

Enquête de pharmacovigilance des vaccins COVID-19 / Schémas hétérologues

Focus n°1 :

CRPV d'Amiens - CRPV de Rouen



Centre régional de
pharmacovigilance
Amiens
Hauts-de-France



CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE
ET D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT
DE ROUEN



Déclarations d'intérêts

L'ANSM, après avoir vérifié que les experts nommés rapporteurs de l'enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID-19 n'avaient pas de liens à déclarer avec les laboratoires exploitant l'un des vaccins contre la COVID-19 en France et que leurs DPI étaient à jour, précise qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard de ce rapport.

Table des matières

I. Contexte.....	4
II. Méthodologie.....	4
III. Résultats.....	5
III.1 Données générales sur les cas issus de la BNPV.....	5
III.1.1 Nombre d'injections réalisées selon un schéma hétérologue depuis le début de la campagne vaccinale (Source VACSI).....	5
III.2 Nombre de cas notifiés.....	5
III.3 Type d'effets indésirables notifiés.....	8
III.4 Analyses et expertises.....	9
III.4.1 Cas graves de décès.....	9
III.4.2 Cas d'échecs vaccinaux.....	9
III.4.3 Analyse des cas d'intérêt et nouveaux signaux.....	11
III.4.4 « Impact du changement de plateforme ».....	12
IV. Conclusion.....	13
V. Annexe.....	14

Liste des abréviations

C : Comirnaty

J : Janssen

S : Spikevax

V : VaxZevria

I. Contexte

Une enquête 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. Ce suivi a pour objectif d'identifier des effets indésirables inattendus (en terme 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, les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) d'Amiens et de Rouen assurent le suivi et la synthèse des effets indésirables rapportés dans le cadre de schémas hétérologues avec les vaccins anti-COVID.

Les résultats de leur évaluation et de leur 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.

L'ANSM et le réseau des CRPV adaptent la périodicité de publication des rapports complets pour permettre un temps d'analyse des événements et signaux potentiels identifiés.

Cette analyse fait l'objet de « Focus » mensuels de pharmacovigilance.

Ce focus concerne :

- Les cas de décès
- Les échecs vaccinaux
- Les cas d'intérêts
- Les changements de plateforme

II. Méthodologie

Afin de faciliter le recensement des cas d'Effets indésirables (EI) avec un schéma hétérologue, une requête spécifique quotidienne de la BNPV est mise en place par l'ANSM et envoyée aux CRPV rapporteurs de l'enquête (Rouen et Amiens).

Cette dernière s'appuiera sur les règles en vigueur de codage des cas de la BNPV. Pour les extractions quotidiennes envoyées aux autres CRPV rapporteurs, les cas d'EI avec schéma hétérologue seront déduits de ces extractions. Si en revanche, des cas d'EI avec schémas hétérologues sont détectés par les CRPV rapporteurs des suivis de pharmacovigilance de chacune des spécialités vaccinales, ils devront les transmettre aux CRPV rapporteurs de l'enquête schémas hétérologues qui pourront eux-mêmes les solliciter pour toute expertise sur les cas concernant le suivi de leur vaccin respectif.

Un schéma hétérologue est défini comme étant un schéma vaccinal avec au moins 2 vaccins différents d'une même plateforme vaccinale ou d'une plateforme vaccinale différente.

III. Résultats

Pour ce premier focus, 292 cas ont été reçus de l'ANSM, 285 répondent à la définition d'un schéma hétérologue avec, pour 267 d'entre eux, un effet indésirable (**Figure 1**).

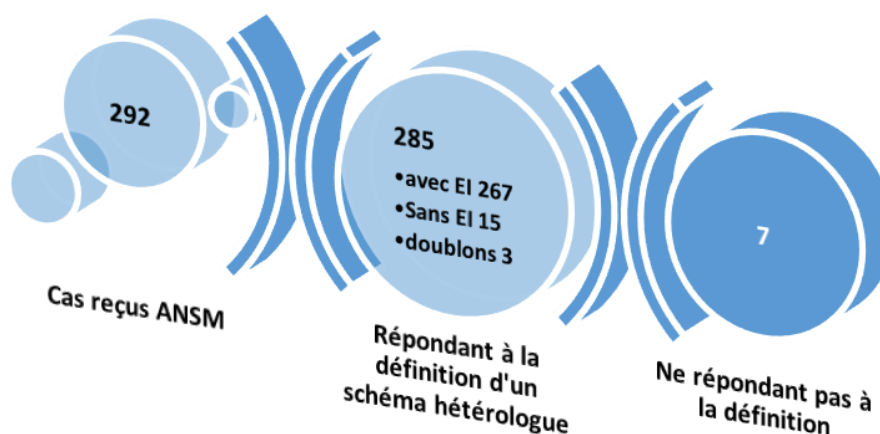


Figure 1 : Flow chart des cas retenus pour l'analyse

III.1 Données générales sur les cas issus de la BNPV

Ce 1^{er} Focus comprend l'analyse des données de pharmacovigilance pour la période allant du début de la campagne vaccinale au 18/11/2021.

III.1.1 Nombre d'injections réalisées selon un schéma hétérologue depuis le début de la campagne vaccinale (Source VACSI).

Chiffres non communiqués.

III.2 Nombre de cas notifiés

Ce 1^{er} rapport réalisé dans le cadre du suivi de pharmacovigilance renforcé des schémas hétérologues concerne l'ensemble des cas d'effets/événements indésirables (EI) potentiels déclarés au Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance depuis le début de la campagne vaccinale au 18/11/2021 inclus.

III.2.1 Caractéristiques générales des cas

A la date du 18/11/2021 et depuis le début de la campagne vaccinale, 267 cas d'effets/événements indésirables (107 graves) potentiellement liés à un schéma hétérologue et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 519 effets/événements (185 graves). Il s'agit de 182 femmes et 85 hommes, âgés en moyenne de 50,74 ± 16,91 ans

(médiane 50 ans et extrêmes [18-92 ans] (non renseigné dans 3 cas). **Le tableau 1** reprend les caractéristiques générales des cas.

Parmi ces 107 cas graves, on retrouve 5 décès, 10 mises en jeu du pronostic vital, 34 hospitalisations, 2 incapacités et 56 cas médicalement significatifs. Il n'y a pas de cas marquants sur cette période.

Tableau 1 : Caractéristiques générales des cas

	Nombre de cas cumulés	
N=Nombre de cas enregistrés dans la BNPV	N= 267	%
Cas déclarés par les professionnels de santé	177	66,29%
Cas déclarés par les patients/usagers	90	33,71%
Cas confirmés médicalement	187	70,04%
Cas non graves	160	59,93%
Sexe n (%)		
Masculin	49	30,62%
Féminin	111	69,38%
Inconnu	0	0,00%
Tranches d'âge, n (%)		
<16 ans	0	0,00%
16-18 ans	0	0,00%
19-24 ans	14	8,75%
25-29 ans	10	6,25%
30-49 ans	61	38,13%
50-64 ans	46	28,75%
65-74 ans	14	8,75%
75-84 ans	9	5,63%
85 ans et +	5	3,13%
NR	1	0,63%
cas graves, n	107	40,07%
Critère de gravité		
Décès	5	1,87%
Mise en jeu du pronostic vital	10	3,75%
Hospitalisation	34	13,11%
Invalidité ou incapacité	2	0,75%
Médicalement significatif	56	20,97%
Sexe n (%)		
Masculin	36	33,64%
Féminin	71	66,36%
NR	0	0,00%

Tranches d'âge, n (%)		
<16 ans	0	0,00%
16-18 ans	1	0,93%
19-24 ans	5	4,67%
25-29 ans	3	2,80%
30-49 ans	33	30,84%
50-64 ans	32	29,91%
65-74 ans	19	17,76%
75-84 ans	8	7,48%
85 ans et +	4	3,74%
NR	2	1,87%

Sur les 267 cas rapportés, 107 (40%) correspondaient à des cas graves et 160 (60%) à des cas non graves au regard des définitions réglementaires internationales de pharmacovigilance.

III.2.2 Schémas hétérologues impliqués

A ce stade, on retrouve essentiellement les schémas hétérologues « VaxZevria/Comirnaty » et « VaxZevria/Spikevax » chez des moins de 55 ans (84%) qui rend compte de l'évolution de la politique vaccinale avec une majorité de cas non graves (67%) et une proportion de cas graves rapportés plus importante avec le schéma VaxZevria/Spikevax (42,5%) versus VaxZevria/Comirnaty (28,9%). Cette disproportion est à interpréter au regard du faible nombre de cas et n'est pas retrouvée en population générale.

Pour le moment, les schémas trois doses sont encore minoritaires (tableau 2).

Tableau 2 : Schémas impliqués

	Cas par schéma	Cas graves par schéma	R1 FINAL	Nbre de cas R1	Nbre de cas R1 graves	% 2 ou 3 doses	G % 2 ou 3 doses	% total SH	% total SH G
Mixte*	205	80	VaxZevria COMINARTY	131	49	55,51%	20,76%	49,06%	18,35%
			VaxZevria SPIKEVAX	53	21	22,46%	8,90%	19,85%	7,87%
			COMINARTY VAXZEVRIA	1	1	0,42%	0,42%	0,37%	0,37%
			SPIKEVAX VaxZevria	2	1	0,85%	0,42%	0,75%	0,37%
			JANSSEN COMINARTY	5	2	2,12%	0,85%	1,87%	0,75%
			JANSSEN SPIKEVAX	13	6	5,51%	2,54%	4,87%	2,25%
Inconnu*	6	0	X COMINARTY	4		1,69%	0,00%	1,50%	0,00%
			X SPIKEVAX	2		0,85%	0,00%	0,75%	0,00%
ARNm*	24	9	COMINARTY SPIKEVAX	12	4	5,08%	1,69%	4,49%	1,50%
			SPIKEVAX COMINARTY	12	5	5,08%	2,12%	4,49%	1,87%
Adenovirus*	1	1	VaxZevria JANSSEN	1	1	0,42%	0,42%	0,37%	0,37%
SOUS TOTAL				236	90	100,00%	38,14%	88,39%	33,71%

Mixte*	4	3	VaxZevria VaxZevria SPIKEVAX	2	2	6,45%	6,45%	0,75%	0,75%
			VaxZevria VaxZevria COMINARTY	1	1	3,23%	3,23%	0,37%	0,37%
			VaxZevria COMINARTY COMINARTY	1		3,23%	0,00%	0,37%	0,00%
Inconnu*	2	0	XX COMINARTY	1		3,23%	0,00%	0,37%	0,00%
			X X SPIKEVAX	1		3,23%	0,00%	0,37%	0,00%
ARNm*	25	14	COMINARTY COMINARTY SPIKEVAX	18	10	58,06%	32,26%	6,74%	3,75%
			SPIKEVAX SPIKEVAX COMINARTY	6	4	19,35%	12,90%	2,25%	1,50%
			COMINARTY SPIKEVAX SPIKEVAX	1		3,23%	0,00%	0,37%	0,00%
SOUS TOTAL				31	17	100,00%	54,84%	11,61%	6,37%
TOTAL GENERAL				267	107			100,00%	40,07%

X vaccin inconnu ; *Schéma mixte : vaccins ARNm – Adénovirus ; ARNm : association de vaccins ARNm différents ; Adénovirus : associations de vaccins adénovirus différents ; Inconnu : vaccins codés comme « schéma différent » mais sans information sur les vaccins utilisés antérieurement.

III.3 Type d'effets indésirables notifiés

Parmi les 519 effets/événements indésirables, 185 sont graves, 150 correspondent à un schéma vaccinal Adénovirus-ARNm, 34 à un schéma vaccinal ARNm-ARNm (**Tableau 3**) et 1 cas à un schéma vaccinal Adénovirus-Adénovirus correspondant à un accident vasculaire ischémique cérébral.

Tableau 3 : Détail des effets/événements indésirables (EI) rapportés dans les cas graves en France jusqu'au 18/11/2021, par PT par type de schéma (seuls les cas avec 3 cas graves sont présentés).

Effets indésirables PT	Adéno- ARNm (N=150)	%	ARNm- ARNm (N=34)	%	Total (N=184)	%
Syndrome grippal	9	6,00%	1	2,94%	10	5,43%
Asthénie	7	4,67%			7	3,80%
Hypertension	5	3,33%			5	2,72%
Nausée	5	3,33%			5	2,72%
Perte de conscience	3	2,00%	2	5,88%	5	2,72%
Affection aggravée	3	2,00%	1	2,94%	4	2,17%
Céphalée	4	2,67%			4	2,17%
Douleur thoracique	4	2,67%			4	2,17%
Extrémités douloureuses	3	2,00%	1	2,94%	4	2,17%
Malaise	3	2,00%	1	2,94%	4	2,17%
Myalgie	4	2,67%			4	2,17%
Dyspnée	2	1,33%	1	2,94%	3	1,63%
Embolie pulmonaire	3	2,00%			3	1,63%
Fièvre	1	0,67%	2	5,88%	3	1,63%
Tachycardie	3	2,00%			3	1,63%
Thrombose veineuse profonde	3	2,00%			3	1,63%

Au total, ces effets/événements indésirables ne présentent pas de caractéristique clinique particulière au regard des cas issus des différents suivis vaccinaux. A ce jour, il n'y a pas de signal de sécurité spécifique identifié concernant ces schémas hétérologues.

III.4 Analyses et expertises

III.4.1 Cas graves de décès

Depuis le début du suivi, on retrouve 5 cas de décès impliquant des schémas hétérologues (**Tableau 4**), pour 2 cas Janssen-Spikevax (JS), 1 cas Vaxzevria-Comirnaty (VC), 1 cas Spikevax-Spikevax-Comirnaty (SSC) et 1 cas Vaxzevria-Vaxzevria-Spikevax (VVS). Ces décès concernent 4 hommes et 1 femme d'âge médian de 71 ans [48-72 ans], avec des antécédents cardiovasculaires précisés dans 3 cas. Le délai post dernière dose vaccinale est de 3 jours [0-14 jours]. Il s'agit de morts inexplicables pour 3 cas, d'une rupture d'anévrisme de site non précisé pour le 4^{ème} et dans le 5^{ème} d'un épisode de fibrillation ventriculaire probablement lié à un infarctus du myocarde (pas d'autopsie).

Tableau 4 : cas de décès jusqu'au 18/11/2021

Sex	âge	ATCD	Délai post-D2	LLT	Schéma	EI post D1	EI post D2	EI post D3
F	65-74 ans		J14	Mort inexplicée	J S	0	OUI DECES	
M	65-74 ans	Artérite Polype intestinal Consommateur de tabac Reflux gastro-oesophagien RGO Surpoids	J3	Fibrillation ventriculaire	J S	0	OUI DECES	
M	65-74 ans		J0	Rupture d'un anévrisme aortique de site non précisé	S S C	0	0	OUI DECES
M	30-49 ans	<i>Athérome et cardiomégalie : données d'autopsie</i>	J3	Mort subite	V C	0	OUI DECES	
M	65-74 ans	Transplantation rénale Hypertension Diabète Surpoids	J2	Décès SAI	V V S	0	0	OUI DECES

C : Comirnaty, J : Janssen, S : Spikevax, V : VaxZevria

Au total, ces 5 décès ne présentent pas de caractéristique particulière au regard des cas issus des différents suivis vaccinaux. Il n'y a pas de signal de sécurité spécifique aux schémas hétérologues concernant la mortalité post-vaccinale soulevé par la notification spontanée à ce jour.

III.4.2 Cas d'échecs vaccinaux

La définition des échecs vaccinaux est en cours de révision afin de prendre en compte les doses de rappel (DR). Un support de présentation est attendu pour résumer les différentes situations.

En attente de cette nouvelle définition, nous avons considéré la définition d'un échec selon le « Guide d'investigation des échecs vaccinaux liés à la vaccination contre la Covid-19 » version 26/05/2021¹, soit une infection symptomatique au SARS-CoV-2 confirmée biologiquement par amplification moléculaire (RT-PCR ou RT-LAMP) ou par test antigénique survenant au moins :

« - 14 jours suivant l'injection de la deuxième dose des vaccins ARNm Moderna ou Comirnaty (ou après une dose pour les personnes immunocompétentes ayant reçu une seule dose vaccinale en raison d'un antécédent d'infection au SARS-Cov-2, symptomatique ou non, prouvée biologiquement) ou

- 21 jours suivant l'injection de la deuxième dose du vaccin Vaxzevria (AstraZeneca) (ou après une dose pour les personnes immunocompétentes ayant reçu une seule dose vaccinale en raison d'un antécédent d'infection au SARS-Cov-2 symptomatique ou non, prouvée biologiquement) ou de la dose unique du vaccin de Janssen.

- Dans le cas d'un schéma hétérologue : 14 jours suivant l'injection de la dose de rappel* effectuée avec un vaccin ARNm (Moderna ou Comirnaty) chez un patient ayant bénéficié d'une première dose vaccinale par Vaxzevria. »

*D2

Sur le suivi, il y a 21 cas d'échec de vaccination dont 2 cas graves. Le premier, rapporte l'hospitalisation d'un trentenaire déficient mental et le second, une mise en jeu du pronostic vital chez un septuagénaire aux antécédents de sarcome et de pontage aorto-coronarien dont l'épisode de détresse respiratoire est rapporté à un OAP et non à une infection Covid-19. On retrouve un variant delta chaque fois que renseigné (11 cas).

Il s'agit de 13 femmes et 8 hommes, d'âge médian 36 ans [22-72 ans]. Tous ces patients sauf un ont reçu une première injection par VaxZevria : schémas VC (14 cas), VS (5 cas), VVS (1 cas) ; CS (1 cas).

Pour les schémas à deux doses, le délai médian par rapport à la dernière injection est de 75 jours [50-156 jours] avec un délai médian entre les deux doses de 81,5 jours [18-87 jours].

Tableau 5 : détail des échecs vaccinaux jusqu'au 18/11/2021

SH	schéma	Sex	classes d'âge	facteurs de risque	Grave	Evolution	délai survenue en jours dernière dose	Intervalle en jours deux premières doses	Intervalle entre d2 et d3
Mixte*	V C	F	30-49 ans		N	En cours	72	80	
	V C	F	30-49 ans	surpoids	N	En cours	72	68	
	V C	F	25-29 ans		N	En cours	156	18	
	V C	F	30-49 ans		N	Rétabli	74	83	
	V C	M	30-49 ans		N	Rétabli	69	84	
	V C	F	30-49 ans		N	En cours	113	69	
	V C	F	50-64 ans		N	En cours	85	59	
	V C	M	30-49 ans	Déficiência mentale	O	Rétabli	97	84	

¹ « Guide d'investigation des échecs vaccinaux liés à la vaccination contre la Covid-19, Ministère des solidarités et de la santé, version du 26/05/2021- CCS/SpF/ANSM)

	V C	F	30-49 ans		N	en cours	66	60	
	V C	F	30-49 ans		N	En cours	69	87	
	V C	F	30-49 ans	surpoids	N	Non rétabli	96	77	
	V C	F	30-49 ans		N	En cours	63	86	
	V S	M	25-29 ans		N	Rétabli	84	84	
	V S	F	30-49 ans	surpoids	N	Rétabli	88	83	
	V S	M	19-24 ans		N	Non rétabli	50	84	
	V S	F	30-49 ans		N	Rétabli	54	84	
	V S	M	25-29 ans		N	Rétabli	76	86	
	V V S	M	65-74 ans	Sarcome, pontage aorto-coronarien	O	En cours	nr	nr	nr
	VC	M	25-29 ans		N	En cours	98	64	
	VC	M	25-29 ans		N	En cours	70	77	
ARNm*	C S	F	19-24 ans		N	En cours	125	28	

nr : non renseigné ; *Schéma mixte : vaccins ARNm – Adénovirus ; ARNm : association de vaccins ARNm différents

Au total, les cas d'échec de vaccination notifiés sur cette période concernent essentiellement des primo-vaccinés VaxZevria, jeunes, avec peu de facteurs de risque mentionnés et pas de mésusage majeur qui aurait permis d'anticiper ces échecs : intervalle médian entre deux doses cohérent avec les recommandations concernant VaxZevria et délais relativement courts, tous inférieurs à 6 mois, post-D2. Un seul cas grave du fait de l'infection Covid-19 est rapporté et concerne un patient déficient mental/moteur sous antipsychotiques (variant non renseigné).

III.4.3 Analyse des cas d'intérêt et nouveaux signaux

Tableau 6 : cas d'intérêt au 18/11/2021

	Nombre d'effets cumulés graves au 18/11/2021	ARNm	Mixte	Adéno
AVC ischémique	3		2	1
Thrombocytopénie immune	1	1		
Fibrillation ventriculaire	1*		1*	
Infarctus du myocarde/SCA	6	2	4	
Embolie pulmonaire (EP)	3		3	
Thromboses veineuses cérébrales	2		2	
Thromboses veineuses profondes sans EP	3		3	
Myocardite et myopéricardite	1		1	
Polyradiculonévrite/Syndrome de Guillain-Barré/Parsonage-Turner	4		4	

Réaction anaphylactique de grade II	1		1	
Myélite	1		1	
Total	26/179	3	22	1

*Cf. III.4.1.

Au total, les cas relevés sur cette période ne présentent pas de caractéristique particulière au regard des cas issus des différents suivis vaccinaux et qui font toujours l'objet d'une surveillance.

Il n'y a pas de signal de sécurité spécifique aux schémas hétérologues soulevé par la notification spontanée à ce jour.

III.4.4 « Impact du changement de plateforme »

Cinquante-neuf patients ont présenté des effets indésirables après plusieurs doses (22,0%) dont 20 graves (18,7%). Dans 35 cas, il s'agit de réactions similaires (8 graves) malgré un changement de plateforme dans 30 cas (6 graves) (**Tableau7**).

Parmi les cas graves, on note la récurrence d'une attaque de panique, d'un exanthème maculo-papuleux, d'un érythème bulleux, d'un syndrome de Guillain-Barré, d'un purpura vasculaire, d'une réaction d'hypersensibilité avec oppression thoracique et désaturation, d'une cholécystite et d'une réactogénicité.

Six de ces récurrences graves sont survenues au décours d'un changement de plateforme, motivé uniquement par l'effet indésirable antérieur pour 4 cas (réaction d'hypersensibilité, purpura vasculaire, syndrome de Guillain-Barré et exanthème maculo-papuleux).

Dans un cas il y a persistance en post-D2 d'une perte de sensibilité de l'extrémité de l'index droit apparue à J2 de la D1.

Tableau 7

	Total des cas	Total des cas graves	Adénovirus*	Graves	ARNm*	Graves	MIXTE*	Graves
POST D2	56	18						
EI SIMILAIRE	33	7	0		3	1	30	6
EI DIFFERENT	22	10	0		3	1	19	9
EI PERSISTANT	1	1	0		1	1	0	0
POST D3	3	2			3		0	
EI SIMILAIRE	2	1	0		2	1	0	
EI DIFFERENT	1	1	0		1	1	0	
EI PERSISTANT	0	0	0		0	0	0	
TOTAL	59	20	0		10	5	49	15

*EI : effet(s) indésirable(s) ; *Schéma mixte : vaccins ARNm – Adénovirus ; ARNm : association de vaccins ARNm différents ; Adénovirus : associations de vaccins adénovirus différents ; Inconnu : vaccins codés comme « schéma différent » mais sans information sur les vaccins utilisés antérieurement.*

Au total, dans 208 cas l'effet/événement décrits après le changement de plateforme est inaugural et ne présente pas de caractéristique particulière au regard des cas issus des différents suivis vaccinaux. Pour les 59 autres cas,

si dans près de 60% on retrouve une récurrence de l'effet/événement, on note que dans près de la moitié de ces cas, il s'agit de réactogénicité.

Il n'y a pas de signal de sécurité spécifique aux schémas hétérologues soulevé par la notification spontanée à ce jour, ni de recommandations nouvelles à préconiser par rapport à l'existant quant au switch entre plateforme en cas d'antécédent d'effet/événement indésirable.

IV. Conclusion

Il n'y a pas, à ce stade, de signal de sécurité spécifique aux schémas hétérologues soulevé par la notification spontanée.

V. Annexe

Tableau : Détail des effets/événements indésirables (EI) rapportés dans les cas graves en France jusqu'au 18/11/2021, par SOC et HLGT par type de schéma (seuls les cas avec 3 cas graves sont présentés).

Effets indésirables par SOC/ HLGT	Adéno-ARNm (N=150)	%	ARNm-ARNm (N=34)	%	Total (N= 184)	%
Affections cardiaques	15	10,00	3	8,82	18	9,78
Troubles artériels coronaires	4	2,67	2	5,88	6	3,26
Troubles du myocarde	2	1,33			2	1,09
Troubles du rythme cardiaque	6	4,00	1	2,94	7	3,80
Troubles péricardiques	1	0,67			1	0,54
Troubles, signes et symptômes cardiaques NCA	2	1,33			2	1,09
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	9	6,00	4	11,76	13	7,07
Affections dermiques et épidermiques	5	3,33	2	5,88	7	3,80
Angioedèmes et urticaires	1	0,67	2	5,88	3	1,63
Anomalies vasculaires de la peau	2	1,33			2	1,09
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané NCA	1	0,67			1	0,54
Affections du système nerveux	20	13,33	6	17,65	26	14,13
Céphalées	6	4,00			6	3,26
Neuropathies périphériques	3	2,00			3	1,63
Troubles neurologiques NCA	8	5,33	4	11,76	12	6,52
Troubles neuromusculaires			1	2,94	1	0,54
Troubles vasculaires du système nerveux central	3	2,00	1	2,94	4	2,17
Affections gastro-intestinales	11	7,33	1	2,94	12	6,52
Affections inflammatoires gastro-intestinales	1	0,67			1	0,54
Signes et symptômes gastro-intestinaux	8	5,33	1	2,94	9	4,89
Troubles des tissus mous buccaux	1	0,67			1	0,54
Troubles gastro-intestinaux NCA	1	0,67			1	0,54
Affections hématologiques et du système lymphatique	2	1,33	2	5,88	4	2,17
Anomalies des leucocytes			1	2,94	1	0,54
Anomalies des plaquettes			1	2,94	1	0,54
Troubles de la rate, du système lymphatique et réticulo-endothéliale	2	1,33			2	1,09
Affections hépatobiliaires	4	2,67	1	2,94	5	2,72
Troubles de la vésicule biliaire	2	1,33	1	2,94	3	1,63
Troubles hépatiques et hépatobiliaires	2	1,33			2	1,09
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	15	10,00	1	2,94	16	8,70
Troubles des articulations	2	1,33			2	1,09
Troubles du tissu conjonctif (excl congénitaux)	1	0,67			1	0,54
Troubles musculaires	7	4,67			7	3,80
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif NCA	5	3,33	1	2,94	6	3,26
Affections psychiatriques	2	1,33	1	2,94	3	1,63
Comportements suicidaires et prédispositions à l'automutilation	1	0,67			1	0,54
Délires (incl confusion)			1	2,94	1	0,54
Troubles et symptômes de l'anxiété	1	0,67			1	0,54
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	7	4,67	1	2,94	8	4,35
Signes et symptômes de l'appareil respiratoire	1	0,6			1	0,54
Troubles respiratoires NCA	3	2,00%	1	2,94	4	2,17

Troubles vasculaires pulmonaires	3	2,00			3	1,63
Affections vasculaires	12	8,00	3	8,82	15	8,1
Anévrismes et dissections artérielles			1	2,94	1	0,54
Embolies et thromboses	6	4,00	1	2,94	7	3,80
Troubles hémorragiques vasculaires	1	0,67			1	0,54
Troubles hypertensifs vasculaires	5	3,33	1	2,94	6	3,26
Lésions, intoxications et complications d'interventions	3	2,00	1	2,94	4	2,17
Erreurs médicamenteuses ainsi qu'autres erreurs et problèmes	2	1,33			2	1,09
Lésions NCA	1	0,67	1	2,94	2	1,09
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	41	27,33	7	20,59	48	26,09
Anomalies de la température corporelle	2	1,33	2	5,88	4	2,17
Effets thérapeutiques et non thérapeutiques (excl toxicité)	2	1,33	1	2,94	3	1,63
Issues fatales	3	2,00			3	1,63
Réactions au site d'administration	3	2,00			3	1,63
Troubles généraux NCA	31	20,67	4	11,76	35	19,02