

PaSAuRA

Le Bulletin des Centres de PharmacoSurveillance
de la région **Auvergne-Rhône-Alpes**

N°4 - Février 2021



Sommaire

PharmacoQuiz.....	2
Rappels sur les différents types de vaccins COVID-19	3
Évaluation de la sécurité des vaccins de la COVID-19.....	3
La pharmacovigilance s'organise pendant la vaccination !	6
Où trouver l'info ?	8
Alertes sanitaires.....	9
Réponses aux PharmacoQuiz.....	9

Chères lectrices, chers lecteurs,

Nous vous proposons un 4^{ème} numéro du bulletin de la fédération de pharmaco-surveillance de la région Auvergne-Rhône-Alpes entièrement consacré à la vaccination anti-COVID.

Ce bulletin n'a pas pour objectif de vous apporter une information complète sur les vaccins anti-COVID-19. En raison de l'extrême rapidité de l'évolution des connaissances sur le sujet, il serait en effet désuet en quelques semaines. Nous avons donc choisi de vous présenter en premier lieu l'organisation du suivi de pharmacovigilance mise en place en France pour répondre au défi de la surveillance, du recueil et de l'analyse des effets indésirables de ces nouveaux vaccins progressivement mis sur le marché dans le contexte d'une campagne de vaccination massive en cours de déploiement. Nous vous présenterons en second un bilan des signalements rapportés avec les vaccins dans la région AuRA et nous avons recensé les ressources nous paraissant les plus intéressantes, fiables et actualisées sur l'efficacité et la sécurité des vaccins anti-COVID.

Bonne lecture !

Le comité de rédaction du bulletin.

Thierry Vial, Marine Auffret, Florelle Bellet, Chouki Chenaf et Charles Khouri

PharmacoQuiz

Les questions !

Dans le cadre de ses missions de formation et d'information, le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (RFCRPV) propose tous les vendredis, via son compte Twitter® [@Reseau_CRPV](#), un questionnaire à réponse unique, le **#PharmacoQuiz**, abordant des thématiques variées dans le domaine de la pharmacologie : des effets indésirables au bon usage des médicaments en passant par l'addictovigilance. La réponse détaillée est publiée le lundi suivant. Un outil novateur pour réviser de façon ludique la pharmacologie !

Scan me



1. Concernant le vaccin à ARNm **#COMIRNATY**, quelle réponse est exacte ?

- Intégration à l'ADN
- Contre-indication si allaitement
- Administration en sous-cutanée
- Polyéthylène glycol (PEG) parmi les excipients

2. Concernant les 2 vaccins **COMIRNARTY** et **COVID-19 VACCINE MODERNA**, quelle est la réponse FAUSSE ?

- Ciblent la protéine spike (S)
- Schéma d'administration comportant 2 injections
- Vaccins à ADN
- Flacons multidoses

Rappels sur les différents types de vaccins COVID-19

Plusieurs « plateformes vaccinales », entendues comme technologies vaccinales, sont utilisées contre la COVID-19. Deux approches peuvent être différenciées : l'utilisation de tout ou partie du virus, ou l'utilisation de son matériel génétique :

Plateformes vaccinales déjà utilisées pour d'autres vaccins		Plateformes vaccinales récentes	
Virus entier inactivé Ex : vaccin contre la grippe, la rage		Vecteur viral répliquatif Virus modifié génétiquement pour permettre l'insertion d'un fragment génomique codant pour la protéine S du SARS-CoV-2.	
Virus vivant atténué Ex : vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole		Vecteur viral non répliquatif Virus modifié génétiquement pour permettre l'insertion d'un fragment génomique codant pour la protéine S du SARS-CoV-2.	
Protéine sous-unitaire (ces vaccins contiennent un fragment antigénique du SARS-CoV-2, notamment la protéine S) Ex : vaccins contre l'hépatite B, Zona		ADN Fragment d'ADN codant pour la protéine S du SARS-CoV-2	
Pseudo-particules virales (particules sub-virales sans génome obtenues par l'assemblage de protéines du SARS-CoV-2) Ex : vaccins contre le papillomavirus		ARN Fragment d'ARN codant pour la protéine S du SARS-CoV-2 Capsule nanoparticules lipidiques	

Les différents types de vaccins à l'étude (source : ANSM)

Plus de 230 candidats vaccins contre le SARS-CoV-2 sont en cours de développement, dont plus d'un quart en phase de développement clinique. Pour suivre leur état d'avancement : <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.

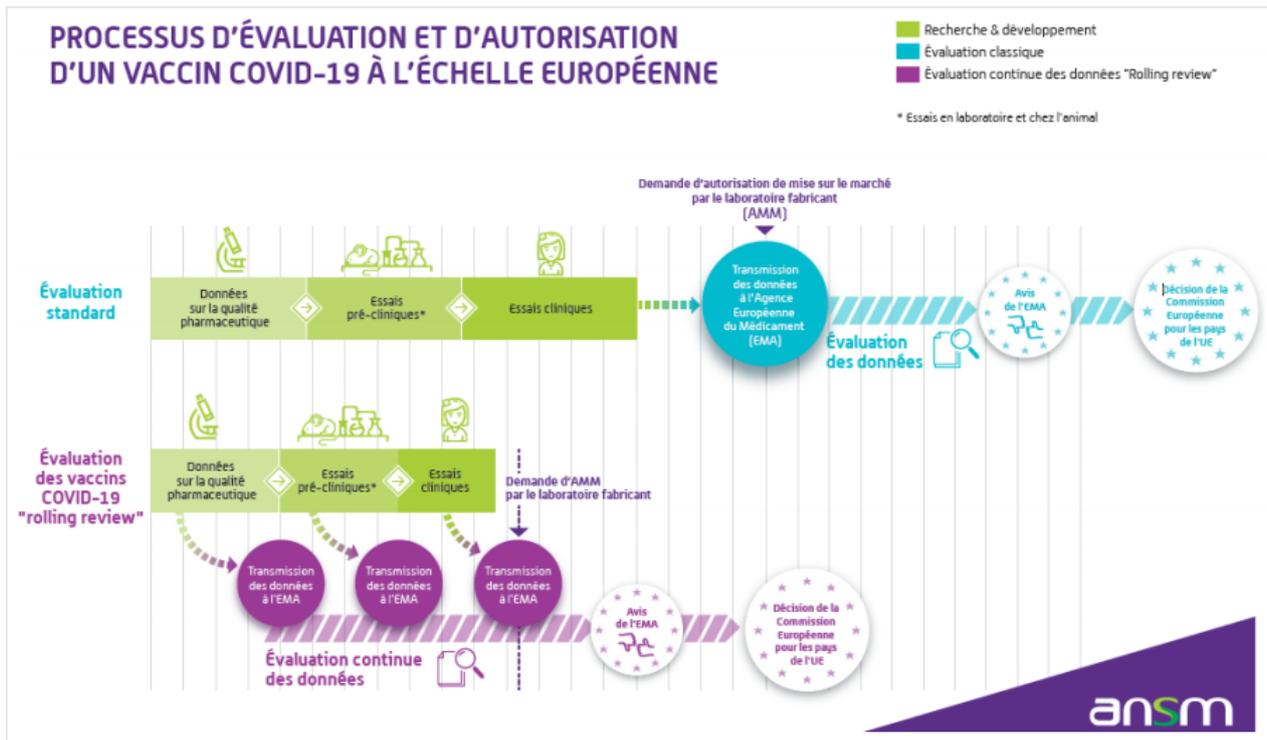
Évaluation de la sécurité des vaccins de la COVID-19

Avant l'autorisation de mise sur le marché (AMM)

Comme pour tout médicament, l'évaluation de la **sécurité d'emploi d'un vaccin fait partie intégrante de chacune des étapes de son développement, au même titre que l'évaluation de son efficacité**. Ce n'est qu'à la condition d'une **balance "bénéfices-risques" favorable** qu'un vaccin peut obtenir son AMM.

Ce qui change dans le cas des vaccins contre la COVID-19 :

L'évaluation est réalisée sur une période plus courte qu'à l'accoutumée, grâce à la mise en place d'un examen continu des demandes AMM, appelé "rolling review" : les données transmises par les fabricants sont analysées en temps réel par les agences compétentes européennes, dont l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM).



Le nombre de patients inclus dans les essais cliniques (même s'il est important) et la durée des essais ne permettent toutefois de détecter que les effets indésirables les plus fréquents (> 1/1000) et de survenue précoce. Les effets rares et/ou de survenue retardée ont ainsi peu de chance d'être identifiés avant la commercialisation.

Par exemple, un effet qui surviendrait chez 1 personne sur 100 000 n'a que très peu de chance d'être observé au cours d'un essai clinique ayant inclus 20 000 participants ; ce que peut en revanche permettre l'exposition rapide de plusieurs millions de personnes.

Vaccins COVID-19 : quelques chiffres...



Nombre total de participants inclus (groupe vaccin/groupe placebo)

COMIRNATY®: 37 706 (18 8460 / 18 846)

COVID-19 VACCINE MODERNA: 30 349 (15 185/ 15 164)

VACCIN OXFORD ASTRAZENECA: 23 848 (12 082/11 766)

Une fois l'AMM obtenue

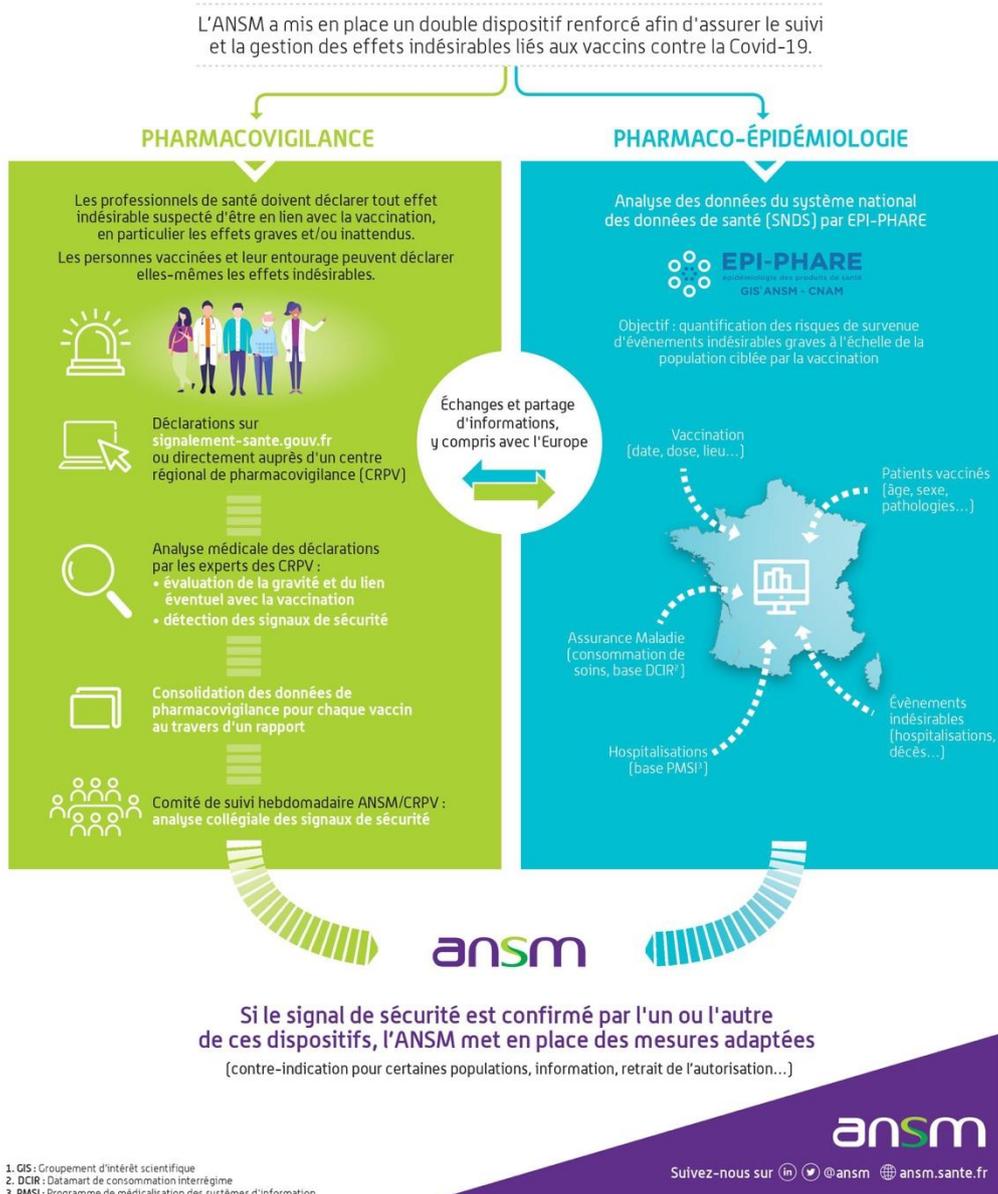
Une fois sur le marché, la surveillance du vaccin, ne s'arrête pas : c'est ce qu'on appelle la **phase IV du développement** d'un médicament, où intervient la **pharmacovigilance**. En effet, dans des conditions d'utilisation "en vie réelle", sur une plus large population que dans les essais cliniques, des effets rares, complexes (liés au terrain du patient ou à des interactions médicamenteuses par exemple) et/ou tardifs peuvent être mis en évidence.

Tout l'enjeu de la pharmacovigilance est donc de garantir que la **balance "bénéfices-risques" du vaccin reste positive** dans ses conditions d'utilisation dans la population, et ce durant toute sa vie. En cas de mise en évidence d'un nouveau risque, des mesures de *minimisation des risques* peuvent être mises en place. Par exemple, si l'on se rend compte qu'une population définie est plus à risque de présenter un effet

indésirable particulier avec un vaccin précis, on pourra contre-indiquer ce vaccin à cette population, et on lui recommandera plutôt un autre vaccin n'étant a priori pas à risque de provoquer cet effet indésirable.

Ainsi, en France, la sécurité des vaccins de la Covid-19 commercialisés fait l'objet d'une part, d'un **suivi renforcé de pharmacovigilance**, via les **Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)**, et d'autre part d'un *suivi pharmaco-épidémiologique (approche populationnelle comparative)*. Tous deux sont sous la responsabilité de l'**ANSM**.

LA SURVEILLANCE DES VACCINS COVID-19

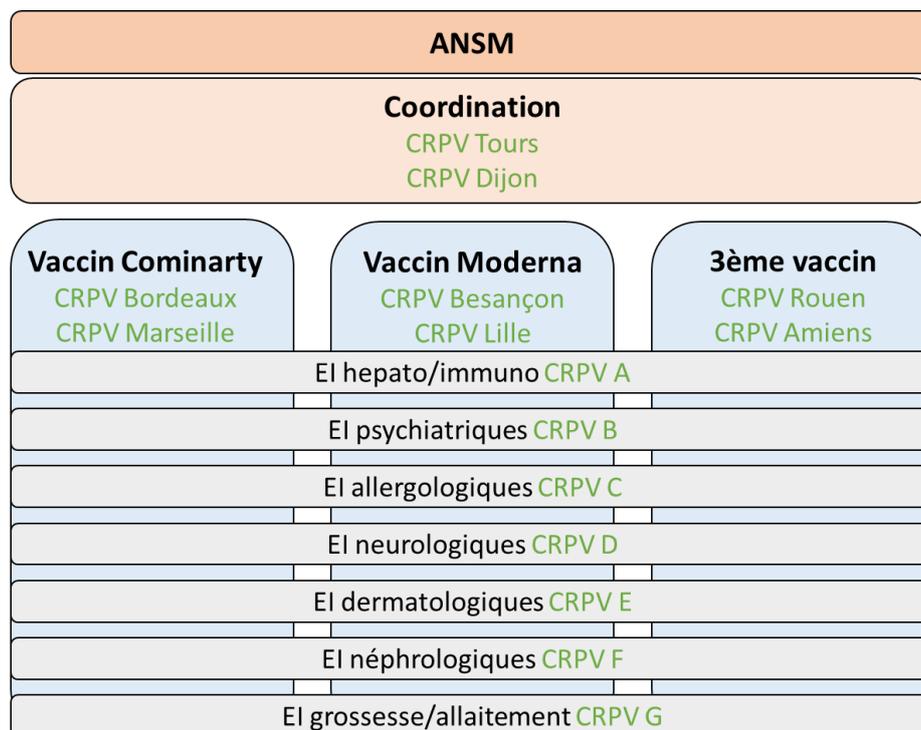


Le suivi de pharmacovigilance en France s'intègre dans le [plan de gestion des risques](#) coordonné par l'**Agence Européenne du Médicament (EMA)**. De plus, la sécurité sera surveillée au niveau mondial par l'**Organisation Mondiale de la Santé (OMS)** qui centralise le suivi à Uppsala, en Suède.

La pharmacovigilance s'organise pendant la vaccination !

L'objectif du système de pharmacovigilance est donc de détecter des effets indésirables nouveaux et/ou graves non identifiés dans les essais cliniques. Cette détection doit se faire en temps réel et s'appuie sur le principe de la notification spontanée des effets indésirables par les acteurs du système de soins, professionnels de santé et patients.

Les déclarations d'effets indésirables liés aux vaccins contre la COVID-19 gérées par les CRPV puis enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance, et les déclarations enregistrées par les firmes commercialisant les vaccins, seront analysées dans le cadre d'**enquêtes de pharmacovigilance mises en place par l'ANSM et confiées à des CRPV experts**, nommés par l'ANSM. Ils sont au nombre de 2 par vaccin. Pour le vaccin Comirnaty®, il s'agit des centres de Bordeaux et Marseille par exemple (Figure 1).



Organisation du système de pharmacovigilance pour la surveillance des effets indésirables des vaccins anti-COVID.

Pour permettre aux CRPV de détecter des signaux, il faut que **les effets indésirables soient déclarés**. **Attention** : l'objectif n'est pas de faire une revue exhaustive des effets indésirables bénins déjà connus et étudiés dans le cadre des essais cliniques, mais de **mettre en évidence des effets indésirables graves et/ou nouveaux, ayant conduit à une consultation médicale ou à une hospitalisation**. Ainsi, il n'est pas pertinent de déclarer la survenue d'une fièvre modérée, ou de maux de tête par exemple. Ceci risquerait d'engorger le système et de retarder la détection d'effets indésirables graves et/ou nouveaux.

Ces analyses feront l'objet d'un **rapport hebdomadaire** par les CRPV experts qui sera discuté au sein d'un **comité de suivi** constitué par l'ANSM. Ce comité réunit des membres de l'ANSM et des représentants des CRPV. D'autres données seront également discutées afin de croiser les signaux : essais cliniques, veille documentaire scientifique et veille statistique de la base nationale de pharmacovigilance. Il est également prévu des **études de pharmacoépidémiologie basées sur les données du Système National des Données de Santé (SNDS)**. Ces études permettront également, si nécessaire, d'explorer des signaux identifiés par la pharmacovigilance.

L'ensemble des éléments analysés permettra de prendre des mesures de minimisation du risque adaptées, d'alerter, le cas échéant, l'EMA, les professionnels de santé et les patients et permettra également au Ministère chargé de la Santé d'adapter la stratégie de vaccination, si nécessaire.

LES CHIFFRES CLES DE PaSAuRA

Par ailleurs, en cas d'un signal détecté en France, ou à l'international, susceptible de conduire à une réévaluation du rapport bénéfice-risques des vaccins, les autorités compétentes des Etats membres de la communauté européenne s'informeront mutuellement afin de prendre des dispositions concertées.

Enfin, au cours de la première phase de vaccination, au niveau de chaque région, les CRPV seront en contact direct avec les établissements hébergeant des personnes âgées afin de recueillir les effets indésirables potentiels des vaccins.

LES EFFETS INDÉSIRABLES DU VACCIN COVID-19 COMIRNATY® en région Auvergne-Rhône-Alpes : cas notifiés au 25 janvier 2021

113 912 Auvergnats Rhônalpins vaccinés



198 notifications d'effets indésirables

incidence < 2 pour 1000 vaccinations

GRAVITÉ



ÉVOLUTION FAVORABLE

8 fois sur 10

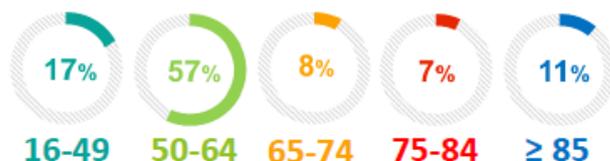
CARACTÉRISTIQUES des patients ayant présenté un effet indésirable

27% 73%



Âge moyen : 60 ans

Répartition par classes d'âge



RÉPARTITION de la fréquence des effets indésirables notifiés

Affections oculaires 3,5%



Vertiges* 3,5%



Signes loco-régionaux

- au point d'injection 36% (douleur, sensibilité, rougeur...)
- lymphadénopathies 4,5%



Affections respiratoires 6%

toux/mal de gorge 4,5%, dyspnée 1%



Effets inattendus

SANS LIEN ÉTABLI AVEC LE VACCIN

Arthrite du genou (1 cas)
AVC ischémique (2 cas)
Décès (5 cas)
Dissection aortique (1 cas)
Hématome cérébral (1 cas)
Infection à COVID-19 (6 cas)
Infection herpès, zona (2 cas)
Œdème aigu du poumon (1 cas)



Diarrhées 2%



Céphalées 19%

Insomnie/Somnolence 2%

Paralysie faciale transitoire (1 cas)



Tachycardie* 4,5%

Malaise vagal 2%

HTA* 1,5%



Nausées, Vomissements

10%



Douleurs musculo-articulaires

17%



* signal potentiel sous surveillance

Sources : Banque Nationale de Pharmacovigilance ; <https://geodes.santepubliquefrance.fr/>

Chaque semaine, l'ANSM publiera sur son site Internet les données de pharmacovigilance et les faits marquants, comme cela est fait pour l'enquête sur les médicaments utilisés dans la COVID-19 depuis mars 2020 : [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19-Vaccins/Suivi-hebdomadaire-des-cas-d-effets-indesirables/\(offset\)/5](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19-Vaccins/Suivi-hebdomadaire-des-cas-d-effets-indesirables/(offset)/5).

Où trouver l'info ?

Sites de référence sur les vaccins de la COVID-19

SOURCE	DOSSIER	SITE INTERNET_LIEN			
ANSM	Dispositif de surveillance renforcée	https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19-Vaccins/Dispositif-de-surveillance-des-vaccins-lors-de-leur-utilisation-en-vie-reelle/(offset)/4			
	Suivi hebdomadaire EI – Points de situation	https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19-Vaccins/Suivi-hebdomadaire-des-cas-d-effets-indesirables/(offset)/5			
	Liste	https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19-Vaccins/Vaccins-autorises/(offset)/3			
	Vaccins autorisés	<table><tr><td>COMIRNATY®</td><td>https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19-Vaccins/Vaccins-autorises/Vaccins-autorises-a-ce-jour/Comirnaty-Pfizer-BioNTech</td></tr><tr><td>Vaccin ARNm Moderna</td><td>https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19-Vaccins/Vaccins-autorises/Vaccins-autorises-a-ce-jour/Vaccin-ARNm-Moderna</td></tr></table>	COMIRNATY®	https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19-Vaccins/Vaccins-autorises/Vaccins-autorises-a-ce-jour/Comirnaty-Pfizer-BioNTech	Vaccin ARNm Moderna
COMIRNATY®	https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19-Vaccins/Vaccins-autorises/Vaccins-autorises-a-ce-jour/Comirnaty-Pfizer-BioNTech				
Vaccin ARNm Moderna	https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19-Vaccins/Vaccins-autorises/Vaccins-autorises-a-ce-jour/Vaccin-ARNm-Moderna				
CDC	Vaccins à ARNm - généralités	https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html			
EMA	Généralités	https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines-covid-19			
	Vaccin COMIRNATY® - FAQ	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty			
	Vaccin ARNm Moderna- FAQ	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/covid-19-vaccine-moderna			
INFOVAC	Documents utiles	https://www.infovac.fr/?view=article&id=847&catid=45			
	Abécédaire Q-R les plus fréquentes	https://www.infovac.fr/actualites/bulletin-n-14-supplement-decembre-2020			
	Infos actualité	https://www.infovac.ch/fr/infovac/actualites			
SFA	Recommandations	https://sfa.lesallergies.fr/vaccination-contre-la-covid-19-et-antecedents-allergiques/			
SFPT	FAQ VACCINS	https://sfpt-fr.org/faq-vaccins			
SPILF	Infos diverses	https://www.infectiologie.com/fr/covid-19.html			
	Infos vaccins-FAQ	https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/groupe-prevention/covid-19/vaccins-covid-19-questions-et-reponses-spilf.pdf			

A lertes des Autorités de Santé

En cliquant sur le lien, vous serez automatiquement dirigé vers la page du site ANSM

14/01/2021 - [Point de situation sur la surveillance des vaccins contre la COVID-19](#)

08/01/2021 - [Actualisation du RCP de Comirnaty \(EMA\)](#) : chaque flacon contient 6 doses de 0,3 ml du vaccin

07/01/2021 - [Avis de l'ANSM concernant la seconde dose du vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNtech - Point d'Information](#) :

- Il est nécessaire de maintenir l'administration de deux doses de vaccins ;
- Le délai d'administration de la 2nde dose peut être envisagé entre 21 et 42 jours.

24/12/2020 : [Campagne de vaccination contre la Covid-19 L'ANSM déploie son dispositif de surveillance renforcée](#) - [Point d'Information](#)

P harmacoQuiz

Les réponses !

1. Concernant le vaccin à ARNm #COMIRNATY, quelle réponse est exacte ?

La réponse exacte était que le PEG (polyéthylène glycol) est bien un excipient du vaccin COMIRNATY. Les réactions d'hypersensibilité immédiate graves décrites à ce jour avec ce vaccin pourraient être en lien avec le PEG.

2. Concernant les 2 vaccins COMIRNARTY et COVID-19 VACCINE MODERNA, quelle est la réponse FAUSSE ?

La réponse inexacte « vaccins à ADN ». Les vaccins COMIRNARTY et COVID-19 VACCINE MODERNA sont des vaccins à ARN.

Pour une information éclairée sur le médicament,
pensez à nous déclarer vos effets indésirables !!

Pour contacter votre CEIP

Pour contacter votre CRPV

Clermont-Ferrand :

Tél. : 04.73.75.48.31

Fax : 04.73.75.48.32

Mail : pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr

Grenoble :

Tél. : 04.76.76.51.45

Fax : 04.76.76.56.55

Mail : pharmacovigilance@chu-grenoble.fr

Lyon :

Tél. : 04.72.11.69.97

Fax : 04.72.11.69.85

Mail : centre.pharmacovigilance@chu-lyon.fr

Saint-Etienne :

Tél. : 04.77.12.77.37

Fax : 04.77.12.77.74

Mail : pharmacovigilance@chu-st-etienne.fr

Clermont-Ferrand :

Tél. : 04.73.75.48.31

Fax : 04.73.75.48.32

Mail : flibert@chu-clermontferrand.fr

Site Internet : www.addictauvergne.fr

Grenoble :

Tél. : 04.76.76.51.46

Fax : 04.76.76.56.55

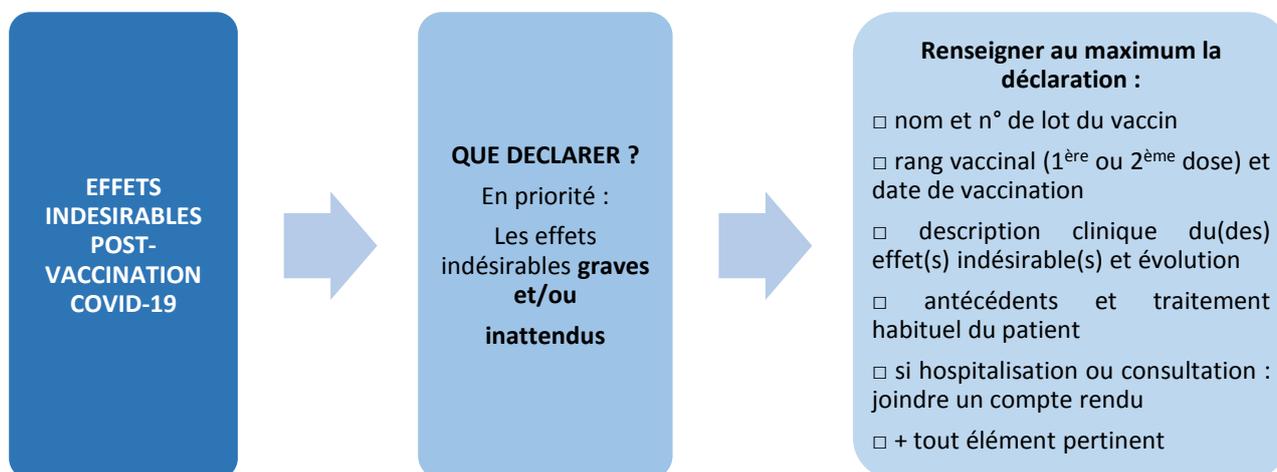
Mail : addictovigilance@chu-grenoble.fr

Lyon :

Tél. : 04.72.11.69.97

Fax : 04.72.11.69.85

Mail : ceip.addictovigilance@chu-lyon.fr



Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance et à l'Association des CEIP-Addictovigilance

Suivez-nous sur Twitter [@reseau_crpv](https://twitter.com/reseau_crpv)



<https://www.rfcrpv.fr>

<http://www.addictovigilance.fr/>