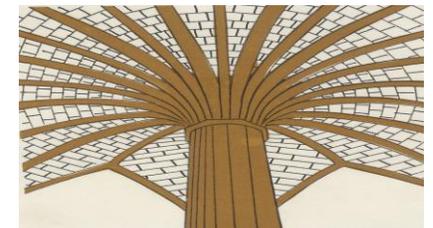


# Pharmacovigilance des vaccins anti COVID 19– Une pharmacovigilance inédite?

Dr Haleh Bagheri  
Service de Pharmacologie  
Centre de Pharmacovigilance de Toulouse  
CIC 1436, INSERM U1295



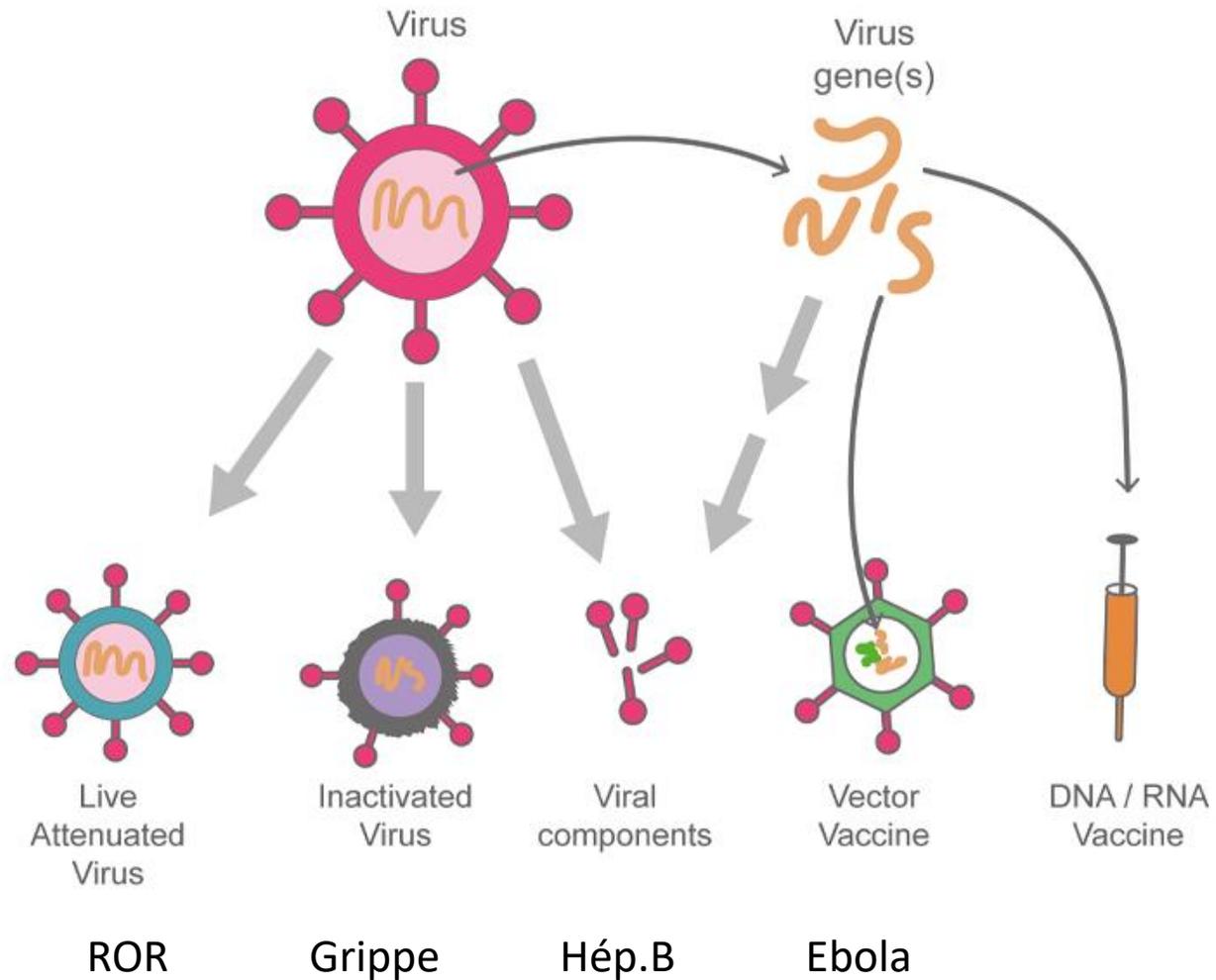
*Pour toute utilisation du contenu de cette présentation, veuillez citer l'auteur, son organisme d'appartenance, le titre et la date du document, ainsi que le volet 2 de l'[atelier 2022](#) «Sciences, politiques et polémiques en temps de pandémie » de la Plateforme Ethique et Biosciences (Genotoul Societal) de Toulouse. Merci.*



Pas de conflit d'intérêt

---

# Différents types de vaccins



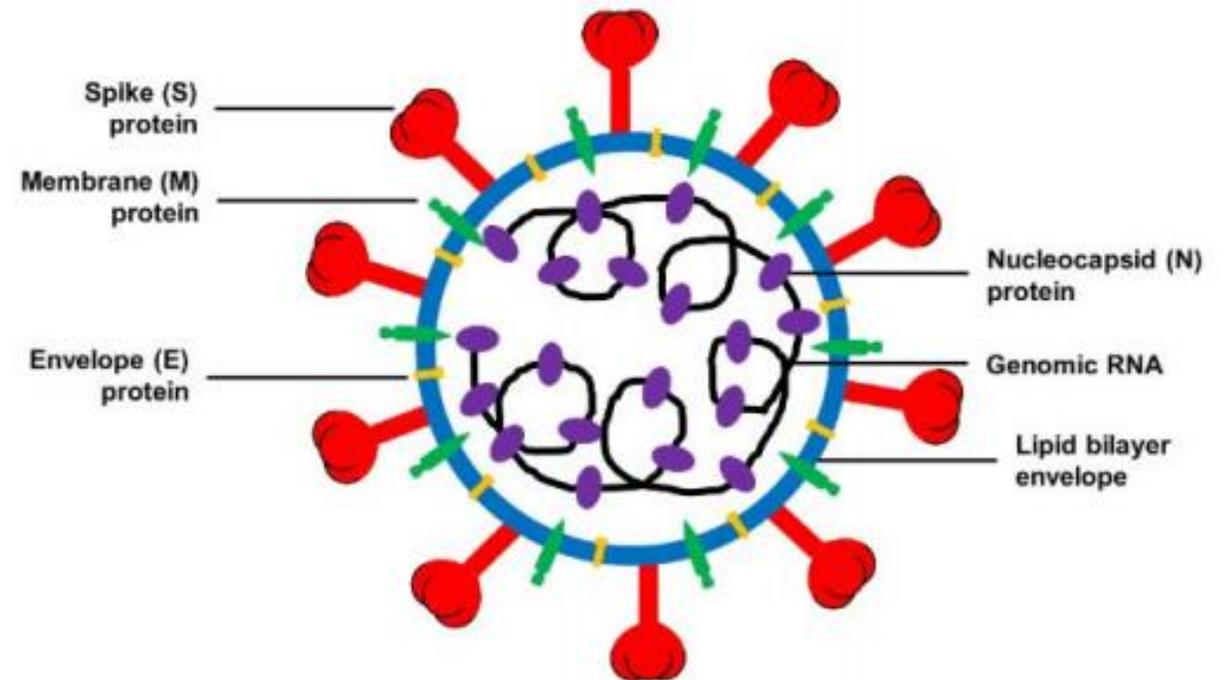
# Virus SARS-CoV-2

Famille des coronavirus

Code génétique : ARN viral

- Gène de la protéine S (spike) permettant au virus de se fixer aux cellules cibles via le récepteur ACE-2

Objectif vaccination : production d'anticorps anti-protéine S



Wang et al. Front Microbiol 2020

# Développement des vaccins contre le SARS-CoV-2



2 ARNm

4 vecteur viral

5 virus inactivé

2 à base de  
protéine

# Vaccins contre le SARS-CoV-2 en France

11/03/2021

Janssen®

Non Replicating Viral Vector ⓘ

[Janssen \(Johnson & Johnson\)](#)  
[Ad26.COVS.2.S](#)



Approved in 34 countries  
7 trials in 17 countries

RNA ⓘ

[Moderna](#)  
[mRNA-1273](#)



Approved in 41 countries  
8 trials in 1 country

06/01/2021

Spikevax®

Non Replicating Viral Vector ⓘ

[Oxford/AstraZeneca](#)  
[AZD1222](#)



Approved in 74 countries  
22 trials in 13 countries

RNA ⓘ

[Pfizer/BioNTech](#)  
[BNT162b2](#)



Approved in 72 countries  
12 trials in 9 countries

23/12/2020

Comirnaty®

29/01/2020

Vaxzevria®

# Vaccin recombinant de Nuvaxovid®

Nanoparticule SARS-CoV-2 recombinante : *protéine Spike (S) du [Sars-Cov-2](#), insérée dans une nanoparticule lipidique (+ adjuvant)*

---

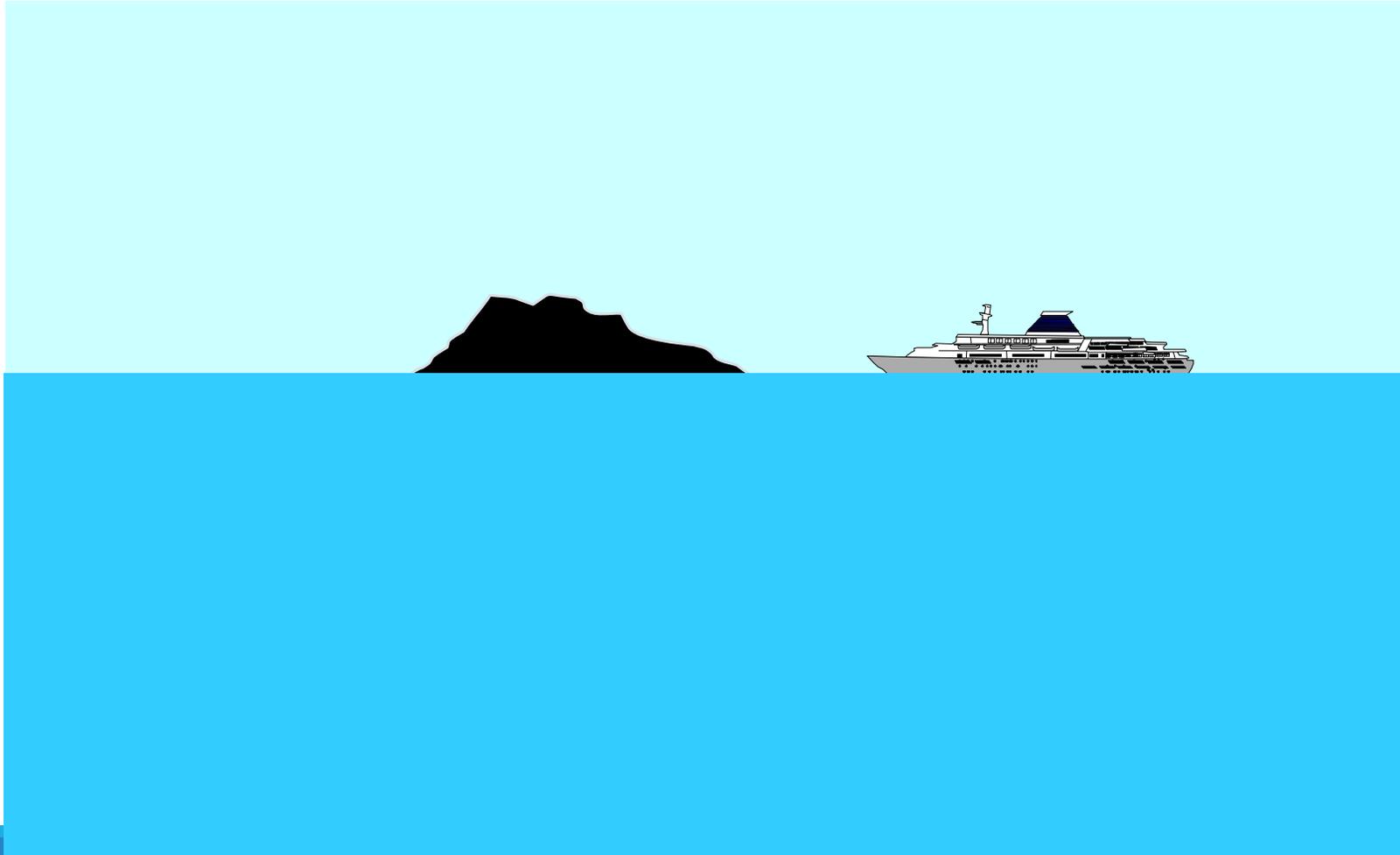
2 doses à 21j d'intervalle (AMMc 21/12/2021 pour >18 ans)

Disponible depuis mi mars

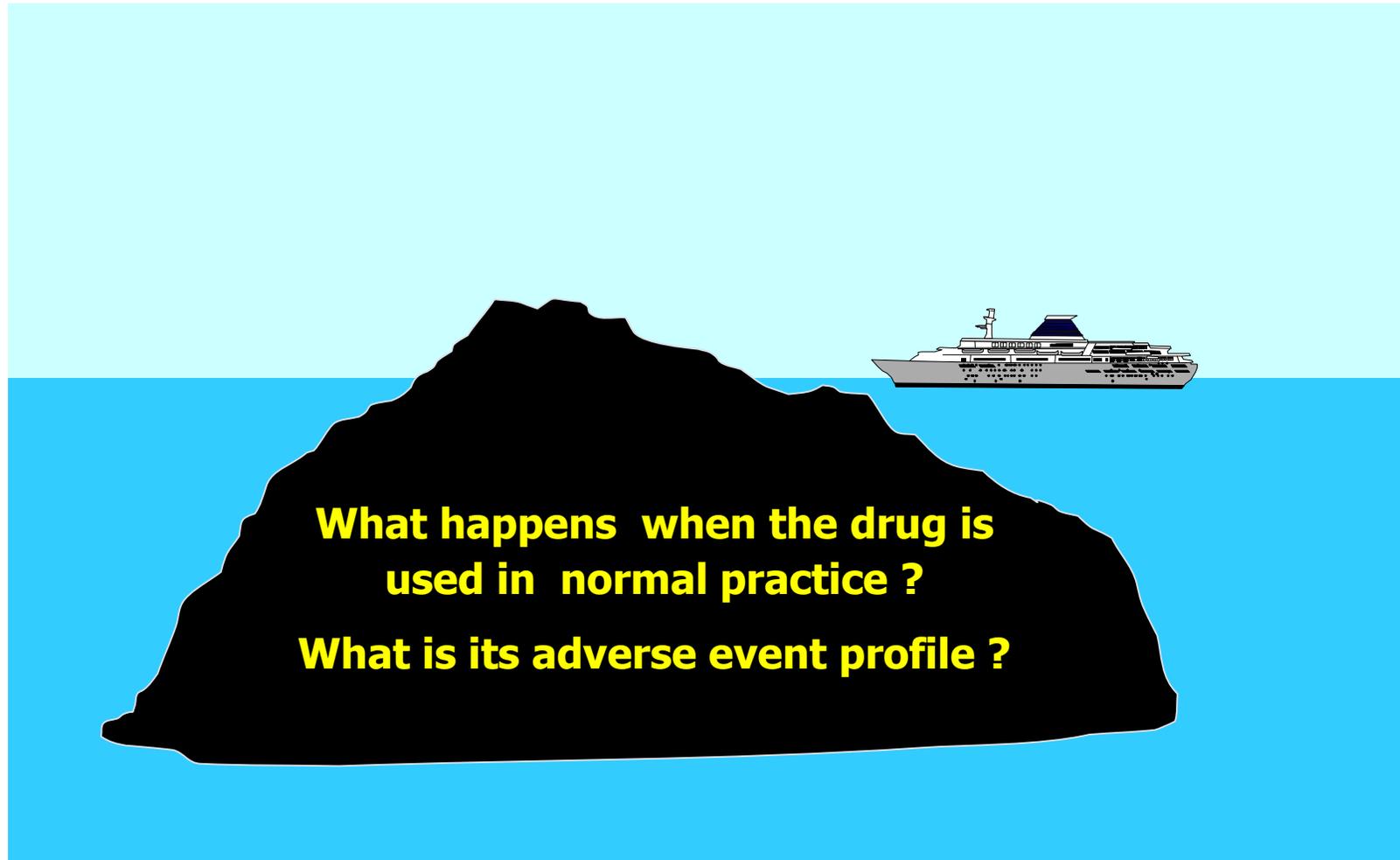
Fin Mars 2800 injections

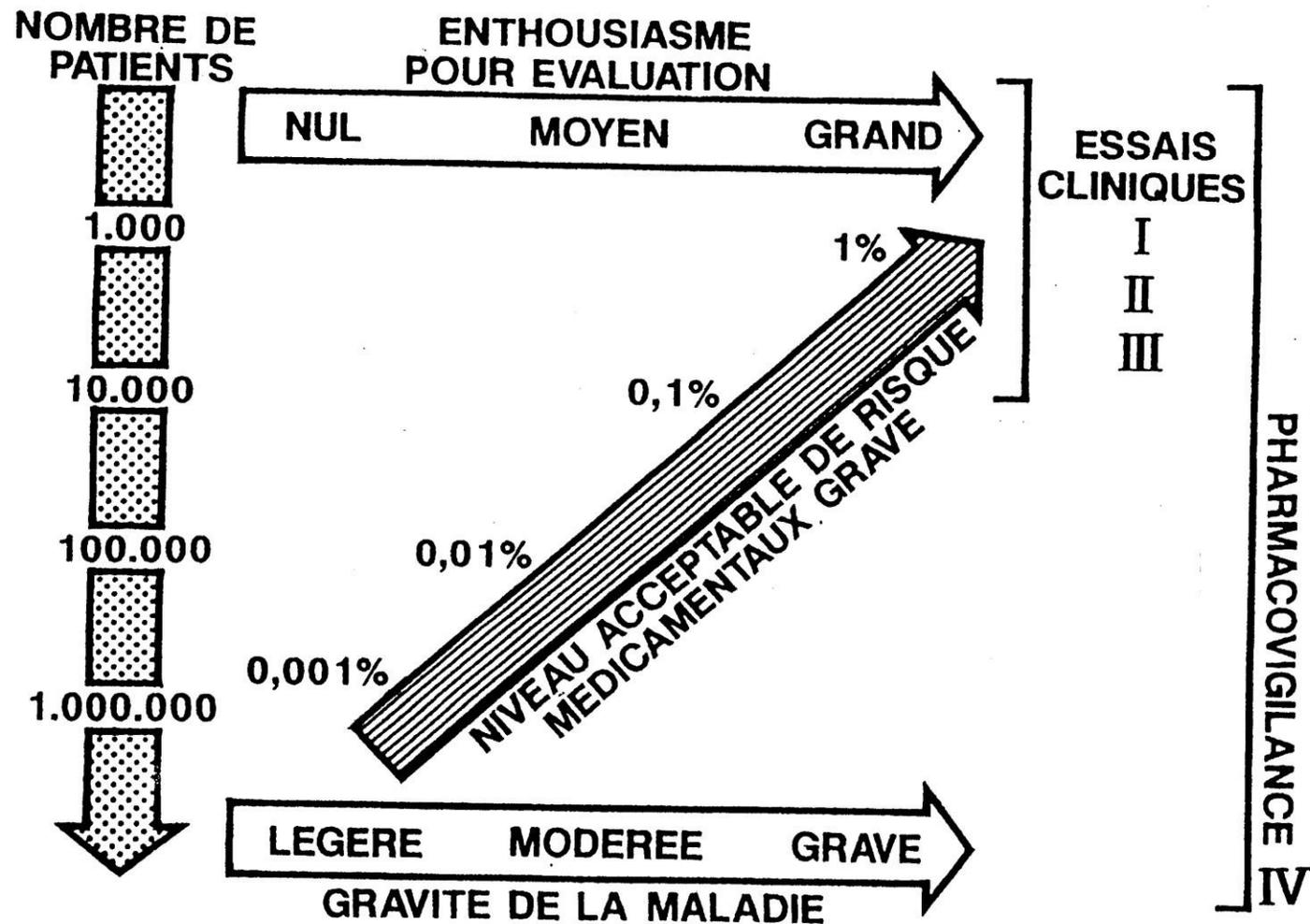
14 janvier 2022 **Compte tenu du contexte épidémique, la HAS réaffirme l'importance de la vaccination, initiale et de rappel. Elle maintient sa recommandation de privilégier les vaccins à ARNm – vaccins de référence dans la stratégie de lutte contre le virus. Mais pour les personnes réticentes à ce type de vaccins et celles qui ne peuvent en bénéficier (contre-indication), la HAS considère que les vaccins Nuvaxovid® de Novavax et Covid-19 Janssen® de Janssen – qui utilisent des technologies différentes – représentent une alternative efficace. Elle les positionne aujourd'hui dans la stratégie vaccinale.**

# What we know at the end of the clinical trial programme



# What we don't know





**Vaccin et pandémie: Exposition à large échelle sur une courte durée → Génération Signaux rapide**

# PV vaccins est « compliquée »

---

- **Physiologique: Interaction et stimulation du système immunitaire avec multiples médiateurs, réveil des pathologies auto-immunes,...**
- **Exposition des sujets sains**
- **Bénéfice non tangible**
- **Bénéfice individuel/populationnel**

**La France marquée par les vaccins**

1981 : 1ère génération de vaccins contre l'hépatite B disponible en France

1994-1995 : La France lance une campagne de vaccination sans précédent, ciblant les nourrissons et les pré-adolescents. 1/3 de la population est vacciné.

1997 : une association de victimes du vaccin contre l'hépatite B « REVAHB » voit le jour en France à l'initiative d'un médecin généraliste.

20-21 juin 2002 : Le Global Advisory Committee on Vaccine Safety a conclu qu'il n'y avait pas lieu de revoir les recommandations concernant la vaccination universelle des nourrissons et des adolescents contre l'hépatite B

2011 : la Commission Nationale de Pharmacovigilance française a estimé que les données scientifiques disponibles n'avaient pas permis de démontrer l'existence d'une association significative entre le risque de survenue d'affections démyélinisantes centrales et la vaccination contre l'hépatite B.

1999-2009 : Nombreux travaux épidémiologiques explorent la possibilité d'un lien entre vaccination anti-VHB et SEP : aucun lien significatif n'a été démontré pour conclure à un sur-risque

Juillet 1996 : 249 cas d'atteintes démyélinisantes centrales dont la sclérose en plaques, développées après vaccination anti VHB sont rapportées aux autorités sanitaires. Parution d'une thèse de médecine lyonnaise considérée comme **peu rigoureuse** et intitulée « Accidents de la vaccination contre l'hépatite B ». Le débat devient médiatique.

1991 : L'OMS recommande de ne pas limiter la vaccination aux seuls groupes à risque car cette stratégie avait montré son impuissance à faire régresser le nombre de cas d'hépatites

1<sup>er</sup> octobre 1998 : Le ministre de la santé Bernard Kouchner suspend la vaccination en milieu scolaire. Perte de confiance majeure de la population et des professionnels de santé.

Hernan et al. *Neurology*, 2004 : Étude cas-témoins comparant 163 cas de SEP et 1604 contrôles : il y a 3,1 fois plus de vaccinés dans le groupe SEP mais sur des effectifs trop faibles (11 vaccinés dans le groupe SEP, soit 6,7 % de cette population) pour conclure à un sur-risque.

2017 : Une méta-analyse a identifié 13 études ayant évalué le risque de démyélinisation centrale et de SEP après la vaccination contre l'hépatite B. Les résultats n'ont pas montré de lien de cause à effet. Il ne s'agit que d'une simple coïncidence entre ce vaccin et ces maladies.

2009



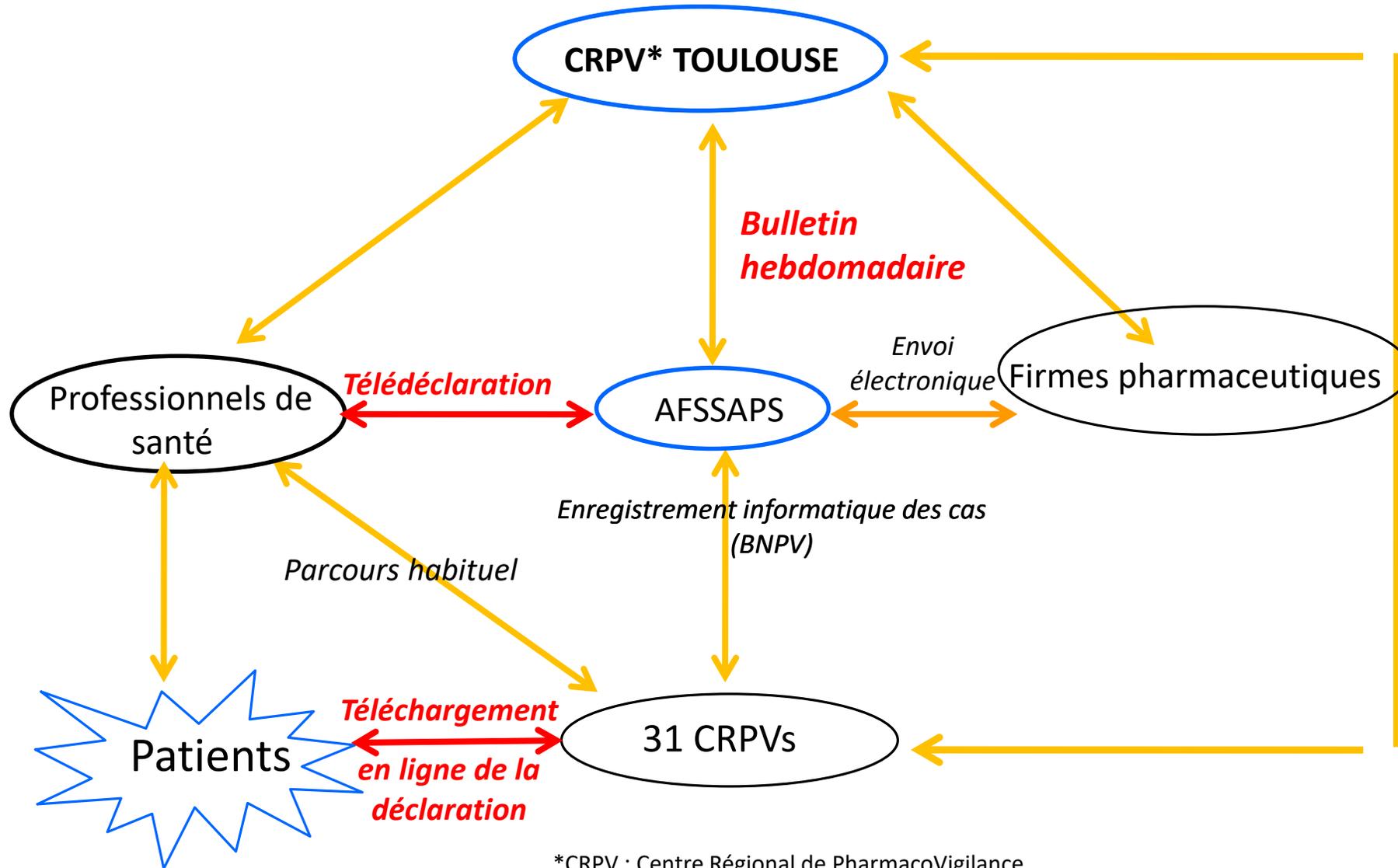
**Campagne nationale de vaccination  
contre la grippe A (H1N1)v 2009**

**Suivi national de Pharmacovigilance**

**Actualisation en date du 31 mai 2011**

**Commission Nationale du 27 septembre 2011**

# ORGANISATION NATIONALE DU SUIVI DES VACCINS CONTRE LA GRIPPE A (H1N1)v



\*CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance

## PANDEMRIX

4570 déclarations d'EI (+387)

- 11.4 notifications pour 10 000 doses administrées
- 5.3% d'EI graves



## PANENZA

604 déclarations d'EI (+42)

- 3.8 notifications pour 10 000 doses administrées
- 12.8% d'EI graves

- **Chevauchement avec l'affaire Médiator – Retrait le 30 novembre 2009  
(I Frachon et G Bapt)**
  - **Changement AFSSAPS → ANSM**

## **2019: COVID 19 → Grande artillerie**

- \* 2020: Comité des médicaments utilisés pour la COVID (hydroxychloroquine, Pr Raoult,..)**
- \* Arrivée vaccins début 2021: Surveillance exhaustive à partir du début 2021 avec nomination de 3 binômes: Comirnaty/Vaxzevria/Spikevax puis un 4° pour Janssen**
- \* Réunion hebdomadaire avec l' ANSM**
- \* Signal Thrombose atypique avec Vaxzevria et beaucoup de S grippaux d'où chute vaccination**
- \* En juin 2021, demande renfort pour Comirnaty avec un autre binôme: Toulouse et Strasbourg (plus Bordeaux et Marseille)**
- \* Revue de tous les cas graves quotidiens (environ 600/semaine); cas marquant; focus et rédaction des rapports et répondre aux sollicitations de dernière minute de l'ANSM**
- \* Grossesse**

- **Troubles menstruels**
- **Myocardite**
- **Surdité**

## 1. Principales caractéristiques des cas

Caractéristiques générales des cas	Nombre
<b>Nombre total de cas (3869 femmes, 1 homme transgenre)</b>	3870
<b>Age médian (n = 3861, Année)</b>	33
<b>Nombre de patientes ménopausées/préménopausées</b>	105
<b>Nombre d'adolescentes (12 – 18 ans )</b>	275
<b>Antécédents</b>	
Endométriose	120 (3,1%)
Syndrome des ovaires polykystiques	22 (0,6%)
<b>BMI</b>	
<b>BMI médian (n = 3332)</b>	
< 18	108 (3,2%)
18,5 à 25	2393 (71,8%)
>25 à 30	553 (16,6%)
>30 à 35	189 (5,7%)
>35 à 40	63 (1,9%)
>40	26 (0,8%)
<b>Contraception mentionnée</b>	
Contraception hormonale	468 (12,1%)
Contraception mécanique	383 (9,9%)
Contraception SAI	76 (1,9%)
	9 (0,2%)
<b>Gravité (n = 164)</b>	
Gravité imputée aux troubles menstruels	89 (2,3%)
Hospitalisation	9 (0,2%)
Autre Cause	79 (2%)
Pronostic vital	1 (0,02%)
<b>Evolution</b>	
Rétabli	1018 (26,3%)
En cours de rétablissement	828 (21,4%)
Non rétabli	1773 (45,8%)
Inconnue	251 (6,5%)
<b>Type d'effet indésirable rapporté *</b>	
Métrorragies	744 (19,2%)
Ménorragies	697 (18%)
Ménométrorragies	175 (4,5%)
Spotting	80 (2%)

Menstruations prolongées	134 (3,5%)
Survenue de menstruations	59 (1,5%)
Troubles des menstruations	85 (2,2%)
Menstruations anormales, irrégulières	27 (0,7%)
Hypoménorrhée/oligoménorrhée	64 (1,6%)
Menstruations arrêtées	36 (0,9%)
Règles avancées	485 (12,5%)
Cycle raccourci	88 (2,3%)
Troubles du cycle menstruel SAI	84 (2,2%)
Cycle menstruel irrégulier	69 (1,8%)
Cycle prolongé	33 (0,8%)
Autres	5 (0,1%)
<b>Retard de règles</b>	842 (21,7%)
<b>Aménorrhée</b>	542 (14%)
<b>Dysménorrhée</b>	542 (14%)
<b>Douleurs pelviennes, abdominales</b>	269 (6,9%)
<b>Syndrome prémenstruel</b>	80 (2%)
<b>Mastodynies</b>	40 (1%)
<b>Décal de survenue (hors aménorrhée et retard de règles = 2486)</b>	
<24 heures	310 (12,5%)
1-2 jours	574 (23,1%)
3-7 jours	544 (21,9%)
8-15 jours	358 (14,4%)
>15 jours	414 (16,6%)
Inconnue	286 (11,5%)
<b>Rang vaccinal</b>	
D1	1847 (47,7%)
D2	1635 (42,2%)
D1+D2	178 (4,6%)
D3	3 (0,07%)
D2+D3	1 (0,02%)
D1+D2+D3	1 (0,02%)
Rang inconnu	205 (5,3%)
<b>Cas D1/D2</b>	
Réintroduction positive	129 (3,3%)
D1 et D2 persistance de l'EI	61 (1,6%)
D1 et D2 (autre EI à l'injection)	49 (1,3%)
Réintroduction négative	34 (0,9%)

\* 1 patiente peut présenter plus d'un symptôme

# Discussion

- Réunion avec le collège des gynécologues mais pas de suite (CNGOF)
- Effet sur la muqueuse utérine? (controverse par rapport au délai)
- Covid et troubles menstruations (Davenport, 2021)
- Inquiétude par rapport à la fertilité- pas confirmé (Etude Li et al, 2021)
- Essais cliniques (peu de cas chez les exposés et non exposés)
  - Vaccins?
  - Acte de vaccination?
  - *Pandémie anxieuse*
  - Autres étiologies

**Original Research. Obstet Gynecol 2022;139:481–9 Association Between Menstrual Cycle Length and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination- A U.S. Cohort. Alison Edelman, et al**  
**CONCLUSION: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination is associated with a small change in cycle length but not menses length**

**Le collectif de femmes, baptisé "Où est mon cycle", a été entendu au Sénat le 6 avril. Ces militantes dénoncent les vaccins anti-Covid-19 responsables selon elles de causer des effets indésirables sur le cycle menstruel.**

# Myocardite

	Cas après D1, N = 198 (%)	Cas après D2, n = 361 (%)	Cas après R1, N= 42 (%)	Rang inconnu, N= 13 (%)
N Injections au 19/01/2022	41 890 526	39 716 095	19 736 243	NA
Cas notifiés par 100 000 injections	0,5	0,9	0,2	
Gravité				
Décès	1 (0,5)	1 (0,3)	1 (2,4)	0 (0,0)
Mise en jeu du pronostic vital	19 (9,6)	23 (6,4)	1 (2,4)	2 (15,4)
Invalidité ou incapacité	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hospitalisation	150 (75,8)	309 (85,6)	35 (83,3)	11 (84,6)
Médicalement significatif	28 (14,1)	27 (7,5)	5 (11,9)	0 (0,0)
Sexe				
Femmes	66 (33,3)	86 (23,8)	14 (33,3)	2 (15,4)
Hommes	132 (66,7)	275 (76,2)	28 (66,7)	11 (84,6)
Tranches d'âge				
Inférieur à 20	35 (17,7)	98 (27,1)	5 (11,9)	4 (30,8)
de 20 à 29	50 (25,3)	119 (33,0)	16 (38,1)	4 (30,8)
de 30 à 39	42 (21,2)	55 (15,2)	2 (4,8)	3 (23,1)
de 40 à 49	26 (13,1)	27 (7,5)	5 (11,9)	1 (7,7)
de 50 à 59	19 (9,6)	30 (8,3)	5 (11,9)	0 (0,0)
de 60 à 69	19 (9,6)	17 (4,7)	5 (11,9)	0 (0,0)
de 70 à 79	5 (2,5)	10 (2,8)	1 (2,4)	1 (7,7)
de 80 à 89	1 (0,5)	2 (0,6)	3 (7,1)	0 (0,0)
Supérieur ou égal à 90	1 (0,5)	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Inconnue	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)

# Chantier en cours

- **Surdité et acouphènes,....**
  - **Attente depuis 5 mois d'un expert ORL**
  - **Vaccins ARNm**
  - **Comirnaty: 192 cas de surdité et Spikevax: 60 cas**
- 

L'Indépendant- le 05/04/2022, mis à jour le 06/04/2022 L'Organisation mondiale de la santé (OMS) examine désormais de plus près de rares cas de personnes souffrant d'acouphènes et de perte auditive après avoir reçu une vaccination contre le Covid-19, selon un bulletin d'information publié par l'agence.

Il ne s'agit pas d'un bulletin d'alerte mais un "signal" lancé par l'organisation mondiale de la santé (OMS), dans son dernier bulletin d'information sur les produits pharmaceutiques. Un "signal" est défini par l'OMS comme une information rapportée sur une relation causale possible entre un événement indésirable et un médicament, la connexion étant inconnue ou précédemment mal documentée.

<https://vaccin-covid-acouphenes.blogspot.com/p/temoignages.html?m=1>

# Facteurs favorisant la Génération des signaux pour les vaccins COVID

- Large exposition sur une durée courte: **identification rapide des EI rares**
- Démocratisation de la déclaration : notification patient (décret 2011), suite à l'affaire Médiator
- Portail déclaration mise en place en 2017: utilisation large échelle « Affaire Levothyrox » en 2018

Affaire Levothyrox : La Cour de cassation rejette le pourvoi de Merck, le labo devra indemniser les utilisateurs. En tout, le laboratoire va devoir verser plus de 3,3 millions d'euros d'indemnité pour préjudice moral

# Bilan National Français de la PV des vaccins

- Exhaustivité++
  - **Transparence: évènement/effet.....**
  - 2021: 160 mille cas enregistrés dans BNPV : X5 par rapport aux années précédentes (Toulouse: 10000 et quelques/2300)
  - 43 réunions de comité de suivi/67 rapports.....
  - Coût
  - Pas d'antécédent dans l'histoire
  - Judicialisation
- 
- « Anti VAX »
    - Une partie anti vaccin sur un *rationnel scientifique*
    - Médicament et surtout les vaccins : reflet et vecteur des courants de la société → *Thermomètre social*. Méfiance de la population vis-à-vis des scientifiques et politiques (Médiator, Levothyrox, Guadeloup)

AUTOGRAPHE 1937

La règle d'or de la <sup>medication</sup> thérapeutique  
moderne est de savoir proportionner le  
usage thérapeutique au usage de la  
maladie.

Camille Sorla  
professeur à la faculté de  
Médecine de Toulouse.



© Bettmann/Getty Images



gettyimages  
Bettmann

514973766

# ANTERIOR POLIOMYELITIS!

## *INFANTILE PARALYSIS*

---

“ Act of Assembly approved May 14, 1909, provides that anyone violating the provisions of this Act, upon conviction thereof may be sentenced to pay a fine of not less than \$10.00 or more than \$100.00, to be paid to the use of said county, or to be imprisoned in the county jail for a period of not less than ten days or more than thirty days, or both, at the discretion of the court.”

BY ORDER OF THE BOARD OF HEALTH.

\_\_\_\_\_  
Health Officer.

\_\_\_\_\_  
Address.

---

**MERCI de votre ATTENTION**

# Vaccin Pfizer/BioNTech

---

- 43 661 participants

- 41 135 vaccinés : 8 cas de COVID19 Donc risque de 0.02% de COVID19

- 2526 non vaccinés : 162 cas de COVID19 Donc risque de 6.4% de COVID19

=> efficacité > 95%

EI : asthénie, céphalées. A suivre !

Conservation -80°C

2 doses espacées de 21 j

12€ la dose

# Vaccin Moderna

---

- 30 000 participants
  - 25 654 vaccinés : 5 cas de COVID19 Donc risque de 0.02% de COVID19
  - 4 346 non vaccinés : 90 cas COVID19 Donc risque de 2% de COVID19
- => efficacité de 94,5%

EI : douleurs au site d'injection, asthénie, douleurs musculaires, douleurs articulaires, céphalées. A suivre !

Conservation -20°C

2 doses espacées de 28j

14,7€ la dose

# Vaccin Astra-Zeneca

---

- plus de 23 000 vaccinés au Royaume Uni et au Brésil
  - 8 895 avec deux doses complètes
  - 2741 avec une demie dose en premier, puis une dose complète
- => efficacité estimée de 62 à 90%

2 doses espacées de 9 à 12 semaines

1,8€ la dose

# Vaccin Janssen

---

- plus de 43 000 vaccinés

=> efficacité estimée de 66% à 76%

1 seule dose

Conservation entre 2 et 8°C

6,93€ la dose

	Results In exposed patients	Results in control patients	AR in exposed patients	AR in control patients	ARR	NNT	RR	95%CI
<b>Pfizer Vaccine Tozinameran Comirnaty®</b>	8/21,720	162/21,728	0.04%	0.74%	0.71%	141	0.05	0.02-0.10
<b>Moderna Vaccine</b>	11/15,210	185/15,210	0.07%	1.20%	1.13%	91	0.06	0.03-0.11
<b>Astra-Zeneca Vaccine</b>	30/5,807	101/5,829	0.50%	1.70%	1.20%	83	0.30	0.19-0.44
<b>Influenzae Vaccine</b>	221/18,797	357/13,095	1.18%	2.73%	1.56%	64	0.43	0.35-0.50
<b>Ebola Vaccine</b>	91/91,492	880/92,262	0.10%	9.50%	9.4%	11	0.11	0.08-0.11