

**Enquête de pharmacovigilance du vaccin VAXZEVRIA®
(Covid-19 Vaccine AstraZeneca)**

Rapport n°8 : période du 26 mars 2021 au 01 avril 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	4
II. Périmètre et vaccin concerné.....	4
III. Organisation et calendrier	4
IV. Méthodes	4
V. Résultats	4
V.1 Données générales sur les cas issus de la BNPV	4
V.1.1 Evolution du nombre de doses injectées	5
V.1.2 Evolution du nombre de cas notifiés	6
V.2 Analyse et expertise des effets indésirables (n=671) avec focus sur les cas graves de la période (n= 328).....	9
V.2.1 Analyse des cas graves.....	9
V.2.2.1 Analyse des cas de décès.....	9
V.2.2.2 Analyse des cas graves de réactogénicité (Tableau 5).....	11
V.2.2.3. Analyse des cas graves par SOC (hors effets liés à une réactogénicité)	11
Effets indésirables thromboemboliques artériels.....	11
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 cutanés.....	18
Effets neurologiques (hors effets thromboemboliques).....	19
Effets hématologiques	20
Effets immuns	21
Effets respiratoires, thoraciques et médiastinaux	21
Effets infectieux	22
Effets digestifs	22
Effets oculaires.....	22
V.2.3 Analyse des cas d'intérêt	22
V.3 Analyse et expertise des effets indésirables inattendus (non listés) non graves	23
V.4 Analyse et expertise des situations particulières.....	23
V.5 Données générales sur les cas graves survenus en France issus des laboratoires	24
VI. Conclusion	25
VII. Annexes	26
VII.1 Annexe 1	26
VII.2 Annexe 2	27
VII.3 Annexe 3	27

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 26/03/2021 au 01/04/2021	Astrazeneca	518 993
Depuis le début de la vaccination au 01/04/2021	Astrazeneca	2 454 840

Tranches d'âge	Cas Cumulés										Vaccinés					
	Total					Grave					Total		% F	%H	%NR	
	N	%	%F	%H	%NR	N	%	%F	%H	%NR	2454840	%	50,93	48,86	0,21	
<16 ans	1	0,01	0	0,01	0	0	0									
16-49 ans	6145	65,82	50,99	14,78	0,05	571	66,68	53,25	13,3	0,09	353929	14,42	9,44	4,94	0,04	
50-64 ans	2465	26,4	17,73	8,63	0,04	131	24,9	15,96	8,9	0,04	1004335	40,91	19,4	21,42	0,09	
65-74 ans	547	5,86	3,51	2,34	0,01	31	5,71	3,05	2,66	0	896324	36,51	17,61	18,84	0,06	
75-84 ans	65	0,7	0,47	0,22	0	11	1,35	0,78	0,57	0	144684	5,89	3,08	2,8	0,01	
85 et +	20	0,21	0,14	0,07	0	20	0,48	0,31	0,17	0	55568	2,26	1,4	0,87	0	
NR	93	1	0,69	0,22	0,09	1529	0,87	0,57	0,26	0,04						
Total	9336	100	73,53	26,27	0,19	2293	99,99	73,92	25,9	0,17	2454840	99,99	50,93	48,87	0,2	

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 73,5% des cas et près de 74% 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*).

Il y a une disproportion importante en fonction des classes d'âge, la tranche des 16-49 ans représentant près de 66% des cas alors qu'elle concerne un peu plus 14% des vaccinés ; de plus, les femmes sont également deux fois plus vaccinées que les hommes dans cette tranche d'âge.

On note, par ailleurs dans la période, une diminution des vaccinés des tranches d'âge les plus jeunes, ce qui témoigne du suivi des recommandations de n'utiliser, depuis le 19 mars 2021, le vaccin VaxZevria® que chez les plus de 55 ans.

V.1.2 Evolution du nombre de cas notifiés

Ce rapport est le huitième 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 01/04/2021 inclus.

La nouvelle période couverte par ce rapport s'étend du 26/03/2021 au 01/04/2021 inclus. A noter que de nombreux effets graves survenus sur cette période ont été vus dans le rapport précédent dans la procédure des cas marquants.

A la date du 01/04/2021 et depuis le début de la campagne vaccinale, 9336 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 19563 effets / événements. Il s'agit de 6864 femmes et 2454 hommes (inconnu pour 18 personnes), âgés en moyenne de $43,1 \pm 21,7$ ans (médiane 42 ans et extrêmes 10 à 97 ans (non renseigné dans 95 cas).

Sur la période d'étude (26/03/2021 au 01/04/2021), 1897 cas ont été validés (3853 effets/événements indésirables) et transmis aux CRPV rapporteurs. Il s'agit de 1341 femmes et de 553 hommes, (inconnus 3) âgés en moyenne de $49,6 \pm 15,0$ ans (médiane 51 ans et extrêmes 19 à 97 ans (non renseigné dans 11 cas). Parmi ces cas, 17,3% sont graves avec 17 décès, 24 mises en jeu du pronostic vital, 61 hospitalisations, 10 incapacités et 215 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= 9336	%	N= 1897	%
Cas déclarés par les professionnels de santé	5370	57,52%	1064	56,00%
Cas déclarés par les patients/usagers	3966	42,48%	833	44,00%
Cas confirmés médicalement	5764	61,74%	1149	60,00%
Cas non graves	7043	75,44%	1569	82,71%
Sexe n (%)				
Masculin	1860	26,41%	434	27,66%
Féminin	5169	73,39%	1133	72,21%
Inconnu	14	0,20%	2	0,13%
Tranches d'âge, n (%)				
< 16	0	0,00%	0	0,00%
18-49	4616	65,54%	729	46,46%
50-64	1894	26,89%	590	37,60%
65 - 74	416	5,91%	222	14,15%
75 – 84	34	0,48%	15	0,96%
85 et plus	9	0,13%	5	0,32%

Inconnue	74	1,05%	8	0,51%
cas graves, n	2293	24,56%	328	17,29%
Critère de gravité				
Décès	44	1,92%	17	5,18%
Mise en jeu du pronostic vital	69	3,01%	24	7,32%
Hospitalisation	197	8,59%	61	18,60%
Invalidité ou incapacité	67	2,92%	10	3,05%
Médicalement significatif	1915	83,52%	215	65,55%
NR	1	0,04%	1	0,30%
Sexe n (%)				
Masculin	594	25,90%	119	36,28%
Féminin	1695	73,92%	208	63,41%
NR	4	0,17%	1	0,30%
Tranches d'âge, n (%)				
< 16	0	0,00%	0	0,00%
18-49	1529	66,68%	131	39,94%
50-64	571	24,90%	119	36,28%
65 - 74	131	5,71%	59	17,99%
75 -84	31	1,35%	14	4,27%
85 et plus	11	0,48%	4	1,22%
Inconnue	20	0,87%	1	0,30%

*période 26.03.2021 au 01.04.2021

La répartition par SOC des effets sur l'ensemble du suivi est présentée dans la figure 1. Le SOC « troubles généraux » rassemble près de 56% des effets indésirables décrits et 49% des effets graves. Le tableau 2 reprend le détail des effets/événements indésirables graves et non graves rapportés en France au 01/04/2021 par System Organ Class.

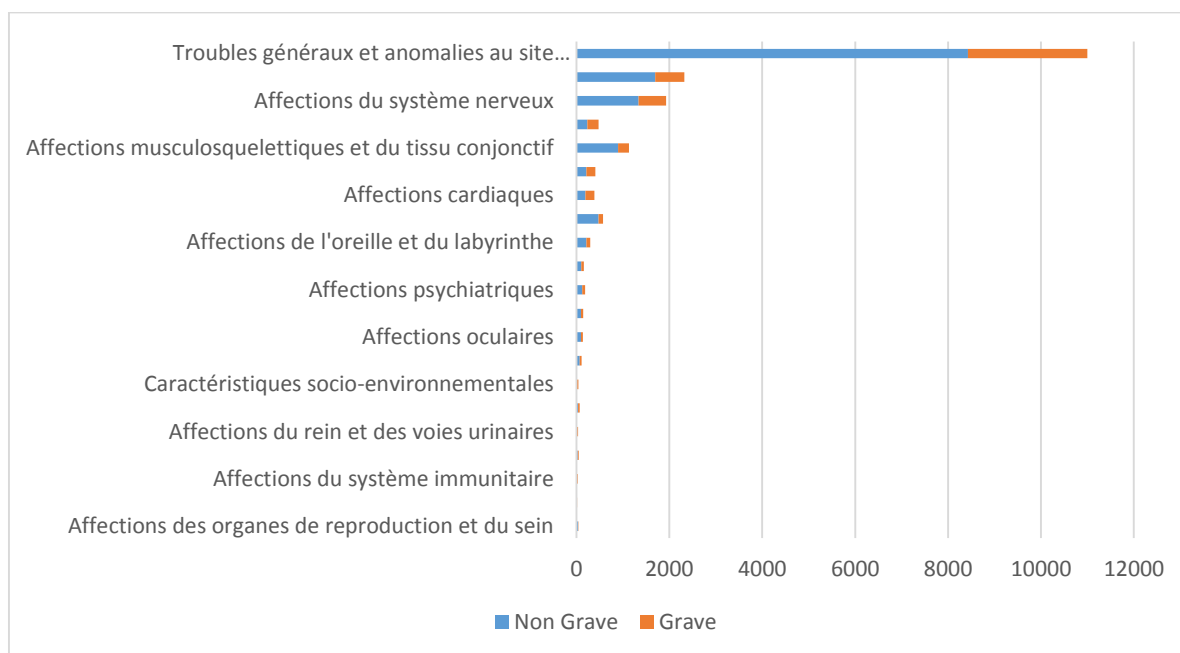


Figure 1 : Répartition des 19563 effets indésirables par *System Organ Class* (SOC)

Tableau 2 : Détail des effets/événements indésirables (EI) rapportés dans les cas graves et non graves en France jusqu'au 01/04/2021, par SOC.

SOC Long	EI cumulés (N=19563)				EI période (N=3853)			
	Non Grave N=14338	%	Grave N=5225	%	Non Grave N=3182	%	Grave N=671	%
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	8426	58,77	2570	49,19	1701	53,46	217	32,34
Affections gastro-intestinales	1699	11,85	624	11,94	376	11,82	53	7,90
Affections du système nerveux	1341	9,35	586	11,22	318	9,99	98	14,61
Affections vasculaires	238	1,66	236	4,52	79	2,4	66	9,84
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	898	6,26	235	4,50	204	6,41%	38	5,66
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	214	1,49	195	3,73	74	2,33	47	7,00
Affections cardiaques	194	1,35	193	3,69	58	1,8	41	6,11
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	479	3,34	94	1,80	155	4,87%	19	2,83
Affections de l'oreille et du labyrinthe	214	1,49	81	1,55	56	1,7	13	1,94
Troubles du métabolisme et de la nutrition	101	0,70	61	1,17	23	0,72	9	1,34
Affections psychiatriques	127	0,89	57	1,09	33	1,04	8	1,19
Affections hématologiques et du système lymphatique	99	0,69	47	0,90	26	0,82	14	2,09
Affections oculaires	96	0,67	43	0,82	21	0,66	10	1,49
Caractéristiques socio-environnementales	1	0,01	41	0,78			2	0,30
Infections et infestations	72	0,50	41	0,78	23	0,72	11	1,64
Investigations	38	0,27	35	0,67	10	0,31	5	0,75
Affections du rein et des voies urinaires	16	0,11	22	0,42	4	0,13	4	0,60
Lésions, intoxications et complications d'interventions	31	0,22	21	0,40	6	0,19	5	0,75
Affections du système immunitaire	11	0,08	17	0,33	1	0,03	1	0,15
Affections hépatobiliaires	5	0,03	10	0,19	1	0,03	2	0,30
Affections des organes de reproduction et du sein	36	0,25	8	0,15	12	0,38	2	0,30
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales			4	0,08			4	0,60
Affections endocriniennes	1	0,01	2	0,04				
Actes médicaux et chirurgicaux	1	0,01%	1	0,02	1	0,03	1	0,15
Problèmes de produit			1	0,02			1	0,15

*période 26.03.2021 au 01.04.2021

Les effets indésirables surviennent très rapidement après l'injection du vaccin, en moins de 24h dans plus de 55% des cas (tableau 3).

Tableau 3 : délais de survenue

Délai de survenue, N (%)	Cas cumulés N=9336		Cas hebdomadaires* N=1897	
		%		%
J0	5151	55,17%	760	40,06%
J1	3167	33,92%	679	35,79%
J2	260	2,78%	97	5,11%
J3-J7	396	4,24%	163	8,59%
J8 - J15	176	1,89%	99	5,22%
16 - 35	34	0,36%	16	0,84%
> 36	2	0,02%	2	0,11%
inconnu	150	1,60%	81	4,22%

*période 26.03.2021 au 01.04.2021

L'évolution était rétablie ou en cours de rétablissement dans plus de 75% des cas au moment de la notification (tableau 4).

Tableau 4 : évolution des cas

Évolution, N (%)	Cas cumulés	%	Cas hebdomadaires*	%
	N=9336		N=1897	
Effet ayant pu entrainer le décès	44	0,45%	17	0,90%
Inconnu	230	2,46%	60	3,16%
Non rétabli/non résolu	1537	16,47%	369	19,45%
Rétabli/résolu avec séquelles	22	0,24%	7	0,37%
En cours de rétablissement/résolution	3041	32,57%	575	30,31%
Rétabli/résolu	4462	47,80%	869	45,81%

*période 26.03.2021 au 01.04.2021

V.2 Analyse et expertise des effets indésirables (n=671) avec focus sur les cas graves de la période (n= 328)

Il y a 328 cas graves rapportés sur la période et 8 cas graves transmis selon la procédure des cas marquants.

Il y a eu 11 décès rapportés sur la période et la procédure des cas marquants.

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, **11 cas de décès** rapportés dont 10 de cause inconnue. Il s'agit de 5 femmes et 6 hommes de moyenne d'âge 70,7 ans \pm 12,45 (médiane 72, extrêmes 58 à 97 ans).

- ⇒ **Mort subite à J1** post-vaccination d'une personne de plus de 95 ans (ATCD : Diabète sucré de type 2, dyslipidémie, extrasystoles, hypertension et surcharge pondérale).
- ⇒ **Mort inexpliquée à J2** post-vaccination d'une personne de plus de 80 ans (ATCD : phlébite/embolie pulmonaire post-Accident de la voie publique et post-prothèse totale de hanche néoplasie mammaire, adénocarcinome pulmonaire, suspicion d'AIT).
- ⇒ **Mort subite à J6** post-vaccination d'une personne de plus de 70 ans (ATCD non précisés).
- ⇒ **Mort subite à J1** post-vaccination d'une personne de plus de 70 ans (ATCD : HTA, syndrome dépressif, apnée du sommeil appareillé, alcool, tabac).
- ⇒ **Mort subite à J1** post-vaccination d'une personne de plus de 70 ans avec ATCD de Maladie de Parkinson sévère.
- ⇒ **VC ischémiques multiples** compliqués de **décès à J3** post-vaccination d'une personne de plus de 80 ans (ATCD : HTA, hypercholestérolémie, flutter ablaté).

- ⇒ **Mort d'un arrêt cardiaque à J11** post-vaccination d'une personne proche de la soixantaine (ATCD non précisés), précédé par des pré-cardialgies intenses dans l'après-midi, que la personne a voulu ignorer. Autopsie.
 - ⇒ Dyspnée à J3 post-vaccination chez une personne de plus de 60 ans (ATCD : Diabète sucré de type 2, HTA, hypothyroïdie) ; **Mort subite à J8**. Autopsie.
 - ⇒ **Mort subite à J8** post-vaccination chez un quinquagénaire (ATCD : Encéphalopathie post-vaccinale, diabète insulino-dépendant, syndrome anxiodépressif, HTA, retard psychomoteur).
 - ⇒ Malaise avec perte de connaissance et cyanose et **décès à J11** post-vaccination chez une personne de plus de 60 ans très dépendante avec maladie neurodégénérative en progression. Notion de gêne respiratoire à J4 (mais non observée par son médecin traitant) et à J8 de malaises lipothymiques associés à une TA plus élevée que d'ordinaire. Pas de cause formelle au décès.
 - ⇒ Quinquagénaire (ATCD : surpoids, diabète de type 2, dyslipidémie, tabagisme) présentant une asthénie avec fièvre à 40°C et selles noirâtres à **J12** post-vaccination. Il est posé un diagnostic de **syndrome d'activation macrophagique** compliquée d'une CIVD. Dégradation rapide du tableau clinique avec défaillance multiviscérale et **décès à J18** post-vaccination. Les résultats post-mortem retrouvent une PCR Herpès Simplex virus (HSV) positive et une biopsie hépatique **en faveur d'une hépatite fulminante nécrotique à HSV1** (cas marquant).
- ⇒ **6 autres cas sont déjà décrits dans le précédent rapport par la procédure des cas marquants**

Enfin pour 1 cas, il s'agit d'une erreur de nom de spécialité, le décès ne concernant pas le vaccin VaxZevria

Parmi les **11 nouveaux cas de décès** rapportés sur la période, 6 concernent des personnes âgées de plus de 65 ans, poly-pathologiques, toutes ayant des facteurs de risque cardiovasculaire, et décédées sans cause établie dans la semaine suivant l'injection (dont 4 dans les 48h). De la même façon, pour les moins de 65 ans, seul le cas rapporté en cas marquant objective une cause au décès (hépatite à HSV1).

SYNTHESE DES CAS DE DECES :

Période + cas marquants	Nbre	Délai								Périodes antérieures	Total suivi
		J0	J1	J2	J3	J6	J8	J11	J18		
Décès	11		3	1	1	1	2	2	1	34	45

Total suivi	Nbre	< 24h	1 à 2 j	3 à 7 j	8 à 15 j	>15j
Décès	45	2	12	16	13	2

Depuis le début du suivi, il y a **45 cas de décès** dont 30 survenus dans la semaine suivant la vaccination (dont 14 dans les 48h), sans prodrome pour la plupart, chez des patients ambulatoires âgés ayant des facteurs de risque cardiovasculaires avérés. On note 6 cas chez des personnes de moins de 55 ans.

Il y a 33 cas de mort subite, sans cause avérée au décès (dont 15 dans les 48h).

Dans ces circonstances, il n'est pas possible d'établir un lien physiopathologique avec le vaccin. Surveillance des morts subites à poursuivre.

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=2293	%	Total N=9336	%	Grave N=328	%	Total N=1897	%
Effets liés à une réactogénicité	1851	80,72	8400	89,97	156	47,56	1512	79,70

*période 26.03.2021 au 01.04.2021

Sur la période, près de 80% des cas présentent des signes de réactogénicité seuls ou associés à d'autres effets, cohérents avec les précédents bilans.

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 : 2 nouveaux cas sont rapportés

- ⇒ **IDM à J1** de l'injection du vaccin chez une personne quinquagénaire sans antécédents mentionnés et lésions bitronculaires découvertes à la coronarographie.
- ⇒ **IDM à J10** chez une personne octogénaire aux antécédents d'accident vasculaire cérébral, de tabagisme sévère, d'hypercholestérolémie ; d'hypertension artérielle, d'infarctus du myocarde, de pontage coronaire avec stent et de surcharge pondérale.

Ces cas s'ajoutent aux 8 cas vus dans les précédents rapports

Synthèse des cas d'IDM	Rapports 1 à 8
Nombre	10
Age moyen +/- EC (méd []) ans	64,8 ans +/- 14 (67 [46 – 86 ans])
Délai médian []	3 jours [1 – 10 jours]
Facteurs de risque cardiovasculaire	7/ 10
IMC moy (médian =+/- [])	32+/- 9 (30 [24 – 47]) (renseigné pour 5 patients)

Par ailleurs, 2 cas de syndrome coronarien aigu, à J8 de la première injection vaccinale, chez un soixantenaire aux antécédents de BPCO, syndrome d'apnée du sommeil et infarctus du myocarde et **à J4** de l'injection vaccinale chez un autre soixantenaire aux ATCD de COVID 19 et de myopéricardite secondaire, viennent s'ajouter au cas précédemment vu.

ACCIDENTS VASCULAIRES ISCHEMIQUES

- ⇒ **A J5 post-vaccination**, AVC multiples bi-hémisphériques sans athérome significatif, chez un Soixantenaire aux pathologies bien équilibrées (ATCD : Diabète sucré de type 2, dyslipidémie, HTA, surcharge pondérale).
- ⇒ **A J5 post-vaccination**, AVC de la fosse postérieure, chez un quinquagénaire sous anticoagulant (ATCD : AVC, arythmie complète par fibrillation auriculaire).
- ⇒ **A J4 post-vaccination** chez une personne de plus de 70 ans (ATCD : apnée du sommeil, Diabète, HTA).
- ⇒ **A J6 post- vaccination**, AVC du bras postérieur de la capsule interne droite, chez une personne de plus de 70 ans (ATCD : HTA, surpoids).
- ⇒ **A J14 post-vaccination** sur sténose athéromateuse carotidienne, chez un soixantenaire (ATCD : dépression, HTA, obésité, hépatite A).
- ⇒ **A J10 post-vaccination**, d'origine cardio-embolique, sur une arythmie cardiaque non connue auparavant et dont on ne sait si elle a précédé l'AVC chez un quinquagénaire.
- ⇒ **A J8 post-vaccination** chez un quinquagénaire (ATCD : Insuffisance rénale modérée, ulcères duodénal, reflux vésico-urétéral). IRM : 2 AVC ischémiques sylviens superficiels gauches centimétriques semi-récents (entre 10j et 3 mois) en faveur d'une origine embolique.
- ⇒ **A J3 post-vaccination** d'une personne de plus de 80 ans **avec décès (Cf. V.2.2.1)**.
- ⇒ **A J12 post-vaccination**, sur le territoire superficiel de l'artère sylvienne gauche, chez un quinquagénaire (ATCD : AVC sylvien droit, diabète de type 2, infarctus du myocarde).
- ⇒ **A J4 post-vaccination**, AVC du bras postérieur de la capsule interne gauche, chez une personne de plus de 70 ans (ATCD : DNID, HTA, tabagisme actif). A noter une surcharge athéromateuse carotidienne sans sténose significative au scanner cérébral.
- ⇒ **A J3 post-vaccination** avec mise en évidence d'une arythmie cardiaque chez une soixantenaire (ATCD : cancer du sein, palpitations).
- ⇒ **A J10 post-vaccination**, chez une personne proche de la cinquantaine (ATCD : dyslipidémie, surpoids, Schizophrénie). AVC sylvien droit thrombolysé avec récurrence précoce, sylvien total.
- ⇒ **A J1 post-vaccination**, pour récurrence d'AVC du territoire capsulo-lenticulaire gauche, chez un soixantenaire (ATCD de multiples infarctus cérébraux sans cause déterminée à ce jour). Hypothèse d'une leucopathie vasculaire Fazekas 3.
- ⇒ **A J5 post-vaccination**, AVC cérébelleux bilatéral récent, chez une personne âgée de plus de 85 ans (ATCD : dyslipidémie, HTA, tabagisme sévère). L'angioscanner montre une plaque athéromateuse calcifiée de l'artère carotide interne droite avec sténose non significative de 30%. Leucopathie vasculaire sus-tentorielle Fazekas 3.
- ⇒ **A J10 post-vaccination**, AVC pré-rolandique gauche, chez un quinquagénaire (ATCD : plastie mitrale, AVC multiples, HTA, dyslipidémie).
- ⇒ **A J10 post-vaccination** multiples lésions ischémiques récentes dans le territoire sylvien droit chez une personne de plus de 50 ans (HTA, tabagisme). Sténose athéromateuse pré-occlusive de l'artère carotide interne droite et anévrisme de M2 distale. Diminution du flux artériel en aval de la sténose.
- ⇒ **A J2 post-vaccination**, infarctus aigu par occlusion de M1 gauche sur FA de découverte fortuite chez ce patient de plus de 55 ans connu pour une occlusion de la carotide interne gauche sur une dissection ancienne.
- ⇒ **A J9 post-vaccination** chez une personne proche de 60 ans présentant un tabagisme actif et une obésité.

1 autre cas est déjà décrit dans le précédent rapport par la procédure des cas marquants.

ACCIDENT ISCHEMIQUE TRANSITOIRE

- ⇒ **A J10 post-vaccination** chez un soixantenaire (ATCD : AVC, AIT, HTA, Arthrose) avec survenue de trouble de la vision avec paralysie de la main et du poignet droit conduisant à son hospitalisation. Sténose de la carotide interne évaluée à 65% nécessitant un geste chirurgical.

Effets indésirables thromboemboliques veineux

THROMBOPHLEBITE CEREBRALE (TVC)

Pas de nouveau cas rapporté sur la période et selon la procédure des cas marquants.

EMBOLIE PULMONAIRE

Rapportés sur la période et selon la procédure des cas marquants : 15 nouveaux cas sont rapportés

- ⇒ **embolie pulmonaire** survenue à j4 chez une personne sexagénaire, aux antécédents non spécifiés.
- ⇒ **embolie pulmonaire** survenue à j9 chez une personne quinquagénaire, aux antécédents d'embolie pulmonaire et d'hypertension artérielle.
- ⇒ **embolie pulmonaire** survenue chez une personne quinquagénaire, aux antécédents Mutation du facteur V de Leiden à J11 de l'injection vaccinale.
- ⇒ **embolie pulmonaire** survenue chez une personne septuagénaire, aux antécédents d'obésité, à J3 de l'injection vaccinale.
- ⇒ **embolie pulmonaire** survenue chez une personne quinquagénaire, sans antécédents cardiovasculaire, à J10 de l'injection vaccinale.
- ⇒ **embolie pulmonaire** survenue chez une personne quinquagénaire, aux antécédents de diabète et de dyslipidémie, à J10 de l'injection vaccinale.
- ⇒ **embolie pulmonaire** survenue chez une personne octogénaire, aux antécédents de valvulopathie aortique à J14 de l'injection vaccinale.
- ⇒ **embolie pulmonaire** survenue chez une personne quinquagénaire, aux antécédents d'hypertension artérielle à J13 de l'injection vaccinale.
- ⇒ **embolie pulmonaire** survenue chez une personne sexagénaire, aux antécédents de diabète, hypertension artérielle et maladie de parkinson, à J8 de l'injection vaccinale.
- ⇒ **embolie pulmonaire** survenue chez une personne septuagénaire, sans antécédents cardiovasculaires rapportés, à J7 de l'injection vaccinale.
- ⇒ **embolie pulmonaire** survenue chez une personne octogénaire, aux antécédents d'hypertension artérielle le jour de l'injection vaccinale.
- ⇒ **embolie pulmonaire** survenue chez une personne sexagénaire, aux antécédents de cancer de la prostate à J 13 de l'injection vaccinale.
- ⇒ **embolie pulmonaire** survenue chez une personne quadragénaire, aux antécédents d'AVC et d'infarctus rénal à J4 de l'injection vaccinale.
- ⇒ **embolie pulmonaire** survenue chez une personne septuagénaire, aux antécédents d'hypertension artérielle et d'obésité à J3 de l'injection vaccinale.
- ⇒ **embolie pulmonaire** survenue chez une personne quinquagénaire, aux antécédents de troubles du rythme cardiaque à J6 de l'injection vaccinale.

Synthèse des cas d'embolie pulmonaire	Rapports 1 à 8
Nombre	34
Age moyen +/- EC (méd []) ans	61.8 +/- 11.5 (méd 63 [26 – 83])
Délai médian []	7 jours [0 - 15]
Facteurs de risque cardiovasculaires	23
Avec TVP mentionnée	11

THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES SANS EMBOLIE PULMONAIRE

29 nouveaux cas de thromboses veineuses profondes non compliquées d'embolie pulmonaire chez des patients d'âge médian de 64 ans [33 – 81] avec un délai de survenue médian de 8 jours [entre 0 et 36 jours]. Seize ne mentionnent pas de facteurs de risque.

AUTRES THROMBOSES VEINEUSES

- ⇒ **A J14** post-vaccination survenue **d'une thrombose de la veine dorsale du pénis** chez un soixantenaire.
- ⇒ **10 thromboses veineuses superficielles.**
- ⇒ **1 thrombose vulvaire sans autre information.**

Synthèse de tous les cas d'évènements thromboemboliques

Période + cas marquants	Nbre Période							Bilans antérieurs	Total suivi
		<24h	J1 à J2	J3 à J7	J8 à J15	>J15	NR		
IDM	2		4	4	2			8	10
Thrombus intracardiaque				1				1	1
AVC ischémique	18	2	2	9	11	1	1	8	26
AIT	1	2		1	3			5	6
Thrombose veineuse cérébrale				1	6	2		9	9
Thrombose artérielle autres			2		1			3	3
Thrombose veineuse périphérique sans EP	29	1	7	13	20	8	1	21	50
Embolie pulmonaire (EP)	15	1	3	15	13		1	18	33
Thrombose veineuse superficielle	10		2	9	8	5		14	24
Thrombose splanchnique			1	1	1			3	3
Thrombose veineuse autres	2				2				2
TOTAL	77	6	21	54	67	16	3	90	167

Dans ce 8^{ème} bilan, nous n'avons pas identifié de nouveaux cas de thrombose atypique avec un seul nouveau cas de CIVD. Les conclusions de l'Europe sont attendues concernant ces effets.

Sur cette période, 77 nouveaux cas d'évènements thromboemboliques ont été rapportés dont 70% concernent des personnes âgées de plus de 55 ans avec des facteurs de risque cardiovasculaires mentionnés dans 67%.

Il y a 18 nouveaux cas d'AVC de diverses localisations chez des personnes de 50 ans ou plus, avec facteurs de risque cardiovasculaires connus ou découverts au décours de l'accident et survenus au-delà de 48h suivant la vaccination dans 16 des 18 cas.

On note également 15 nouveaux cas d'embolie pulmonaire pour un total de 34 cas survenant dans un délai médian de 7 jours chez des patients d'âge médian de 63 ans et ayant pour la majorité des facteurs de risque cardiovasculaires mentionnés.

Au 07/04/2021, [l'EMA](#), dans son communiqué indique après analyse de 62 cas de thromboses veineuses cérébrales et 24 cas de thromboses veineuses splanchniques rapportés en Europe et au Royaume-Uni (extraction au 22/03/2021 sur 25 millions d'injections) qu'il existe un lien avéré entre le vaccin VaxZevria et ces évènements sans remettre en question à ce jour le rapport bénéfice/risque de ce vaccin.

La surveillance renforcée de ces effets thromboemboliques nécessite d'être poursuivie.

Effets cardiaques (hors évènements thromboemboliques)

Sur la période, on retrouve un total de 93 cas mentionnant un effet cardiaque dont **37 jugés graves**, 32 rapportant un effet non thromboembolique.

- ⇒ **10 cas rapportent la survenue de palpitations / tachycardies dont 7 mentionnent un contexte de réactogénicité :**
 - **6 cas de survenue concomitante au syndrome pseudo-grippal**
 - **4 survenus à distance ou indépendamment d'un syndrome pseudo-grippal** : 2 cas sont survenus à J3 et 1 cas à J4 ; un 4^{ème} cas rapporte la survenue de tachycardie et HTA la nuit suivant l'injection ayant conduit à l'introduction d'un antihypertenseur.
- ⇒ **4 cas rapportent une arythmie sans précision**, dont 2 cas survenus de façon concomitante au syndrome pseudo-grippal et 1 cas survenu à J3 de l'injection vaccinale et ayant nécessité une hospitalisation d'une semaine chez un soixantenaire sans antécédent spécifié.
 - Un cas rapporte la mise en évidence d'une arythmie chez un soixantenaire à J3 de l'injection vaccinale et de façon concomitante à un AVC, sans précision sur la cinétique respective d'apparition des signes (Cf 4.2.2.3).
- ⇒ **2 cas rapportent la survenue d'extrasystoles ventriculaires** à J0 chez une personne vingtenaire sans antécédent et à J4 de la première injection chez un quinquagénaire aux antécédents de cancer du sein, BPCO, tabac, 48h après régression d'un syndrome grippal.
- ⇒ **11 cas rapportent la survenue d'une fibrillation auriculaire, deux mentionnant une réactogénicité.**
 - 1 cas est survenu le jour de l'injection vaccinale de façon concomitante à la fièvre.

- 10 cas sont survenus en dehors de fièvre et/ou à distance de l'injection vaccinale_avec des délais de 10 minutes pour 1 cas, 24 heures suivant l'injection pour 4 cas, dans les 48 heures pour 2 cas, à J4 pour un autre et à J10 pour les deux derniers dont un compliqué d'AVC. Tous ces cas sont rapportés chez des personnes de plus de 50 ans présentant des antécédents cardiovasculaires ischémiques et/ou rythmiques.
- ⇒ **1 cas rapporte une péricardite** chez une personne quadragénaire, à J14 de l'injection vaccinale.
- ⇒ **1 cas rapporte une myocardite** aiguë inférieure et inféro-septale avec dysfonction VG sévère initiale et récupération rapide de la fonction VG chez une personne sexagénaire, aux antécédents de dyslipidémie et d'asthme à J4 de l'injection, avec survenue d'un tableau clinique évoquant un syndrome coronaire aigu, élévation de la troponine jusqu'à 348 ng/L (puis en décroissance, pas de syndrome infectieux récent, pas d'hyperleucocytose et CRP à 5,8 mg/L, coronarographie normale.
- ⇒ **1 cas rapporte un arrêt cardio-respiratoire sur trouble du rythme** chez une personne septuagénaire porteur d'une cardiopathie coronarienne et rythmique à J10 de l'injection vaccinale.
- ⇒ **1 cas rapporte une décompensation cardiaque** globale sur terrain de cardiopathie ischémique et rythmique le lendemain d'une première injection vaccinale chez une personne septuagénaire, d'une dyspnée le lendemain de l'injection, sans fièvre ni de symptôme pseudo-grippal, conduisant à l'hospitalisation de J2 à J5 pour décompensation cardiaque globale.

Au total,

10 cas de palpitations/tachycardies sans précision dont 4 hors réactogénicité, 4 cas d'arythmie non spécifiée dont 2 hors réactogénicité, 11 cas fibrillations auriculaires, 2 cas d'extrasystoles à distance de l'injection vaccinale.

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 compatibles avec une réaction anxieuse ; à mettre en parallèle avec les effets constatés avec les autres vaccins anticovid.

1 cas de péricardite et 1 cas de myocardite, sur cette période. Enfin, 1 cas de décompensation cardiaque globale le lendemain de la vaccination. **Surveillance à poursuivre.**

Effets vasculaires (hors effets thromboemboliques)

HYPERTENSIONS ARTERIELLES

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

- ⇒ **38 cas d'hypertension artérielle/élévation de pression artérielle** dont 11 jugés graves sont survenus sur la période pour un total sur tout le suivi de **173 cas dont 84 jugés graves**.
 - ✓ Sur la période, 29 cas (8 graves) sont survenus dans un contexte de réactogénicité pour un total de 124 cas (56 graves).

Sur l'ensemble des cas, on retrouve 50 patients (29%) aux antécédents mentionnés d'HTA dont 32 cas graves (38%).

- ⇒ Chez 26 de ces 84 cas graves (31%), une adaptation thérapeutique est mentionnée (introduction ou majoration de traitements antérieurs), avec plus de la moitié de ces adaptations de traitements intervenant dans les deux jours suivant l'injection.
- ⇒ L'évolution est généralement favorable (63% de cas et 60% des cas graves), même si on note 1 décès dans lequel l'hypertension joue un rôle accessoire. Néanmoins, on retrouve sur l'ensemble du suivi, des cas graves compliqués notamment de troubles neurologiques (5 cas), d'infarctus du myocarde (1 cas), de syndrome coronaire (1 cas), d'épistaxis (2 cas) et des cas de céphalées persistantes.

Délais	TOTAL	R* TOUS	G	SANS R*	NG	SANS R*	ATCD HTA (G et NG)	ttt	« COMPLICATIONS »	VERTIGE / CEPHALEES	Troubles Cardio	EPISTAXIS	
J0	79	57	36	11	43	11	19	7	5 (2epistaxis /hta aggravée, suspicion AIT / hémiparésie : Sd. cérébelleux)	24	1 ESV	3	
J1	45	36	19	4	26	4	13	5	1 céphalées 3 semaines	11			
J2	7	4	6	3	1	0	2	3	1 SCA	2			
J3	11	5	4	3	7	3	3	2	1 IDM	4	1 BDB		
J4	5	4	3	1	2		1	2	1 EPISTAXIS	1		1	
J5	6	6	4		2		3	1	1 QUADRI-PARESIE	3	1 BRADYCARDIE		
J6	2	1	2	1	0		2	1		1			
J7	7	4	5	2	2	1	4	3	1 AVC	1	2 FA		
J8	2	2	2		0		0			0			
J9	2	1	1		1	1	1	1		0			
J10	1	1	0		1		0			1			
J12	1		1	1	0		1	1		0			
J13	2	1	1	1	1		1			1			
J20	1	1	0		1		0			0			
J24	1	1	0		1		0			1			
NR	1	0	0	0	1	1	0			0			
TOTAL	173	124	84	27	89	21	50	26		11	50	5	4

*Réactogénicité

HYPOTENSIONS ARTERIELLES

On retrouve sur la période de suivi, 21 cas d'hypotensions / pression artérielle basse, dont 6 graves pour un total sur l'ensemble du suivi de 98 cas dont 45 graves parfois avec complications :

- ⇒ Neurologiques : 1 AVC, 1 infarctus médullaire, 2 cas de perte de conscience, 1 cas de perte de conscience et convulsion.
- ⇒ Cardiaque : 1 angor

19 cas sont survenus avec des signes de réactogénicité (5 graves) pour un total de 92 (40 graves).

AUTRES EFFETS VASCULAIRES

- ⇒ Parmi les effets vasculaires, on note, sur la période **2 nouveaux cas de « Vasoconstriction, nécrose et insuffisance vasculaire périphérique »**, non graves (12 sur l'ensemble du suivi dont 3 graves), un syndrome de Raynaud et une froideur des extrémités
- ⇒ **83 cas d'hématomes spontanés** sur l'ensemble du suivi, dont 23 graves, parmi lesquels, 29 sur la période (7 graves). Dans 57 cas, l'évolution est favorable. Réactogénicité associée : 49 sur l'ensemble du suivi (13 graves) dont 15 sur la période (4 graves)
- ⇒ **Concernant les épistaxis** : Sur la période, 23 nouveaux cas d'épistaxis dont 6 graves qui décrivent une épistaxis survenue chez des personnes âgées de 41 à 58 ans, survenues entre J0 et J7 et associées à des signes de réactivité pour 5 d'entre elles.
Sur l'ensemble du suivi, 59 cas mentionnent une épistaxis dont 15 cas jugés graves, associées à une hypertension dans 3 cas, à une hypotension dans un cas ; pour 11 cas, des signes de réactogénicité sont mentionnés.
- ⇒ **Concernant les autres localisations** : Sur l'ensemble du suivi, 16 métrorragies (3 graves), 3 hémoptysies (2 graves), 7 hématuries (3 graves), 4 hémorragies conjonctivales.

Au total,

On observe de nouveaux cas d'hypertension parfois compliqués. Soit, 173 cas dont 84 graves sur l'ensemble du suivi avec 71% survenant dans les 48h (dont 65% des cas graves), relevant un potentiel signal.

Les acrosyndromes/ischémies distales restent à surveiller.

On relève sur l'ensemble du suivi un nombre important de saignements cutanéomuqueux spontanés, effets non attendus, pour lesquels un signal semble justifié.

Effets cutanés

On retrouve sur la période 152 cas **dont 17 graves** qui rapportent

- ⇒ pour **3 des angioedèmes** survenus à J0, J1, et J2 de l'injection vaccinale chez des patients âgés de 30 à 70 ans, sans antécédent spécifié, ne présentant par ailleurs pas de signes de réactogénicité et d'évolution favorable
- ⇒ On retrouve également **3 cas d'urticaire**, l'un associé à une crise d'asthme survenu à J1 et d'évolution favorable chez une personne vingtenaire aux antécédents d'asthme et un autre cas à J6 de l'injection chez une personne septuagénaire, aux antécédents d'allergie aux pénicillines, un 3^e chez un quarantenaire à J0.
- ⇒ **3 cas rapportent des rashes**, le premier cas est associé à un sd pseudo grippal à J0, le second de rash prurigineux à J5, le 3^{ème} de rash sans précision chez une personne quinquagénaire.
- ⇒ **1 cas de prurit** à J0 chez une personne quinquagénaire,
- ⇒ **1 cas d'érythème Prurit** oedème de la lèvre et odème des mains à J1 de l'injection chez un patient vingtenaire.
- ⇒ **1 cas d'ulcère cutané (ulcère veineux)** à J0 de l'injection chez une personne quinquagénaire.
- ⇒ **1 cas de plaque cutanée** érythémateuse sur le bras, à J12 de l'injection vaccinale, concomitante d'un pic fébrile sans autre information chez un quarantenaire.

- ⇒ **1 cas de purpura** sans trouble hématologique associé survenu à J6 de l'injection vaccinale chez un quinquagénaire présentant des signes de réactogénicité et d'évolution inconnue **et 1 cas de purpura thrombopénique** (Cf effets hématologiques).
- ⇒ **2 cas d'érythème noueux** chez des patients âgés de 30 à 60 ans à J14 et J4 de l'injection, (pas de cas auparavant)

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.

Sur la période, il y a 1 cas de purpura vasculaire qui s'ajoute au cas de vascularite vu dans le précédent rapport, effet à surveiller, ce d'autant que l'on retrouve par ailleurs, 9 cas de purpuras/pétéchies non graves. Egalement sur cette période, 2 cas bien documentés d'érythème noueux, effet rare, décrit avec d'autres vaccins, qui méritent une surveillance particulière.

Effets neurologiques (hors effets thromboemboliques)

ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL HEMORRAGIQUE

- ⇒ **A J8** post-vaccination, découverte fortuite dans le cadre d'une surveillance d'AVC ischémique ancien, **d'un hématome sous dural fronto pariétal** droit présentant des plaques hémorragiques récentes, chez un soixantenaire.

CRISE CONVULSIVE

- ⇒ **A J1 post-vaccination**, dans un contexte de syndrome grippal avec fièvre élevée, chez ce soixantenaire épileptique mais sans crise depuis 3 ans.
- ⇒ **A J10 puis J11 post-vaccination**, crise généralisée tonico-clonique motivant une hospitalisation, chez un trentenaire sans ATCD d'épilepsie connu. IRM cérébrale normal, EEG pathologique.

PARALYSIE FACIALE PERIPHERIQUE

- ⇒ **A J7** post-vaccination chez un quinquagénaire diabétique.

PERTE DE CONNAISSANCE

Parmi les 14 cas (dont 10 graves) mentionnant une perte de connaissance, on relève plus particulièrement :

- ⇒ **A J1** post-vaccination, lors d'un trajet en voiture, la personne quinquagénaire perd connaissance engendrant un **accident de la voie publique majeur**.
- ⇒ **A J1** post-vaccination, état fébrile avec frisson dans la nuit chez ce soixantenaire. Au lever, malaise avec prodromes vagues, puis perte de connaissance brève avec **traumatisme crânien**.
- ⇒ **A J1** post-vaccination, céphalées, asthénie, perte de connaissance et d'urines chez une quarantenaire motivant **l'hospitalisation**.
- ⇒ **A J0 (9h)** post-vaccination, soixantenaire présentant un malaise brutal avec perte de connaissance compliqué d'un traumatisme crânien.

- ⇒ **A J0 (20min)** post vaccination, la personne fait une chute à vélo sur le trajet du retour suite à un malaise de type vagal. La plaie a été suturée.
- ⇒ **A J3** post-vaccination, malaise sans prodrome avec brève perte de connaissance chez une personne de plus de 85 ans (ATCD : AVC ischémique, coronaropathie). **Hospitalisation.** Suspicion d'un dysfonctionnement du pacemaker dont le remplacement était programmé prochainement).

AUTRES TROUBLES

- ⇒ Soixantenaire ayant présenté un strabisme de l'œil gauche à **J7** post-vaccination avec découverte à J15 d'une **paralysie du nerf VI.**
- ⇒ Quarantenaire ayant présenté à **J24** post-vaccination, **une polyradiculonévrite** avec des paresthésies des extrémités, puis à J28, une paralysie faciale droite avec suspicion de Guillain Barré post-vaccinal (IRM normale, résultat PL et EMG non communiqués) ; Cure Ig IV pendant 5j.
- ⇒ **A J17 post-vaccination**, diagnostic de **syndrome de Guillain-Barré** posé devant les résultats de la ponction lombaire et de l'EMG. Traitement par Ig IV. A noter depuis J10 des diarrhées et une recherche de Campylobacter en cours.
- ⇒ **A J3** post-vaccination, 2 épisodes d'**hémianopsie transitoire**, chez un quinquagénaire tabagique.
- ⇒ **A J11** post-vaccination, **ictus amnésique** durant 6h sans facteur favorisant ni étiologie retrouvée chez un quinquagénaire (ATCD : ex-fumeur, cardiomyopathie ischémique, dyslipidémie, Infarctus du myocarde, stent coronaire)
- ⇒ **A J4** post-vaccination, **aphasie** persistante plusieurs jours avant de régresser, associée à une élévation des Ddimères mais TDM cérébrale injectée normale.

Au total,

Sur la période, on retrouve des effets déjà rapportés dans les précédents rapports, AVC hémorragique (1 cas), convulsions (2 cas), paralysie du VI (1 cas), ictus amnésique (1 cas), pertes de connaissance/syncopes (6 cas) sans mécanisme physiopathologique avéré et dans 4 cas à distance de l'injection vaccinale.

1 nouveau cas de **paralysie faciale périphérique**, effet mentionné dans le RCP des vaccins ARNm mais qui ne figure pas dans le RCP de VaxZevria® et fait partie des effets d'intérêt, **signal potentiel surveillé par l'Europe.**

Et de nouveaux effets correspondant à 1 cas de syndrome de Guillain-Barré (dont le bilan étiologique est en cours), 1 cas de suspicion de syndrome de Guillain Barré (dont le bilan est en cours), 1 cas d'hémianopsie transitoire et 1 cas d'aphasie persistante.

Effets hématologiques

Sur la période, 12 cas sont jugés graves.

- ⇒ 1 cas de **lymphadénopathie.**
- ⇒ **1 cas de lymphopénie**, (Syndrome de douleur centrale Tachycardie) chez une personne vingtenaire
- ⇒ **2 cas** mentionnant **une anémie.**
- ⇒ **1 cas de neutropénie avec Fièvre et Pneumopathie**
- ⇒ **On retrouve également 4 nouveaux cas de thrombopénie :**

○ **Associés à des troubles de l'hémostase :**

Soixantenaire (ATCD sigmoïdite) ayant présenté à J0 post-vaccination, un syndrome pseudo-grippal durant 48h. A J6, après une marche, céphalées, frissons et tremblements (37,8°C). A J7, douleurs abdominales habituelles de sigmoïdite. A **J11, thrombopénies (36G/L) sans saignement extériorisé. Le bilan à l'hospitalisation objective une Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).**

○ **Sans troubles de l'hémostase**

- ✓ Purpura thrombopénique immunologique survenus entre J10 et J12 post-vaccination chez des personnes âgées de 49 à 63 ans.

Au total,

Sur la période et avec les cas marquants, on retrouve **4 nouveaux cas de thrombopénies dont 1 associé à des troubles de l'hémostase** ; signal en cours d'évaluation au niveau européen et qui fait actuellement l'objet d'investigations mécanistiques.

Effets immuns

REACTION DELAI < 24H

- ⇒ En post-vaccination immédiat, **éruption prurigineuse et œdème du cou** régressifs sous antihistaminique et corticoïde, chez une trentenaire.
- ⇒ 12 heures après la vaccination un syndrome grippal ainsi qu'un **œdème de la lèvre supérieure** disparaissant sous antihistaminique chez une patiente aux antécédents d'allergie alimentaire.

REACTION DELAI 1 A 2 JOURS

- ⇒ **œdème de la langue** avec œdème de la luette 41 heures post-vaccination.
- ⇒ **œdème de la base de la langue** dans les 24h post-vaccination.
- ⇒ **œdèmes des mains et des lèvres** associés à un érythème plan du tronc et des bras prurigineux dans un contexte de syndrome grippal, 1h après l'injection.

- ⇒ Pas de signal à ce jour ; « hypersensibilité/anaphylaxie » en 4.4 du RCP, ajout en 4.8 du RCP prévu.

Effets respiratoires, thoraciques et médiastinaux

- ⇒ **Concernant les asthmes** : sur l'ensemble du suivi, il y a 27 cas de crise d'asthme, 12 survenues dans un contexte de réactogénicité.
- 14 des patients ont des antécédents d'asthme, 1 de bronchite asthmatiforme et 5 d'autres d'allergie (saisonniers, alimentaire, médicamenteuse, syndrome de Widal, pollinose).
 - Les effets sont survenus pour 10 à J0, 14 à J1 (1 à J2 et 2 à J3)
 - 2 cas ont conduit à 1 hospitalisation et dans 2 cas le pronostic a été considéré engagé.

Au total,

On retrouve sur ce suivi de nouveaux cas d'asthme survenant rapidement en post-vaccinal et majoritairement chez des asthmatiques connus.

Poursuite de la surveillance de ces effets.

Effets infectieux

⇒ **3 zonas :**

- ✓ **A J21** post-vaccination, chez une personne vingtenaire, premier épisode de **zona atypique** ayant touché plusieurs métamères lombaires gauches compliqué de douleurs neuropathiques du membre inférieur gauche.
- ✓ **A J3** post-vaccination, chez une personne proche de 70 ans, **zona intercostal**.
- ✓ **A J4** post-vaccination, chez un soixantenaire, **zona ophtalmique**.

⇒ **A J1** post-vaccination, **poussée d'herpes buccal** de type 1 dans un contexte de syndrome grippal.

⇒ **Au total sur l'ensemble du suivi**, il y a, 31 cas de zona (dont 9 graves) et 20 cas de réactivation herpétique (dont 5 graves) à rapprocher des cas observés avec les vaccins ARNm qui font l'objet d'une surveillance. A rapprocher également du cas de décès rapporté sur la période suite à une hépatite fulminante nécrosique à HSV1.

Signal potentiel sur les réactivations virales

Effets digestifs

⇒ **A J3** post-vaccination, diarrhées glairo-sanglantes révélant une **colite du colon gauche**.

⇒ Pas de signal à ce jour

Effets oculaires

⇒ **Uvéite antérieure aiguë** survenue **J11** post-vaccination chez une personne proche de la cinquantaine sans antécédents en dehors de douleurs lombaires non explorées ; suspicion de spondylarthrite ankylosante en cours d'exploration (cas marquant).

⇒ **Uvéite antérieure aiguë** survenue **J2** post-vaccination chez une personne proche de la cinquantaine et ayant un ATCD d'uvéite antérieure 4 ans auparavant.

⇒ Pas de signal à ce jour

V.2.3 Analyse des cas d'intérêt

Sur la période et avec les cas marquants, on relève 98 effets décrits dans les SOC correspondant :

	Nombre d'effets sur la période avec les cas marquants (n=98)	Nombre d'effets cumulés (n=267)
AVC	19	33
-Ischémique	18	26
-Hémorragique	1	7
Thrombocytopénie :	4	16
- PTI	3	7
- CIVD	1	6
Thrombopénie ss précision		3
Troubles du rythme cardiaque :	13	32
- Tachycardie ventriculaire		4
- ACFA	11	18
- Extrasystoles	2	6
- Flutter		4
Infarctus du myocarde	2	10
Thrombus intra-cardiaque		1
Embolie pulmonaire (EP)	15	33
Thromboses veineuses cérébrales		9
Thromboses veineuses splanchniques		3
Thromboses veineuses profondes sans EP	29	50
Myo-péricardite	1	2
Méningoencéphalite		2
Convulsions	2	10
Paralysie faciale périphérique	1	7
Syndrome de Guillain-Barré	1	1
Réaction anaphylactique de grade II		5
Anosmie/agueusie		6
Schéma d'administration inapproprié		2
Décès	11	45

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

⇒ Parmi les cas non graves on relève :

- ✓ 10 cas de zona
- ✓ 1 cas d'herpes buccal
- ✓ 4 cas d'hypothermie
- ✓ 1 cas d'agueusie
- ✓ 1 cas d'anosmie
- ✓ 1 cas de parosmie
- ✓ 1 cas d'érythème de type engelure chez un soixantenaire premier cas de cet effet depuis le début du suivi
- ✓ 4 cas de purpura, 5 cas de pétéchies

V.4 Analyse et expertise des situations particulières

EXPOSITION CHEZ LA FEMME ENCEINTE :

- ⇒ **A J17** post-vaccination, **Fausse couche** à 6 Semaines d'aménorrhée (SA), chez une trentenaire G2P2. Avait présenté des courbatures sans fièvre en post-vaccination immédiate.
- ⇒ **A J0**, 6h après l'injection, syndrome pseudo-grippal avec hyperthermie à 40° et pendant 24h malgré la prise de paracétamol chez une trentenaire. **A J5**, opérée en urgence d'une **grossesse extra utérine (GEU)** droite rompue avec hémorragie et salpingite.
- ⇒ **A J21** post-vaccination, **GEU compliquée** chez une personne vingtenaire nécessitant une salpingectomie.
- ⇒ **A J1** post-vaccination, syndrome grippal pendant 3 jours et **vomissements résistants aux antiémétiques d'une durée de 2 semaines** chez une trentenaire enceinte de 5SA + 4 jours. Poursuite de la grossesse.

Durant la période de l'enquête, aucun cas d'erreur médicamenteuse, de mésusage, de surdosage ou d'inefficacité n'a été rapporté. Pour ce rapport, nous avons analysé 8 cas marquants dont 5 sur la période.

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 avoir reçu 10 cas graves (8 nouveaux et 2 suivis de cas déjà connus) impliquant sa spécialité VaxZevria® survenus sur le territoire national. L'analyse de ces cas ne permet pas de conclure qu'il ne s'agisse pas de doublons des cas CRPV car ils sont extrêmement peu détaillés (suspicion de doublon dans 1 cas) et n'apporte pas d'élément nouveau pour cette période de suivi.

- vu dans le rapport 4 : *Homme trentenaire ayant présenté un **syndrome pseudo-grippal** à J1 post-vaccination ayant motivé l'hospitalisation et associant une douleur décrite comme généralisée, fièvre à 40°C, frissons, vertiges, fatigue et nausées.*

- vu dans le rapport 5 : *Femme trentenaire ayant présenté un **syndrome pseudo-grippal** post-vaccinal (fièvre, fatigue, céphalées).*

- *Femme d'âge inconnu ayant présenté dans les 24h post-vaccination, **urticaire, œdème de la face, genoux et chevilles**, puis à une date inconnue, un **syndrome pseudo-grippal** (fièvre, nausées, vomissements, arthralgie, myalgie, frissons, sueurs).*

- *Homme trentenaire, obèse (sleeve gastrectomie) ayant présenté à une date inconnue post-vaccination, **bradycardie, malaise syncopal, arrêt cardiaque** de 17 secondes. Evolution favorable après massage cardiaque externe.*

- *Femme quadragénaire ayant présenté à J0 post-vaccination, une **fatigue**, à J4 un prurit et à J6 une urticaire **géante** et à une date inconnue, une **fièvre**. Evolution favorable.*

- *Homme soixantenaire ayant présenté à J1 post-vaccination **une poussée hypertensive, un AVC hémorragique et une hémiplégié**. A J6, **une détresse respiratoire, une embolie pulmonaire** (TVP au doppler veineux) et à une date inconnue, **une pneumopathie à staphylocoque**.*

- *Femme d'âge inconnu avec **PCR positive** le lendemain de la vaccination ainsi que perte d'équilibre et vertiges motivant une hospitalisation.*

- *Personne de sexe et d'âge inconnus ayant présenté une **thrombose du bras et un œdème** au site de vaccination.*

- *Femme nonagénaire ayant présenté une **chute/dyspnée/asthénie** à J3 post première injection et une **faiblesse/confusion** après la seconde injection.*

- Homme vingtenaire décédé d'une **thrombose et hémorragie interne**. Il s'agit du doublon du cas évoqué dans le rapport 6 paragraphe V.2.2.1 (rupture de rate avec hémopéritoine).

VI. Conclusion

⇒ Dans ce 8° bilan, nous n'avons pas identifié de nouveaux cas de thrombose atypique seul un nouveau cas de CIVD. Les conclusions de l'EMA sont attendues concernant ces effets.

⇒ **Signal potentiel :**

- ✓ Le nombre important de cas d'hypertension parfois compliqués, nous paraît relever d'un potentiel signal.
- ✓ On relève sur l'ensemble du suivi un nombre important de saignements cutanéomuqueux, effets non attendus, pour lesquels un signal semble justifié.
- ✓ Le nombre de cas de réactivations virales paraît justifier un potentiel signal.

⇒ **Nécessitant une surveillance particulière**

- ✓ Les morts soudaines et inexplicables
- ✓ Les exacerbations de dyspnées et d'asthmes
- ✓ Les cas d'encéphalites non infectieuses
- ✓ Les troubles du rythme et de conduction
- ✓ Les urticaires
- ✓ Les hypotensions
- ✓ Les déséquilibres diabétiques
- ✓ Les myo-péricardites/péricardites
- ✓ Décompensations de pathologies préexistantes
- ✓ Les acrosyndromes/ ischémies distales
- ✓ Les paralysies faciales
- ✓ Erythèmes nouveaux

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				
Microangiopathie		10054044 OU 10067466 OU 10062198 OU 10043645			
Myocardite			10029548		
Cutanée					
Erythème polymorphe		10015218			
Lésions type engelures		10022119 OU 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					

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
Mortalité toute cause*				100531 72	DECES dans champs évolution OU gravité
Mort subite		10042434			
COVID-19	20000237				