

Enquête de pharmacovigilance du vaccin Covid-19 Vaccine AstraZeneca

Rapport n°6 : période du 12 mars 2021 au 18 mars 2021

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

Les déclarations d'intérêt des experts sont consultables en ligne sur le site du Ministère des Solidarités et de la Santé

Consultation des déclarations publiques d'intérêts :

<https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/recherche/declarant>

Table des matières

I. Contexte.....	5
II. Périmètre et vaccin concerné.....	5
III. Organisation et calendrier.....	5
IV. Méthodes.....	5
V. Résultats.....	5
V.1 Données générales sur les cas issus de la BNPV.....	5
V.1.1 Evolution du nombre de doses injectées.....	6
V.1.2 Evolution du nombre de cas notifiés.....	6
V.2 Analyse et expertise des effets indésirables avec focus sur les cas graves de la période (n= 332) (Listing complet en Annexe 4).....	10
V.2.1 Analyse des cas graves.....	10
V.2.2.1 Analyse des cas de décès.....	10
V.2.2.2 Analyse des cas graves de réactogénicité (Tableau 5).....	12
V.2.2.3. Analyse des cas graves par SOC (hors effets liés à une réactogénicité).....	12
Effets indésirables thromboemboliques artériels.....	12
Effets indésirables thromboemboliques veineux.....	13
Synthèse de tous les cas d'évènements thromboemboliques.....	14
Effets cardiaques (hors évènements thromboemboliques).....	15
Effets vasculaires (hors effets thromboemboliques).....	16
Effets cutanées.....	17
Effets neurologiques (hors effets thromboemboliques).....	17
Effets hématologiques.....	19
Effets hépatobiliaires.....	19
Effets oculaires.....	19
Effets rénaux.....	20
Effets immuns.....	20
Effets respiratoires, thoraciques et médiastinaux.....	21
Effets infectieux.....	21
Effets endocriniens.....	22
Effets psychiatriques.....	22
Effets musculosquelettiques.....	23
Effets sur les organes de reproduction et du sein.....	23
Troubles généraux et anomalies au site d'administration.....	23
V.2.3 Analyse des cas d'intérêt.....	24

V.3 Analyse et expertise des effets indésirables inattendus (non listés) non graves (n=1167)	24
V.4 Analyse et expertise des situations particulières	25
V.5 Données générales sur les cas graves survenus en France issus des laboratoires.....	25
VI. Conclusion	25
VII. Annexes	27
VII.1 Annexe 1	27
VII.2 Annexe 2	28
VII.3 Annexe 3	28

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. Cette analyse prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques. Ce suivi a pour objectif d'identifier des effets indésirables inattendus (en termes 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, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) d'Amiens et le CRPV de Rouen assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin Covid-19 Vaccine AstraZeneca.

En complément, s'il est observé un nombre conséquent de cas d'Effets Indésirables d'intérêt particulier (EIIP) nécessitant une discussion approfondie, le(s)expert(s) CRPV nommé(s) sur l'analyse de cet(s) EIIP pourra faire un rapport d'expertise spécifique pouvant être annexé au rapport, sur demande directe du CRPV rapporteur de l'enquête en concertation avec l'ANSM.

Les résultats de cette évaluation et de ce suivi sont présentés et discutés collégalement de façon hebdomadaire 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.

II. Périmètre et vaccin concerné

[Voir rapport précédent](#)

III. Organisation et calendrier

[Voir rapport précédent](#)

IV. Méthodes

[Voir rapport précédent](#)

V. Résultats

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

V.1.1 Evolution du nombre de doses injectées

dates d'injections	Vaccin	Nb 1res Injections
Période du 12/03/2021 au 18/03/2021*	Astrazeneca	368012
Depuis le début de la vaccination au 18/03/2021	Astrazeneca	1430790

Cas cumulés							Vaccinés			
Tranches d'âge	Total	%	Grave	%	Non Grave	%	Total	%	Période*	%
<16 ans	1	0,02			1	0,02				
16-49 ans	4410	77,60	1200	77,82	3210	77,52	331333	23,16	49332	13,40
50-64 ans	1103	19,41	292	18,94	811	19,58	655611	45,82	138356	37,60
65-74 ans	85	1,50	26	1,69	59	1,42	364802	25,50	148494	40,35
75-84 ans	13	0,23	7	0,45	6	0,14	58364	4,08	23174	6,30
85 et +	2	0,04	2	0,13			20680	1,45	8656	2,35
NR	69	1,21	15	0,97	54	1,30				
Sexe										
Femmes	4287	75,44	1187	76,98	3100	74,86	750555	52,46	186004	50,54
Hommes	1388	24,42	353	22,89	1035	24,99	678636	47,43	181530	49,33
NR	8	0,14	2	0,13	6	0,14	1599	0,11	478	0,13
Total général	5683	100,00	1542	100,0%	4141	100,0%	1430790		368012	

Comme dans les précédents rapports, on note une proportion de notifications plus importante concernant les sujets jeunes et majoritairement des femmes.

Disposant des données de distribution par sexe, on constate que cette disproportion n'est pas liée à un déséquilibre marqué du nombre de femmes vaccinées. Contrairement aux données globales de la BNPV où la proportion de femmes est de 57% des cas et 55% des cas graves, elles représentent ici près de 77% des cas et près de 77% des cas graves. Cela pourrait témoigner d'une plus grande réactogénicité chez les femmes comme évoqué dans de précédentes études avec notamment les vaccins de la grippe (*Engler RJM. Half- vs full-dose trivalent inactivated influenza vaccine (2004–2005): age, dose, and sex effects on immune responses. Arch Intern Med 2008; 168: 2405*).

Néanmoins, ne disposant pas encore des données démographiques, on ne peut exclure le rôle de l'âge dans cette distribution. En effet, on note une disproportion importante en fonction des classes d'âge, la tranche des 16-49 ans représentant 77% des cas alors qu'elle concerne 23% des vaccinés.

V.1.2 Evolution du nombre de cas notifiés

Ce rapport est le cinquième réalisé dans le cadre du suivi de pharmacovigilance renforcé du vaccin Covid-19 Vaccine AstraZeneca. Il concerne l'ensemble des cas d'effets/événements indésirables (EI) potentiels déclarés au Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance pour la période du 06/02/2021 au 18/03/2021 inclus.

La nouvelle période couverte par ce rapport s'étend du 12/03/2021 au jeudi 18/03/2021 inclus.

A la date du 18/03/2021 et depuis le début de la campagne vaccinale, 5683 cas d'effets/événements indésirables potentiellement liés au vaccin Covid-19 Vaccine AstraZeneca et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 12040

effets / évènements. Il s'agit de 4287 femmes et 1388 hommes (inconnu pour 8 personnes), âgés en moyenne de 39,35 ± 12.37 ans (médiane 38 ans et extrêmes 10 à 95 ans (non renseigné dans 69 cas).

Sur la période d'étude (12/03/2021 au 18/03/2021), 1499 cas ont été validés (3190 effets/évènements indésirables) et transmis aux CRPV rapporteurs. Il s'agit de 1075 femmes et de 423 hommes, (inconnu 1) âgés en moyenne de 44,28 ±14,18 ans (médiane 44 ans et extrêmes 18 à 95 ans (non renseigné dans 10 cas). Parmi ces cas, 22,15% sont graves avec 13 décès, 15 mises en jeu du pronostic vital, 43 hospitalisations, 6 incapacités et 255 médicalement significatifs (tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques générales des cas

	Nombre de cas cumulés		Nombre de cas hebdomadaires*	
N=Nombre de cas enregistrés dans la BNPV	N =5683	%	N = 1499	%
Cas déclarés par les professionnels de santé	3355	59,04%	812	54,17%
Cas déclarés par les patients/usagers	2328	40,96%	687	45,83%
<i>Cas confirmés médicalement</i>	<i>3537</i>	<i>62,24%</i>	<i>851</i>	<i>56,77%</i>
Cas non graves	4141	72,87%	1167	77,85%
Sexe				
Masculin	1035	24,99%	325	27,85%
Féminin	3100	74,86%	841	72,07%
Inconnu	6	0,14%	1	0,09%
Tranches d'âge, n (%)				
< 16	1	0,02%		
18-49	3210	77,52%	739	63,32%
50-64	811	19,58%	361	30,93%
65 - 74	59	1,42%	52	4,46%
75 – 84	6	0,14%	6	0,51%
Inconnue	54	1,30%	9	0,77%
cas graves, n	1542	27,13%	332	22,15%
Critère de gravité				
Décès	16	0,28%	13	0,87%
Mise en jeu du pronostic vital	22	0,39%	15	1,00%
Hospitalisation	74	1,30%	43	2,87%
Invalidité ou incapacité	46	0,81%	6	0,40%
Médicalement significatif	1384	24,35%	255	17,01%
Sexe, n				
Masculin	353	22,89%	98	29,52%
Féminin	1187	76,98%	234	70,48%
NR	2	0,13%	0	0,00%
Tranches d'âge, n				
		0,00%		0,00%
18-49	1200	77,82%	174	52,41%
50-64	292	18,94%	128	38,55%

65 - 74	26	1,69%	22	6,63%
75 -84	7	0,45%	5	1,51%
85 et plus	2	0,13%	2	0,60%
Inconnue	15	0,97%	1	0,30%

*période 12.03.2021 au 18.03.2021

La répartition par SOC des effets sur l'ensemble du suivi est présentée dans la figure 1. Le SOC « troubles généraux » rassemble près de 60% des effets indésirables décrits et 55% des effets graves. Le tableau 2 reprend le détail des effets/événements indésirables graves et non graves rapportés en France au 18/03/2021 par *System Organ Class*.

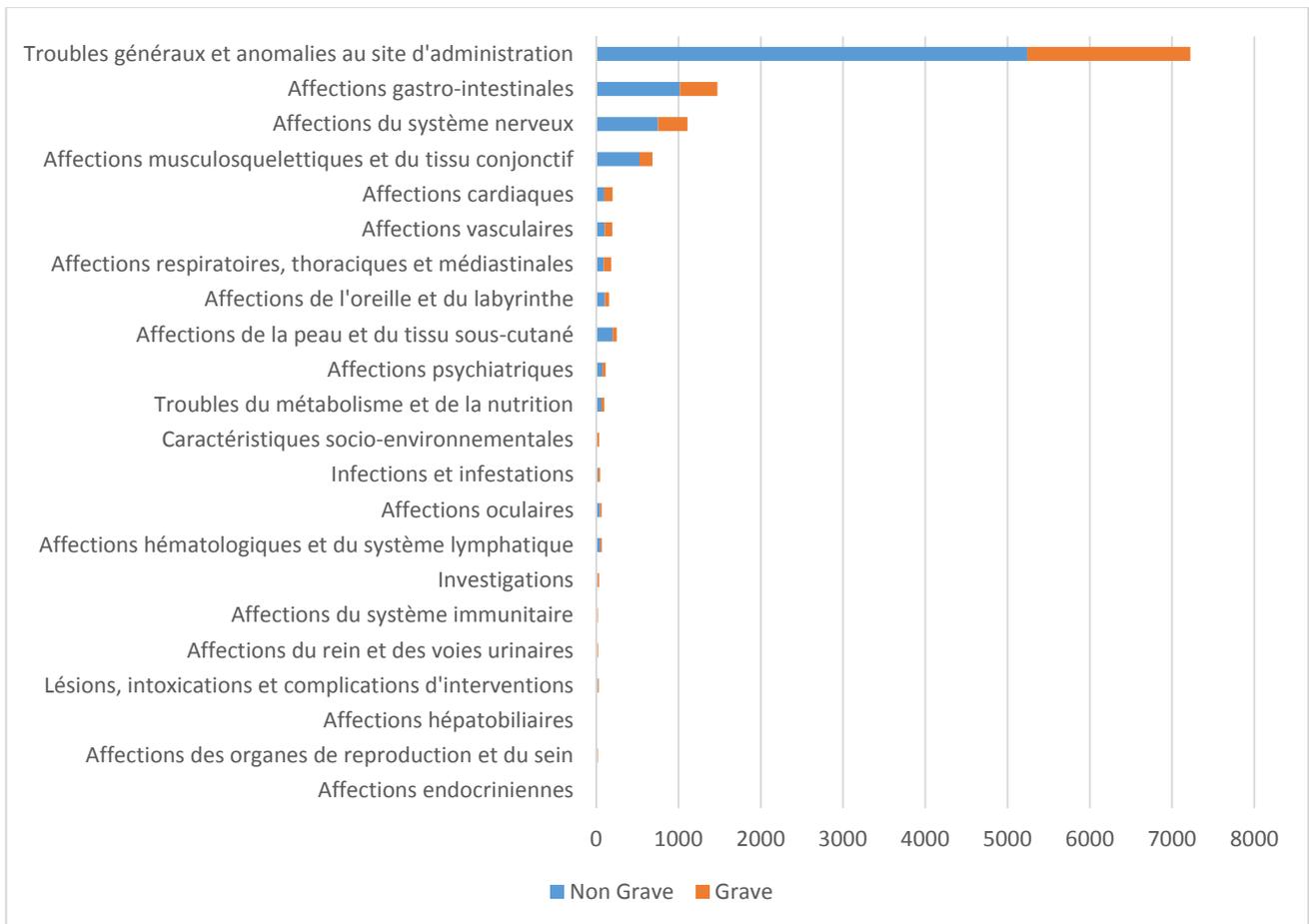


Figure 1 : Répartition des 12040 effets indésirables par *System Organ Class* (SOC)

Tableau 2 : Détail des effets/événements indésirables (EI) rapportés dans les cas graves et non graves en France jusqu'au 18/03/2021, par SOC.

SOC Long	EI cumulés (N =12040)				EI hebdomadaires* (N=3190)			
	Non Grave N=8456	%	Grave N=3584	%	Non Grave N=2376	%	Grave N=814	%
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	5239	61,96	1984	55,36	1391	58,54	354	43,49
Affections gastro-intestinales	1018	12,04	456	12,72	310	13,05	103	12,65
Affections du système nerveux	751	8,88	359	10,02	215	9,05	103	12,65
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	525	6,21	159	4,44	145	6,10	30	3,69
Affections cardiaques	97	1,15	102	2,85	32	1,35	40	4,91
Affections vasculaires	103	1,22	92	2,57	35	1,47	46	5,65
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	91	1,08	91	2,54	35	1,47	38	4,67
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	199	2,35	52	1,45	64	2,69	9	1,11
Affections de l'oreille et du labyrinthe	105	1,24	52	1,45	39	1,64	11	1,35
Affections psychiatriques	76	0,90	40	1,12	19	0,80	12	1,47
Caractéristiques socio-environnementales	1	0,01	35	0,98			10	1,23
Troubles du métabolisme et de la nutrition	62	0,73	35	0,98	18	0,76	6	0,74
Affections oculaires	45	0,53	22	0,61	15	0,63	10	1,23
Infections et infestations	24	0,28	22	0,61	11	0,46	9	1,11
Affections hématologiques et du système lymphatique	48	0,57	21	0,59	13	0,55	6	0,74
Investigations	17	0,20	18	0,50	6	0,25	7	0,86
Affections du rein et des voies urinaires	10	0,12	12	0,33	5	0,21	8	0,98
Affections du système immunitaire	8	0,09	12	0,33	5	0,21	4	0,49
Lésions, intoxications et complications d'interventions	22	0,26	9	0,25	8	0,34	2	0,25
Affections des organes de reproduction et du sein	14	0,17	5	0,14	9	0,38	3	0,37
Affections hépatobiliaires			5	0,14			2	0,25
Affections endocriniennes	1	0,01	1	0,03	1	0,04	1	0,12

*période 12.03.2021 au 18.03.2021

Les effets indésirables surviennent très rapidement après l'injection du vaccin, en moins de 24h dans près de 53,6% des cas (tableau 3).

Tableau 3 : délais de survenue

Délai de survenue, N (%)	Cas cumulés N=5683	%	Cas hebdomadaires* N=1499	%
J0	3569	62,80%	803	53,57%
J1	1871	32,92%	561	37,42%
J2	86	1,51%	41	2,74%
J3-J7	101	1,78%	61	4,07%
J8 – J15	25	0,44%	14	0,93%
16 - 35	4	0,07%	4	0,27%
inconnu	27	0,48%	15	1,00%

*période 12.03.2021 au 18.03.2021

L'évolution était rétablie ou en cours de rétablissement dans plus de 80% des cas au moment de la notification (tableau 4).

Tableau 4 : évolution des cas

Évolution, N (%)	Cas cumulés N=5683	%	Cas hebdomadaires* N=1499	%
Effet ayant pu entraîner le décès	15	0,26%	12	0,80%
Inconnu	123	2,16%	33	2,20%
Non rétabli/non résolu	834	14,68%	240	16,01%
Rétabli/résolu avec séquelles	12	0,21%	2	0,13%
En cours de rétablissement/résolution	1933	34,01%	501	33,42%
Rétabli/résolu	2766	48,67%	711	47,43%

*période 12.03.2021 au 18.03.2021

V.2 Analyse et expertise des effets indésirables avec focus sur les cas graves de la période (n= 332) (Listing complet en Annexe 4)

Il y a 332 cas graves rapportés sur la période et 33 cas graves transmis selon la procédure des cas marquants.

Il y a eu 13 décès rapporté sur la période et 4 décès rapportés selon la procédure des cas marquants. Il y a également 15 mises en jeu du pronostic vital, 43 hospitalisations, 6 incapacités et 255 médicalement significatifs.

Sur la période, 116 cas (dont 23 graves) avec antécédents renseignés de Covid-19 pour un total de 332 cas (dont 86 graves) sur l'ensemble du suivi.

V.2.1 Analyse des cas graves

V.2.2.1 Analyse des cas de décès

SUR LA PERIODE ET CELLE DE LA PROCEDURE DES CAS MARQUANTS :

Il y a sur la période et celle de la procédure des cas marquants, 17 cas de décès rapportés dont 18 de cause inconnue. Les 2 autres cas correspondent pour le premier à une rupture de rate et le deuxième à un tableau de thromboses multiples et perturbation de l'hémostase. Il s'agit de 6 femmes et 11 hommes de moyenne d'âge 63,6 ans \pm 14,6 (médiane 64,0, extrêmes 24 à 93 ans). Pas d'autopsie disponible. Le dernier cas a été transmis par un CRPV sans numéro de cas.

- ⇒ Soixantenaire, obèse, hypertendue, dyslipidémique, artériopathie, bien équilibrée sous traitement et suivie (dernier échodoppler sans signe d'aggravation de sa maladie). A J6 de la vaccination (lot ABV5045), elle allait bien. A J7, elle est retrouvée au sol, décédée. Pas d'autopsie prévue.
- ⇒ Quarantenaire ayant obésité morbide, HTA traitée, tachycardie non traitée, tabagisme actif est décédée brutalement à J17 post- vaccination (lot ABV3025).

- ⇒ Cinquantenaire aux nombreuses co-morbidités (amputation, artérite, coronaropathie, diabète, HTA), décédé à J5 post-vaccination (lot ABV 8139)). Pas de signes de réactogénicité. Infarctus du myocarde évoqué.
- ⇒ Personne septuagénaire aux antécédents (ATCD) d'HTA et d'insuffisance respiratoire restrictive ; décès de cause inconnue à J4 post-vaccination (lot ABV5045).
- ⇒ Personne proche de la soixantaine aux ATCD d'HTA et de dyslipidémie, porteur d'un pacemaker (bon fonctionnement contrôlé 3 mois auparavant). A J2 post-vaccination (lot ABV5045), mort inexpliquée.
- ⇒ Soixantenaire ayant une HTA traitée, décédé d'un arrêt cardiaque foudroyant à J4 post-vaccination (lot inconnu).

Selon la procédure des cas marquants 4 décès nous ont été déclarés :

- ⇒ Soixantenaire décédée dans un tableau de thromboses multiples et perturbation de l'hémostase inexpliquée (décrit au SOC neurologie).
- ⇒ Soixantenaire aux ATCD de diabète de type 2 (DNID), BPCO, tabagisme sevré depuis 5 ans, présente au lendemain de la vaccination (lot inconnu) des douleurs thoraciques à l'effort et à J3 un arrêt cardiorespiratoire récupéré par 3 choc électriques externes mais pas de reprise de connaissance. No flow 5 min et low flow 12 min. Episodes de tachycardies ventriculaires au moment de la coronarographie. Réseau coronaire sain à la coronarographie. PCR Covid négative. ECG en rythme sinusal, bradycardie 45 bpm sans trouble de conduction ni de repolarisation, ondes T amples et pointues (contexte d'hyperkaliémie à 6,1mmol/l). ETT : fraction d'éjection conservée péricarde sec. Scanners cérébral et thoracique normaux. Evolution défavorable sur encéphalopathie post anoxique. Décès du patient à J10 post-vaccination.
- ⇒ Personne âgée de 20 à 29 ans décédée chez lui à J10 post-vaccination d'une rupture de rate ; cas discuté au SOC vasculaire.
- ⇒ Personne de près de 80 ans aux nombreux ATCD (coronaropathie, artériopathie carotidienne, AVC ischémique, HTA, dyslipidémie, SAOS appareillé, IRC, trouble ventilatoire obstructif distal non réversible). Décès à domicile brutal avec cyanose à J8 post-vaccination (lot ABV5045). Aucun problème rapporté depuis la date de la vaccination. Conclusion : décès par soit fausse route alimentaire pendant le repas ou vomissement avec inhalation massive.

7 Cas sont déjà décrit dans le précédent rapport par la procédure des cas marquants.

De nouveaux cas de décès sont rapportés sur la période. Comme précédemment il s'agit de personnes âgées poly-pathologiques, en ambulatoires pour la plupart et semblant bien équilibrées, la majorité décédées sans cause établie dans la semaine suivant l'injection.

SYNTHESE DES CAS DE DECES :

Période + cas marquants	Nbre	Délai							
		J2	J4	J5	J6	J8	J10	J12	J17
Décès *	10	2	1	1	1	1	2	1	1

Périodes antérieures	Total suivi
10	20

* 2 cas de décès correspondent à des évolutions péjoratives, les autres à des décès brutaux inexpliqués

Depuis le début du suivi, il y a 20 cas de décès dont 14 survenus dans la semaine suivant la vaccination, sans prodrome, chez des patients ambulatoires âgés ayant des facteurs de risque cardiovasculaires avérés mais, *a priori*, contrôlés. On note le cas d'un jeune âgé de 20 à 29 ans pour lequel il n'y a pas d'ATCD *a priori* et décédé dans un contexte différent de

rupture de rate et un soixantenaire décédé dans un tableau de thromboses multiples et perturbation de l'hémostase inexpliquée.

Dans ces circonstances, il n'est pas possible d'établir un lien physiopathologique avec le vaccin. Néanmoins, dans deux cas, il existe des perturbations de l'hémostase associées à des thromboses qui font écho au signal européen et nécessitent une surveillance très attentive en collaboration avec les autorités européennes.

V.2.2.2 Analyse des cas graves de réactogénicité (Tableau 5)

Tableau 5 : cas de réactogénicité (Cf. Annexe2)

PT	Cas cumulés				Cas hebdomadaires*			
	Grave N=1542	%	Total N=5683	%	Grave N=332	%	Total N=1499	%
Effets liés à une réactogénicité	1426	92,3%	5436	95,6%	257	77,4	1350	90,0%

*période 12.03.2021 au 18.03.2021

Sur la période, près de 98 % des cas présentent des signes de réactogénicité associés, cohérents avec les précédents bilans et retrouvent toujours associées parfois sévères à type de délires/hallucinations, convulsions, hypotensions sévères avec chutes traumatiques et décompensations de pathologies préexistantes.

V.2.2.3. Analyse des cas graves par SOC (hors effets liés à une réactogénicité)

Effets indésirables thromboemboliques artériels

INFARCTUS DU MYOCARDE/SCA

Rapportés sur la période et selon la procédure des cas marquants :

- ⇒ **IDM** à J4 de l'injection du vaccin chez un soixantenaire aux antécédents d'obésité.
- ⇒ **IDM** chez une personne de plus de 80 ans aux lourds antécédents cardiovasculaires survenus à J1 de l'injection vaccinale
- ⇒ Chez un quarantenaire aux antécédents d'HTA, thyroïdectomie d'un **syndrome coronarien aigu** à J10 de la vaccination révélant un infarctus du myocarde antérieur.
- ⇒ 2 cas d'infarctus du myocarde vu en CM dans le précédent rapport

- ⇒ chez une personne de plus de 70 ans, aux antécédent de cardiopathie ischémique stentée, diabète et glaucome évolué, **d'une angine de poitrine** à J 3 de l'injection avec troponines élevées à 2 reprises et coronarographie retrouvant des stents perméables mais un réseau secondaire présentant des sténoses.

Synthèse des cas d'IDM	Rapports 1 à 6
Nombre	5

Age moyen +/- EC (méd []) ans	56,6 ans +/- 11 (51 [46 – 73ans])
Délai médian []	3 jours
Co-morbidités	4 / 5
IMC moy (médian =+/- [])	36 +/- 11 (36.5 [24 – 47]) (renseigné pour 4 patients)

ACCIDENTS VASCULAIRES ISCHEMIQUES

- ⇒ Cinquantenaire traité pour un cancer du pancréas par chimiothérapie par Folfirinox. A J8 post-vaccinal (lot ABV5045), syndrome confusionnel et baisse brutale de l'acuité visuelle avec troubles de l'équilibre et poussée TA à 210/110mmHg. Hospitalisé à J9 avec découverte au scanner **d'un AVC ischémique**. Evolution : non rétabli.
- ⇒ Soixantenaire aux antécédents d'HTA, IDM, de DNID, surpoids et infection à la covid-19. Patient sous double antiagrégation plaquettaire qui présente à J9 post-vaccination **un AVC ischémique récent**, sans transformation hémorragique. Il n'est pas thrombolysé, ni thrombectomisé. PCR SARSCoV2 négative. Bilan étiologique en cours. Evolution : non rétabli.
- ⇒ 1 Cas sont déjà décrit dans le précédent rapport par la procédure des cas marquants (Quarantenaire, sans ATCD ni facteurs de risque, présente **un AVC ischémique** à J22 post-vaccination dont le bilan étiologique est en cours).

ACCIDENT ISCHEMIQUE TRANSITOIRE

- ⇒ Personne septuagénaire aux ATCD d'AVC ischémique, ACFA, Embolie pulmonaire, HTA. A J5 post-vaccination, (lot ABV5045), **accident ischémique transitoire** dans le territoire vertébro-basilaire responsable d'un syndrome cérébelleux d'apparition brusque spontanément résolutif. L'origine cardio-embolique est privilégiée.

Effets indésirables thromboemboliques veineux

EMBOLIE PULMONAIRE

Rapportés sur la période et selon la procédure des cas marquants :

- ⇒ **embolie pulmonaire** survenue chez une personne dont l'âge n'est pas spécifié, aux antécédents de drépanocytose avec crises vaso-occlusives, phlébite du membre inférieur, cholectomie qui a reçu une première injection vaccinale à une date non précisée.
- ⇒ **embolie pulmonaire** survenue chez une personne de près de 50 ans, aux antécédents d'hépatite à CMV et d'arythmie cardiaque, avec apparition à J2 d'une douleur du mollet gauche sans TVP objectivé mais DDimères augmentés et diagnostic d'embolie pulmonaire porté à J10 de l'injection vaccinale.
- ⇒ **embolie pulmonaire** survenue chez une personne soixantenaire, aux antécédents de cancer de la prostate, à J13 de l'injection vaccinale devant la réapparition à J6 d'une fièvre et l'apparition d'une dyspnée à J12 ; pas de TVP objectivée.
- ⇒ **embolie pulmonaire** survenue chez une cinquantenaire, aux antécédents de diabète, à J6 de l'injection vaccinale.
- ⇒ **embolie pulmonaire** survenue chez une personne de plus de 70 ans, aux antécédents d'hypertension artérielle et d'ostéoporose à J3 de l'injection vaccinale. Bilan de recherche thrombose veineuse profonde en cours.
- ⇒ **embolie pulmonaire** chez un cinquantenaire diabétique survenue à J1.

Synthèse des cas d'embolie pulmonaire	Rapports 1 à 6
Nombre	10
Age moyen +/- EC (méd []) ans	58.6 +/- 10.7 (méd 61 [38 – 71])
Avec RN	53
Délai médian []	6 jours [1 - 15]
Co-morbidités	Tous (sauf 1 et RN)
2 avec TVP mentionnée	3
IMC moy (médian =+/- [])	23 mais renseigné pour 2 patients

THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES SANS EMBOLIE PULMONAIRE

- ⇒ **4 cas de thromboses veineuses profondes non compliquées d'embolie pulmonaire** de délai de survenue entre 6 et 12 jours. Seuls deux ne mentionnent pas de facteurs de risque.
- ⇒ **1 cas de thrombose artérielle** avec occlusion du tiers moyen de l'artère fémorale superficielle droite présentant un aspect de thrombose sur artère modérément athéromateuse.

AUTRES THROMBOSES

- ⇒ Personne âgée de 20 à 29 ans sans ATCD particulier rapporté qui à J7 post-vaccination (lot ABV5300), présente des douleurs abdominales, nausées, vomissements et est retrouvée décédée chez elle à J10 post-vaccination. Autopsie pratiquée à J11 qui objective une **rupture de rate avec hémopéritoine** cause du décès mais aussi **des thromboses massives du tronc porte et de la veine splénique**. Pas de thrombose cérébrale. Attentes de résultats complémentaires.
- ⇒ 1 cas de **thrombose d'une veine hémorroïdaire** externe à J15 de sa date de vaccination (antécédent de thrombose hémorroïdaire)

Synthèse de tous les cas d'évènements thromboemboliques

Période + cas marquants	Nbre	Délai												Bilans antérieurs	Total suivi	
		J1	J2	J3	J4	J5	J6	J8	J9	J10	J12	J15	NR			
IDM	3	1		1	1										2	5
Thrombus intracardiaque																1
AVC ischémique	2							1	1						4	6
AIT	1					1										1
Thrombose veineuse cérébrale	1									1					2	3
Thrombose veineuse artérielle profonde	1	1														1

Thrombose veineuse périphérique sans EP	4					2	1			1					4
Embolie pulmonaire (EP)	6		1						1	1		1		4	10
Thrombose veineuse superficielle	2		1				1								2
Thrombose splanchnique	1					1								1	2
Thrombose veineuse hémorroïdaire	1										1				1
TOTAL	22	1	3	1	1	2	3	1	2	2	1	1		15	36

FOCUS SUR LES CAS D'ÉVÉNEMENTS THROMBOEMBOLIQUES SEVERES DE FORMES ATYPIQUES

Au cours de ce suivi, nous avons été interpellés par la survenue d'un cas de thromboses atypiques (embolies veineuses et artérielles) survenu chez une patiente jeune, sans antécédent particulier identifié dans un contexte de CIVD, signal partagé au niveau européen, analysé dans le cadre du signal émis par d'autres pays (Danemark, Allemagne). A l'issue de l'analyse, l'EMA, relevait un excès de cas de complications thrombotiques (phlébites, embolies pulmonaires...) d'une part et d'autre part des cas de coagulation intravasculaire disséminée et de thrombophlébites cérébrales rapportés chez les personnes jeunes, essentiellement des femmes.

(<https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>).

Dans ce 6° bilan, nous retrouvons un seul cas faisant écho à celui-ci ; la notification de nouveaux cas après la date limite de ce recueil, nous incite à partager ces nouvelles données, bien que le bilan étiologique ne soit pas formellement clos pour ces cas : en effet, on relève au 25/03/21, 6 nouveaux cas de thromboses veineuses de localisations atypiques et rares.

Ces 9 cas qui rapportent pour 2 des thromboses veineuses splanchniques, 7 de thromboses veineuses cérébrales sont survenus chez des patients d'âge moyen 43.5 +/- 17 ans (médiane 44 ans [7 patients de moins de 55 ans, 2 patients de plus de 55 ans), dans un délai moyen de 13.8 +/- 11 jours (médiane 8.5 jours [extrêmes 6-35]).

Une thrombopénie est identifiée dans 5 cas. Une CIVD est diagnostiquée dans 2 cas et évoquée dans un 2 autres avec des anticorps anti-PF4 identifiés dans l'un de ces cas de CIVD, négatifs dans 2 et non recherchés dans le dernier.

On retrouve la prise de contraceptifs chez 4 patientes dont l'une chez laquelle un déficit en protéine C/S a été identifié *a posteriori*.

Effets cardiaques (hors évènements thromboemboliques)

Sur la période, **il y a 17 cas** chez des patients rapportant par ailleurs des signes de réactogénicité : parmi eux, 13 mentionnent une tachycardie ou des palpitations ; les autres rapportent la survenue :

- ⇒ chez un soixantenaire, aux ATCD d'infarctus du myocarde stenté et surpoids, d'extrasystoles 5 minutes après l'injection (lot ABV5045), récidivantes au coucher
- ⇒ chez une personne de près de 50 ans, aux ATCD d'AC/FA paroxystique il y a quelques années, d'une fibrillation auriculaire à J1 de l'injection, avec à l'ECG, une FA à 120 bpm
- ⇒ d'une suspicion de péricardite chez une personne âgée de 20 à 29 ans ayant présenté à J1 de l'injection J1 une asthénie avec leuconéutropénie, dyspnée au moindre effort et oppression médio thoracique ayant fait suspecté une péricardite non confirmée (bilan ECG et sanguin sans autre anomalie).

Apparus indépendamment d'un syndrome pseudo-grippal, on retrouve des cas qui rapportent :

⇒ **Troubles du rythme et de conduction : 9 cas**

- ✓ **4 cas de fibrillation auriculaire** -chez des patients dont 3 présentent des antécédents de FA ou de flutter,
- ✓ **1 cas décrivant un flutter** associé à une décompensation cardiaque,
- ✓ **1 cas d'extrasystoles** au décours immédiat de l'injection et récidivant au coucher,
- ✓ **2 tachycardies hors réactogénicité (+12 avec),**
 - **isolée** chez une patiente ayant des nodules thyroïdiens mais bilan endocrinien non connu
 - un cas 10 minutes après l'injection avec élévation de la PA mineure : réaction vagale
- ✓ **1 cas de FV à J2** confirmé par le tracé du PM et responsable d'un AVP
- ✓

- ⇒ **Un cas d'asystolie** : perte de connaissance chez une personne soixantenaire aux antécédents cardiovasculaires (obésité, HTA, DNID) 2 - 3 min après l'injection, puis arrêt cardio-respiratoire : à l'origine d'une anoxie cérébrale probable ; le cliniciens rapporte exclure une embolie pulmonaire, un infarctus du myocarde, une d'hémorragie ; il n'y a pas d'hypoglycémie. Les D Dimères sont à 14440 après l'épisode initial, le fibrinogène est normal, on, note une K+ à 6mmol/l , une natrémie à 131 mmol/l et une tumeur pulmonaire est évoquée dont le bilan est en cours

Au total,

Les troubles du rythme et de conduction doivent continuer à être surveillés de manière attentive, ce d'autant que certains cas surviennent à distance de l'injection, peu compatible avec une réaction anxieuse ; à mettre en parallèle avec les effets constatés avec les autres vaccins anticovid.

Effets vasculaires (hors effets thromboemboliques)

Sur la période **36 cas jugés graves** mentionnent un effet entrant dans ce SOC dont 29 associent un tableau de réactogénicité.

- **Associant un tableau de réactogénicité** : 17 cas rapportent une hypertension, 8 font état d'une hypotension, un cas mentionne une pâleur, un autre des « caillots sanguins » dans le cadre de métrorragies ; on retrouve également un cas décrivant une cyanose chez une personne de près de 20 ans avec syndrome pseudo-grippal et à J2 tachycardie à 142 bpm, dyspnée, désaturation, et enfin, un cas décrit des bouffées de chaleur.
- **7 cas sont survenus en dehors d'un contexte de réactogénicité (5 cas d'hypertension, 2 cas d'hypotension).**

Sur la période avec les cas marquants et les cas rapprochés d'autres SOC :

- ⇒ **38 cas d'hypertension artérielle/élévation de pression artérielle** dont 23 jugés graves sont survenus sur la période pour un total sur tout le suivi de 87 cas dont 47 jugés graves. Sur la période, 28 cas (18 graves) sont survenus dans un contexte de réactogénicité pour un total de 64 cas (33 graves).

- ✓ Parmi l'ensemble des cas graves, 4 étaient compliqués de troubles neurologiques dont 3 vus en cas marquants sur le rapport précédent et 1 cas survenus sur la période chez un quarantenaire aux ATCD d'HTA et qui a présenté le jour de l'injection des dysesthésies de l'hémicorps avec angioscanner normal.
- ⇒ **2 cas d'hypotension** sont rapportés sur la période, orthostatique dans un cas, compliquée d'infarctus médullaire dans un autre, survenu 20 minutes après l'injection vaccinale chez une personne soixantenaire, polyathéromateuse, insuffisante cardiaque avec une FEVG à 34% et chez laquelle, au vu de la chronologie et de la sémiologie, le diagnostic retenu est celui d'un infarctus médullaire par un mécanisme de bas débit (TA a 7) dans les suites de la vaccination avec sidération médullaire à la phase aigüe.
 - ✓ Sur l'ensemble du suivi, 57 cas dont 27 jugés graves parmi lesquels 23 (10 graves) survenus sur la période 54 de ces cas sont survenus dans un contexte mentionnant une réactogénicité (21 sur la période).

Au total,

On observe de nouveaux cas d'hypertension et d'hypotension compliquées qui justifient la poursuite de la surveillance de ces cas d'autant que les hypertensions sont déjà sous surveillance pour les autres vaccins.

Effets cutanées

9 des 66 cas de cette période mentionnant un effet entrant dans ce SOC **ont été jugés graves** dont 4 en dehors de réactogénicité.

- ⇒ Avec réactogénicité : 2 cas d'hyperhidrose, 1 cas d'urticaire, 2 cas de prurit
- ⇒ Sans réactogénicité mentionnée : 4 cas dont 2 cas de purpura/pétéchies (cas vus dans le SOC hématologie), 1 cas d'éruption généralisée, à J3 de l'injection et d'évolution inconnue, et un cas d'urticaire d'évolution favorable survenu chez une femme quinquagenaire, au décours de l'injection vaccinale

⇒ Pas de signal à ce jour mais les cas d'urticaire restent à suivre. Ils ne figurent actuellement pas au RCP en 4.8 alors que la notice les mentionne.

Effets neurologiques (hors effets thromboemboliques)

Il y a 288 cas sur la période dont **19 cas jugés graves**.

- ⇒ Personne de plus de 80 ans aux ATCD d'HTA, Syndrome d'apnée du Sommeil, **AVC hémorragique**. Elle n'est pas sous anticoagulant ou antiagrégant. Absence de contexte pseudo grippal. A J2 post-vaccination (lot ABV8149), apparition d'un trouble de l'élocution. Au scanner, hématome cérébral pariétal. Suspicion d'une angiopathie amyloïde cérébrale. A J5, disparition des troubles de l'élocution.
- ⇒ Personne soixantenaire porteuse d'un cavernome présentant à J0 de sa vaccination un léger syndrome grippal et augmentation de la TA dans les suites de la vaccination (non chiffrée). A J4, troubles neurologiques à type d'engourdissement de la main. TDM objective **un hématome capsulo-thalamique**, en rapport avec le saignement de son cavernome. Evolution : en cours de rétablissement. A rapprocher du SOC vasculaire.

- ⇒ Trentenaire ayant une épilepsie et des troubles du comportement, séquelles d'encéphalite infectieuse dans l'enfance. A J1 post-vaccinal (lot ABV5300), survenue **d'un état de mal épileptique** (13 crises tonico-cloniques généralisées) conduisant à une hospitalisation en urgence. Pas de notion de fièvre. PCR Sars-Cov-2 négative. Pas de dosage des antiépileptiques. Evolution : favorable sans modification du traitement habituel. A noter que sa dernière crise tonico-clonique généralisée (rare chez ce patient) avait eu lieu à J14 pré-vaccination.
- ⇒ Personne cinquantenaire aux ATCD d'HTA, hypothyroïdie, dyslipidémie, et d'urticaire chronique. La patiente ne présente pas d'antécédents de crises d'épilepsie. A J2 post-vaccination (lotABV8139) la patiente perd connaissance avec traumatisme crânien. Par la suite, **crise tonico-clonique** inférieure à 1 minute. Scanner cérébral normal.
- ⇒ Personne de plus de 70 ans aux ATCD d'emphysème, BPCO et néoplasie de prostate opéré. Admis aux urgences à J4 post-vaccination pour **paralysie faciale périphérique** depuis le réveil. Absence d'anomalie au scanner. Traitement par corticoïde. Evolution : non rétabli. Demande de précision quant à la présence d'un signe de Charles Bell.

⇒ **4 pertes de conscience :**

- ✓ Malaise avec perte de connaissance survenue 10h après la vaccination chez un cinquantenaire, guérison sans séquelle
- ✓ A J0 post-vaccination, nausées et 5-6 pertes de connaissance successives dans un contexte de syndrome pseudo-grippal chez une personne proche de la trentaine.
- ✓ A J1 post-vaccination, malaise vagal avec perte de connaissance et persistante d'un syndrome pseudo-grippal encore à J4 chez une personne trentenaire sans antécédent notable.
- ✓ Malaise avec perte de connaissance dans le cadre d'un syndrome pseudo-grippal avec nausées et diarrhée quelques heures après la vaccination chez une personne âgée de 20 à 29 ans.

Par ailleurs, selon la procédure des cas marquants, 3 cas concernant des effets neurologiques nous ont été adressés :

- ⇒ Cinquantenaire sous anticoagulant anti Vit K pour une valve cardiaque mécanique. A J13 post-vaccination (lot ABV5045), il présente **paralysie faciale périphérique** typique avec signe de Charles Bell. Le scanner cérébral est normal. INR à 2,5. Evolution : non rétabli.

Au total,

Sur la période avec les cas marquants, on retrouve 3 AVC hémorragiques, 2 cas de convulsion, 2 paralysies faciales périphériques, 4 cas de pertes de connaissance/syncopes sans mécanisme physiopathologique avéré dont certaines indépendamment d'un syndrome pseudo-grippal et à distance de l'injection vaccinale.

Pas de nouveaux cas de méningo-encéphalites non infectieuses mais ces cas restent néanmoins à surveiller.

Deux cas de paralysie faciale périphérique, effet mentionné au RCP des vaccins ARNm mais qui ne figure pas dans la monographie d'AstraZeneca et fait partie des effets d'intérêt, déjà surveillés.

Effets hématologiques

Sur la période, 6 cas sont jugés graves.

Un cas de **lymphadénopathie**, 1 cas **d'épistaxis**, 1 cas mentionnant une **neutropénie** et **3 cas de purpura thrombopénique**, chez des personnes âgées entre 20 et 70 à J13 et J2 de l'injection vaccinale.

Il y a également un cas marquant **de thrombopénie associée à des troubles de l'hémostase avec thrombose du sinus évoquant une CIVD** chez un homme sexagénaire décrit avec les évènements thromboemboliques.

Au total,

Sur la période on retrouve 3 cas de thrombopénies dont 1 déjà vu dans le précédent bilan et une CIVD qui justifient de la poursuite de la surveillance d'autant qu'il y a un signal au niveau européen.

Effets hépatobiliaires

Il y a 2 cas sur la période, tous jugés graves.

- ⇒ Personne âgée de 20 à 29 ans sans ATCD rapportés qui a présenté à J3 de la vaccination un syndrome pseudo-grippal et à J13, **une cytolyse hépatique majeure** (ALAT 14N, ASAT 6N et PAL 1N). Evolution : Guérison en cours.
- ⇒ Personne trentenaire présentant **une poussée de cholangite sclérosante primitive** suite à la vaccination (délai non précisé).

⇒ Pas de signal à ce jour

Effets oculaires

Il y a 26 cas sur la période dont **3 cas jugés graves**.

- ⇒ Cinquantenaire ayant eu un **décollement de rétine** nécessitant une consultation sans plus d'information à J2 post-vaccination.
- ⇒ Cinquantenaire, diabétique, ayant un ATCD de chirurgie de la cataracte récent ayant présenté un **décollement de rétine** à J2 post-vaccination dans le cadre d'un syndrome pseudo-grippal. Sujet non rétabli
- ⇒ Trentenaire consultant pour troubles visuels (**scotome scintillant binoculaire**) spontanément régressifs 8 jours après vaccination. Avis neurologue : probable aura sans migraine. IRM encéphalique normale.

⇒ Pas de signal à ce jour

Effets rénaux

Il y a 6 cas sur la période dont **3 cas jugés graves**.

- ⇒ Soixantenaire qui a présenté à J1 post-vaccinal, fièvre, courbatures, céphalées et première **crise de colique néphrétique** à J2.
- ⇒ Syndrome pseudo-grippal puis, **hématurie** à J5 post-vaccination chez un soixantenaire ; possible migration d'un calcul ancien chez cette patiente aux ATCD de colique néphrétique.
- ⇒ Soixantenaire avec antécédent de malaises vagues, et de crises épileptiques fébriles (sans autre précision). A J1 fébricule à 38°C. A J2 elle présente une pâleur avec des sueurs puis un malaise avec perte de connaissance et perte d'urines. Hypotension à 87/46 mmHg au bras droit et 78/44 mmHg au bras gauche. Examen clinique et ECG normaux. Conclusion médicale : **malaise d'allure vagal**.

⇒ Pas de signal à ce jour

Effets immuns

Il y a 10 cas sur la période et par la procédure des cas marquant dont **6 jugés graves**

- ⇒ Environ 5 minutes après la vaccination, **réaction anaphylactique de grade II** avec érythème généralisé prurigineux, sensation de dyspnée, début d'œdème labial et voix enrouée chez quarantenaire (ATCD d'allergie au kétoprofène). Injection IM d'adrénaline. Evolution favorable.
- ⇒ Trente minutes après l'injection, apparition d'un œdème de la langue et d'une gêne laryngée chez une quarantenaire (ATCD œdème de Quincke et allergie saisonnière). Administration d'Anapen 300, hospitalisation et évolution favorable.
- ⇒ Survenue chez une quarantenaire dans la demi-heure qui a suivi l'injection d'une réaction d'hypersensibilité avec œdème et urticaire au niveau du visage pas de dyspnée, pas de signe digestif, pas de malaise. Evolution favorable sous corticoïde et antihistaminique.
- ⇒ Quarantenaire qui, 20 minutes après l'injection, a présenté un œdème laryngé pendant 1 heure (cas non confirmé médicalement).
- ⇒ Personne proche de la quarantaine à 2 h, sd pseudo-grippal puis à 12 h dyspnée avec œdème pharyngé et réaction cutanée.

Par ailleurs, selon la procédure des cas marquants, 1 cas concernant des effets immuns nous ont été adressés :

- ⇒ Personne quarantenaire, hypertendue ayant eu **une réaction anaphylactique de grade II** après vaccination, dont les premières manifestations sont apparues 45 minutes après l'injection (prurit), avec une aggravation 1h30 après l'injection (érythème, dyspnée, odynophagie), pas de chute de tension (mais patiente avec ATCD d'HTA), traitée par corticoïdes antihistaminiques et adrénaline et surveillance hospitalière de quelques heures, avant une évolution favorable.

⇒ Pas de signal à ce jour ; « hypersensibilité/anaphylaxie » en 4.4 du RCP uniquement.

Effets respiratoires, thoraciques et médiastinaux

33 cas graves mentionnant un effet entrant dans ce SOC sont retrouvés pour cette période dont 25 rapportent des signes de réactogénicité par ailleurs.

- **Avec signes de réactogénicité (25 cas) et s'inscrivant dans ce cadre pour 17 patients** qui rapportent une symptomatologie dyspnéique (**12 cas** dont 1 cas avec tableau avec une pneumopathie d'allure infectieuse et 4 cas avec dyspnées d'effort, des dyspnées asthmatiformes /asthme (**3 cas**) éventuellement rythmées par les pics fébriles (*1 cas*), 1 cas mentionnant une toux et un autre une tachypnée.
- **Avec signes de réactogénicité (25 cas) et ne s'inscrivant pas dans ce cadre pour 8 patients qui relèvent d'autres SOC**
- **Sans signes de réactogénicité : 8 cas** dont 4 vus dans d'autre systèmes-organes : 1 cas vu dans le SOC hématologique, un autre dans le SOC vasculaire (AVC hémorragique sur poussée d'HTA), un à rapprocher du SOC immunologique (œdème laryngé) et enfin un cas vu dans le SOC cardiologique (décompensation cardiaque sur flutter atrial).

Le cas restant rapporte un bronchospasme à J4 de l'injection avec détresse respiratoire justifiant de l'intervention des secours médicalisés et dont le lien avec la vaccination reste ténu

Concernant les épistaxis :

Sur l'ensemble du suivi, 16 cas mentionnent une épistaxis dont 5 cas jugés graves parmi **lesquels 4 nouveaux cas (3 graves) survenus sur la période** qui associent pour l'un une anémie sévère, sans contexte de réactogénicité mentionné, pour un autre une perte de connaissance et des céphalées, pour le 3^e des céphalées, une hypertension et une photophobie.

Par la procédure des cas marquants :

Personne soixantenaire, obèse avec des ATCD de FA, tabagisme, PR, de syndrome d'apnée du sommeil et d'OAP. Dans les heures suivant la vaccination, tachycarde puis dans la nuit **syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA)**, brutal précédé de douleurs thoraciques alors qu'il est fébrile à 39°C. Mise en place d'une ECMO. PCR Covid négative. Evolution : non rétabli.

Au total,

On retrouve sur ce suivi de nombreux cas de dyspnées, de dyspnées asthmatiformes, voire de décompensation respiratoire dans des contextes de réactogénicité.

Poursuite de la surveillance de ces effets.

Effets infectieux

Il y a 9 cas sur la période dont 5 jugés graves.

- ⇒ A J1 post-vaccinal, apparition d'un **zona intercostal**, de céphalées, d'une oppression thoracique et de nausées chez une trentenaire. Guérison en cours sans plus de précision.
- ⇒ A J0 post-vaccination, survenue d'un **bouton de fièvre** et à J1 d'un syndrome pseudo-grippal chez une trentenaire. Amélioration en cours.
- ⇒ Soixantenaire présentant à J10 post-vaccination un premier **zona thoracique** droit sous-mamelonnaire nécessitant un traitement par valaciclovir. Bilan biologique normal. PCR COVID négative. Hypertension persistante. Evolution favorable.
- ⇒ Soixantenaire, qui à J8 post-vaccination une fièvre, dyspnée, asthénie intense et vertiges. A J10 hospitalisé, le scanner TAP objective une hépato-splénomégalie et la formation ganglionnaire du hile hépatique pouvant être compatible avec une hépatite. **Sérologie VHE positive** (greffe hépatique discutée). PCR COVID négative.
- ⇒ Cinquantenaire ayant eu à J5 un **zona ophtalmique** gauche sévère (éruption vésiculaire frontale dysesthésiante, œdème palpébral, larmoiement, douleur et hypertension oculaire en cours d'amélioration sous valaciclovir avec diminution de l'œdème péri oculaire.

- ⇒ A ce jour, 3 cas de zona, 1 cas d'herpès labial qui s'ajoutent aux 4 cas de réactivation herpétique des précédents bilans à rapprocher des cas observés avec les vaccins ARNm qui font l'objet d'une surveillance. Nous avons également une hépatite E dont le tableau est jugé disproportionnellement important par les cliniciens notificateurs.

Effets endocriniens

Il y a 1 cas sur la période et 1 cas marquant, tous jugés graves.

- ⇒ Cinquantenaire aux ATCD d'HTA, angine de poitrine, hypothyroïdie et panhypopituitarisme congénital traité par hydrocortisone au long cours. A J1 de sa vaccination, apparition d'une fièvre à 39°C et à J2 un coma motivant son hospitalisation. A l'entrée CRP élevée, hypoglycémie avec administration de glucose, d'une polyantibiothérapie. Reprise de conscience le soir même. L'équipe médicale **une insuffisance surrénalienne aiguë** chez ce patient n'ayant pas ajusté son traitement par hydrocortisone.
- ⇒ Cas marquant : Quarantenaire, obèse qui a depuis plusieurs mois des hallucinations gustative accompagnée de céphalées intenses, et depuis un mois de méno-métrorragies de plus en plus abondantes. Le jour de la vaccination, elle présente un coma brutal initialement fébrile. Le bilan biologique objective un cortisol effondré compatible avec **une insuffisance surrénalienne aiguë sévère** traité par corticothérapie (décompensation aiguë de la maladie ?) permettant une nette amélioration.

- ⇒ Pas de signal à ce jour mais on relève deux cas de décompensation surrénalienne témoignant de la sévérité des effets de réactogénicité.

Effets psychiatriques

Il y a 14 cas sur la période dont 6 jugés graves.

- ⇒ 1 cas de probable **décompensation d'une maladie psychiatrique** apparue à J3 de l'administration du vaccin.
- ⇒ Dans le cadre d'un syndrome pseudo-grippal, **2 cas d'hallucinations visuelles, 1 cas de délire, 1 cas de confusion/amnésie, 1 cas de désorientation spatiale.**

⇒ Pas de signal à ce jour mais effets témoignant de la sévérité des effets de réactogénicité.

Effets musculosquelettiques

Il y a 62 cas sur la période dont 4 jugés graves.

- ⇒ Personne de près de 60 ans ayant eu un syndrome grippal post-vaccination qui présente à J9 un lymphœdème bilatéral des membres supérieurs ne prenant pas le godet. A l'IRM, aspect de **myosite diffuse** des 2 membres supérieurs ainsi que des ceintures scapulaires touchant à droite les muscles intercostaux. Suspicion de **myosite** immune ou inflammatoire post vaccinale avec amélioration sous corticothérapie.
- ⇒ Personne âgée de 20 à 29 ans ayant eu à J1 post-vaccination un syndrome grippal associé à des **contractures musculaires généralisées** avec rigidité secondaire avec des difficultés pour marcher. Evolution rapidement favorable.
- ⇒ Personne quarantenaire présentant **une tendinite calcifiante de l'épaule vaccinée** dont les douleurs sont apparues 3 jours après la vaccination. Patiente très douloureuse (AINS et paliers 2 non efficaces, recours à la morphine). Arrêt de travail d'1 mois au total pour le moment. En cours de rétablissement.
- ⇒ Personne trentenaire ayant présenté le soir de sa primovaccination un syndrome pseudo-grippal associé à des troubles digestifs et une douleur au site d'injection, puis le surlendemain **un trismus** modéré (diagnostic médical). Résolution des symptômes en 4 jours, à l'exception du trismus, persistant 10 jours plus tard sans élément d'orientation diagnostique évident.

⇒ Pas de signal à ce jour mais un cas de myosite, effet d'intérêt à surveiller

Effets sur les organes de reproduction et du sein

Il y a 4 cas sur la période dont 2 jugés graves.

- ⇒ Cinquantenaire ayant comme antécédent une maladie de Von Willebrand (stable avant la vaccination) et qui, quelques heures après la vaccination, a présenté des **saignements vaginaux** accompagnés de signes typiques de menstruations (gonflement du ventre et lombalgies) alors qu'elle est ménopausée depuis 1 an et demi. Bilan complémentaire en cours.
- ⇒ Personne sous desogestrel avec des cycles d'environ 3 mois. Dans la nuit et le lendemain de la vaccination, syndrome fébrile avec céphalées et fatigue très importante et à J3, **métrorragies** importantes de sang rouge vif et caillots sans dysménorrhées associées. Consultation médicale. Prescription d'Exacyl. Amélioration en cours.

⇒ Pas de signal

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Il y a 1064 cas sur la période dont 18 jugés graves

⇒ **8 cas** de Mort inexpliquée décrite au paragraphe V.2.2.1

⇒ **10 cas de douleurs thoraciques**, dont 9 associées à un syndrome grippal et 1 cas à J1 avec prise en charge aux urgences, résistante au Natispray mais d'évolution favorable sous surveillance.

⇒ Pas de signal à ce jour.

V.2.3 Analyse des cas d'intérêt

Sur la période et avec les cas marquants, on relève 33 cas décrits dans les SOC correspondant :

	Nombre d'effets sur la période avec les cas marquants (n=42)	Nombre d'effets cumulés (n=82)
AVC	3	9
Thrombocytopénie :	4	6
- PTI	3	4
- CIVD	1	2
Troubles du rythme cardiaque :	7	14
- Tachycardie ventriculaire	1	2
- ACFA	4	6
- Extrasystoles	1	2
- Flutter	1	4
Embolie pulmonaire	6	10
Infarctus cardiaque	3	5
Thrombus intra-cardiaque		1
Myo-péricardite		1
Méningoencéphalite		2
Convulsions	2	3
Paralysie faciale périphérique	2	2
Réaction anaphylactique de grade II	2	2
Anosmie/agueusie	1	5
Schéma d'administration inapproprié	2	2
Décès	10	20

V.3 Analyse et expertise des effets indésirables inattendus (non listés) non graves (n=1167)

⇒ Parmi les cas non graves on relève :

- ✓ 1 thrombose veineuse de jambe (sans plus de précision) avec prescription d'héparine pendant 1 mois.
- ✓ 2 zonas
- ✓ 1 agranulocytose (non chiffrée) à J2 d'évolution favorable à J5.
- ✓ 15 dyspnées
- ✓ 13 hypotensions
- ✓ 15 hypertensions

- ✓ 3 hypothermies non chiffrées

V.4 Analyse et expertise des situations particulières

Durant la période de l'enquête, il y a :

- ✓ 2 cas non graves d'erreur médicamenteuse similaires ont été rapportés : vaccination par AstraZeneca à la deuxième injection au lieu de Comirnaty.
- ✓ aucun cas d'exposition chez la femme enceinte, de mésusage, de surdosage ou d'inefficacité n'a été rapporté.

V.5 Données générales sur les cas graves survenus en France issus des laboratoires

Sur la période de l'enquête, le laboratoire AstraZeneca en France, rapporte 2 cas graves impliquant sa spécialité Covid-19 Vaccine AstraZeneca survenu sur le territoire national.

- ⇒ Femme d'âge non précisé qui a présenté le soir de sa vaccination (lot ABV3025), **un malaise vagal**, et le lendemain, **fatigue, frissons et céphalées**. Evolution favorable. Cas extrêmement succinct.
- ⇒ Femme trentenaire ayant présenté à J1 de sa vaccination, de fortes douleurs (localisation et type non précisé), **frissons, céphalées, nausées et fièvre à 38,9°C**. Prise de paracétamol. Evolution inconnue. Cas extrêmement succinct.

VI. Conclusion

⇒ **Signal confirmé et suivi par l'EMA (11.03.2021)**

Dans le cadre de ce suivi on retrouve des cas de thrombopénies et d'événements thromboemboliques, certains chez des patients sans facteur de risque identifié, qui nécessitent une vigilance accrue et ont fait l'objet d'un signal à l'Europe toujours suivi actuellement. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>.

L'analyse de l'EMA rendue publique le 18/03/2021 ne mettait pas en évidence d'augmentation du risque global d'événements thromboemboliques, le nombre de cas rapports après la vaccination restant inférieur à celui attendu dans la population générale. Il était néanmoins relevé un excès de cas de complications à type de coagulation intravasculaire disséminée et de thrombophlébites cérébrales rapportés chez les personnes jeunes, essentiellement des femmes.

Au cours de ce suivi, nous retrouvons de nouveaux cas dont certains en cours d'évaluation concernent des personnes plus âgées qu'initialement identifiées justifiant de l'information des professionnels et des patients afin d'optimiser la prise en charge.

⇒ **Signal potentiel depuis le rapport n°1**

Sur les données des cas transmis par l'ANSM au 18/03/2021, on observe toujours un grand nombre de cas de syndromes pseudo-grippaux chez des sujets jeunes, majoritairement des femmes pouvant faire évoquer une plus grande réactogénicité chez celles-ci sans qu'on puisse à ce stade exclure le rôle de l'âge en l'absence de stratification tenant compte

de ces deux variables combinées. Comme dans les précédents rapports ces syndromes sont parfois sévères et associent des délires/hallucinations, convulsions, hypotensions sévères avec chutes traumatiques et décompensations de pathologies préexistantes.

⇒ **Nécessitant une surveillance particulière**

- ✓ Les cas d'hypertension, en raison de plusieurs cas compliqués d'atteinte neurologique.
- ✓ Les décès inexpliqués
- ✓ Les exacerbations de dyspnées et d'asthmes
- ✓ Les cas d'encéphalites non infectieuses, en raison de cas ici chez des personnes jeunes
- ✓ Les troubles du rythme et de conduction
- ✓ Les réactions anaphylactiques / les urticaires
- ✓ Les hypotensions
- ✓ Les déséquilibres diabétiques
- ✓ Les myo-péricardites/péricardites
- ✓ Décompensations de pathologies préexistantes (i.e. insuffisances cortico-surréaliennes)

VII. Annexes

VII.1 Annexe 1

HARMONISATION CODAGE GRAVITE



Problématique :

L'information du critère de gravité des cas patients tel qu'apparent sur le portail des signalements des événements indésirables du ministère de la santé ne reprend pas les termes ci-dessus.

Par ailleurs, certains cas actuellement codés en « médicalement significatif » n'ont pas une « gravité » clinique avérée et peut conduire à surestimer la sévérité des effets indésirables rapportés avec les vaccins.

Critères de gravité en pharmacovigilance, rappel¹

- Décès
- Mise en jeu (immédiate) du pronostic vital
- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
- Incapacité / invalidité
- Anomalie congénitale
- Médicalement significatif

Définition du critère « médicalement significatif »²

"Medical and scientific judgment should be exercised in deciding whether other situations should be considered serious such as important medical events that might not be immediately life-threatening or result in death or hospitalisation but might jeopardise the patient or might require intervention to prevent one of the other outcomes listed in the definition above. Examples of such events are intensive treatment in an emergency room or at home for allergic bronchospasm, blood dyscrasias or convulsions that do not result in hospitalization, or development of drug dependency or drug abuse."

Critères de sévérité des EI³

- Grade 1 : Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement
- Grade 2 : Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne (cf ci-dessous)
- Grade 3 : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne (cf ci-dessous)
- Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
- Grade 5 : Décès lié à l'EI

Activités de la vie quotidienne :

- **Les activités instrumentales** de la vie quotidienne font référence à la capacité à préparer ses repas, faire les courses (alimentation, vêtements), utiliser un téléphone, gérer son argent...
- **Les activités élémentaires** de la vie quotidienne font référence à la capacité de faire sa toilette, de s'habiller et se déshabiller, manger seul, aller aux toilettes, prendre ses médicaments et ne pas rester alité.

Propositions

Les critères de gravité suivants seront codés dans la BNPV si l'information est clairement apparente dans les précisions apportées dans la déclaration ou au cours de la documentation du cas :

- Décès
- Mise en jeu (immédiate) du pronostic vital
- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation pour l'EI
- Incapacité / invalidité (importante ou durable)
- Anomalie congénitale

VII.2 Annexe 2

Effet	HLGT	HLT	PT
Locaux			
<i>Réactions au site d'administration</i>	10001316		
Généraux			
<i>Complications liées à une vaccination</i>		10068755	
<i>Fièvre</i>		10016286	
<i>Céphalées</i>	10019231		
<i>Diarrhée</i>		10012736	
<i>Douleur articulaire</i>			10003239
<i>Asthénie/Fatigue/Malaise</i>		10003550	
<i>Frissons</i>			10008531
<i>Douleur et inconfort musculosquelettiques et du tissu conjonctif</i>		10068757	
<i>Myalgies</i>			
<i>Nausée/Vomissement</i>		10028817	

VII.3 Annexe 3

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
Cardiaque					
Arythmie	20000051				
Cardiomyopathie provoquée par le stress		10066286			
Maladie coronarienne (Cardiopathie ischémique)	20000043				
Insuffisance cardiaque	20000004				
		10054044	OU		
		10067466	OU		
		10062198	OU		
Microangiopathie		10043645			
Myocardite			10029548		
Cutanée					
Erythème polymorphe		10015218			
		10022119	OU		
Lésions type engelures		10081993			
Vasculite	20000174				
Gastro-intestinale					

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
Affections hépatiques aiguës	20000006				
Hématologie/Circulation					
AVC	20000061				
Embolie Pulmonaire		10037377			
Maladie hémorragique	20000038				
Ischémie des membres			10034640 OU 10034572		
Thrombocytopénie			10043555		
Thrombose veineuse profonde	20000084				
Immunologie					
Arthrite	20000216				
Réaction anaphylactique	20000021				
Choc anaphylactique	20000071				
Syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant		10023320; 10084767			
Diabète tout confondu	20000041				
Neurologie					
Anosmie ou agueusie		10002653; 10001480			
Convulsions généralisées	20000212				
Narcolepsie		10028714			
Encéphalomyélite disséminée aiguë		10012302			
Méningoencéphalite		10014581			
Méningite aseptique		10027201			
Myélite transverse		10028527			
Paralysie faciale		10016062			
Syndrome de Guillain-Barré	20000131				
Rein					
Insuffisance rénale aiguë	20000003				
Respiratoire					
Syndrome de détresse respiratoire aiguë		10001052			
Autres effets d'intérêt					
Mortalité toute cause*				100531 72	DECES dans champs évolution OU gravité
Mort subite		10042434			

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
COVID-19	20000237				

