

Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty

Rapport n°11 : période du 19 mars 2021 au 25 mars 2021

CRPV de Bordeaux, CRPV de Marseille



Déclarations d'intérêt

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>

Sommaire

I. Périmètre et vaccin concerné.....	4
II. Organisation et calendrier.....	4
III. Méthodes	4
IV. Résultats.....	5
IV.1. Données sur les cas issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance.....	5
<i>IV.1.1. Analyse quantitative</i>	<i>5</i>
<i>IV.1.2. Analyse qualitative : effets de réactogénicité, hypersensibilité / anaphylaxie, événements indésirables d'intérêt spécifique, effets inattendus.....</i>	<i>11</i>
<i>Effets indésirables inattendus, hors AESI et hypersensibilités / anaphylaxies.....</i>	<i>14</i>
<i>IV.1.3. Analyse qualitative : décès et cas marquants.....</i>	<i>14</i>
<i>IV.1.4. Analyse qualitative : autres effets faisant l'objet d'un suivi spécifique.....</i>	<i>16</i>
<i>IV.1.5. Synthèse concernant les cas graves rapportés depuis le début de la campagne vaccinale.....</i>	<i>24</i>
<i>IV.1.6. Analyse et expertise des situations particulières</i>	<i>32</i>
IV.2. Données générales sur les cas graves survenus en France issus des laboratoires	36
V. Conclusion	37
Annexe 1. Classification des réactions allergiques par grade (classification de Ring et Messmer).....	39
Annexe 2. Distribution détaillées des effets renseignés dans les cas enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance au 11/03/2021, par System Organ Class (SOC) et par High Level Terms (HLT) de la classification MedDRA.	40

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, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Bordeaux et le CRPV de Marseille assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty.

En complément, s'il est observé un nombre conséquent de cas d'Effets/événements 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 à ce rapport, sur demande directe des CRPV rapporteurs de l'enquête en concertation avec l'ANSM.

Les résultats de cette évaluation et de cette enquête 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.

I. Périmètre et vaccin concerné

[Voir rapport précédent](#)

II. Organisation et calendrier

[Voir rapport précédent](#)

III. Méthodes

[Voir rapport précédent](#)

Modification apportée

Dans ce onzième rapport comme dans le précédent, en dehors de la mise à jour des données, seules les informations marquantes identifiées lors de l'analyse réalisée pour cette nouvelle période hebdomadaire sont détaillées, ainsi que les nouvelles conclusions que ces faits ont pu apporter.

IV. Résultats

IV.1. Données sur les cas issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance

IV.1.1. Analyse quantitative

Données générales

Ce rapport est le onzième réalisé dans le cadre de l'enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer-BioNTech Comirnaty. Il concerne l'ensemble des cas d'effets/événements indésirables potentiels déclarés au Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance pour la période du 27/12/2020 au 25/03/2021 inclus.

La nouvelle période couverte par ce rapport s'étend du 19/03/2021 au jeudi 25/03/2021 inclus. Le nombre d'injections réalisées depuis le début de la campagne de vaccination et au cours de la période hebdomadaire est détaillé dans le Tableau 1.

Tableau 1. Nombre d'injections réalisées avec le vaccin Pfizer-BioNTech Comirnaty depuis le début de la campagne vaccinal et au cours de la période hebdomadaire (Source VACSI).

	Nombre cumulé N = 7 251 411		Nombre hebdomadaire N = 934 731	
	1 ^{ère} injection N = 4 807 987	2 ^{ème} injection N = 2 443 424	1 ^{ère} injection N = 761 441	2 ^{ème} injection N = 173 290
Sexe				
Femmes	2 817 920	1 460 317	438 432	97 150
Hommes	1 983 707	981 501	320 741	75 904
Non renseigné	6 360	1 606	2 268	236
Age				
16-49 ans	434 549	248 894	76 035	13 856
50-64 ans	719 863	460 773	97 695	16 485
65-74 ans	775 051	268 760	195 615	27 751
75-84 ans	1 874 173	909 107	272 611	79 349
85 et + ans	1 004 351	555 890	119 485	35 849

* Le nombre de 2^{ème} injection correspond au nombre de patients avec schéma vaccinal complété depuis le début de la campagne vaccinal et au cours de la période hebdomadaire.

A la date du 25/03/2021 et depuis le début de la campagne vaccinale, 12 249 cas d'effets / événements indésirables potentiellement liés au vaccin Comirnaty et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 27 556 effets / événements (nombre médian d'effets renseignés par cas : 2 ; Intervalle Inter-Quartile, IIQ : 1-3).

Le délai de survenue médian des effets était d'un jour (IIQ : 0-2) ; 6 570 (53,6 %) cas étaient renseignés comme résolus avec un délai médian de résolution d'un jour (IIQ : 0-2).

Parmi les 12 249 cas pris en compte et déclarés entre le 27/12/2020 et le 25/03/2021, 6 570 (53,6 %) au total étaient renseignés comme résolus, dont 69 résolus avec séquelle.

Les caractéristiques de ces cas sont présentées dans le Tableau 2.

La distribution des délais de survenue est détaillée dans la Figure 1.

La distribution des délais de résolution est détaillée dans la Figure 2.

Par ailleurs, l'information de 7 cas supplémentaires a été transmise par le circuit dédié des Cas Marquants (analyse présentée dans la section *Analyse Qualitative*).

Tableau 2. Caractéristiques générales des cas

	Nombre de cas cumulés, N = 12 249 (%)	Nombre de cas hebdomadaires N = 1 287 (%)*
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV		
Cas déclarés par les professionnels de santé	9363 (76,4)	942 (73,2)
Cas déclarés par les patients/usagers	2886 (23,6)	345 (26,8)
Évolution, N (%)		
En cours de rétablissement/résolution	2529 (20,6)	268 (20,8)
Rétabli/résolu	6501 (53,1)	619 (48,1)
Rétabli/résolu avec séquelles	69 (0,6)	8 (0,6)
Non rétabli/non résolu	2437 (19,9)	305 (23,7)
Décès	353 (2,9)	41 (3,2)
Inconnu	360 (2,9)	46 (3,6)
Sexe		
Masculin	3206 (26,2)	403 (31,3)
Féminin	8994 (73,4)	875 (68,0)
Inconnu	49 (0,4)	9 (0,7)
Tranches d'âge, N (%)		
16-49	2742 (22,4)	247 (19,2)
50-64	4779 (39,0)	354 (27,5)
65-74	977 (8,0)	132 (10,3)
75-84	2065 (16,9)	344 (26,7)
≥ 85	1536 (12,5)	195 (15,2)
Inconnu	150 (1,2)	15 (1,2)
Cas graves, N (%)	2782 (22,7)	330 (25,6)
Critère de gravité		
Décès	354 (2,9)	41 (3,2)
Mise en jeu du pronostic vital	139 (1,1)	17 (1,3)
Hospitalisation	602 (4,9)	101 (7,8)
Invalidité ou incapacité	50 (0,4)	6 (0,5)
Médicalement significatif	1637 (13,4)	165 (12,8)
Sexe, N (%)		
Masculin	859 (7,0)	125 (9,7)
Féminin	1912 (15,6)	204 (15,9)
Inconnu	11 (0,1)	1 (0,1)
Tranches d'âge, N (%)		
16-49	526 (4,3)	43 (3,3)
50-64	808 (6,6)	60 (4,7)
65-74	235 (1,9)	37 (2,9)
75-84	561 (4,6)	109 (8,5)
≥ 85	627 (5,1)	77 (6,0)
Inconnu	25 (0,2)	3 (0,2)
Évolution, N (%)		
En cours de rétablissement/résolution	613 (5,0)	88 (6,8)
Rétabli/résolu	992 (8,1)	94 (7,3)
Rétabli/résolu avec séquelles	46 (0,4)	3 (0,2)
Non rétabli/non résolu	713 (5,8)	94 (7,3)
Décès	354 (2,9)	41 (3,2)
Inconnu	64 (0,5)	10 (0,8)

* Cas hebdomadaires : nouveaux cas déclarés pendant la période du 19 mars 2021 au 25 mars 2021.

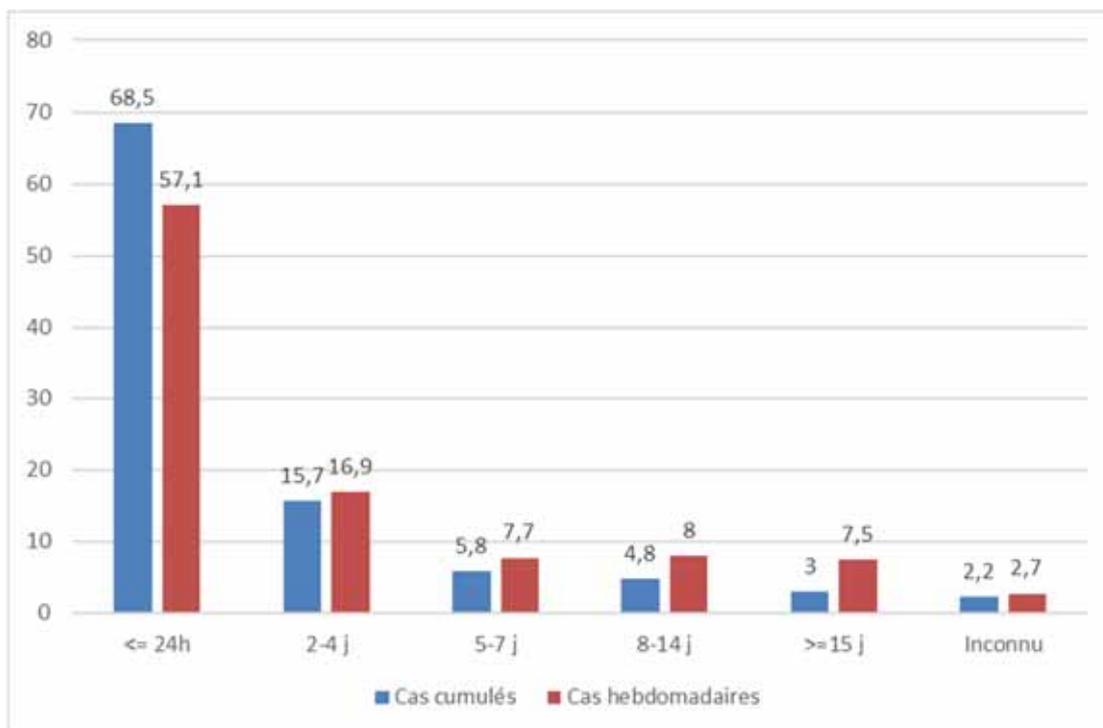


Figure 1. Distribution des délais de survenue des effets pour les cas rapportés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance pour le vaccin Comirnaty au 25 mars 2021.

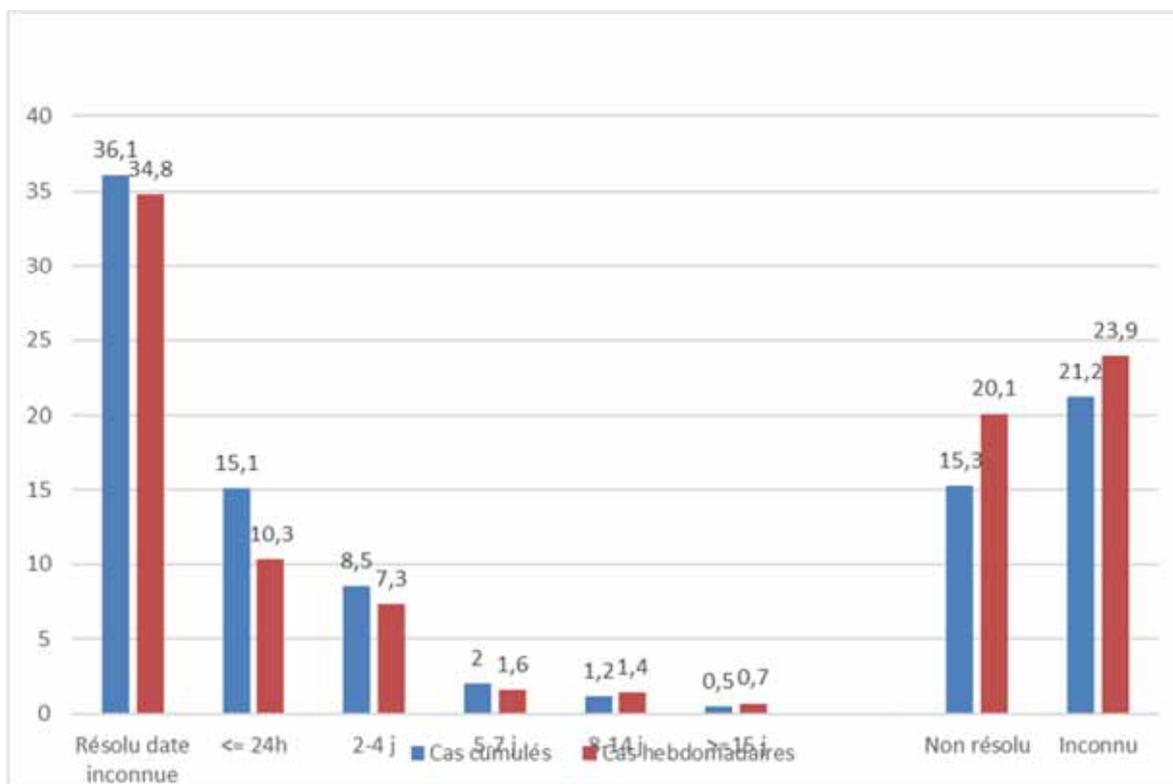


Figure 2. Distribution des délais de résolution des effets pour les cas rapportés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance pour le vaccin Comirnaty au 25 mars 2021.

Description générale des cas graves et non graves

Au total, sur les 12 249 cas rapportés, 9 467 (77,3 %) correspondaient à des cas non graves et 2 782 (22,7 %) à des cas graves au regard des définitions réglementaires internationales de pharmacovigilance. Depuis le précédent rapport, **1 287 nouveaux cas** ont été transmis, dont **330 graves (25,6 %)**.

Le Tableau 3 détaille les types d'effets indésirables rapportés par *System Organ Class* et selon la gravité, en cumulé et pour la période hebdomadaire d'analyse.

La Figure 3 détaille, par *System Organ Class*, la proportion des effets graves parmi l'ensemble des effets rapportés.

Une présentation plus détaillée des effets renseignés pour l'ensemble des effets est donnée en Annexe 2.

Tableau 3. Détail des effets rapportés dans les cas non graves et dans les cas graves rapportés en France jusqu'au 25/03/2021, par *System Organ Class.**

Effet (SOC)	Cas cumulés		Cas hebdomadaires	
	Non graves, N = 9467 (%)*	Graves, N = 2782 (%)*	Non graves, N = 957 (%)*	Graves, N = 330 (%)*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration, n (%)	6096 (64,4)	1329 (47,8)	516 (53,9)	91 (27,6)
Système nerveux, n (%)	2411 (25,5)	787 (28,3)	189 (19,7)	85 (25,8)
Gastro-intestinales, n (%)	1762 (18,6)	422 (15,2)	169 (17,7)	24 (7,3)
Musculosquelettiques, n (%)	1799 (19,0)	264 (9,5)	136 (14,2)	21 (6,4)
Affections vasculaires, n (%)	774 (8,2)	550 (19,8)	94 (9,8)	83 (25,2)
Peau et tissu sous-cutané, n (%)	961 (10,2)	179 (6,4)	109 (11,4)	13 (3,9)
Cardiaques, n (%)	378 (4,0)	427 (15,3)	46 (4,8)	42 (12,7)
Respiratoires et thoraciques, n (%)	414 (4,4)	346 (12,4)	33 (3,4)	45 (13,6)
Hématologiques et lymphatique, n (%)	650 (6,9)	92 (3,3)	61 (6,4)	10 (3,0)
Infections et infestations, n (%)	392 (4,1)	214 (7,7)	58 (6,1)	29 (8,8)
Oreille et labyrinthe, n (%)	313 (3,3)	116 (4,2)	37 (3,9)	11 (3,3)
Psychiatriques, n (%)	215 (2,3)	85 (3,1)	22 (2,3)	5 (1,5)
Investigations, n (%)	102 (1,1)	142 (5,1)	19 (2,0)	12 (3,6)
Ophthalmologiques, n (%)	147 (1,6)	72 (2,6)	21 (2,2)	8 (2,4)
Lésions, intoxications et complications d'interventions, n (%)	130 (1,4)	74 (2,7)	21 (2,2)	14 (4,2)
Système immunitaire, n (%)	101 (1,1)	71 (2,6)	3 (0,3)	9 (2,7)
Métaboliques et de la nutrition, n (%)	110 (1,2)	58 (2,1)	15 (1,6)	7 (2,1)
Rein et voies urinaires, n (%)	23 (0,2)	24 (0,9)	1 (0,1)	4 (1,2)
Organes de reproduction et du sein, n (%)	25 (0,3)	6 (0,2)	4 (0,4)	1 (0,3)
Hépatiques, n (%)	8 (0,1)	19 (0,7)	5 (0,5)	1 (0,3)
Caractéristiques socio-environnementales, n (%)	2 (0,0)	13 (0,5)	0	0
Endocriniennes, n (%)	0	9 (0,3)	0	1 (0,3)
Anomalies congénitales, n (%)	3 (0,0)	4 (0,1)	2 (0,2)	0
Femmes enceintes ou période périnatale, n (%)	0	6 (0,2)	0	2 (0,6)
Actes médicaux et chirurgicaux, n (%)	2 (0,0)	3 (0,1)	1 (0,1)	0
Problèmes de produit, n (%)	3 (0,0)	0	0	0

* Les proportions renseignées correspondent à la proportion des cas mentionnant au moins un effet appartenant à la catégorie correspondante de la classification en *System Organ Class*

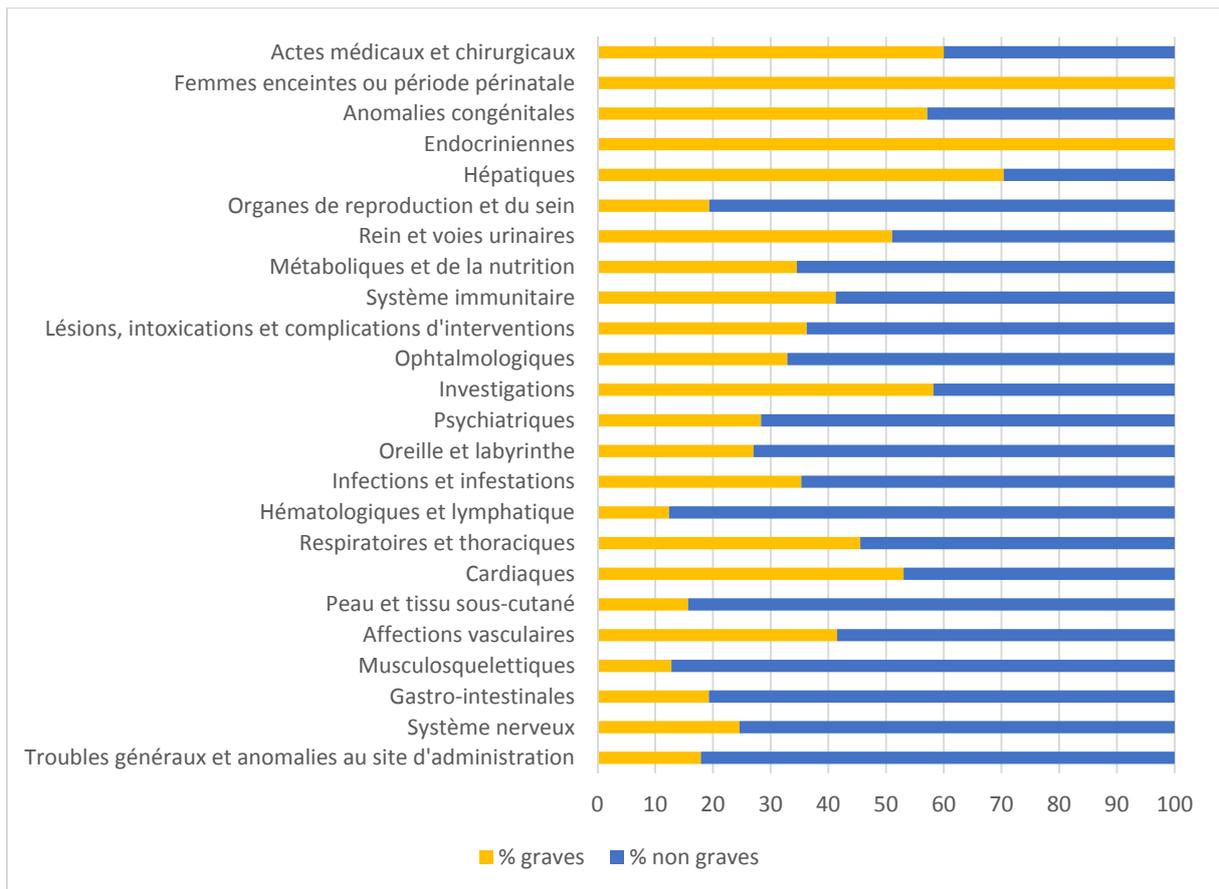


Figure 3. Proportion représentée par les effets graves parmi l'ensemble des effets rapportés en France au 25/03/2021, par System Organ Class (avec au moins 5 cas).

IV.1.2. Analyse qualitative : effets de réactogénicité, hypersensibilité / anaphylaxie, événements indésirables d'intérêt spécifique, effets inattendus

Effets indésirables de réactogénicité et réactogénicité retardée (n=8 241, dont 719 cas sur la période hebdomadaire d'analyse ; 1 276 cas graves)

Sur les 12 249 cas rapportés, 8 241 (67,3 %) comprenaient des effets à type de réactogénicité, pour un total de 15 740 effets. Un total de 1 276 cas de réactogénicité grave a été rapporté, ce qui représente 15,5 % sur le nombre total des cas de réactogénicité.

Parmi ces cas, 7 221 (87,6 %) étaient en rapport avec au moins une manifestation systémique. Les manifestations les plus fréquemment rapportées étaient des manifestations à types de fatigue, céphalées, fièvre, nausées ou vomissements, et myalgies (Tableau 4).

Tableau 4. Détail des effets de réactogénicité dans les cas non graves et dans les cas graves rapportés en France jusqu'au 25/03/2021.

	Cas cumulés		Cas hebdomadaires	
	Non graves, N = 9467 (%)*	Graves, N = 2782 (%)*	Non graves, N = 957 (%)*	Graves, N = 330 (%)*
Cas avec au moins un effet de réactogénicité	6965 (73,6)	1276 (45,9)	627 (65,5)	92 (27,9)
Réactogénicité locale uniquement	962 (10,2)	58 (2,1)	69 (7,2)	5 (1,5)
Réactogénicité systémique	6003 (63,4)	1218 (43,8)	558 (58,3)	87 (26,4)
El systémiques				
<i>Asthénie/Fatigue/Malaise</i>	2103 (22,2)	475 (17,1)	161 (16,8)	29 (8,8)
<i>Syndrome grippal</i>	1669 (17,6)	378 (13,6)	198 (20,7)	30 (9,1)
<i>Céphalées, n (%)</i>	1620 (17,1)	287 (10,3)	103 (10,8)	19 (5,8)
<i>Nausée/Vomissement</i>	1143 (12,1)	272 (9,8)	98 (10,2)	10 (3,0)
<i>Fièvre</i>	1131 (11,9)	218 (7,8)	53 (5,5)	8 (2,4)
<i>Myalgies</i>	1147 (12,1)	126 (4,5)	62 (6,5)	7 (2,1)
<i>Frissons</i>	550 (5,8)	73 (2,6)	24 (2,5)	1 (0,3)
<i>Diarrhée</i>	451 (4,8)	107 (3,8)	62 (6,5)	8 (2,4)
<i>Douleur articulaire</i>	453 (4,8)	67 (2,4)	33 (3,4)	6 (1,8)
<i>Douleur et inconfort musculosquelettiques</i>	178 (1,9)	19 (0,7)	21 (2,2)	2 (0,6)
<i>Complications liées à une vaccination</i>	33 (0,3)	21 (0,8)	8 (0,8)	6 (1,8)

Le délai de survenue médian était de un jour (IIQ : 0-1) ; 4 750 cas (57,6 %) renseignaient des effets résolus, avec un délai médian de résolution d'un jour (IIQ : 1-2). Un total de 1 276 cas (15,5 %) étaient considérés comme graves, soit 45,9 % de l'ensemble des cas graves. Les motifs de gravité associés à ces effets sont détaillés dans les Tableaux 7 et 8.

L'analyse hebdomadaire des cas de réactogénicité n'a pas apporté d'éléments nouveaux. La réactogénicité rapportée après la 2^{ème} injection est traitée dans le chapitre « IV.1.6 Analyse et expertise des situations particulières ».

Réactions d'hypersensibilité / anaphylaxie graves (n=174 dont 15 cas sur la période hebdomadaire d'analyse et 2 cas ayant fait l'objet d'un recodage)

Les effets sont ici considérés comme graves au regard des définitions internationales de pharmacovigilance. Ils ne correspondent pas de ce fait systématiquement à des hypersensibilités/anaphylaxies graves au sens médical.

Un total de 174 cas d'hypersensibilité/anaphylaxie a été rapporté, dont 15 cas sur la période hebdomadaire d'analyse, correspondant à 10 cas d'hypersensibilité immédiate i.e. avec délais de survenue ≤ 24 h (1 de grade III, survenue après réalisation d'une 1^{ère} injection chez une personne sans antécédent allergique connu ; 2 de grade II ; 7 de grade I selon la classification de Ring et Messmer détaillée en Annexe 1) et 5 événements d'hypersensibilité retardée sans caractéristique particulière. **L'analyse hebdomadaire des cas n'a pas apporté d'éléments nouveaux.**

Analyse et expertise des cas graves d'exacerbation d'asthme (6 cas graves ; 0 sur la période)

Aucun nouveau cas grave d'exacerbation d'asthme n'a été rapporté durant la période couverte par ce onzième rapport **L'analyse hebdomadaire des cas n'a pas apporté d'éléments nouveaux.**

Événements indésirables d'intérêt spécifique (*Adverse events of specific interest* ; n= 1879 dont 268 sur la période ; 1170 cas graves)

Sur les 12 249 cas rapportés, 1 879 comprennent des événements / effets indésirables considérés comme d'intérêt particulier ; 268 ont été déclarés sur la nouvelle période de suivi.

Sur ces 12 249 cas d'événements / effets indésirables d'intérêt spécifique rapportés depuis le début de la campagne vaccinale, 1 170 étaient considérés comme graves (62,2 %), incluant 169 cas graves déclarés sur cette nouvelle période de suivi (Tableau 5).

Tableau 5. Description des événements / effets d'intérêt spécifiques identifiés (AESI), hors hypersensibilités/anaphylaxies, dans les cas rapportés en France jusqu'au 25/03/2021*.

	Cas cumulés		Cas hebdomadaires	
	Non graves, N = 9467 (%)*	Graves, N = 2782 (%)*	Non graves, N = 957 (%)*	Graves, N = 330 (%)*
Cas avec au moins un AESI	709 (7,5)	1170 (42,1)	99 (10,3)	169 (51,2)
Cardiaques	348 (3,7)	406 (14,6)	42 (4,4)	34 (10,3)
Cardiomyopathie provoquée par le stress	0 (0,0)	3 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)
Maladie coronarienne (Cardiopathie ischémique)	2 (0,0)	50 (1,8)	0 (0,0)	8 (2,4)
Insuffisance cardiaque	2 (0,0)	74 (2,7)	0 (0,0)	8 (2,4)
Myocardite	0 (0,0)	7 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,3)
Troubles du rythme cardiaque	346 (3,7)	293 (10,5)	42 (4,4)	17 (5,2)
Cutanés	7 (0,1)	14 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)
Erythème polymorphe	1 (0,0)	2 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)
Lésions type engelures	2 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vasculite	4 (0,0)	12 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastro-intestinaux	12 (0,1)	19 (0,7)	6 (0,6)	1 (0,3)
Affections hépatiques aiguës	12 (0,1)	19 (0,7)	6 (0,6)	1 (0,3)
Hématologiques	162 (1,7)	304 (10,9)	22 (2,3)	87 (26,4)
AVC	1 (0,0)	136 (4,9)	0 (0,0)	34 (10,3)
Embolie pulmonaire	0 (0,0)	58 (2,1)	0 (0,0)	17 (5,2)
Maladie hémorragique	137 (1,4)	92 (3,3)	17 (1,8)	17 (5,2)
Ischémie des membres	22 (0,2)	43 (1,5)	3 (0,3)	25 (7,6)
Thrombocytopénie	2 (0,0)	13 (0,5)	2 (0,2)	2 (0,6)
Thrombose veineuse profonde	3 (0,0)	92 (3,3)	0 (0,0)	39 (11,8)
Immunologiques	50 (0,5)	41 (1,5)	6 (0,6)	7 (2,1)
Arthrite	32 (0,3)	23 (0,8)	5 (0,5)	3 (0,9)
Diabète tout confondu	18 (0,2)	18 (0,6)	1 (0,1)	4 (1,2)
Neurologiques	49 (0,5)	106 (3,8)	8 (0,8)	11 (3,3)
Anosmie ou agueusie	32 (0,3)	5 (0,2)	3 (0,3)	0 (0,0)
Convulsions généralisées	2 (0,0)	39 (1,4)	0 (0,0)	2 (0,6)
Méningoencéphalite	0 (0,0)	2 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)
Méningite aseptique	0 (0,0)	2 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Paralysie faciale	15 (0,2)	56 (2,0)	5 (0,5)	8 (2,4)
Syndrome de Guillain-Barré	0 (0,0)	2 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rénaux	0 (0,0)	15 (0,5)	0 (0,0)	3 (0,9)
Insuffisance rénale aiguë	0 (0,0)	15 (0,5)	0 (0,0)	3 (0,9)
Respiratoires	0 (0,0)	8 (0,3)	0 (0,0)	2 (0,6)
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	0 (0,0)	8 (0,3)	0 (0,0)	2 (0,6)
Autres	91 (1,0)	419 (15,1)	16 (1,7)	49 (14,8)
Décès	0 (0,0)	354 (12,7)	0 (0,0)	41 (12,4)
COVID-19	91 (1,0)	105 (3,8)	16 (1,7)	12 (3,6)

* Les proportions renseignées correspondent à la proportion de l'ensemble des cas d'AESI mentionnant au moins un effet /événement appartenant à la catégorie correspondante.

Effets indésirables inattendus, hors AESI et hypersensibilités / anaphylaxies

Parmi les 12 249 cas rapportés en France au 25/03/2021, 2 891 (23,6 %) ont été classés comme inattendus au regard de l'évaluation des CRPV ayant analysé ces cas (imputabilité bibliographique en B0 ou B1 ou B2). Le délai de survenue médian était d'un jour (IIQ : 0-4). A la date de transmission des données (25/03/2021), 1 370 (47,4 %) de ces cas étaient résolus dans un délai médian d'un jour (IIQ : 0-2).

Parmi ces cas, 1 098 (38,0 %) correspondaient à des cas graves où l'effet inattendu n'était pas associé à un événement d'intérêt spécifique.

Ces cas concernaient principalement des cas avec :

- hypertension artérielle
- AIT
- zona
- troubles vestibulaires
- troubles auditifs
- asthme
- péridardite

Ces cas sont discutés en section IV.1.4.

IV.1.3. Analyse qualitative : décès et cas marquants

Cas supplémentaires transmis par la procédure des cas marquants (n=7 pour la période)

Ces cas correspondaient à

- deux cas de maladie de Horton,
- un cas de décès,
- un cas de fausse couche spontanée.

Ces cas sont détaillés dans les sections correspondantes.

Les trois autres cas correspondaient à :

- un cas de méningoencéphalite survenu chez une personne de 50 à 59 ans dans un contexte de rechute d'un Lymphome de localisation cérébrale à J1 de la réalisation d'une 2^{ème} injection. Le bilan infectieux est négatif à ce jour. Les explorations sont en cours pour identifier une possible cause inflammatoire ou paranéoplasique
- un cas d'occlusion de l'artère centrale de la rétine survenu chez une personne de 60 à 69 avec antécédents cardiovasculaires multiples dont un antécédent de fibrillation atriale. La personne a présenté, à J4 de la réalisation d'une 1^{ère} injection, une cécité monoculaire brutale. Le diagnostic d'occlusion de l'artère centrale de la rétine est posé. Il n'y a pas d'argument en faveur d'une maladie de Horton.
- un cas de syndrome d'encéphalite postérieure réversible survenu à J4 de la réalisation, dans un contexte d'hypertension, d'une 1^{ère} injection chez une personne de 20 à 29 ans avec très lourds antécédents. A J4, la personne va présenter un état de mal épileptique

suite à des convulsions tonico-cloniques généralisées avec coma fébrile. Le bilan permettra de porter, à l'imagerie, le diagnostic de PRES syndrome en mettant en évidence des irrégularités du calibre des artères intracrâniennes. Le bilan infectieux est en cours.

Analyse et expertise des cas de décès (n=354, dont 41 sur la période et deux cas reclassés au vu des éléments de suivi obtenus par les CRPV)

1 cas supplémentaire transmis par la procédure dites des cas marquants

Quarante et un nouveaux cas de décès ont été transmis sur la période, et deux cas ont été mis à jour pour apporter cette information dans l'évolution de l'état de santé de la personne. Ceci porte à 354 le nombre total de décès déclarés à la date du 25/03/2021.

Parmi les nouveaux cas, 38 cas sont survenus dans des conditions superposables aux décès discutés dans les rapports précédents, n'apportant donc aucun élément nouveau au profil de sécurité du vaccin Comirnaty. Les quatre autres sont présentés ci-après :

- Personne de 70 à 79 ans, antécédents inconnus mais notion d'anticoagulation bien équilibrée, ayant présenté, à J4 de la réalisation d'une 1^{ère} injection, un AVC ischémique associé à une ischémie aiguë des deux membres. Le dossier ne comprend pas d'informations concernant les explorations réalisées.
- Personne de 80 à 89 ans ayant présenté, dans la journée durant laquelle a été réalisée une 1^{ère} injection, un tableau d'occlusion intestinale compliquée d'une pneumopathie d'inhalation ayant conduit au décès ;
- Personne de 80 à 89 ans ayant présenté, à J2 de la réalisation d'une 2^{ème} injection, un malaise avec trouble de la conscience associé à une dyspnée et une douleur thoracique. Elle décèdera rapidement dans un contexte d'arrêt cardiorespiratoire. Les seuls antécédents renseignés sont une hypertension artérielle et une dyslipidémie. Aucune manifestation allergique ou à type de réactogénicité n'a été renseigné, ni aucun élément concernant un éventuel effet indésirable survenu après la réalisation de la 1^{ère} injection.

Le cas supplémentaire transmis par la procédure des cas marquants concernait une personne de 80 à 89 ans ayant présenté, probablement dans l'heure suivant la réalisation d'une 1^{ère} injection, un malaise qualifié de vagal mais accompagné de convulsions. Le bilan biologique, l'EEG et l'imagerie de montre pas d'anomalie. La personne est retrouvée décédée le surlendemain, sans signe permettant d'orienter vers une cause particulière de décès.

En dehors du cas d'échec vaccinal déjà discuté la semaine précédente, les nouveaux cas analysés présentent des caractéristiques similaires au cas déjà analysés. Dans le contexte du suivi des événements de décès, ces cas et les données correspondantes continueront à faire l'objet d'un suivi attentif.

IV.1.4. Analyse qualitative : autres effets faisant l'objet d'un suivi spécifique

Analyse et expertise des cas de syndrome coronaire aigu (n=41 cas, dont 7 dans la période)

Durant cette période de suivi, 7 cas ont été analysés dont 2 ayant conduit au décès (1 chez une femme de plus de 80 avec FDR cardiovasculaires ayant fait un infarctus du myocarde d'évolution rapide et fatale avant l'arrivée au urgences, 1 chez une femme d'une soixantaine d'années avec un cancer métastasé ayant fait un IDM traité par Stent et angioplastie puis compliqué de plusieurs troubles du rythme). A noter également 1 nouveau cas de Tako-Tsubo, survenu le même jour de la vaccination.

L'ensemble des éléments d'anamnèse et les données actuelles sur l'ensemble de ces cas de syndrome coronaire aigu ne conduisent pas à identifier à ce jour un signal potentiel pour cet évènement.

Analyse et expertise des cas graves d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques (n=72, dont 19 sur la période) *

Depuis le début du suivi, 72 cas d'événements d'accidents vasculaires ischémiques ont été notifiés, dont 19 au cours de la nouvelle période couverte par ce rapport.

Parmi ces nouveaux cas, on notait en particulier :

- Deux cas survenus chez des sujets jeunes (40 à 49 ans et 50 à 59 ans). Le premier correspondait à un AVC ischémique survenu six heures après la réalisation d'une 2^{ème} injection, le second 15 jours après la réalisation d'une 2^{ème} injection. Pour aucun des deux n'était rapporté de trouble du rythme authentifié. Les bilans exploratoires de ces deux cas, en particulier à la recherche de thrombophilie ou de dysimmunité sont en cours.
- Un cas associé à une ischémie aiguë de membres déjà détaillé dans la section « Décès ».

Les autres cas survenus cette semaine présentaient des caractéristiques globalement similaires à celles des cas analysés précédemment.

La forte augmentation du nombre de cas déclarés est potentiellement en lien avec la médiatisation récente de ces événements dans le cadre de la surveillance vaccinale, en dehors d'un lien spécifique avec ce vaccin. En effet, un certain nombre, parmi les nouveaux cas rapportés, concernaient des cas survenus il y a plusieurs semaines (seuls 3 cas sur les 19 sont survenus après le 4 Mars soit au plus tôt 14 jours avant le début de la période hebdomadaire, et 2 après le 11 Mars soit au plus tôt 7 jours avant le début de cette période).

Les données recueillies depuis le début de la campagne vaccinale n'apportent, à ce jour, au regard des caractéristiques des cas analysés et des connaissances actuelles, pas d'élément faisant suspecter un rôle du vaccin dans la survenue d'AVC ischémique. La conclusion concernant ces événements demeure donc inchangée.

* Par ailleurs six cas d'AVC possibles ont été rapportés, sans précision à ce stade concernant le type d'AVC.

Analyse et expertise des cas graves d'accidents ischémiques transitoires (n=22, dont 3 cas sur la période de suivi)

L'analyse médicale et pharmacologique des 3 cas d'AIT de cette période n'apporte pas d'éléments nouveaux.

Les éléments d'anamnèse et les données actuelles sur l'ensemble des cas d'AIT ne conduisent pas à identifier à ce jour un signal potentiel pour cet évènement.

Analyse et expertise des cas graves d'événements thromboemboliques veineux (n=89 cas, dont 37 dans la période)

Depuis le début du suivi, 89 cas d'événements thromboemboliques ont été notifiés, dont 37 au cours de la nouvelle période couverte par ce rapport (16 cas d'embolie pulmonaire ; 16 cas de thrombose veineuse profonde, 4 cas de thrombose veineuse et un cas d'occlusion de la veine centrale de la rétine). L'analyse des cas de cette nouvelle période ne fournissait pas d'information supplémentaire par rapport aux cas précédemment examinés.

La forte augmentation du nombre de cas déclarés est potentiellement en lien avec la médiatisation récente de ces événements dans le cadre de la surveillance vaccinale, en dehors d'un lien spécifique avec ce vaccin. En effet, un certain nombre, parmi les nouveaux cas rapportés, concernaient des cas survenus il y a plusieurs semaines (seuls 16 cas sur les 37 sont survenus après le 4 Mars soit au plus tôt 14 jours avant le début de la période hebdomadaire, et 8 après le 11 Mars soit au plus tôt 7 jours avant le début de cette période).

A ce stade, les cas rapportés d'événements thromboemboliques veineux graves ne montrent pas de spécificité particulière en faveur d'un rôle du vaccin. Ces événements continueront à faire l'objet d'un suivi particulier dans les rapports ultérieurs.

Analyse et expertise des cas graves de troubles du rythme cardiaque (ex. tachycardie, fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, bradycardie ; n=137, dont 13 cas sur la période)

Dans l'expertise cardiologique de ces cas par le CRPV de Nice, la grille des effets utilisée est celle définie par l'Organisation Mondiale de la Santé :

- Effets de type 1 : liés au vaccin ;
- Effets de type 2 : liés à un défaut de qualité du vaccin ;
- Effets de type 3 : liés à une erreur de vaccination ;
- Effets de type 4 : liés à l'anxiété / au stress provoqué par la vaccination ;
- Effets de type 5 : événements de nature coïncidentale

Parmi ces 13 cas, 11 cas semblent être des réactions à la vaccination (de type 4) survenues au décours immédiat ou légèrement différé, par rapport à la vaccination chez des patients avec souvent des antécédents cardio-vasculaires ou des traitements notables. Il s'agit d'apparition d'épisodes de tachycardie supraventriculaire, voire de bradycardie/tachycardie dans un cas, ou d'hyperexcitabilité ventriculaire. Les 2 autres cas sont des réactions de type 5.

Aucun élément nouveau par rapport aux troubles du rythme déjà signalés dans les rapports précédents. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports avec l'expertise cardiologique par le CRPV référent.

Analyse et expertise des cas graves d'élévation de la pression artérielle (n=279 dont 32 cas graves sur la période de suivi)

Durant cette période de suivi, 32 cas supplémentaires d'augmentation de la pression artérielle ont été déclarés. Ces effets correspondaient, selon les recommandations de l'ESC/ESH 2018, à des d'HTA de Grade 3 dans 23 cas, de Grade 2 dans 3 cas, de Grade 1 dans 1 cas. Les valeurs des HTA (mentionnées comme tel dans les déclarations de Pharmacovigilance) n'étaient pas précisées pour les 5 autres cas.

Comme dans les précédents rapports, deux grands contextes de survenue ont été identifiés en fonction du délai de survenue (soit en post-vaccinal soit de façon retardée par rapport à la vaccination). Les mêmes caractéristiques précédemment décrites ont été retrouvées, à savoir une augmentation marquée et transitoire (quelques heures ou quelques jours) des chiffres tensionnels, avec des signes associés (céphalées, sensation de malaise, etc.) chez des patients sans antécédents d'hypertension ou déjà hypertendus bien équilibrés.

A noter le cas d'une personne de plus de 95 ans, hypertendue, ayant présenté, à J2 de chaque injection une décompensation cardiaque avec pics hypertensifs.

Le nombre de cas graves encore observé sur cette période de suivi et leur analyse confirment le signal relatif à des poussées hypertensives symptomatiques signalé dans les rapports précédents et partagé au niveau européen

Analyse et expertise des cas graves d'insuffisance cardiaque (n=52 cas, dont 6 dans la période)

A la date de ce rapport, 52 cas d'insuffisance cardiaque graves ont été notifiés, dont 6 durant la période couverte par ce onzième rapport.

Parmi ceux-ci, cinq présentaient des caractéristiques similaires à ceux précédemment analysés et décrits. Le dernier est survenu chez une personne de plus de 90 ans ayant présenté, à J3 de la réalisation d'une 1^{ère} injection, un œdème aigu du poumon sur ACFA rapide.

La conclusion concernant ces événements demeure donc inchangée. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.

Analyse et expertise des cas graves de péricardite et myopéricardite (n=20 cas, dont 3 dans la période)

A la date de ce rapport, 20 cas de péricardites et myopéricardite ont été notifiés, dont 3 pour ce suivi hebdomadaire. Deux présentaient des caractéristiques similaires aux cas déjà analysés précédemment. Le dernier concernait une personne de 60 à 69 ans ayant présenté les premiers symptômes d'une péricardite à J5 de la réalisation d'une 1^{ère} injection. A J15, la personne est hospitalisée en soins intensifs dans un tableau de pré-tamponnade nécessitant un drainage. L'analyse du liquide de drainage ne retrouve pas d'élément de malignité chez cette personne avec antécédent de cancer pulmonaire.

La conclusion concernant ces événements demeure donc inchangée.

Les informations existantes ne conduisent pas à ce jour à identifier un signal de sécurité pour cet événement ; ces événements continueront à faire l'objet d'un suivi spécifique dans les rapports ultérieurs.

Cas graves de dissection aortique (n=2, pas de nouveau cas sur la période)

Aucun nouvel événement n'a été enregistré au cours de la période. La conclusion concernant ces événements demeure donc inchangée : si l'hypothèse d'un effet secondaire à une poussée hypertensive ne peut être éliminée, aucun argument issu de l'analyse des deux cas rapportés ne permet de l'étayer. **L'analyse hebdomadaire des cas n'a pas apporté d'éléments nouveaux.**

Cas graves d'accidents vasculaires cérébraux hémorragiques (n=29 ; 8 cas sur la période plus un cas reclassé)

Sept des huit événements rapportés présentaient des caractéristiques similaires aux cas déjà analysés. Le dernier concernait une personne de 50 à 59 ans, non hypertendue, non tabagique, sans antécédent ni traitement médicamenteux, ayant présenté, à J3 de la réalisation d'une 1^{ère} injection, une hémorragie sous arachnoïdienne sans lésion malformative intracrânienne décelée. Aucun élément dans ce cas ne fait suspecter une survenue dans un contexte d'élévation de la pression artérielle ou d'autre effet potentiellement lié à la vaccination.

La conclusion concernant ces événements demeure donc inchangée : si l'hypothèse d'un effet secondaire à une poussée hypertensive ne peut être éliminée, un seul cas a pour l'instant été observé dont les caractéristiques seraient compatibles avec cette hypothèse.

Les informations existantes ne conduisent pas à ce jour à identifier un signal de sécurité pour cet événement ; ces événements continueront à faire l'objet d'un suivi spécifique dans les rapports ultérieurs.

Analyse et expertise des cas graves de thrombopénie / thrombopénie immunologique / (n=11 dont 1 cas sur la période de suivi)

Un nouveau cas a été reçu cette semaine : un cas concernant une personne de 80 à 89 ans avec antécédent de thrombocytémie essentielle traitée par ruxolitinib. La personne a présenté un syndrome pseudogrippal après la 1^{ère} injection, qui a récidivé après la 2^{ème} injection. Un bilan biologique met alors en évidence une thrombopénie à 28000 G/L et une lymphopénie à 800 G/L.

Conclusion : Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports. Un signal est en cours d'investigation au niveau européen sur la base du deuxième rapport mensuel de suivi remis à l'Europe par le laboratoire.

Analyse et expertise des cas graves de déséquilibre de diabète / d'hyperglycémie chez des patients diabétiques (n=18 ; 2 cas sur la période de suivi)

Les deux cas transmis et analysés au cours de cette nouvelle période de suivi présentaient des caractéristiques similaires au cas déjà analysés.

Conclusion inchangée : Au total, les informations restent limitées. Cependant, la survenue de plusieurs cas de déséquilibre diabétiques dans des contextes de réactogénicité pose question. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.

Analyse et expertise des cas graves de convulsions (n=48, dont 5 sur la période de suivi)

L'analyse des cas de cette période de suivi présente les mêmes caractéristiques de survenue que celles des précédents rapports (majoritairement chez des patients épileptiques ou chez des patients avec ATCD d'AVC). A noter 1 cas de crise inaugurale de type tonico-clonique généralisée, à J26 de la première dose chez une personne de plus de 50 ans, avec un bilan étiologique complet et négatif à ce jour (attente résultats de polysomnographie et bilan auto-immun)

Les éléments d'anamnèse et les données actuelles sur l'ensemble des cas de convulsions ne conduisent pas à identifier à ce jour un signal potentiel pour cet événement. L'analyse hebdomadaire des cas n'a pas apporté d'éléments nouveaux.

Analyse et expertise des cas graves de troubles vestibulaires (vertiges rotatoires, vertige paroxystique positionnel bénin, névrite vestibulaire ; n=36, dont 1 sur la période)

Un total de 36 cas graves de troubles vestibulaires a été transmis depuis le début du suivi, dont 1 cas de vertiges rotatoires sur la période hebdomadaire chez une personne avec des ATCDs de vertiges rotatoires, sans caractéristiques particulières par rapport aux précédents suivis de pharmacovigilance. **L'analyse hebdomadaire des cas n'a pas apporté d'éléments nouveaux.**

Analyse et expertise des cas graves de paralysie faciale (total=50, dont 7 sur la période)

Les 7 cas graves rapportés sont des paralysies faciales périphériques survenues dans les délais courts déjà observés dans les précédents rapports, une seule est survenue à près de 3 semaines de la 2^{ème} injection. Aucun élément marquant n'est à signaler.

Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique avec mention des éléments marquants dans les prochains rapports afin de caractériser précisément ces paralysies faciales, notamment en termes de tableau clinique et d'évolution

Analyse et expertise des cas graves de troubles auditifs (n=17, dont 1 sur la période)

Le seul cas de cette période est une surdité unilatérale chez une femme d'une quarantaine d'année, apparu vers le 10^{ème} jour de la deuxième dose, avec une évolution favorable sous corticothérapie. **L'analyse hebdomadaire des cas n'a pas apporté d'éléments nouveaux.**

Analyse et expertise des cas d'artérites à cellules géantes (Maladie de Horton) (n=5 dont 0 sur la période)

+ 2 cas supplémentaires transmis selon la procédure des cas marquants

Le premier cas est une maladie de Horton évoquée et objectivée par biopsie de l'artère temporale à J10 de la première injection devant la persistance de fièvre et céphalées survenue quelques heures après la première dose chez une personne de plus de 70 ans. La notion de céphalées préexistantes le même mois de la vaccination fait suspecter une maladie latente révélée à l'occasion de la vaccination. L'évolution favorable après mise sous corticothérapie. Le deuxième cas est une maladie de Horton suspectée (non objectivée par biopsie) chez un personne de plus de 80 ans, avec la survenue à J2 de la seconde dose de céphalées, fièvre, altération de l'état général associé à un syndrome inflammatoire. L'évolution est favorable après mise sous corticothérapie. La notion de symptômes préexistants à la vaccination depuis plus d'un mois (hyperesthésie et troubles visuels à type d'amaurose) fait également suspectée une maladie latente révélée à l'occasion de la vaccination.

Les caractéristiques de ces cas correspondent aux profils démographiques de cette vascularite granulomateuse qui est la plus fréquente des vascularites de l'adulte, survenant surtout à partir de 70 ans et touchant une femme 3 fois sur 4.

Les éléments d'anamnèse et les données actuelles sur l'ensemble des cas d'artérite à cellules géantes ne conduisent pas à identifier à ce jour un signal potentiel pour cet évènement. Ces évènements continueront à faire l'objet d'un suivi spécifique dans les rapports ultérieurs.

Analyse et expertise des cas graves de paresthésie (24 cas, dont 4 sur la période de suivi)

Les quatre cas transmis et analysés au cours de cette nouvelle période de suivi présentait des caractéristiques similaires au cas déjà analysés.

Conclusion inchangée : Au total, les cas rapportés indiquent un possible rôle de l'acte vaccinal ou du vaccin dans la survenue des paresthésies, qui ont été pour la quasi-totalité considérés comme non graves.

Analyse et expertise des cas graves d'infections à COVID-19 (n=117, dont 16 sur la période de suivi)

Sur ces 16 cas analysés, 5 correspondent aux cas supplémentaires déjà analysés dans le 10^{ème} rapport.

Les 11 autres cas relèvent de contextes chronologiques et cliniques distincts. Leur analyse retrouve :

- Pour 3 cas : un tableau d'infection à COVID19 (1 cas avec **variant anglais**, pour les 2 autres souches non précisée) après la première injection, dont 1 cas ayant conduit au décès chez une personne très âgée et avec de lourdes comorbidités)
- Pour 3 cas : un tableau d'infection à COVID19 (2 cas avec **variant anglais**, 1 cas avec **souche initiale**) dans des délais courts par rapport à la 2^{ème} injection (J1, J7, J8) dont 1 d'évolution fatale chez une personne âgée avec de lourdes pathologies
- Pour 1 cas ayant complété le schéma vaccinal avec à plus de 14j : un dépistage PCR+ sans manifestation clinique (**variant anglais**)
- Pour 4 cas ayant complété le schéma vaccinal avec à plus de 14 j : un tableau d'infection à COVID19 (1 cas avec variant **Sud-Africain/Brésilien**, autres cas avec souche non précisée) dont 2 avec notion de décès (dossier en cours de documentation sur les dates)

Pas d'éléments nouveaux sur cette période de suivi hebdomadaire. Ces cas continueront de faire l'objet d'un suivi spécifique.

Analyse et expertise des cas graves de zona (60 cas graves, dont 13 sur la période)

Une analyse exhaustive de l'ensemble des cas rapportés de zona avait été effectuée à l'occasion du 10^{ème} rapport. **La conclusion de cette analyse était que, si aucune caractéristique particulière en termes d'âge et sexe n'a été retrouvée lors de cette nouvelle analyse, la notification d'un nombre élevé de cas, dont certains sont survenus dans un contexte de réactogénicité ou dans les suites d'effets de réactogénicité, est en faveur d'un signal potentiel.**

Treize cas graves supplémentaires ont été analysés au cours de cette nouvelle période de suivi hebdomadaire, dont un concernait un zona ophtalmique survenu à J1 de la réalisation d'une 1^{ère} injection et un concernait un zona ophtalmique associé à une méningoencéphalite zostérienne survenu à J1 de la réalisation d'une 2^{ème} injection.

La conclusion concernant ces événements demeure inchangée.

IV.1.5. Synthèse concernant les cas graves rapportés depuis le début de la campagne vaccinale

Le Tableau 7 récapitule la distribution des 2 782 cas graves déclarés au 25 mars 2021 par type et par gravité depuis le début de la campagne vaccinale.

Le Tableau 8 récapitule la distribution des 330 cas graves déclarés entre le 19 mars et le 25 mars 2021, par type et par gravité pour la période hebdomadaire.

Les cas marquants transmis après le 25 mars 2021 ne sont pas pris en compte dans ces tableaux.

Tableau 7. Récapitulatif des 2782 cas graves rapportés en France jusqu'au 25/03/2021 par type et motif de gravité.

Type	Total N = 2 782 (%)	Décès N = 354 (%)	Hospitalisation / prolongation, N = 602 (%)	Incapacité N = 50 (%)	Mise en jeu pronostic vital, N = 139 (%)	Médicalement significatif, N = 1 637 (%)
AIT	22 (0,8)	0	12 (2,0)	0	3 (2,2)	7 (0,4)
AVC	6 (0,2)	3 (0,8)	3 (0,5)	0	0	0
AVC Hémorragique	29 (1,0)	11 (3,1)	11 (1,8)	2 (4,0)	4 (2,9)	1 (0,1)
AVC Ischémique	72 (2,6)	8 (2,3)	47 (7,8)	4 (8,0)	10 (7,2)	3 (0,2)
Accident Vasculaire Ischémique	1 (0,0)	0	0	1 (2,0)	0	0
Acrosyndrome	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Agranulocytose	2 (0,1)	0	1 (0,2)	0	0	1 (0,1)
Algodystrophie	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)
Anémie	2 (0,1)	0	1 (0,2)	0	0	1 (0,1)
Anémie Hémolytique Auto-Immune	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Aplasie	1 (0,0)	1 (0,3)	0	0	0	0
Appendicite	2 (0,1)	0	2 (0,3)	0	0	0
Arrêt Cardiaque	12 (0,4)	8 (2,3)	0	0	4 (2,9)	0
Arthralgies	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Arthrite	4 (0,1)	0	0	1 (2,0)	0	3 (0,2)
Asthme	6 (0,2)	0	2 (0,3)	0	0	4 (0,2)
Autres	130 (4,7)	3 (0,8)	36 (6,0)	5 (10,0)	4 (2,9)	82 (5,0)
BPCO	3 (0,1)	0	3 (0,5)	0	0	0
Bronchite Éosinophilique	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Bronchospasme	1 (0,0)	0	0	0	1 (0,7)	0
Bursite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Choriorétinite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Chute	3 (0,1)	0	0	0	1 (0,7)	2 (0,1)
Colique Néphrétique	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Colite	2 (0,1)	0	1 (0,2)	0	1 (0,7)	0
Coma	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Confusion	8 (0,3)	0	4 (0,7)	0	0	4 (0,2)
Conjonctivite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Convulsions	48 (1,7)	1 (0,3)	22 (3,7)	0	8 (5,8)	17 (1,0)
Céphalées	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Cérébellite	2 (0,1)	0	2 (0,3)	0	0	0
Dermatopolymyosite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Dermatose Bulleuse	4 (0,1)	1 (0,3)	1 (0,2)	0	0	2 (0,1)
Diarrhée	3 (0,1)	0	1 (0,2)	0	0	2 (0,1)
Diplopie	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Dissection Aortique	2 (0,1)	0	0	0	2 (1,4)	0
Douleur Neuropathique	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Douleur Thoracique	10 (0,4)	0	5 (0,8)	0	0	5 (0,3)
Dyspnée	9 (0,3)	0	5 (0,8)	0	0	4 (0,2)
Dysthyroïdie	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)

Décompensation De Diabète	4 (0,1)	0	2 (0,3)	0	0	2 (0,1)
Décès	209 (7,5)	206 (58,2)	1 (0,2)	0	0	2 (0,1)
Déficit Moteur	3 (0,1)	0	1 (0,2)	0	0	2 (0,1)
Désaturation	6 (0,2)	1 (0,3)	0	0	0	5 (0,3)
Détresse Respiratoire	10 (0,4)	4 (1,1)	1 (0,2)	0	1 (0,7)	4 (0,2)
Eczéma	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)
Embolie Pulmonaire	54 (1,9)	4 (1,1)	40 (6,6)	0	6 (4,3)	4 (0,2)
Emphysème	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Encéphalite	1 (0,0)	1 (0,3)	0	0	0	0
Epistaxis	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Epithelioma	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Erreur D'Administration	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Erreurs De Prescription	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Eruption Généralisée	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Erythrodermie	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Erythème Noueux	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Erythème Polymorphe	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Exacerbation De BPCO	1 (0,0)	0	0	0	1 (0,7)	0
Fausse-Couche Spontanée	6 (0,2)	0	2 (0,3)	0	0	4 (0,2)
Glaucome Néovasculaire	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Hallucinations	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Herpès	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)
Hyperglycémie	11 (0,4)	1 (0,3)	3 (0,5)	0	0	7 (0,4)
Hypersensibilité / Anaphylaxie	174 (6,3)	0	28 (4,7)	1 (2,0)	27 (19,4)	118 (7,2)
Hypertension Artérielle	279 (10,0)	1 (0,3)	41 (6,8)	4 (8,0)	9 (6,5)	224 (13,7)
Hyperthyroïdie	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Hypoglycémie	3 (0,1)	0	0	0	0	3 (0,2)
Hypotension Artérielle	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)
Hématemèse	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Hématome Cérébral	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Hématome Du Foie	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Hémiplégie	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Hémiparésie	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Hémorragie	5 (0,2)	0	3 (0,5)	0	0	2 (0,1)
Hémorragie Alvéolaire	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Hépatite	2 (0,1)	0	1 (0,2)	0	0	1 (0,1)
Hépatite-Autoimmune	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
INR Augmenté	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Ictus Amnésique	4 (0,1)	0	3 (0,5)	0	0	1 (0,1)
Ictère	2 (0,1)	0	1 (0,2)	0	0	1 (0,1)
Impotence Fonctionnelle Du Membre Vacciné	8 (0,3)	0	0	2 (4,0)	0	6 (0,4)
Infarctus Médullaire	1 (0,0)	0	0	1 (2,0)	0	0
Infection (Non Covid-19, Non Zona)	53 (1,9)	20 (5,6)	18 (3,0)	0	1 (0,7)	14 (0,9)

Infection À Covid-19	117 (4,2)	40 (11,3)	28 (4,7)	0	3 (2,2)	46 (2,8)
Insuffisance Cardiaque	52 (1,9)	12 (3,4)	25 (4,2)	0	11 (7,9)	4 (0,2)
Insuffisance Corticosurrénalienne Aigue	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Insuffisance Respiratoire Aiguë	4 (0,1)	1 (0,3)	1 (0,2)	0	1 (0,7)	1 (0,1)
Insuffisance Rénale	3 (0,1)	0	0	0	1 (0,7)	2 (0,1)
Ischémie Aiguë De Membre	2 (0,1)	0	1 (0,2)	0	1 (0,7)	0
Ischémie Mésentérique	2 (0,1)	1 (0,3)	1 (0,2)	0	0	0
Leucémie Aiguë Myéloïde	1 (0,0)	0	0	0	1 (0,7)	0
Lupus	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Lymphadénopathies	17 (0,6)	0	1 (0,2)	0	0	16 (1,0)
Lymphangite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Maladie De Crohn	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Maladie De Horton	5 (0,2)	0	5 (0,8)	0	0	0
Maladie De Parkinson	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)
Maladie Sérique	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Malaise	8 (0,3)	0	4 (0,7)	0	0	4 (0,2)
Malaise Post-Vaccinal	61 (2,2)	0	16 (2,7)	0	6 (4,3)	39 (2,4)
Migraine	3 (0,1)	0	1 (0,2)	0	0	2 (0,1)
Myasthénie	2 (0,1)	0	1 (0,2)	0	0	1 (0,1)
Myélite Cervicale Postérieure Aiguë	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Myocardite	2 (0,1)	0	0	0	2 (1,4)	0
Méningite Aseptique	1 (0,0)	0	0	0	1 (0,7)	0
Méningoencéphalite	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Méningoradiculite	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Métrorragies	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Neurologique Autre	3 (0,1)	0	2 (0,3)	0	0	1 (0,1)
Neuropathie Périphérique	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Neutropénie	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Nevrite Du Iii	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Névralgie	6 (0,2)	0	0	0	0	6 (0,4)
Névralgie D'Arnold	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Névrite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Névrite Optique Rétrobulbaire	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Occlusion De L'Artère Rétinienne	3 (0,1)	0	2 (0,3)	1 (2,0)	0	0
Occlusion De La Veine Centrale De La Rétine	3 (0,1)	0	0	0	0	3 (0,2)
Occlusion Intestinale	1 (0,0)	1 (0,3)	0	0	0	0
Orbitopathie	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Pancréatite	7 (0,3)	0	7 (1,2)	0	0	0
Pancytopenie	2 (0,1)	0	1 (0,2)	0	0	1 (0,1)
Paralysie Faciale	50 (1,8)	1 (0,3)	10 (1,7)	3 (6,0)	0	36 (2,2)
Paresthésies	24 (0,9)	0	3 (0,5)	0	0	21 (1,3)
Pemphigoïde	1 (0,0)	1 (0,3)	0	0	0	0
Pneumopathie	7 (0,3)	2 (0,6)	3 (0,5)	0	1 (0,7)	1 (0,1)

Polyarthrite	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Polyarthrite Rhumatoïde	4 (0,1)	0	0	0	0	4 (0,2)
Polyradiculonévrite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Polyradiculopathie	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Priapisme	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Pseudopolyarthrite Rhizomélique	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Psoriasis	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)
Purpura	3 (0,1)	0	0	0	0	3 (0,2)
Purpura Thrombopénique Idiopathique	3 (0,1)	0	1 (0,2)	0	0	2 (0,1)
Purpura Vasculaire	2 (0,1)	0	1 (0,2)	0	0	1 (0,1)
Péricardite	18 (0,6)	0	9 (1,5)	0	0	9 (0,5)
Rectocolite Hémorragique	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Rhumatisme Psoriasique	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Rupture Tendineuse	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Réactogénicité	695 (25,0)	4 (1,1)	57 (9,5)	22 (44,0)	4 (2,9)	608 (37,1)
Sclérite Antérieure	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Spondylarthrite Ankylosante	4 (0,1)	0	0	0	0	4 (0,2)
Suspicion De Sep	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Suspicion De Zona	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Syncope	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Syndrome Coronaire Aigu	41 (1,5)	12 (3,4)	16 (2,7)	0	10 (7,2)	3 (0,2)
Syndrome D'Activation Macrophagique	2 (0,1)	0	2 (0,3)	0	0	0
Syndrome De Gougerot Sjogren	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Syndrome De Guillain-Barré	2 (0,1)	0	2 (0,3)	0	0	0
Syndrome Méningé	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Syndrome Subocclusif	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Syndrome Vestibulaire	2 (0,1)	0	1 (0,2)	0	0	1 (0,1)
Tendinopathie	3 (0,1)	0	0	0	0	3 (0,2)
Thrombopénie	6 (0,2)	0	4 (0,7)	0	0	2 (0,1)
Thrombose De Fistule Artérioveineuse	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Thrombose Veineuse	5 (0,2)	0	2 (0,3)	0	0	3 (0,2)
Thrombose Veineuse Profonde	27 (1,0)	0	2 (0,3)	0	0	25 (1,5)
Thyroïdite	3 (0,1)	0	1 (0,2)	0	0	2 (0,1)
Thyroïdite Auto-Immune	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Thyroïdite De Hashimoto	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Tremblement De Repos	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Troubles Bipolaires	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Troubles De L'Audition	17 (0,6)	0	1 (0,2)	3 (6,0)	0	13 (0,8)
Troubles Du Comportement	4 (0,1)	0	2 (0,3)	0	0	2 (0,1)
Troubles Du Rythme	137 (4,9)	4 (1,1)	46 (7,6)	0	12 (8,6)	75 (4,6)
Troubles Généraux Non Étiquetés	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Troubles Vestibulaires	36 (1,3)	0	5 (0,8)	0	1 (0,7)	30 (1,8)
Troubles Visuels	8 (0,3)	0	2 (0,3)	0	0	6 (0,4)

Tumeur Cérébrale	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Uveite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Vascularite	4 (0,1)	0	1 (0,2)	0	0	3 (0,2)
Zona	60 (2,2)	0	8 (1,3)	0	0	52 (3,2)
Œdème Angioneurotique	3 (0,1)	1 (0,3)	1 (0,2)	0	1 (0,7)	0
Œdème Du Bras	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)

Tableau 8. Récapitulatif des 330 cas graves rapportés en France entre le 19/03/2021 et le 25/03/2021 par type et motif de gravité.

Type	Total N = 330 (%)	Décès N = 41 (%)	Hospitalisation /prolongation N = 101 (%)	Incapacité ou invalidité N = 6 (%)	Mise en jeu du pronostic vital N = 17 (%)	Médicalement significatifs N = 165 (%)
AIT	3 (0,9)	0	3 (3,0)	0	0	0
AVC	1 (0,3)	0	1 (1,0)	0	0	0
AVC Hémorragique	8 (2,4)	2 (4,9)	2 (2,0)	2 (33,3)	2 (11,8)	0
AVC Ischémique	19 (5,8)	3 (7,3)	11 (10,9)	0	3 (17,6)	2 (1,2)
Accident Vasculaire Ischémique	1 (0,3)	0	0	1 (16,7)	0	0
Agranulocytose	1 (0,3)	0	1 (1,0)	0	0	0
Appendicite	1 (0,3)	0	1 (1,0)	0	0	0
Arrêt Cardiaque	1 (0,3)	1 (2,4)	0	0	0	0
Arthrite	1 (0,3)	0	0	1 (16,7)	0	0
Autres	12 (3,6)	0	4 (4,0)	1 (16,7)	0	7 (4,2)
BPCO	1 (0,3)	0	1 (1,0)	0	0	0
Convulsions	5 (1,5)	0	4 (4,0)	0	0	1 (0,6)
Diplopie	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Dyspnée	2 (0,6)	0	2 (2,0)	0	0	0
Dysthyroïdie	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Décompensation De Diabète	2 (0,6)	0	1 (1,0)	0	0	1 (0,6)
Décès	21 (6,4)	21 (51,2)	0	0	0	0
Détresse Respiratoire	1 (0,3)	1 (2,4)	0	0	0	0
Eczéma	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Embolie Pulmonaire	16 (4,8)	0	13 (12,9)	0	1 (5,9)	2 (1,2)
Eruption Généralisée	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Fausse-Couche Spontanée	2 (0,6)	0	1 (1,0)	0	0	1 (0,6)
Glaucome Néovasculaire	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Hypersensibilité / Anaphylaxie	15 (4,5)	0	1 (1,0)	0	4 (23,5)	10 (6,1)
Hypertension Artérielle	32 (9,7)	0	5 (5,0)	0	2 (11,8)	25 (15,2)
Hématome Cérébral	1 (0,3)	0	1 (1,0)	0	0	0
Hépatite	1 (0,3)	0	1 (1,0)	0	0	0
Ictus Amnésique	1 (0,3)	0	1 (1,0)	0	0	0
Impotence Fonctionnelle Du Membre Vacciné	2 (0,6)	0	0	0	0	2 (1,2)
Infarctus Médullaire	1 (0,3)	0	0	1 (16,7)	0	0
Infection (Non Covid-19, Non Zona)	5 (1,5)	1 (2,4)	2 (2,0)	0	0	2 (1,2)
Infection À Covid-19	16 (4,8)	5 (12,2)	4 (4,0)	0	1 (5,9)	6 (3,6)
Insuffisance Cardiaque	6 (1,8)	2 (4,9)	2 (2,0)	0	1 (5,9)	1 (0,6)
Ischémie Aiguë De Membre	2 (0,6)	0	1 (1,0)	0	1 (5,9)	0
Ischémie Mésentérique	2 (0,6)	1 (2,4)	1 (1,0)	0	0	0
Lymphadénopathies	4 (1,2)	0	0	0	0	4 (2,4)
Maladie De Parkinson	2 (0,6)	0	0	0	0	2 (1,2)
Malaise	1 (0,3)	0	1 (1,0)	0	0	0
Malaise Post-Vaccinal	3 (0,9)	0	1 (1,0)	0	0	2 (1,2)
Méningoencéphalite	1 (0,3)	0	1 (1,0)	0	0	0

Méningoradiculite	1 (0,3)	0	1 (1,0)	0	0	0
Neuropathie Périphérique	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Névralgie	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Névrite Optique Rétrobulbaire	1 (0,3)	0	1 (1,0)	0	0	0
Occlusion De L'Artère Rétinienne	1 (0,3)	0	1 (1,0)	0	0	0
Occlusion De La Veine Centrale De La Rétine	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Occlusion Intestinale	1 (0,3)	1 (2,4)	0	0	0	0
Pancréatite	1 (0,3)	0	1 (1,0)	0	0	0
Paralysie Faciale	7 (2,1)	0	1 (1,0)	0	0	6 (3,6)
Paresthésies	4 (1,2)	0	1 (1,0)	0	0	3 (1,8)
Pneumopathie	2 (0,6)	0	2 (2,0)	0	0	0
Polyarthrite	1 (0,3)	0	1 (1,0)	0	0	0
Psoriasis	2 (0,6)	0	0	0	0	2 (1,2)
Péricardite	3 (0,9)	0	2 (2,0)	0	0	1 (0,6)
Rupture Tendineuse	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Réactogénicité	39 (11,8)	1 (2,4)	7 (6,9)	0	0	31 (18,8)
Suspicion De SEP	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Syndrome Coronaire Aigu	7 (2,1)	2 (4,9)	3 (3,0)	0	2 (11,8)	0
Syndrome D'Activation Macrophagique	1 (0,3)	0	1 (1,0)	0	0	0
Syndrome Vestibulaire	2 (0,6)	0	1 (1,0)	0	0	1 (0,6)
Thrombopénie	1 (0,3)	0	1 (1,0)	0	0	0
Thrombose De Fistule Artérioveineuse	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Thrombose Veineuse	4 (1,2)	0	1 (1,0)	0	0	3 (1,8)
Thrombose Veineuse Profonde	16 (4,8)	0	1 (1,0)	0	0	15 (9,1)
Thyroïdite De Hashimoto	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Troubles De L'Audition	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Troubles Du Rythme	13 (3,9)	0	4 (4,0)	0	0	9 (5,5)
Troubles Vestibulaires	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Troubles Visuels	2 (0,6)	0	0	0	0	2 (1,2)
Tumeur Cérébrale	1 (0,3)	0	1 (1,0)	0	0	0
Zona	13 (3,9)	0	3 (3,0)	0	0	10 (6,1)

IV.1.6. Analyse et expertise des situations particulières

Cas de Fausse-couche spontanée (n= 6, dont 2 sur la période)

1 cas supplémentaire transmis par la procédure dites des cas marquants

Six cas de fausse-couche spontanée ont été rapportés depuis le début de la période de suivi, deux chez des personnes de 20 à 29 ans, 3 chez des personnes de 30 à 39 ans, et une chez une personne de 40 à 49 ans. Dans 2 cas, la fausse-couche était survenue après la réalisation d'une 2ème injection, (i. J7, grossesse inconnue au moment de l'injection, début de grossesse estimé à J-14 ; ii. J36, grossesse inconnue au moment de l'injection, début de grossesse estimé à J-14), deux après la réalisation d'une 1ère injection (i. J18, grossesse inconnue au moment de l'injection, début de grossesse estimé à J-20 ; ii. J14, pas d'information sur le terme ni sur les antécédents de la personne), et deux après une injection de rang inconnu (i. J3, 1er trimestre de grossesse sans autre renseignement ; ii) J4, grossesse inconnue au moment de l'injection, début de grossesse estimé à J-14).

Le cas supplémentaire transmis par la procédure des cas marquants concernait une personne de 30 à 39 ans ayant reçue une 1ère injection avant que la grossesse ne soit découverte (début de grossesse estimé à J-14). La fausse-couche est survenue environ à J10 de la 1ère injection, de façon asymptomatique ; le diagnostic a été porté après un contrôle programmé à la 8ème semaine d'aménorrhée.

Les informations disponibles n'apportent pas d'argument en faveur d'un rôle potentiel du vaccin. Ces événements continueront à faire l'objet d'un suivi spécifique

Événements indésirables en lien avec la deuxième dose

A ce jour, 4 605 cas concernent un effet survenu à la 2ème injection, dont 569 reçus sur la période. L'augmentation du nombre de cas enregistré dans ce rapport est cohérente avec l'augmentation du nombre de deuxièmes doses administrées lors de cette période.

Parmi ces cas, un total de 976 cas graves a été rapporté (21,2 %), proportion comparable à celle retrouvée pour les cas rapportés après une 1ère injection (23,6 %). Les proportions de cas associés à un décès, une mise ne jeu du pronostic vital et ou une hospitalisation sont en revanche plus faibles que celles observées dans les événements rapportés après une 1ère injection (Tableau 9). La distribution en âge est différente par rapport aux cas rapportés après une 1ère injection, avec 74 % des cas rapportés concernant des personnes de moins de 65 ans contre 59 % (Tableau 9).

La plupart des cas rapportés concernaient des effets de réactogénicité (3 601 cas, 78,2 % vs. 60,7 % des cas rapportés après une 1ère injection), majoritairement systémique (3 360 cas, 73 % vs. 50,5 %).

L'analyse effectuée pour ce rapport confirme globalement les données des deux rapports précédents, sans information marquante. L'analyse hebdomadaire des cas n'a pas apporté d'éléments nouveaux.

Tableau 9. Caractéristiques générales des cas rapportés d'événements indésirables survenus pour le vaccin Comirnaty en France au 25/03/2021, selon le rang d'injection.

	Cas cumulés - 2 ^{ème} dose N = 4 605 (%)	Cas cumulés - 1 ^{ère} dose N = 7 644 (%)
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV		
Cas déclarés par les professionnels de santé	3350 (72,7)	6013 (78,7)
Cas déclarés par les patients/usagers	1255 (27,3)	1631 (21,3)
Évolution, N (%)		
En cours de rétablissement/résolution	1115 (24,2)	1414 (18,5)
Rétabli/résolu	2388 (51,9)	4113 (53,8)
Rétabli/résolu avec séquelles	16 (0,3)	53 (0,7)
Non rétabli/non résolu	866 (18,8)	1571 (20,6)
Décès	74 (1,6)	279 (3,6)
Inconnu	146 (3,2)	214 (2,8)
Sexe		
Masculin	1093 (23,7)	2113 (27,6)
Féminin	3500 (76,0)	5494 (71,9)
Inconnu	12 (0,3)	37 (0,5)
Âge moyen	58,8	63,1
Tranches d'âge, N (%)		
16-49	1184 (25,7)	1558 (20,4)
50-64	2019 (43,8)	2760 (36,1)
65-74	324 (7,0)	653 (8,5)
75-84	561 (12,2)	1504 (19,7)
≥ 85	454 (9,9)	1082 (14,2)
Inconnu	63 (1,4)	87 (1,1)
Cas graves, N (%)	976 (21,2)	1806 (23,6)
Critère de gravité		
Décès	74 (1,6)	279 (3,6)
Mise en jeu du pronostic vital	34 (0,7)	106 (1,4)
Hospitalisation	164 (3,6)	438 (5,7)
Invalidité ou incapacité	21 (0,5)	29 (0,4)
Médicalement significatif	683 (14,8)	954 (12,5)
Réactogénicité, N (%)	3601 (78,2)	4640 (60,7)
Réactogénicité locale uniquement	241 (5,2)	779 (10,2)
Réactogénicité systémique	3360 (73,0)	3861 (50,5)
El systémiques		
<i>Syndrome grippal</i>	1453 (31,6)	594 (7,8)
<i>Asthénie/Fatigue/Malaise</i>	1036 (22,5)	1542 (20,2)
<i>Céphalées</i>	782 (17,0)	1125 (14,7)
<i>Fièvre</i>	660 (14,3)	689 (9,0)
<i>Myalgies</i>	628 (13,6)	645 (8,4)
<i>Nausée/Vomissement</i>	625 (13,6)	790 (10,3)
<i>Frissons</i>	321 (7,0)	302 (4,0)
<i>Douleur articulaire</i>	212 (4,6)	308 (4,0)
<i>Diarrhée</i>	195 (4,2)	363 (4,7)
<i>Douleur et inconfort musculosquelettiques et du tissu</i>	78 (1,7)	119 (1,6)
<i>Complications liées à une vaccination</i>	15 (0,3)	39 (0,5)

Patients avec antécédent d'infection à COVID-19

Depuis le début de l'enquête, 689 cas d'effets indésirables chez des personnes avec un antécédent d'infection à COVID-19 ont été recueillis, dont 132 cas graves (19,2 %). Il s'agissait pour la grande majorité de cas de réactogénicité systémique (536 cas, 77,8 %).

Parmi ces cas, 186 concernaient des effets survenus après la 2^{ème} injection, dont 37 cas graves (19,8 %). La comparaison des cas notifiés après 2^{ème} injection, en fonction de l'existence d'antécédent d'infection à COVID-19 mettait en évidence une fréquence plus importante de cas chez les sujets de 85 ans et plus (22,6 % vs 10,8 %), associée logiquement à une fréquence plus élevée de cas ayant conduit à décès, mise en jeu du pronostic vital ou hospitalisation (8,6 % vs. 6,3 % ; Tableau 10).

Au total, le profil des effets rapporté chez les patients avec antécédents de COVID-19 est compatible avec les rapports précédents.

Tableau 10. Caractéristiques générales des cas rapportés d'événements indésirables survenus après une deuxième injection du vaccin Comirnaty en France au 25/03/2021, chez des patients avec ou sans antécédent de COVID-19.

	Cas avec antécédents de COVID-19 - 2 ^{ème} dose N = 186 (%)	Cas sans antécédents de COVID-19 - 2 ^{ème} dose N = 4 419(%)
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV		
Cas déclarés par les professionnels de santé	154 (82,8)	3196 (72,3)
Cas déclarés par les patients/usagers	32 (17,2)	1223 (27,7)
Évolution, N (%)		
En cours de rétablissement/résolution	41 (22,0)	1074 (24,3)
Rétabli/résolu	102 (54,8)	2286 (51,7)
Rétabli/résolu avec séquelles	2 (1,1)	14 (0,3)
Non rétabli/non résolu	27 (14,5)	839 (19,0)
Décès	7 (3,8)	67 (1,5)
Inconnu	7 (3,8)	139 (3,1)
Sexe		
Masculin	48 (25,8)	1045 (23,6)
Féminin	138 (74,2)	3362 (76,1)
Inconnu	0 (0,0)	12 (0,3)
Âge moyen	64,1	58,6
Tranches d'âge, N (%)		
16-49	37 (19,9)	1147 (26,0)
50-64	75 (40,3)	1944 (44,0)
65-74	13 (7,0)	311 (7,0)
75-84	19 (10,2)	542 (12,3)
≥ 85	39 (21,0)	415 (9,4)
Inconnu	3 (1,6)	60 (1,4)
Cas graves, N (%)	37 (19,9)	939 (21,2)
Critère de gravité		
Décès	7 (3,8)	67 (1,5)
Mise en jeu du pronostic vital	3 (1,6)	31 (0,7)
Hospitalisation	6 (3,2)	158 (3,6)
Invalidité ou incapacité	1 (0,5)	20 (0,5)
Médicalement significatif	20 (10,8)	663 (15,0)
Réactogénicité, N (%)	151 (81,2)	3450 (78,1)

Erreurs médicamenteuses

Parmi les cas rapportés en France au 25/03/2021, 53 (0,4 %) correspondaient à des erreurs d'administration, 4 cas ont été transmis entre le 19/03/2021 et le 25/03/2021, dont 3 sans effet indésirable associé (Tableau 16).

Tableau 16. Description des erreurs identifiées dans les cas rapportés en France jusqu'au 25/03/2021.

Erreur	Cas cumulés d'erreur, N= 53 (%)	Cas avec EI graves, N = 6 (%)
Administration d'une dose incorrecte	27 (55,1)	0
Schéma d'administration inapproprié	9 (17,0)	1 (16,7)
Problème de préparation du produit	8 (15,1)	1 (16,7)
Site/voie d'administration inappropriée	8 (15,1)	4 (66,7)
Autres circonstances	1 (1,9)	0
Erreur sans effet indésirable	35 (66,0)	0
Erreur avec effet indésirable	18 (34,0)	6 (100,0)

Aucun élément de nouveauté n'a été transmis dans la période couverte par ce rapport.

A ce jour, et au vu des informations disponibles, aucun signal de sécurité ne concerne les erreurs médicamenteuses associées au vaccin Comirnaty. Les deux cas d'effets graves sont survenus dans des conditions d'injections ne correspondant pas aux recommandations.

IV.2. Données générales sur les cas graves survenus en France issus des laboratoires

Période hebdomadaire

Une synthèse hebdomadaire quantitative des cas graves transmis par les laboratoires pharmaceutiques (nombre de cas, et profil d'effet indésirable par organe) est réalisée. Les cas graves avec issue fatale ainsi que les cas d'EI dits « d'intérêt particulier » sont également analysés de manière approfondie.

A l'issue du 1^{er} rapport, il a été demandé au laboratoire de ne plus transmettre que les cas non originaires de la Base Nationale de Pharmacovigilance. La transmission de données effectuées le 26/03/2021 par le laboratoire Pfizer avec ces nouvelles consignes rapportait des informations pour 20 cas d'effets indésirables graves déclarés en France (14 déclarations initiales et 6 informations de suivi de déclaration).

Les cas rapportés dans les 14 déclarations initiales concernaient : 3 cas d'hypersensibilité / anaphylaxie dont une possible réaction de Grade III ; 2 cas de troubles du rythme, deux cas de réactogénicité, un cas de malaise post-vaccinal, un cas de poussée hypertensive suivant immédiatement la vaccination, un cas de paresthésie, un cas de confusion survenu le jour de

la 1^{ère} injection, un cas de paralysie faciale, un cas d'allongement du TCA, et un cas d'infection à COVID-19 rapporté dans les jours suivant la réalisation d'une 1^{ère} injection. Les informations disponibles ne permettent pas de vérifier que ces cas ne constituent pas des doublons de cas déjà analysés. Ces cas ne présentaient cependant pas de caractéristique particulière par comparaison avec les cas analysés issus du Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance. Les cas rapportés dans les six déclarations de suivi concernaient : 1 erreur de site d'administration, 1 surdité brusque, 4 infections à COVID-19 survenues après une 1^{ère} injection (deux à J2, une à J12, une à J14), une infection à COVID-19 survenue à J21 de la réalisation d'une 2^{ème} injection et donc compatible avec un échec vaccinal (infection à variant 501Y.V1, variant anglais).

Au total, ces éléments n'apportent pas d'information supplémentaire par rapport aux données analysées issues de la Base Nationale de Pharmacovigilance.

V. Conclusion

Depuis le début de la campagne vaccinale, 12 249 cas d'effets indésirables potentiels ont été déclarés et analysés pour le vaccin Comirnaty par le réseau français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, dont 2 782 cas graves. Parmi ces cas, 1 287 dont 330 graves ont été rapportés au cours de la nouvelle période couverte par ce onzième rapport.

Comme lors du précédent rapport, les données analysées correspondaient pour la majorité à des effets indésirables attendus et non graves, en particulier des effets de réactogénicité.

Les données supplémentaires recueillies entre le 19 mars et le 25 mars 2021 n'apportent pas d'élément nouveau concernant le suivi des cas de :

- Elévation de la pression artérielle ;
- Troubles du rythme ;
- Péricardite ;
- Syndrome coronaire aigu ;
- Dissection aortique ;
- Convulsions ;
- Sujets avec antécédent connu d'infection à COVID-19 ;
- Hypersensibilité / anaphylaxie et asthme ;
- Paralysie faciale ;
- Anosmie / agueusie ;
- Thrombopénie / Thrombopénie immunologique ;
- Troubles vestibulaires ;
- Troubles auditifs ;
- Vascularites ;
- AVC ischémiques

- AIT
- AVC hémorragiques
- Zona
- Maladie de Horton

Parmi les faits notables on relève :

- **Un nombre important de cas d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques et d'événements thromboemboliques veineux rapportés au cours de la semaine correspondant à la nouvelle période d'analyse. Cette notification accrue est potentiellement en lien avec la médiatisation récente de ces événements dans le cadre de la surveillance vaccinale, en dehors d'un lien spécifique avec ce vaccin. En effet, parmi les nouveaux cas rapportés, une majorité concernait des cas survenus il y a plusieurs semaines. A ce stade, les cas rapportés pour ces deux événements ne montrent pas de spécificité particulière en faveur d'un rôle du vaccin. Ces événements continueront à faire l'objet d'un suivi particulier dans les rapports ultérieurs.**
- **Les cas d'infections à COVID19 : la conclusion est inchangée. Pas d'éléments nouveaux sur cette période de suivi hebdomadaire. Ces cas continueront de faire l'objet d'un suivi spécifique.**
- **Des cas de fausse-couche spontanée : l'analyse de ces cas dont le nombre est limité n'apporte pas d'argument en faveur d'un rôle du vaccin à ce stade. Ces événements continueront à faire l'objet d'un suivi spécifique**

Annexe 1. Classification des réactions allergiques par grade (classification de Ring et Messmer)

Grade I

Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire avec ou sans angioedème

Grade II

Atteinte multiviscérale modérée avec signes cutanéomuqueux et au moins 2 fonctions vitales atteintes : hypotension (mais Pression artérielle systolique > 90 mm Hg ou baisse ne dépassant pas 30% de la valeur de base habituelle) et tachycardie inhabituelles, hyperréactivité bronchique avec toux voire difficultés respiratoires

Grade III

Atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant un traitement spécifique : collapsus (pression artérielle systolique ≤ 90 mm Hg ou baisse de plus de 30% de la valeur de base habituelle), tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme.

Les signes cutanéomuqueux peuvent être absents à la phase initiale ou n'apparaître qu'après la remontée de la pression artérielle.

Grade IV

Arrêt circulatoire et/ou respiratoire.

Annexe 2. Distribution détaillées des effets renseignés dans les cas enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance au 11/03/2021, par System Organ Class (SOC) et par High Level Terms (HLT) de la classification MedDRA.

