

GUIDE D'INVESTIGATION DES ECHECS VACCINAUX LIES A LA VACCINATION CONTRE LA COVID-19

(Version du 26 mai 2021 – CCS/SpF/ANSM)

1. Objectifs du guide

L'objectif de ce guide est de décrire le circuit de signalement, d'investigation et de gestion des échecs vaccinaux liés à la vaccination contre la Covid19 et de préciser le rôle de chacun des acteurs dans les deux approches habituelles, individuelle et collective.

Ce guide est destiné aux Agences régionales de santé (ARS) et aux Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).

2. Définitions

2.1. Les échecs vaccinaux

Un échec de vaccination contre la Covid-19 est défini comme une infection **symptomatique**¹ 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.**

¹ Signes cliniques évocateurs de la COVID-19 : infection respiratoire aiguë avec une fièvre ou une sensation de fièvre, ou toute autre manifestation clinique suivante, **de survenue brutale**, selon l'avis du HCSP relatif aux signes cliniques d'orientation diagnostique du COVID-19 :

- En population générale : asthénie inexpliquée ; myalgies inexpliquées ; céphalées en dehors d'une pathologie migraineuse connue ; anosmie ou hyposmie sans rhinite associée ; agueusie ou dysgueusie.
 - Chez les personnes âgées de plus de 80 ans : altération de l'état général ; chutes répétées ; apparition ou aggravation de troubles cognitifs ; syndrome confusionnel ; diarrhée ; décompensation d'une pathologie antérieure.
 - Chez les enfants : tous les signes suscités en population générale ; altération de l'état général ; diarrhée.
- Les rhinites seules ne sont pas considérées comme des symptômes évocateurs de la Covid-19.



Cas particulier des patients ayant 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.**

Un regroupement (ou cluster) de cas d'échecs vaccinaux correspond à la survenue d'**au moins 3 cas** d'échecs vaccinaux répondant strictement à la définition ci-dessus au sein d'un même lieu ou d'une même unité de vie **durant un même épisode de circulation virale.**

2.2. Les cas d'échecs vaccinaux « graves »

Les cas d'échecs vaccinaux dits « graves » sont les échecs vaccinaux ayant entraîné une mise en jeu du pronostic vital ou ayant conduit au décès, ainsi que les hospitalisations qui ne sont pas dues à la surveillance en lien avec des comorbidités sans signes d'aggravation de la maladie.

Les regroupements de cas d'échecs vaccinaux « graves » correspondent à **au moins 3 cas** d'échecs vaccinaux graves répondant strictement à la définition ci-dessus au sein d'un même lieu ou d'une même unité de vie **durant un même épisode de circulation virale.**

3. Causes des échecs vaccinaux

Il est important de rappeler qu'aucun des vaccins proposés à ce jour en France n'est efficace à 100%.

Cette efficacité pourrait théoriquement être inférieure chez les personnes âgées compte tenu de la perte d'efficacité de leur système immunitaire induite par le vieillissement (phénomène connu comme immunosénescence). Enfin, la protection acquise par le vaccin à long terme n'est pas connue non plus à ce stade.

Compte tenu de ces éléments, il est prévu qu'une infection au virus SARS-CoV-2 puisse survenir chez de personnes complètement vaccinées, sans que pour autant les causes décrites ci-dessous soient présentes. Ces situations risquent d'ailleurs d'être les plus fréquentes.

Trois causes d'échec vaccinal sont possibles :

- Une erreur de pratique (site et/ou modalités d'injection non conformes, etc.) : devant un échec vaccinal, l'erreur humaine lors de l'acte de vaccination peut être suspectée ;
- Un défaut de qualité du produit/vaccin (lot défectueux, absence de stérilité du vaccin, quantité de vaccin différente des spécifications du dossier d'AMM, etc.) ;
- Un défaut d'efficacité du vaccin liée à la présence d'un variant ou d'une mutation d'intérêt : il s'agit d'une potentielle problématique de santé publique pouvant être affirmée par le séquençage de la ou les souches incriminées.

Le défaut de pratique doit être systématiquement écarté avant de rechercher un défaut d'efficacité. La recherche d'un défaut qualité du vaccin (signalements de défaut qualité, investigations sur le lot etc.) peut en revanche se faire en parallèle de la recherche d'un défaut d'efficacité.



4. Signalement

3.1 Les échecs vaccinaux individuels

Les échecs vaccinaux individuels non graves et isolés ne nécessitent pas d'investigation et par conséquent ne sont pas à signaler.

Les échecs vaccinaux individuels graves sont signalés par le professionnel prenant en charge le cas ou par l'usager aux CRPV pour enregistrement dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Le signalement se fait par le portail de signalement : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>. Les ARS sont informées de ces signalements par l'interconnexion entre le portail des signalements et le SI-VSS.

Les échecs vaccinaux ayant entraîné une hospitalisation uniquement pour une surveillance en lien avec des comorbidités sans signe d'aggravation de la maladie ne doivent pas être transmis aux CRPV. Les autres cas d'hospitalisation suite à des échecs vaccinaux sont transmis aux CRPV.

3.2 Les regroupements de cas d'échecs vaccinaux

Dans le cadre du dispositif habituel de remontée d'informations sur les clusters dans le secteur sanitaire ou médico-social, il est demandé aux Etablissements de santé (ES) et Etablissements médico-sociaux (EMS), principaux sites du déploiement vaccinal initial de signaler au Point focal régional (PFR) de leur ARS **les regroupements de cas d'échecs vaccinaux**. Ce signalement devra être réalisé à l'aide de la fiche de recueil proposée en annexe 1.

L'ARS s'assure en parallèle de la réalisation du signalement des cas de Covid-19/cluster sur l'application Voozoo pour les ESMS et sur l'application e-sin pour les ES.

Le PFR se charge d'informer sans délai le CRPV et la Cellule régionale de Santé publique France.

Les regroupements de cas ne répondant pas strictement aux définitions ci-dessus (cas asymptomatiques, survenant dans un délai inférieur à 14/21 jours, schéma vaccinal incomplet, etc.) ne doivent pas être signalés aux autorités sanitaires.

A ce stade, le signalement ne concerne pas les personnels de ces établissements.

Les regroupements de cas d'échecs vaccinaux non graves ne sont pas transmis au CRPV.

En résumé :

Echec vaccinal individuel non grave : pas de déclaration
Echec vaccinal individuel grave : signalement CRPV si défaut d'efficacité + ARS pour investigations
Cluster échecs vaccinaux non graves : signalement ARS pour investigations
Cluster échecs vaccinaux graves : signalement CRPV si cause défaut d'efficacité + ARS pour investigations

5. Analyse et validation du signalement

5.1 Les échecs vaccinaux individuels graves

Le CRPV réalise une première analyse du signalement pour caractériser la causalité et la gravité de l'échec.



En cas de défaut qualité, l'ARS s'assure que le signalement soit transmis à l'ANSM pour compléter les investigations.

Le CRPV informe régulièrement l'ARS des analyses d'échecs vaccinaux réalisés.

5.2 Les regroupements de cas d'échecs vaccinaux

Le CRPV prend contact avec le déclarant pour récupérer les informations individuelles de ces échecs vaccinaux graves (cf. annexe 2).

A partir des informations de la déclaration, **l'ARS et la Cellule régionale de SpF** procéderont à une première estimation de l'efficacité vaccinale, en utilisant la « *screening method* » (cf. annexe 3). A l'issue de cette estimation, et après prise en compte éventuelle de facteurs contextuels, des investigations complémentaires reposant sur le recueil de données individuelles pourront être proposées pour évaluer de manière plus fine l'efficacité vaccinale.

L'ARS sollicite les membres du RRéVA en fonction du besoin et selon les modalités habituelles.

Sans attendre les résultats de ces investigations complémentaires, il est demandé que les échantillons microbiologiques provenant de patients vaccinés fassent l'objet d'un séquençage par l'un des laboratoires du réseau de l'ANRS/MIE disposant d'une capacité de séquençage de génomes entiers par NGS, en lien avec le Centre national de référence des virus respiratoires (CNR) ou directement par le CNR.

6. Coordination des acteurs

L'ARS est chargée de la coordination des acteurs impliqués dans l'analyse et gestion des échecs vaccinaux. Elle veillera à la fluidité des échanges au niveau régional entre les deux circuits (individuel et regroupements de cas) en s'appuyant sur l'organisation existante.

Le CRPV et la Cellule régionale de Santé publique France échangent les informations collectées selon leurs besoins respectifs pour leurs analyses.

7. Remontée des informations au niveau national

7.1 Les échecs vaccinaux individuels graves

Les échecs vaccinaux individuels graves seront remontés à l'ANSM conformément aux circuits réglementaires habituels.

7.2 Les regroupements de cas d'échecs vaccinaux

En parallèle, les ARS signalent les regroupements de cas d'échecs vaccinaux au niveau national au Centre de crise sanitaire (CCS) via les remontées hebdomadaires du vendredi. Seules les situations validées doivent être signalées (en précisant les déclarations déjà faites et les n° d'enregistrement correspondants, par exemple n° SIVSS, n° BNPV, etc.).



8. Mesures de gestion et conduite à tenir (pour les cas particuliers en ES et ESMS)

[Le protocole d'allègement post-vaccinal des mesures de protection dans les EHPAD et les USLD](#) recommande de poursuivre le dépistage régulier des résidents, des professionnels et des visiteurs réguliers. Des opérations de dépistage hebdomadaires des professionnels par tests RT-PCR ou par tests antigéniques doivent être organisées au sein des établissements. Les visiteurs rendant fréquemment visite à leurs proches, ainsi que les bénévoles et intervenants extérieurs sont également invités à participer à des campagnes itératives de dépistage. De plus, dès qu'une personne (résident ou professionnel) est positive, tous les résidents et professionnels de l'établissement, y compris les personnes vaccinées, doivent être testés pour éviter la formation d'un cluster.

Des opérations de dépistage hebdomadaires des professionnels par tests RT-PCR ou par tests antigéniques doivent être organisées au sein des établissements. Les visiteurs rendant fréquemment visite à leurs proches, ainsi que les bénévoles et intervenants extérieurs sont également invités à participer à des campagnes itératives de dépistage.

[L'avis du Haut Conseil de Santé Publique du 2 mars 2021 relatif à l'évolution des mesures organisationnelles de prévention de la transmission et de la diffusion du SARS-CoV-2 en EHPAD et USLD](#) recommande de maintenir un suivi étroit des clusters en utilisant prioritairement les prélèvements salivaires pour les campagnes de dépistage des professionnels et des résidents autour d'un cas et lors de prélèvements itératifs pour le suivi d'un cluster.

En cas cluster d'échec vaccinal, il n'y a pas une gestion différenciée de ces clusters. Il faudra donc se référer aux protocoles spécifiques de gestion de clusters selon les caractéristiques de la structure concernée.

Pour les situations d'échec vaccinal en lien avec un défaut de qualité du vaccin, une investigation de l'ANSM permettra de définir les mesures de gestion à mettre en œuvre (rappel de lot, suspension de la vaccination, élaborations de nouvelles recommandations, etc.).

9. Analyse au niveau national

Dans le cadre de la surveillance sanitaire, Santé Publique France compilera l'ensemble des données issues des signalements d'échec vaccinal à l'échelle nationale, qui alimenteront les travaux relatifs à la mesure de l'efficacité vaccinale.

Dans le cadre de la PV, les CRPV enregistreront dans la base nationale de pharmacovigilance l'ensemble des signalements relevant de la pharmacovigilance (cas d'échec vaccinal graves) et réaliseront une analyse de ces signalements au niveau national, notamment dans le cadre de l'enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins Covid-19. Par ailleurs, ils transmettront sans délai à l'ANSM tout signal potentiel nouveau.

Le CCS assure un suivi et un *reporting* des situations via les remontées hebdomadaires des ARS. La Task-Force Vaccination élaborera des recommandations particulières sur la question des pratiques, le cas échéant.



ANNEXES

ANNEXE 1 - Fiche de signalement initial

Formulaire signalement initial de REGROUPEMENT de cas d'échec vaccinal GRAVE ou NON GRAVE

Ce formulaire est destiné à signaler un regroupement de cas d'échecs vaccinaux, ce recueil d'informations permettra une évaluation de l'efficacité vaccinale attendue afin de la comparer l'efficacité vaccinale observée à partir de la description de ce cluster.

Une investigation complémentaire pourra être déclenchée si l'efficacité observée sur le terrain est inférieure au niveau attendu ou en cas d'éléments de contexte particulier.

Rappel sur la définition d'échec vaccinal contre la covid-19 :

Un échec de vaccination contre la Covid-19 est défini comme une infection **symptomatique**¹ 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.**

Cas particulier des patients ayant 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.**

Rappel sur les définitions de regroupement de cas d'échec vaccinal contre la covid-19 ET caractère de gravité

Un regroupement (ou cluster) de cas d'échecs vaccinaux correspond à la survenue d'**au moins 3 cas** d'échecs vaccinaux répondant strictement à la définition ci-dessus au sein d'un même lieu ou d'une même unité de vie **durant un même épisode de circulation virale.**

Les regroupements de cas d'échecs vaccinaux « graves » correspondent à au moins 3 cas d'échecs vaccinaux graves répondant strictement à la définition ci-dessus au sein d'un même lieu ou d'une même unité de vie **durant un même épisode de circulation virale.**

Les regroupements de cas ne répondant pas strictement aux définitions ci-dessus (cas asymptomatiques, survenant dans un délai inférieur à 14 jours, cluster sur schéma vaccinal incomplet, etc.) ne doivent pas être signalés via ce formulaire.



SIGNALEMENT INITIAL :

Date du signalement du regroupement de cas d'échec vaccinal grave ou non grave : ___/___/_____

Si ce regroupement de cas a entraîné une mise en jeu du pronostic vital ou a conduit à un décès : Cocher si OUI

1 – Identification de la structure

Nom de la structure:

FINESS géographique :

Département :

Commune :

Contact de la structure :

Nom de la personne référente :

Téléphone

Adresse mail

Présence d'un médecin coordinateur : Cocher si OUI

Contact du médecin coordonnateur

2. – Informations minimales à recueillir auprès du déclarant du REGROUPEMENT DE CAS

- Date de début de l'épisode :
= Date de début des signes ou date prélèvement du premier cas d'infection Covid-19 confirmé pour l'épisode en cours
- Nombre total de résidents/patients dans la structure :
 - o Dont avec un schéma vaccinal complet :
 - o Dont partiellement vacciné ou complètement vacciné depuis moins de 14/21 jours :
 - o Dont non vacciné :
 - Parmi les résidents non vaccinés, nombre de résidents avec antécédents d'infection COVID-19 confirmés virologiquement ou sérologiquement
 - o Dont le statut vaccinal est inconnu :
- Nombre total de CAS symptomatiques et confirmés par un prélèvement PCR ou test antigénique dans la structure :
 - o Dont avec un schéma vaccinal complet :
 - o Dont partiellement vacciné ou complètement vacciné depuis moins de 14/21 jours :
 - o Dont non vacciné :
 - o Dont le statut vaccinal est inconnu :
- Vaccin utilisé :
- Numéros du/des lots utilisés :
- Résultats des test PCR de criblage :
- Résultats séquençage :



ANNEXE 2 - RÔLE DES DIFFERENTS ACTEURS

	ARS	CR SpF	CRPV
Situation de cas individuel grave			
Signalement	Si, reçoit un signalement, elle précise le circuit de signalement et en informe le CRPV		Est alerté par les déclarations professionnels ou usagers du portail
Analyse			Réalise une première analyse de causalité et sévérité.
Partage information	Est informée par le CRPV régulièrement	Echange de données avec les CRPV	Informe régulièrement l'ARS Echange de données avec CR de Spf
Remontée d'information			Intègre les cas et leurs analyses cliniques dans la base nationale de pharmacovigilance
Situation de clusters			
Signalement	Est destinataire du signalement	Est informée par l'ARS	Est informé par l'ARS
Partage d'information	Partage les informations avec les membres RRÉVA		
Analyse de l'efficacité vaccinale	Analyse en lien avec la CR	Analyse en lien avec l'ARS	
Analyse des cas échecs vaccinaux au sein du cluster			Prend l'attache du déclarant pour mener l'analyse individuel
Remontée d'information de cluster	Signale par le biais des remontées hebdomadaire au CCS les clusters d'échecs vaccinaux		
Consolidation de données		Consolide/Collecte les informations complémentaires à la fin de l'épisode	



ANNEXE 3 - SCREENING METHOD

Dans le cadre du signalement de situations pouvant constituer des signaux d'alerte relatifs à une efficacité vaccinale inférieure aux valeurs attendues, il est demandé aux ESMS avec hébergements de signaler à leur ARS la survenue d'au moins trois confirmés d'échecs vaccinaux. Dans le contexte du suivi de l'efficacité vaccinale, les échecs vaccinaux à prendre en compte correspondent à la définition suivante qui n'inclut pas de critère de sévérité des cas : infection symptomatique au SARS-CoV-2 confirmée biologiquement survenant au moins 14 jours suivant l'injection de la deuxième dose de vaccin (ou de la première dose pour les vaccins ne nécessitant qu'une injection).

Ces signalements d'au moins trois cas groupés d'échecs vaccinaux seront transmis par l'ARS à la Cellule de Santé publique France en région. A partir de ces informations, la Cellule de Santé publique France en région procédera à une première estimation de l'efficacité vaccinale à partir de la « *screening method* ».

Celle-ci repose sur l'utilisation de la formule suivante, liant l'efficacité vaccinale (EV) avec la couverture vaccinale (PPV) et la proportion de vaccinés parmi les cas (PCV)

$$EV = 1 - [PCV \times (1 - PPV)] / [PPV \times (1 - PCV)];$$

Dans toute la mesure du possible, la couverture vaccinale sera estimée en appliquant la formule suivante : Nombre de personnes complètement vaccinées / (Nombre de personnes complètement vaccinées + Nombre de personnes non vaccinées – Nombre de personnes non vaccinées avec antécédents d'infection Covid-19 confirmés virologiquement ou sérologiquement).

Sur la base du nombre de cas symptomatiques, du nombre de personnes vaccinées parmi ces cas et de la couverture vaccinale, une estimation de l'efficacité vaccinale pourra être calculée. La valeur obtenue sera comparée à la borne inférieure de l'intervalle de confiance de l'efficacité attendue pour le niveau de couverture vaccinale de l'établissement et le nombre de cas observés dans l'établissement. L'intervalle de confiance sera calculé selon le Wilson-Score.

A l'issue de cette estimation, deux situations seront identifiées

Situation 1 : L'estimation de l'efficacité vaccinale se situe au-dessus de la borne inférieure de l'intervalle de confiance de l'efficacité vaccinale attendue et les caractéristiques de l'épisode ne présentent pas de caractéristiques préoccupantes. Dans ce cas, la conclusion sera en défaveur de la poursuite des investigations, tout en informant l'établissement de la nécessité d'alerter l'ARS si l'évolution de la situation dans l'établissement le justifiait (survenue d'un nombre important de nouveaux échecs vaccinaux ou caractéristiques particulières de ces nouveaux échecs)



Situation 2 : L'estimation de l'efficacité vaccinale se situe au-dessous de la borne inférieure de l'intervalle de confiance de l'efficacité vaccinale attendue ou les caractéristiques de l'épisode sont préoccupantes. Dans ce cas, la conclusion sera en faveur de la poursuite des investigations.

Dans ce cas, il sera demandé à l'établissement de remplir à l'issue de l'épisode (2 semaines sans cas confirmé parmi les résidents de l'établissement) un fichier de données individuelles non nominatives incluant, pour chaque résident, les données permettant d'estimer de manière plus précise l'efficacité vaccinale. Le détail du statut vaccinal, des antécédents d'infection et des résultats des tests durant l'épisode, l'information sur la présence de symptômes et la sévérité de la maladie ainsi qu'un nombre limité de données permettant de prendre en compte d'éventuels facteurs de confusion seront recueillis. Le format du fichier à remplir figure en annexe.

L'efficacité vaccinale sera estimée selon la formule suivante

$$EV = 100 \times [(TANV - TAV) / TANV]$$

TANV = Taux d'attaque chez les personnes non vaccinées

TAV = Taux d'attaque chez les personnes vaccinées

