Centre Régional de
Pharmacovigilance
Bourgogne

Centre Régional de
Pharmacovigilance
de Franche-Comté

SÉCURITÉ DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

A. GRANDVUILLEMIN CRPV de Dijon
MB. VALNET-RABIER CRPV de Besançon
15 janvier 2021

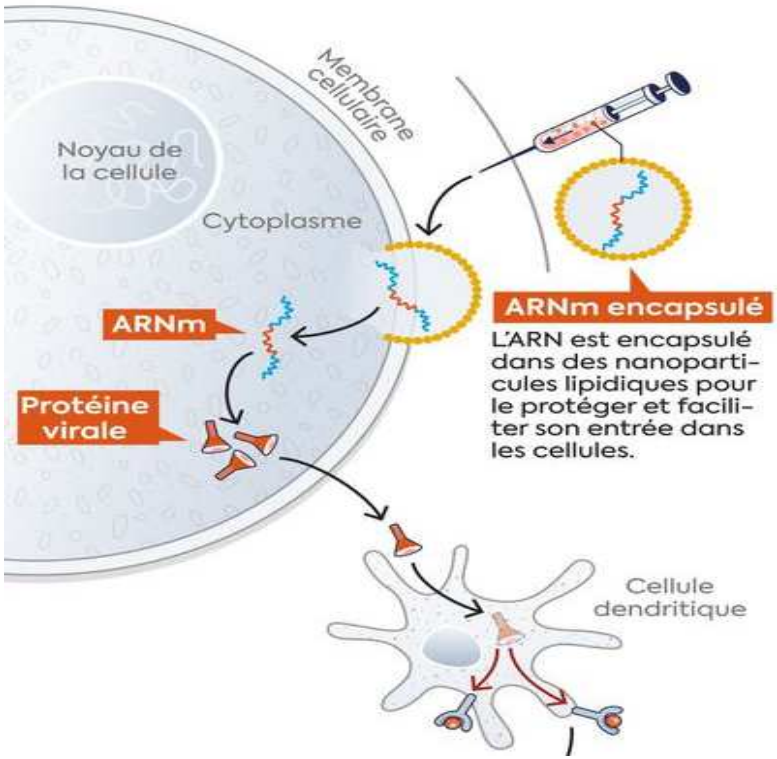
DONNÉES GÉNÉRALES

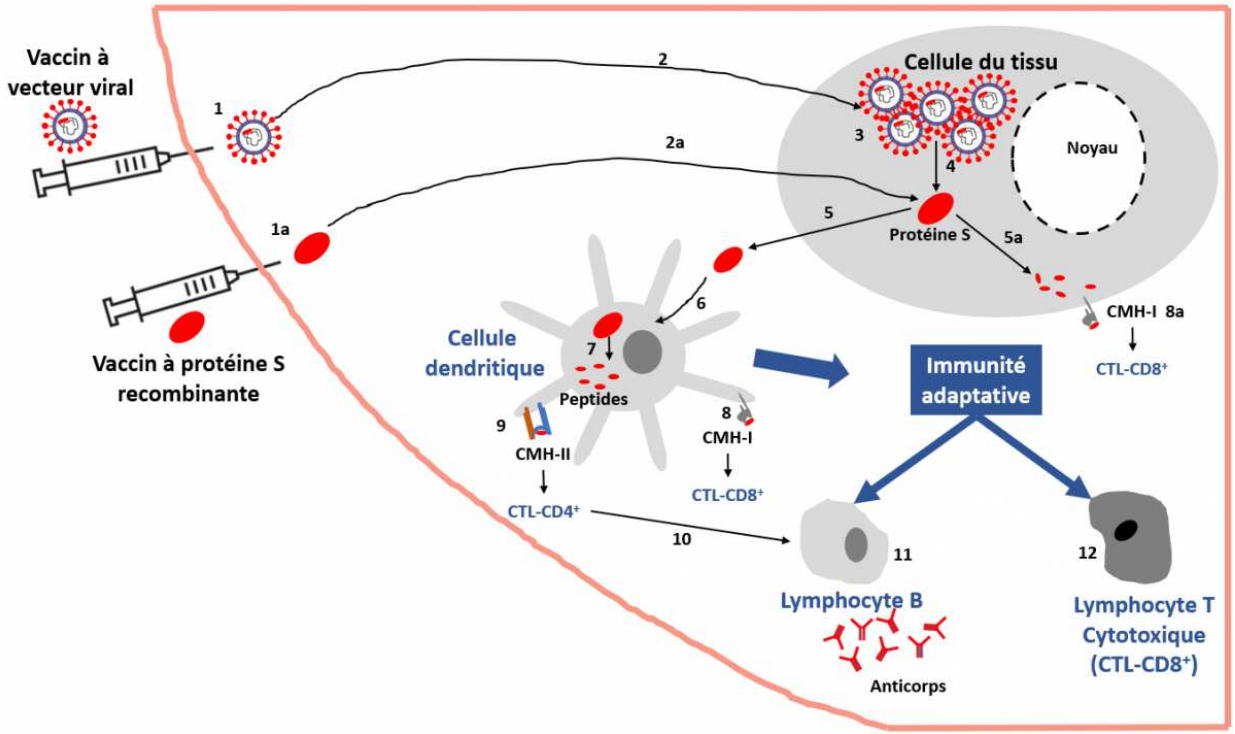
Vaccin PFIZER : COMIRNATY	Vaccin MODERNA
ARNm non réplicatif codant pour la protéine Spike du SARS-CoV2 formulé dans une nanoparticule lipidique contenant du polyéthylène glycol (PEG 2000)	ARNm non réplicatif codant pour la protéine Spike du SARS-CoV2 formulé dans une nanoparticule lipidique contenant du polyéthylène glycol (différente de COMIRNATY)
Pas d'adjuvant	**Pas d'adjuvant**
Pas de conservateur	**Pas de conservateur**
Flacon multidose (x6)	Flacon multidose (x10)
2 injections IM à 21 j d'intervalle personnes âgées / 28 j autres patients	2 injections IM à 28 j d'intervalle
Conservation entre -80° et -60° frigo 2°-8° max 5 j	Stockage entre -25° et -15° frigo 2°-8° pendant 30 j

UN DÉVELOPPEMENT TROP RAPIDE ?

- Principe différent des vaccins vivants atténués, inactivés ou protéiques : utilisation des cellules de l'organisme pour la synthèse de la protéine qui conférera l'immunité
- Technologie en développement depuis années 90
  - ARN
  - ADN
  - Vecteur viral
- Cancérologie surtout mais infectiologie aussi
- Quelques médicaments déjà commercialisés (cf vaccins Ebola, traitement amylose héréditaire)

Les différents vaccins





UN DÉVELOPPEMENT TROP RAPIDE ?

- Particularités COVID-19 :
  - Séquençage et identification rapide de la protéine cible
  - Entreprises prêtes (cf travaux depuis + 10 ans)
  - Production plus rapide que pour autre technologie vaccinale
  - Essais cliniques rapides possibles à grande échelle :
    - financement
    - pandémie mondiale = inclusion rapide des patients et événements (COVID symptomatique) fréquents
  - Adaptation réglementaire = « rolling review » = analyse en temps réel des données essais cliniques par les agences de santé

=> Obtention possible autorisation mise sur le marché en quelques mois

SOURCES DES DONNÉES DE SÉCURITÉ

ESSAIS CLINIQUES

Vaccin PFIZER : COMIRNATY	Vaccin MODERNA
37 706 participants dont **18 860 patients groupe vacciné**	30 349 participants dont **15 185 patients groupe vacciné**
suivi ≥1 mois après la 2° dose pour 91,6% suivi ≥2 mois après la 2° dose pour 50,6%	suivi ≥1 mois après la 2° dose pour 76,7% suivi ≥2 mois après la 2° dose pour 25,3%
>55 ans : 42 % (population globale N=40277 : - 21% ≥ 65 ans - 4,3% ≥ 75 ans)	≥65 ans : 25% (= 3770 patients groupe vacciné)

RÉACTOGÉNICITÉ

= réactions liées à l'effet immunogène du vaccin

- **Réactions locales :**
  - Douleur > 80%
  - Rougeur et gonflement locale 5-10%
  - Délai : dans les 3 jours post-vaccination
  - Durée : 1-3 jours
  - MODERNA : plus fréquent après dose 2 et moins fréquent chez les sujets ≥ 65ans

RÉACTOGÉNICITÉ

= réactions liées à l'effet immunogène du vaccin

- **Réactions systémiques :**
  - Fatigue : > 50%
  - Céphalées > 50%
  - Myalgies/arthralgies : 20-40%
  - Fièvre 5-15%
  - Troubles digestifs : 2-10%
  - Plus fréquent après dose 2
  - Survenue dans les 48h et durée médiane 2 jours (MODERNA)
  - Fréquence et sévérité moins importante chez sujets + âgés (PFIZER et MODERNA)

Autres événements / effets

	Vaccin PFIZER : COMIRNATY	Vaccin MODERNA
Lymphadénopathies	0,3% (déclarées par investigateurs)	6-10% (déclarées par patients)
Paralysies faciales Incidence annuelle en population générale : 15-50/100 000	4 cas groupe vaccin vs 0 placebo (J3-J50)	3 cas groupe vaccin vs 1 placebo (J20-J30)
Réactions « allergiques »	0.63% groupe vaccin vs 0.51% placebo	1,5% groupe vaccin vs 1,1% placebo (surtout éruption site vaccination et rash maculopapuleux)

DONNÉES COMPLÉMENTAIRES

COMIRNATY : réactions d'hypersensibilité immédiates sévères

- Lancement campagne Grande Bretagne : 2 cas de réaction immédiate (chez des patients porteur de stylo d'adrénaline (1 allergie à l'œuf et 1 à un médicament)
- USA : 21 cas publiés
- RCP européen COMIRNATY : surveillance au moins 15 minutes + mise à disposition prise en charge médicale adaptée
- Étendre surveillance à 30 minutes dans certaines situations ?
- Lien polyéthylène glycol présent dans la nanoparticule lipidique ?

QUELS RISQUES DES NANOPARTICULES LIPIDIQUES ?

- Risque : lié aux lipides cationiques, phospholipides et l'immunogénicité du polyéthylène glycol (PEG)
- Réaction hypersensibilité mécanisme potentiel : activation du complément
- Allergie au PEG :
  - rare +++, cas rapportés surtout avec forme orale (cf laxatifs)
  - A rechercher si réactions à des produits très différents
  - Dérivés PEG (polysorbate) et médicaments pégylés tq INF : réactions HS + fréquentes, réactions croisée avec PEG à rechercher

Reichmuth 2016, Yingchoncharoen 2016

LES RISQUES ATTENDUS À CE JOUR

- Risques immédiats :
  - réaction vagale (cf autres vaccins)
  - Réaction d'hypersensibilité immédiate sévère
  - ⇒ **surveillance 15-30 minutes + prise en charge adaptée disponible**

- Effets indésirables principaux = réactions locales et systémiques habituelles des vaccins (pas plus fréquent que d'autres vaccins) dans les 3 jours post-vaccination (moins fréquents chez sujets plus âgés)

- Effets d'intérêt particulier :
  - Paralysie faciale

CONTRE-INDICATIONS

- Maladie fébrile aiguë grave = repousser la vaccination jusqu'à résolution
- Antécédents d'allergie à l'un des composants (cf PEG ? => CI si allergie sévère ou immédiate au PEG et ses dérivés tq polysorbate)
  - Pas de contre indication absolue si atcd allergie même sévère à d'autres produits

Recommandations Etats-Unis du CDC 30/12/2020 : Triage of persons presenting for mRNA COVID-19 vaccination

	MAY PROCEED WITH VACCINATION	PRECAUTION TO VACCINATION	CONTRAINDICATION TO VACCINATION
CONDITIONS	**CONDITIONS** • Immunocompromising conditions • Pregnancy • Lactation **ACTIONS** • Additional information provided* • 15 minute observation period	**CONDITIONS** • Moderate/severe acute illness **ACTIONS** • Risk assessment • Potential deferral of vaccination • 15-minute observation period if vaccinated	**CONDITIONS** • None **ACTIONS** • N/A
ALLERGIES	**ALLERGIES** History of allergies that are unrelated to components of an mRNA COVID-19 vaccine†, other vaccines, injectable therapies, or polysorbate, such as: • Allergy to oral medications (including the oral equivalent of an injectable medication) • History of food, pet, insect, venom, environmental, latex, etc., allergies • Family history of allergies **ACTIONS** • 30-minute observation period: Persons with a history of anaphylaxis (due to any cause) • 15-minute observation period: All other persons	**ALLERGIES** • History of any immediate allergic reaction§ to vaccines or injectable therapies (except those related to component of mRNA COVID-19 vaccines† or polysorbate, as these are contraindicated) **ACTIONS:** • Risk assessment • Consider deferral of vaccination and/or referral to allergist-immunologist • 30-minute observation period if vaccinated	**ALLERGIES** History of the following are contraindications to receiving either of the mRNA COVID-19 vaccines†: • Severe allergic reaction (e.g., anaphylaxis) after a previous dose of an mRNA COVID-19 vaccine or any of its components • Immediate allergic reaction§ of any severity to a previous dose of an mRNA COVID-19 vaccine or any of its components^ (including polyethylene glycol)# • Immediate allergic reaction of any severity to polysorbate^# **ACTIONS** • Do not vaccinate# • Consider referral to allergist-immunologist

https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html

Recommandations Française sociétés savantes d'allergologie (SFA/FFAL/CNP allergologie) 13/01/2021

Vaccination contre la Covid-19 et antécédents allergiques.
Résumé des recommandations Françaises (SFA/FFAL/CNP allergologie) sur la conduite à tenir

Manifestations allergiques	*Conseil pour la vaccination*	*Durée de surveillance après vaccination*	*Conduite à tenir spéciale*
Antécédent **d'allergie à un des composants du vaccin**, en particulier aux polyéthylène-glycols et par risque d'allergie croisée aux polysorbates	Contre indiqué	Non vacciné	Adresser en allergologie
Antécédent de réaction immédiate [1,2] à une première injection d'un vaccin ARNm COVID 19	Contre indiqué	Non vacciné	Adresser en allergologie
Antécédent de réaction immédiate[1,2] à un autre vaccin ou à un médicament non identifié	Surseoir	Vacciné après avis d'expert	Adresser en allergologie
Toute autre antécédent allergique	Vaccination normale	15 à 30 minutes	

1 Bronchospasme, urticaire généralisée, anaphylaxie
2 Hors réaction locale qui autorise la vaccination avec 15 min de surveillance

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Vaccination IM chez patients à risque hémorragique
  - Injection lente + compression plusieurs minutes

- Immunodéprimés :
  - Données d'efficacité, sécurité et immunogénicité du vaccin limitées chez immunodéprimés, y compris traitement immunosuppresseur
  - Efficacité vaccin pourrait être plus faible chez immunodéprimés mais peuvent être vaccinés car sont à risque plus élevés de COVID-19
  - HAS : vaccination recommandée

- Grossesse : très peu de données
  - Pas de signal chez l'animal. Evaluation ++ bénéfices / risques
  - Sociétés savantes : vaccination autorisée

SUIVI DES EFFETS INDESIRABLES

Objectif: **détection de signaux de sécurité** potentiels = effets inattendus (non encore décrits), gravité ou fréquence inattendue

=> Doit se faire en **temps réel**

=> Possible grâce à la **notification spontanée**

= Principe de la **pharmacovigilance**

(surveillance effets indésirables médicaments depuis + de 40 ans)

QUE DECLARER AU CRPV ?

En priorité :

Les effets indésirables graves et/ou inattendus (non listé RCP/notice) pour lesquels un lien de causalité est suspecté avec la vaccination

Les erreurs médicamenteuses ou risques d'erreur en lien avec la vaccination

COMMENT DECLARER ?

- Directement auprès du CRPV

Bourgogne : 03.80.29.37.42 / Franche Comté : 03.81.66.84.74

Bourgogne : 03.80.29.37.23 / Franche Comté : 03.81.66.85.58

pharmacovigilance@chu-dijon.fr / pharmacovigilance@chu-besancon.fr

- Portail des signalements : https://signalement.social-sante.gouv.fr

ORGANISATION DU SUIVI EN FRANCE

Chaque vaccin est suivi par 2 CRPV = **enquête de pharmacovigilance**

ANSM : **Surveillance renforcée** avec réseau CRPV

Dispositif s'intégrant dans la **surveillance européenne**

Comité de suivi hebdomadaire ANSM-CRPV (croisement des signaux : notifications aux CRPV et aux firmes, essais cliniques, veille documentaire scientifique et veille statistique de la base nationale de pharmacovigilance)

Publication chaque semaine par ANSM des données de PV et faits marquants (comme cela est fait pour l'enquête sur les médicaments utilisés dans la COVID-19 depuis mars 2020)

Suivi pharmacoépidémiologique basé sur les données du Système National des Données de Santé (SNDS) : permettra d'explorer des signaux identifiés par la pharmacovigilance + autres informations épidémiologiques.

Liens utiles

- https://www.pharmacovigilance-bfc.fr/
- https://www.rfcrpv.fr/
- https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19-Vaccins/COVID-19-Les-vaccins/(offset)/0
- https://sfpt-fr.org/covid19
- https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines-covid-19
- https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines
- https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/la-vaccination/article/foire-aux-questions-la-vaccination-contre-la-covid-19
- https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html