'une dose incorrecte	0	0
Schéma d'administration inapproprié	4 (100)	0
Site/voie d'administration inappropriée	0	0
Problème de préparation du produit	0	0
Autres circonstances	0	0
Erreur sans effet indésirable	4 (100)	0
Erreur avec effet indésirable	0	0

V. Conclusion

Depuis le début de la campagne vaccinale, 243 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 69 graves (39,5%).

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

La notification de 4 cas de syndrome de Guillain-Barré/polyradiculonévrite aiguë, apparus dans un délai de 8 à 20 jours après la vaccination, constitue un signal potentiel, déjà en cours d'investigation au niveau européen et confirmé par la FDA américaine¹¹.

Six nouveaux cas de poussées hypertensives chez des patients aux antécédents d'HTA ou d'HTA de novo ont été rapportés sur la période, événement qui fait l'objet d'une surveillance renforcée avec ce 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.

¹¹ <https://www.fda.gov/media/150723/download>

HARMONISATION CODAGE GRAVITE



Problématique :

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

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

Critères de gravité en pharmacovigilance, rappel¹

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

Définition du critère « médicalement significatif »²

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

Critères de sévérité des EI³

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

Activités de la vie quotidienne :

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

Propositions

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

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

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=W500212079

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				