

Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty

Rapport n°13 : période du 02 avril 2021 au 15 avril 2021

CRPV de Bordeaux, CRPV de Marseille

Version finale



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>10</i>
<i>Effets indésirables inattendus, hors AESI et hypersensibilités / anaphylaxies.....</i>	<i>Erreur !</i>
<i>Signet non défini.</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>15</i>
<i>IV.1.5. Synthèse concernant les cas graves rapportés depuis le début de la campagne vaccinale.....</i>	<i>27</i>
<i>IV.1.6. Analyse et expertise des situations particulières</i>	<i>28</i>
IV.2. Données générales sur les cas graves survenus en France issus du laboratoire ..	42
V. Conclusion	43
Annexe 1. Classification des réactions allergiques par grade (classification de Ring et Messmer).....	45
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.	46

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

A l'issue du 12^{ème} rapport mis en ligne le 09/04/2021 par l'ANSM, la stabilité des résultats au cours des dernières semaines a conduit à décider, après trois mois de rendu hebdomadaire, d'espacer la publication des rapports détaillés de pharmacovigilance ; Ces derniers seront maintenant publiés de façon bimensuelle. La surveillance de pharmacovigilance rapprochée de la sécurité des vaccins demeurant continue, une fiche de synthèse mettant à jour les données analysées au cours de chaque semaine continuera d'être publiée sur un rythme hebdomadaire.

La période couverte par le 12^{ème} rapport s'arrêtant au 1^{er} avril 2021, ce 13^{ème} rapport comprend l'analyse des données de pharmacovigilance pour la période supplémentaire comprise entre le 2 et le 15 avril 2021. Comme pour les rapports précédents, en dehors de la

mise à jour des données, seules les informations marquantes identifiées lors de l'analyse réalisée pour cette nouvelle période sont détaillées, ainsi que les nouvelles conclusions que ces faits ont pu apporter. Par ailleurs et pour permettre une présentation plus synthétique dans un contexte de stabilité des résultats, les descriptions générales sont dorénavant présentées pour l'ensemble des données analysées depuis le début du suivi, sans description individualisée des données analysées sur la période supplémentaire couverte par le dernier rapport.

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 treizième 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 15/04/2021 inclus.

La nouvelle période couverte par ce rapport s'étend du 02/04/2021 au jeudi 15/04/2021 inclus. Le nombre d'injections réalisées depuis le début de la campagne de vaccination et au cours de la période bimensuelle 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 du 2 au 15/04/2021 (Source VACSI).

	Cumul depuis le 27/12/2020 N = 11 735 737		Période du 2 au 15/04/2021 N = 3 096 869	
	1 ^{ère} injection N = 7 800 169	2 ^{ème} injection N = 3 935 568	1 ^{ère} injection N = 1 959 072	2 ^{ème} injection N = 1 137 797
Sexe				
Femmes	4 581 124	2 309 693	1 148 571	648 452
Hommes	3 200 947	1 621 573	803 790	487 436
Non renseigné	18 098	4 302	6 711	1 909
Age				
16-49 ans	936 466	339 726	334 912	67 795
50-64 ans	1 314 465	599 676	426 947	105 986
65-74 ans	1 909 434	571 219	783 509	240 399
75-84 ans	2 388 372	1 575 158	281 026	504 492
85 et + ans	1 251 432	849 789	132 678	219 125

* 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 2 au 15/04/2021.

A la date du 15/04/2021 et depuis le début de la campagne vaccinale, 14 988 cas d'effets / évènements indésirables potentiellement liés au vaccin Comirnaty et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 32 760 effets / évènements (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) ; 7 863 (52,5 %) cas étaient renseignés comme résolus avec un délai médian de résolution d'un jour (IIQ : 0-2).

Parmi les 14 988 cas pris en compte et déclarés entre le 27/12/2020 et le 15/04/2021, 7 772 (52,5 %) au total étaient renseignés comme résolus, dont 91 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 1 cas supplémentaire a été transmise par le circuit dédié des Cas Marquants (analyse présentée dans la section *Analyse Qualitative*).

Tableau 2. Caractéristiques générales des cas.

	Cas cumulés N = 14 988 (%)
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV	
Cas déclarés par les professionnels de santé	11385 (76,0)
Cas déclarés par les patients/usagers	3603 (24,0)
Évolution, N (%)	
En cours de rétablissement/résolution	3161 (21,1)
Rétabli/résolu	7772 (51,9)
Rétabli/résolu avec séquelles	91 (0,6)
Non rétabli/non résolu	3065 (20,4)
Décès	448 (3,0)
Inconnu	451 (3,0)
Sexe	
Masculin	3978 (26,5)
Féminin	10955 (73,1)
Inconnu	55 (0,4)
Tranches d'âge, N (%)	
16-49	3303 (22,0)
50-64	5473 (36,5)
65-74	1332 (8,9)
75-84	2736 (18,3)
≥ 85	1963 (13,1)
Inconnu	181 (1,2)
Cas graves, N (%)	3655 (24,4)
Critère de gravité	
Décès	448 (3,0)
Mise en jeu du pronostic vital	195 (1,3)
Hospitalisation	866 (5,8)
Invalidité ou incapacité	68 (0,5)
Médicalement significatif	2078 (13,9)
Sexe, N (%)	
Masculin	1172 (7,8)
Féminin	2469 (16,5)
Inconnu	14 (0,1)
Tranches d'âge, N (%)	
16-49	658 (4,4)
50-64	954 (6,4)
65-74	363 (2,4)
75-84	812 (5,4)
≥ 85	837 (5,6)
Inconnu	31 (0,2)
Évolution, N (%)	
En cours de rétablissement/résolution	877 (5,9)
Rétabli/résolu	1235 (8,2)
Rétabli/résolu avec séquelles	63 (0,4)
Non rétabli/non résolu	950 (6,3)
Décès	448 (3,0)
Inconnu	82 (0,5)

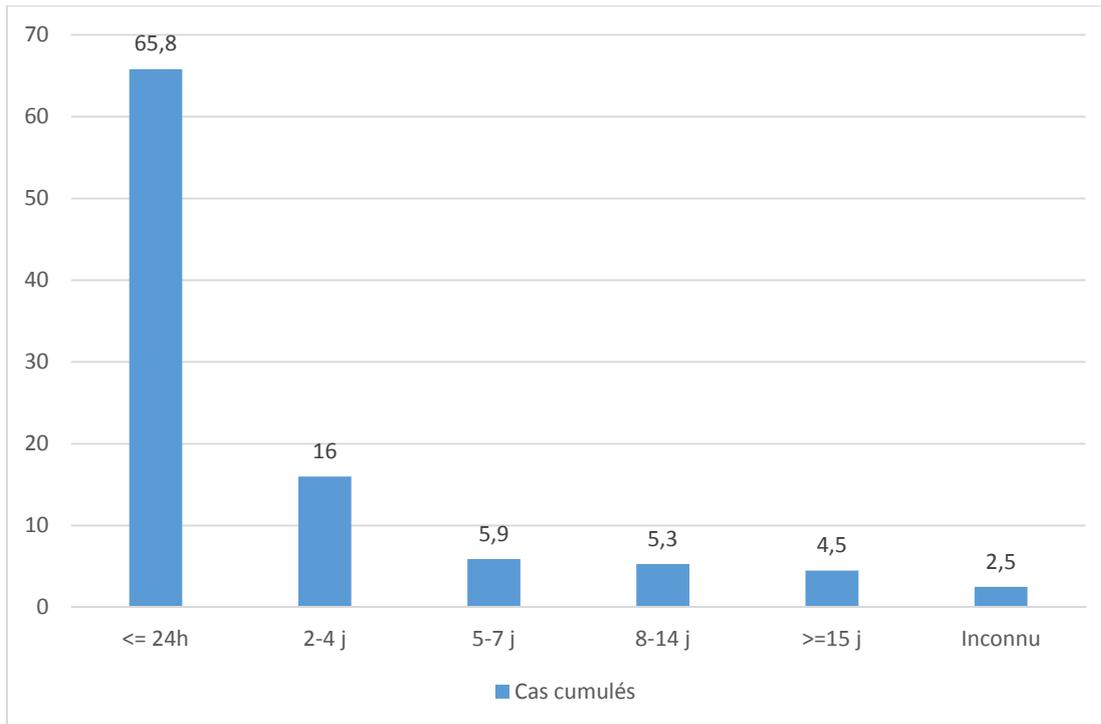


Figure 1. Distribution des délais de survenue des effets pour les cas rapportés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance pour le vaccin Comirnaty au 15 avril 2021.

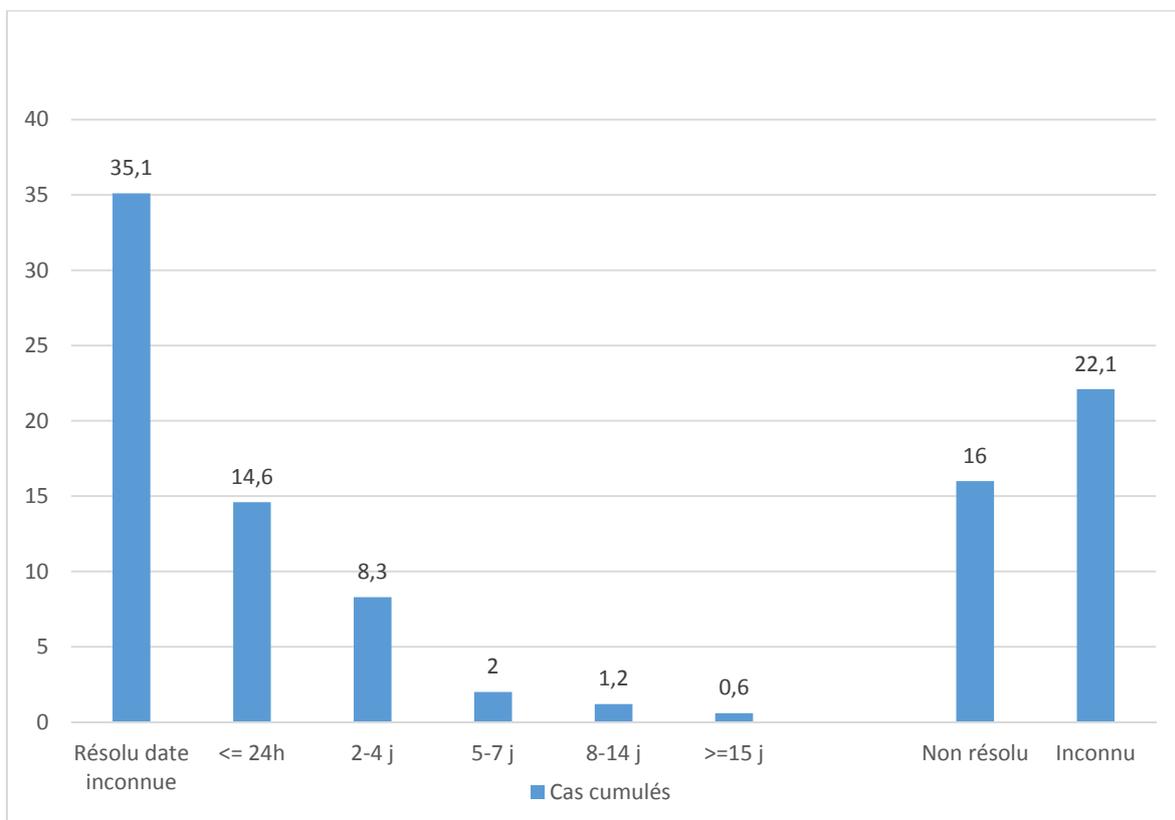


Figure 2. Distribution des délais de résolution des effets pour les cas rapportés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance pour le vaccin Comirnaty au 15 avril 2021.

Description générale des cas graves et non graves

Au total, sur les 14 988 cas rapportés, 11 333 (75,6 %) correspondaient à des cas non graves et 3 655 (24,4 %) à des cas graves au regard des définitions réglementaires internationales de pharmacovigilance. Depuis le précédent rapport, 1 509 nouveaux cas ont été transmis, dont 537 graves (35,6 %).

Le Tableau 3 détaille les types d'effets indésirables rapportés par *System Organ Class* et selon la gravité, en cumulé et pour la période bimensuelle 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 15/04/2021, par *System Organ Class.**

Effet (SOC)	Cas cumulés	
	Non graves, N = 11333 (%)*	Graves, N = 3655 (%)*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	7173 (63,3)	1571 (43,0)
Système nerveux	2783 (24,6)	1024 (28,0)
Gastro-intestinales	2067 (18,2)	491 (13,4)
Musculosquelettiques	2053 (18,1)	317 (8,7)
Affections vasculaires	963 (8,5)	735 (20,1)
Peau et tissu sous-cutané	1143 (10,1)	229 (6,3)
Cardiaques	458 (4,0)	537 (14,7)
Respiratoires et thoraciques	482 (4,3)	468 (12,8)
Hématologiques et lymphatique	753 (6,6)	123 (3,4)
Infections et infestations	515 (4,5)	298 (8,2)
Oreille et labyrinthe	384 (3,4)	142 (3,9)
Psychiatriques	261 (2,3)	109 (3,0)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	182 (1,6)	140 (3,8)
Investigations	120 (1,1)	166 (4,5)
Ophtalmologiques	175 (1,5)	93 (2,5)
Métaboliques et de la nutrition	136 (1,2)	66 (1,8)
Système immunitaire	113 (1,0)	82 (2,2)
Rein et voies urinaires	29 (0,3)	33 (0,9)
Organes de reproduction et du sein	39 (0,3)	9 (0,2)
Hépatiques	9 (0,1)	26 (0,7)
Endocriniennes	2 (0,0)	11 (0,3)
Actes médicaux et chirurgicaux	4 (0,0)	8 (0,2)
Femmes enceintes ou période périnatale	0 (0,0)	9 (0,2)
Problèmes de produit	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*

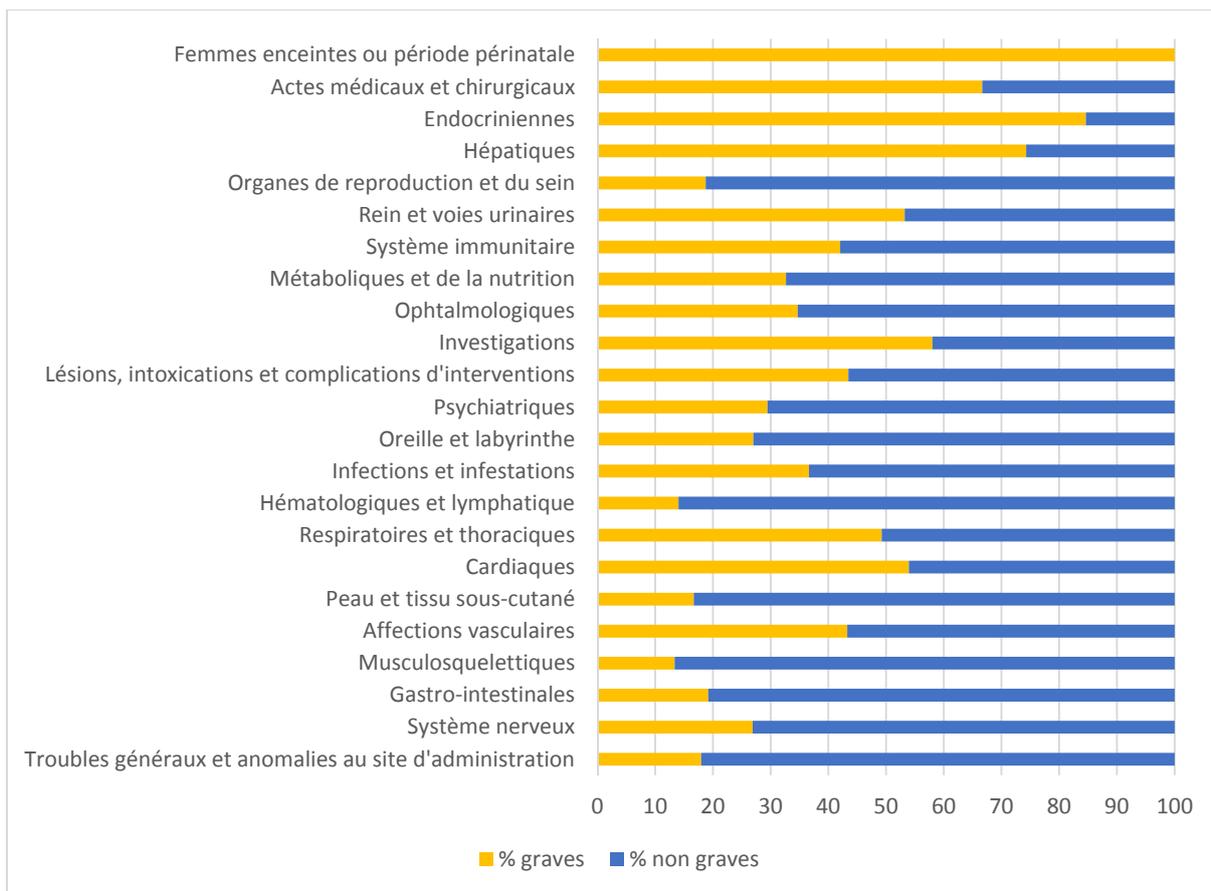


Figure 3. Proportion représentée par les effets graves parmi l'ensemble des effets rapportés en France au 15/04/2021, par System Organ Class (avec au moins 5 cas).

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=9 756, dont 754 cas sur la période d'analyse ; 1 524 cas graves)

Sur les 14 988 cas rapportés, 9 756 (65,1 %) comprenaient des effets à type de réactogénicité, pour un total de 18 188 effets. Un total de 1 524 cas de réactogénicité grave a été rapporté, ce qui représente 15,6 % sur le nombre total des cas de réactogénicité.

Parmi ces cas, 8 567 (87,8%) étaient en rapport avec au moins une manifestation systémique. Les manifestations les plus fréquemment rapportées étaient 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 15/04/2021.

	Cas cumulés	
	Non graves, N = 11333 (%)*	Graves, N = 3655 (%)*
Cas avec au moins un effet de réactogénicité	8232 (72.6)	1524 (41.7)
Réactogénicité locale uniquement	1121 (9.9)	68 (1.9)
Réactogénicité systémique	7111 (62.7)	1456 (39.8)
El systémiques		
<i>Asthénie/Fatigue/Malaise</i>	2401 (21.2)	546 (14.9)
<i>Syndrome grippal</i>	2078 (18.3)	434 (11.9)
<i>Céphalées</i>	1842 (16.3)	325 (8.9)
<i>Nausée/Vomissement</i>	1329 (11.7)	302 (8.3)
<i>Fièvre</i>	1237 (10.9)	241 (6.6)
<i>Myalgies</i>	1263 (11.1)	143 (3.9)
<i>Frissons</i>	597 (5.3)	76 (2.1)
<i>Diarrhée</i>	533 (4.7)	125 (3.4)
<i>Douleur articulaire</i>	521 (4.6)	78 (2.1)
<i>Douleur musculosquelettiques</i>	220 (1.9)	28 (0.8)
<i>Complications liées à une vaccination</i>	68 (0.6)	75 (2.1)

Le délai de survenue médian était d'un jour (IIQ : 0-1) ; 5 591 cas (57,3 %) renseignaient des effets résolus, avec un délai médian de résolution d'un jour (IIQ : 1-2). Un total de 1 524 cas (15,6 %) était considéré comme grave, soit 41,7 % de l'ensemble des cas graves. Les motifs de gravité associés à ces effets sont détaillés dans les Tableaux 7 et 8.

L'analyse des cas de réactogénicité sur la nouvelle période 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=213, dont 29 cas sur la nouvelle période d'analyse)

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 213 cas d'hypersensibilité/anaphylaxie a été rapporté, dont 29 cas sur la période d'analyse.

Vingt cas d'hypersensibilité immédiate, soit avec délais de survenue ≤ 24 h, et classifié en grade selon la classification de Ring et Messmer (Annexe 1) :

- 14 cas de grade I, sans caractéristique particulière ;
- 4 cas de grade II, sans caractéristique particulière
- 2 cas de grade III, survenus entre 10 et 20 minutes après la 1^{ère} injection, ayant entraîné l'hospitalisation chez des personnes sans antécédent allergique connu.

L'analyse des cas de la nouvelle période n'a pas apporté d'éléments nouveaux.

Analyse et expertise des cas graves d'exacerbation d'asthme (8 cas graves ; 1 sur la période)

Un nouveau cas grave d'exacerbation d'asthme a été rapporté durant la période couverte par ce treizième rapport, sans caractéristiques particulières par rapport aux cas déjà analysés au cours des périodes précédentes.

Au total, les cas présentés, ainsi que la capacité avérée du vaccin Comirnaty à déclencher des réactions d'hypersensibilité, peuvent suggérer un rôle du vaccin dans l'exacerbation d'asthme chez des sujets avec une pathologie asthmatique sous-jacente. Les éléments justifient que le suivi particulier de ces événements soit poursuivi.

Événements indésirables d'intérêt spécifique (*Adverse events of specific interest* ; n= 2506 dont 373 sur la période ; 1638 cas graves)

Sur les 14 988 cas rapportés, 2 506 comprennent des événements / effets indésirables considérés comme d'intérêt particulier ; 373 ont été déclarés sur la nouvelle période de suivi.

Sur ces 2 506 cas d'événements / effets indésirables d'intérêt spécifique rapportés depuis le début de la campagne vaccinale, 1 638 étaient considérés comme graves (65,4 %), incluant 292 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 15/04/2021*.

	Cas cumulés		Cas 02/04/2021 – 15/04/2021	
	Non graves, N = 11333 (%)*	Graves, N = 3655 (%)*	Non graves, N = 972 (%)*	Graves, N = 537 (%)*
Cas avec au moins un AESI	868 (7.7)	1638 (44.8)	81 (8.3)	292 (54.4)
Cardiaques	421 (3.7)	510 (14.0)	33 (3.4)	60 (11.2)
Cardiomyopathie provoquée par le stress	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Maladie coronaire (Cardiopathie ischémique)	2 (0.0)	63 (1.7)	0 (0.0)	9 (1.7)
Insuffisance cardiaque	4 (0.0)	96 (2.6)	1 (0.1)	12 (2.2)
Myocardite	0 (0.0)	7 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Troubles du rythme cardiaque	417 (3.7)	366 (10.0)	32 (3.3)	42 (7.8)
Cutanés	12 (0.1)	21 (0.6)	2 (0.2)	4 (0.7)
Erythème polymorphe	1 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lésions type engelures	4 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vascularite	7 (0.1)	19 (0.5)	2 (0.2)	4 (0.7)
Gastro-intestinaux	15 (0.1)	22 (0.6)	1 (0.1)	2 (0.4)
Affections hépatiques aiguës	15 (0.1)	22 (0.6)	1 (0.1)	2 (0.4)
Hématologiques	215 (1.9)	542 (14.8)	32 (3.3)	162 (30.2)
AVC	1 (0.0)	223 (6.1)	0 (0.0)	56 (10.4)
Embolie pulmonaire	1 (0.0)	116 (3.2)	0 (0.0)	39 (7.3)
Maladie hémorragique	183 (1.6)	135 (3.7)	30 (3.1)	25 (4.7)
Ischémie des membres	28 (0.2)	98 (2.7)	2 (0.2)	43 (8.0)
Thrombocytopénie	1 (0.0)	30 (0.8)	0 (0.0)	12 (2.2)
Thrombose veineuse profonde	9 (0.1)	202 (5.5)	2 (0.2)	81 (15.1)
Immunologiques	64 (0.6)	49 (1.3)	9 (0.9)	4 (0.7)
Arthrite	39 (0.3)	28 (0.8)	4 (0.4)	2 (0.4)
Diabète tout confondu	25 (0.2)	21 (0.6)	5 (0.5)	2 (0.4)
Neurologiques	58 (0.5)	144 (3.9)	4 (0.4)	19 (3.5)
Anosmie ou agueusie	36 (0.3)	6 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.2)
Convulsions généralisées	2 (0.0)	58 (1.6)	0 (0.0)	8 (1.5)
Méningoencéphalite	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Méningite aseptique	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)
Paralysie faciale	20 (0.2)	69 (1.9)	1 (0.1)	6 (1.1)
Syndrome de Guillain-Barré	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.6)
Rénaux	0 (0.0)	16 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Insuffisance rénale aiguë	0 (0.0)	16 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Respiratoires	0 (0.0)	8 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	0 (0.0)	8 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Autres	97 (0.9)	543 (14.9)	2 (0.2)	75 (14.0)
Mortalité toute cause	0 (0.0)	448 (12.3)	0 (0.0)	61 (11.4)
COVID-19	97 (0.9)	145 (4.0)	2 (0.2)	21 (3.9)

* 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.

IV.1.3. Analyse qualitative : décès et cas marquants

Cas supplémentaires transmis par la procédure des cas marquants (n=1 pour la période)

Ce cas correspondait à un cas d'hémophilie acquise détaillé dans les sections correspondantes.

Analyse et expertise des cas de décès (n=448, dont 60 sur la période et deux cas reclassés au vu des éléments de suivi obtenus par les CRPV)

Soixante nouveaux cas de décès ont été transmis sur la période additionnelle de deux semaines couverte par ce rapport, et deux cas ont été mis à jour. Ceci porte à 448 le nombre total de décès déclarés à la date du 15/04/2021.

Parmi les nouveaux cas, la très grande majorité 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. Quatre cas de décès étaient survenus dans des tableaux non encore détaillés :

- Personne de 20 à 29 ans atteinte de maladie congénitale dégénérative ayant présenté, à J10 de la réalisation d'une deuxième injection avec thrombopénie autour de 30 000 plaquettes par mm³. A J10 la pancytopenie régresse sans signe particulier en dehors d'une asthénie (thrombopénie autour de 70 000). La personne décèdera quatre jours plus tard dans un contexte d'hématémèse et épistaxis majeurs ;
- Personne de 60 à 69 ans traitée par chimiothérapie (non précisée) pour un neuroblastome et décédée à J12 de la réalisation d'une 2^{ème} injection suite à une thrombose mésentérique ayant conduit à une ischémie mésentérique majeure survenue dans les suites immédiates d'une exploration chirurgicale de douleurs abdominales.
- Personne de 80 à 89 décédée à J3 de la réalisation d'une 1^{ère} injection dans un contexte fébrile et d'aggravation de sa paralysie supra-nucléaire progressive. Déclaration succincte sans plus d'information.
- Personne de 90 à 99 ans décédée subitement 3 heures après la réalisation d'une 1^{ère} injection. La personne avait présenté des bouffées de chaleur ayant conduit à la prise de paracétamol et s'est plainte d'une douleur dorsale avant de décéder brutalement. Aucun symptôme en faveur d'une élévation de la pression artérielle ou de troubles du rythme en post-vaccinal chez cette personne aux antécédents de fibrillation atriale.

Conclusion 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.

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

Analyse et expertise des cas de syndrome coronaire aigu (n=56, dont 10 sur la période)

Durant cette période de suivi, 10 cas ont été analysés dont 2 ayant conduit au décès :

1 chez une personne octogénaire avec facteurs de risques (FDR) cardiovasculaires ayant fait un infarctus du myocarde (IDM) sévère, le lendemain de la deuxième injection, prise en charge en soins intensifs cardiologiques, puis évolution fatale 3 jours après

1 chez une personne octogénaire avec de lourds ATCD médicaux et FDR cardiovasculaires, ayant présenté 25 minutes après sa deuxième injection un malaise avec hypotension et désaturation, conduisant à l'hospitalisation et à la mise en évidence d'un IDM massif d'évolution fatale le lendemain. Pour ce dernier cas, même si la personne présentait de lourds ATCDs et même si l'anamnèse de ces épisodes coronariens antérieurs n'est pas précisé, les éléments de chronologie sont en faveur du rôle de la vaccination et/ou vaccin.

Ces évènements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports. A ce stade, 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=128, dont 36 dans la période et un cas reclassé) *

Depuis le début du suivi, 128 cas d'événements d'accidents vasculaires ischémiques ont été notifiés, dont 36 au cours de la période additionnelle de 14 jours couverte par ce rapport.

Un cas concernait une personne âgée de 20 à 29 ans traitée par contraceptifs oraux combinés de 2^{ème} génération (associant 30 microgrammes de lévonorgestrel à 150 microgrammes d'éthinylestradiol) et présentant des antécédents de migraine avec aura. L'AVC est survenue à J26 de la réalisation d'une 2^{ème} injection. Le bilan étiologique qui ne retrouvait pas d'anomalie des temps de prothrombine (TP), INR (International Normalized Ratio) et temps de céphaline activée (TCA), mettait en évidence une numération normale. La recherche d'infection virale était négative. Il ne comprenait pas d'information concernant un bilan auto-immun ou d'exploration d'une possible thrombophilie.

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

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 évènements continueront à faire l'objet d'un suivi spécifique dans les rapports ultérieurs. Dans le rapport 12 pour les événements thromboemboliques veineux, il était conclu que le nombre important des cas rapportés devait faire considérer la conduite d'une

étude pharmaco-épidémiologique pour ces événements aux origines multifactorielles, à plus forte raison si de telles études sont envisagées pour les autres vaccins. La même logique prévaut pour les événements thromboemboliques artériels, même en dehors d'élément orientant en faveur d'un signal particulier après analyse des caractéristiques des cas individuels.

* Par ailleurs onze 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=32 dont 8 cas sur la période de suivi)

L'anamnèse ainsi que l'analyse médicale et pharmacologique des 8 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=199, dont 81 dans la période)

Depuis le début du suivi, 118 cas d'événements thromboemboliques ont été notifiés, dont 29 au cours de la nouvelle période couverte par ce rapport (38 cas d'embolie pulmonaire ; 26 cas de thrombose veineuse profonde ; 12 cas de thrombose veineuse superficielle ; 3 cas de thrombose veineuse mésentérique ; 1 cas de thrombose mésentérique non précisé (dans l'absence d'une information sur le caractère artériel ou veineux, le cas a été considéré avec les thrombo-embolies veineuses) ; 1 cas d'occlusion de la veine centrale de la rétine). Il n'a pas été rapporté de nouveau cas de thrombose veineuse cérébrale ; l'unique cas de la sorte rapporté en France avec le vaccin Comirnaty est donc celui détaillé dans le rapport 12.

Les cas d'embolie pulmonaire, de thrombose veineuse profonde hors thrombose veineuse mésentérique, de thrombose veineuse superficielle, et d'occlusion de la veine centrale de la rétine analysés au cours de cette nouvelle période de suivi présentaient des caractéristiques similaires aux cas déjà analysés.

Les cas rapportés de thrombose veineuse mésentérique et de thrombose mésentérique non précisée correspondaient aux cas de :

- Personne de 60 à 69 ans traitée par chimiothérapie (non précisée) pour un neuroblastome et décédée à J12 de la réalisation d'une 2^{ème} injection suite à une thrombose mésentérique ayant conduit à une ischémie mésentérique majeure survenue dans les suites immédiates d'une exploration chirurgicale de douleurs abdominales (cas déjà décrit dans la section décès) ;
- Personne de 60 à 69 ans avec antécédent de cirrhose hépatique et de stent aortique ayant présenté à J18 de la réalisation d'une 1^{ère} injection, des thromboses veineuses du système mésentérique et gastro-épiploïque découverte fortuitement dans le cadre de la réalisation d'une imagerie pré-opératoire. Déclaration succincte mentionnant un traitement par

héparine et une recherche de thrombophilie mais ne donnant pas d'information concernant la numération plaquettaire ;

- Personne de 70 à 79 ans avec antécédent de greffe rénale (motif non renseigné) ayant présenté des douleurs d'allure biliaire à J21 de la réalisation d'une 1ère injection. Un scanner est réalisé à J27 (J6 de la 2ème injection) qui retrouve une thrombose veineuse mésentérique et portale étendue sans signes de souffrance digestive. Le bilan ne montre pas de thrombopénie ;
- Personne de 70 à 79 ans avec antécédents cardiovasculaires et d'obésité ayant présenté, environ une semaine après la réalisation d'une 1ère injection, une fièvre, des douleurs abdominales et des vomissements ayant conduit à une admission aux urgences. Le bilan révèle un syndrome inflammatoire avec CRP (protéine C réactive) proche de 300 mg/L ; le scanner met en évidence une thrombose de la veine mésentérique inférieure étendue à la branche portale gauche, sans cause locale néoplasique ou infectieuse visualisée. Le bilan ne précise pas la numération plaquettaire. Le traitement mise en place est une héparinothérapie. La recherche d'anticoagulant circulant est négative. L'angioscanner de contrôle retrouvera un abcès hépatique faisant évoquer une pyléphlébite ; une antibiothérapie sera débutée.

Conclusion inchangée.

A ce stade, les cas rapportés d'événements thromboemboliques veineux graves ne montrent pas de spécificité particulière en faveur d'un rôle du vaccin. A ce stade, ni le cas rapporté de thrombose veineuse cérébrale, ni les cas rapportés de thrombose mésentérique / splanchnique ne présentent les caractéristiques mises en avant avec le Vaxzevria. Ces événements continueront à faire l'objet d'un suivi particulier dans les rapports ultérieurs.

S'il intervient dans un contexte de médiatisation et d'interrogations existantes pour un autre vaccin, le nombre important des cas rapportés doit faire considérer la conduite d'une étude pharmaco-épidémiologique pour ces événements aux origines multifactorielles, à plus forte raison si de telles études sont envisagées pour les autres vaccins.

Analyse et expertise des cas graves de troubles du rythme cardiaque (ex. tachycardie, fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, bradycardie ; n=170, dont 14 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 14 cas, 2 cas sont de type R5 c'est à dire de nature coïncidentale. Pour 11 cas, les éléments d'anamnèse et le terrain suggèrent une réaction de type 4. Pour 1 cas, le dossier succinct ne permet pas de catégoriser l'effet. A noter, chez une personne de plus de 75 ans, à J6 de D1, de l'apparition apparemment réactionnelle d'une fibrillation auriculaire paroxystique, mis sous bisoprolol et apixaban. A J14 devant des symptômes d'orthopnée avec toux en décubitus et dyspnée, le médecin adresse le patient aux urgences et devant des signes de mauvaise tolérance (signes d'insuffisance cardiaque) et une fonction cardiaque de base correcte ; la FA est réduite par choc électrique externe, témoignant d'un événement inattendu.

Aucun élément nouveau par rapport à ces troubles du rythme déjà signalés dans les rapports précédents et partagés au niveau européen, au même titre que les élévations de la pression artérielle. Ces évènements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports avec expertise cardiologique par le CRPV référent.

Analyse et expertise des cas graves d'élévation de la pression artérielle (n=359 dont 42 cas sur la période de suivi)

Durant cette période de suivi, 42 cas supplémentaires d'augmentation de la pression artérielle ont été analysés, amenant à un total de 359 depuis le début de ce suivi national de pharmacovigilance. Ces 42 cas correspondaient, selon les recommandations de l'ESC/ESH 2018, à des d'HTA de Grade 3 dans 25 cas, de Grade 2 dans 7 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 9 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, asthénie, épistaxis, etc.) chez des patients sans antécédents d'hypertension ou déjà hypertendus bien équilibrés, ayant nécessité une prise en charge médicale (Urgences, Hospitalisation, instauration d'un traitement antihypertenseur, ajustement du traitement antihypertenseur)

Le nombre de cas graves encore observés 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=66, dont 8 dans la période)

A la date de ce rapport, 66 cas d'insuffisance cardiaque graves ont été notifiés, dont 8 durant la période couverte par ce douzième rapport.

Ces cas ne présentaient pas de caractéristiques particulières par rapport aux cas déjà analysés au cours des périodes précédentes.

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=26, dont 3 dans la période)

A la date de ce rapport, 26 cas de péricardites et myopéricardite ont été notifiés, dont 3 pour le suivi de la nouvelle période. Ces cas ne présentaient pas de caractéristiques particulières par rapport aux cas déjà analysés au cours des périodes précédentes.

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 des cas de la nouvelle période n'a pas apporté d'élément nouveau.

Cas graves d'accidents vasculaires cérébraux hémorragiques (n=32, dont 1 dans la période ; un cas a été retiré après la découverte d'une cause non médicamenteuse)

Le cas transmis et analysé au cours de cette nouvelle période de suivi présentait des caractéristiques similaires aux cas déjà analysés avec une élévation de la pression artérielle retrouvée au moment de la prise en charge sans argument en faveur d'une élévation survenue auparavant en post-vaccination (cas survenu à J3 de la réalisation d'une 1^{ère} injection).

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=26, dont 11 dans la période)

Parmi les nouveaux cas analysés sur la nouvelle période de suivi, trois correspondaient à des purpuras associés à des thrombopénies, trois à des purpuras thrombopéniques immunologiques et quatre à des thrombopénies.

Comme déjà détaillé dans les rapports précédents, l'analyse d'un cas de purpura thrombopénique immunologique avec rechallenge positif, même s'il avait été constaté avant normalisation de la formule plaquettaire, avait déjà été considéré comme un élément fort en faveur d'une possible responsabilité du vaccin et transmis à l'échelon européen où un signal similaire était en cours d'investigation. Parmi les nouveaux cas analysés, aucun ne présente des caractéristiques du type de ce cas. Par ailleurs, les informations concernant le bilan exploratoire réalisé pour ces cas étaient souvent insuffisantes pour permettre l'élimination d'autres causes. Si cela ne doit pas conduire à exclure définitivement un effet du vaccin, cela limite cependant la possibilité de conclure à sa responsabilité.

Dans le cadre de la surveillance des vaccins de la COVID-19, au moins deux études ont réalisé une estimation de l'incidence des thrombopénies immunologiques par le consortium ACCESS ¹. Ces estimations sont concordantes avec celles issues du projet OHDSI ². Au vu de celles-ci et du nombre total d'injections réalisées depuis le début de la campagne vaccinale, le nombre de cas rapportés ne constitue pas en soi un élément renforçant le signal en cours d'investigation.

Par ailleurs, un cas de CIVD a été rapporté. Il concernait une personne de 70 à 79 ans avec pour antécédent particulier une exogénose chronique active et une fibrillation atriale. A J10 de la réalisation d'une 1^{ère} injection, la personne a fait un malaise avec chute sans témoin avec station au sol prolongée. A J14, la personne est retrouvée au sol, face contre terre, Glasgow 13, hypotendu, hypotherme, pas de détresse respiratoire. Le bilan réalisé aux urgences retrouve une hypernatrémie (170mmol/l) avec hyperchlorémie (130mmol/l), une thrombopénie à 34000/mm³ avec CIVD probable avec fibrinogène consommé à 0,74, TP 38%, rapport TCA à 1,3 (la personne est traitée par rivaroxaban). Le bilan retrouve également une lymphopénie à 216 et une rhabdomyolyse avec CPK > 8000. Le scanner retrouve d'une part une pancréatite de grade D et un thrombus aortique. Un échodoppler est réalisé qui retrouve une occlusion de l'artère humérale droite, de l'artère fémorale superficielle droite et de l'artère poplitée droite. La personne décèdera dans un contexte de défaillance multiviscérale ; l'avis cardiologique conclut à un thrombus extensif intra cardiaque. Dans le cas de cette personne, deux autres étiologies peuvent être retenues comme causes possibles de la CIVD : le traumatisme étendu d'une part, et la pancréatite d'autre part.

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.

¹ Willame C, Sturkenboom M, Weibel D. Background rates of Adverse Events of Special Interest for monitoring COVID-19 vaccines. <http://www.encepp.eu/documents/DraftReport.pdf>

² Li X, Ostropolets A, Makadia R, Shaoibi A, Rao G, Sena AG, *et al.* Characterizing the incidence of adverse events of special interest for COVID-19 vaccines across eight countries: a multinational network cohort study. <http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.25.21254315v2.full>

Analyse et expertise des cas graves de déséquilibre de diabète / d'hyperglycémie chez des patients diabétiques (n=21, dont 2 dans la période)

Les nouveaux cas rapportés ne présentent pas de caractéristique particulière par rapport aux 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=68, dont 10 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, chez des patients avec ATCD d'AVC ou avec une maladie neurologique). A noter 1 état de mal épileptique chez une personne de plus de 90 ans (ATCD d'AVC) à J13 de la deuxième dose (notion de crise convulsive à J21 de la première dose), avec mention du décès 16 jours plus tard.

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 évènement. L'analyse des cas de la nouvelle période 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=49, dont 7 sur la période)

Les caractéristiques de ces 7 nouveaux cas ne présentent pas de particularité par rapport à ceux déjà décrits.

L'analyse des cas de la nouvelle période n'a pas apporté d'élément nouveau.

Analyse et expertise des cas graves de paralysie faciale (total=61, dont 5 sur la période)

Aucun élément marquant n'est à signaler sur cette **nouvelle** période.

Analyse et expertise des cas graves de troubles auditifs (n=23, dont 4 sur la période)

Aucun élément marquant n'est à signaler sur cette nouvelle période.

Analyse et expertise des cas d'artérites à cellules géantes (Maladie de Horton) (n=8 dont 1 sur la période)

Le cas enregistré durant cette période correspond à l'un des cas marquants transmis et déjà décrit dans le rapport N°12

Aucun élément marquant n'est à signaler sur cette nouvelle période.

Analyse et expertise des cas graves de paresthésie (n=32, dont 5 dans la période)

Parmi les 5 cas transmis et analysés au cours de cette nouvelle période de suivi, 4 présentaient des caractéristiques similaires au cas déjà analysés.

Un cinquième cas, concernait une femme de moins de 40 ans, qui a manifesté, 5 min après D1 une paresthésie évolutive qui a débuté avec une sensation d'engourdissement du bras gauche, suivie par une paresthésie du bras et de la main gauche. Sept heures après, paresthésie brutale de la jambe gauche (allant de la fesse au pied). A J5 généralisation des paresthésies de l'hémicorps gauche. A J12 : paresthésies persistent sur tout l'hémicorps gauche et quelques lancements à droite (dernières informations disponibles).

Conclusion inchangée : Au total, les cas rapportés indiquent un possible rôle de l'acte vaccinal ou du vaccin dans la survenue des paresthésies.

Analyse et expertise des cas graves d'infections à COVID-19 (n=201 dont 45 sur la période)

Ces 45 cas (incluant les 2 cas transmis selon la procédure des cas marquants – cas de décès avec le variant Sud-Africain) relèvent de contextes chronologiques et cliniques distincts :

- Pour 10 cas : un tableau d'infection à COVID19 après la 1ère injection, dont 3 cas avec survenue de décès (personnes à risque de forme grave, souches non précisées)
- Pour 5 cas : un tableau d'infection à COVID19 dans des délais courts par rapport à la 2ème injection (inférieur à 14j) dont 1 avec décès chez une personne très âgée avec de lourdes pathologies (variant anglais), 2 avec des formes graves de COVID19 chez des personnes à risque de formes graves (souches non précisées), 2 avec des formes symptomatiques non graves (variant anglais pour les 2)
- Pour 30 cas ayant complété le schéma vaccinal avec à plus de 14 j, un tableau d'infection à COVID19, dont 6 cas avec décès (5 cas avec souche identifiée : 2 avec le variant anglais, 2 avec le variant sud-Africain, 1 avec la souche classique)

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

Analyse et expertise des cas de syndrome de Guillain-Barré et autres polyradiculonévrites (n=7 cas, dont 4 dans la période)

Un total de 7 cas dont 5 cas de syndrome de Guillain Barré (SGB) et 2 autres polyradiculonévrites (1 déjà signalés, dossier succinct) ont été analysés à la date de ce rapport N°13, et ont bénéficié de l'expertise neurologique du CRPV d'Amiens.

Durant cette période, 4 cas ont été enregistrés dont 2 sont des SBG déjà décrits dans le précédent rapport. Les 2 nouveaux cas de cette période concernent 1 cas de SBG et 1 cas de polyradiculonévrite :

- Personne sexagénaire, ayant présenté à J38 de la première dose, un tableau d'acroparesthésie des 4 membres, puis 2 jours après douleurs paravertébrales, ataxie conduisant à l'hospitalisation. L'EMG confirme le SGB probable avec la neuropathie sensitive et motrice, à prédominance motrice. La ponction lombaire une dissociation albumino-cytologique peu marquée. L'évolution est favorable avec les séances de plasmaphérèses. Le bilan étiologique infectieux est négatif ainsi que les anticorps anti-gangliosides.
- Personne quadragénaire, ayant présenté à J24 de la première dose, un tableau sensitif dominant avec état ataxique, aggravation en 2 temps, conduisant à l'hospitalisation. L'EMG présente des anomalies en faveur d'une neuropathie démyélinisante de type polyradiculonévrite aigue. La ponction lombaire ne retrouve pas d'hyperproteinorachie. L'évolution est favorable sous Immunoglobulines IV. Le bilan étiologique infectieux est négatif (reste en attente Campylobacter).

A ce jour sur les 7 cas analysés, 5 cas sont des syndromes de Guillain-Barré dont 3 cas pour lesquels le bilan étiologique s'est révélé positif. Pour les 2 autres, le rôle du vaccin ne peut être exclu, même si pour l'un d'eux le délai de 38^{ème} jour est un peu long.

Au regard du nombre de patients ayant été vaccinés et de l'incidence annuelle du SGB estimée autour de 1-2 pour 100 00 par an³, ces données à ce jour ne constituent pas un signal.

Ces évènements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports avec expertise neurologique par le CRPV référent.

Analyse et expertise des cas graves de zona (n=86, dont 15 dans 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 de 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.

Quinze cas graves supplémentaires ont été analysés au cours de cette nouvelle période de suivi, aucun ne présentait de caractéristique particulière en termes de localisation ou de sévérité.

Un article récent évoque la possibilité d'une survenue de zona après la vaccination avec Comirnaty chez des patients ayant une maladie auto-immunitaire rhumatologique et traités avec immunosuppresseurs.⁴

³ Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. Nat Rev Neurol. 2019;15:671-683.

⁴ Furer V, Zisman D, Kibari A, Rimar D, Paran Y, Elkayam O. Herpes zoster following BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a case series. Rheumatology (Oxford) 2021 doi: 10.1093/rheumatology/keab345.

La conclusion concernant ces événements demeure inchangée.

Analyse et expertise des cas d'auto-anticorps dirigés contre le facteur VIII (« Hémophilie acquise » (n=1 cas, dont 1 dans la période)

+ 1 cas supplémentaires transmis selon la procédure des cas marquants.

Durant cette période, 2 cas d'« Hémophilie acquise » en provenance de 2 CRPV, ont été analysés.

Le premier cas est survenu chez une personne de plus de 80 ans, qui est hospitalisé à J12 de sa deuxième dose, pour un prurit avec prurigo et hyperéosinophilie évoluant depuis 3 mois (avant sa vaccination). Le bilan d'hémostase est perturbé conduisant aux dosages des facteurs de la coagulation dont le Facteur VIII à 32,8%. Les anti-FVIII sont positifs avec un titrage anti-FVIII à 2 Unités Bethesda. L'interrogatoire et l'examen retrouvent la notion d'un saignement important pour une coupure minime 10 jours plutôt, sans aucun autre signe hémorragique, ni de purpura, ni d'ecchymose, ni de saignement extériorisé. Le bilan étiologique est en cours (pathologie cutanée en cours d'exploration, doute sur pemphigoïde bulleuse, pour laquelle sont rapportées des associations possibles avec l'hémophilie acquise).

Le deuxième cas est survenu chez une personne de plus de 75 ans, qui présente à J4 de la première dose, un hématome du membre inférieur droit, sans notion de traumatisme ni chute. Lors de l'hospitalisation, le trouble de l'hémostase retrouve un TCA allongé à 3,5 avec un dosage de facteur VIII à 3% et dosage des AC anti-facteur VIII à 50 UB/ml. Le bilan étiologique est en cours (notamment auto-Immune).

Cette pathologie rare (sa prévalence est d'environ 1 à 1,5 cas/millions d'individus/an), touche le plus souvent des patients de plus de 60 ans. Dans 2/3 des cas, la recherche d'un contexte pathologique étiologique (Lupus, polyarthrite Rhumatoïde ; maladie cancéreuse) est négative⁵. Dans la littérature, 1 cas a été également décrit à J9 de la vaccination chez un patient de 69 ans⁶ et des cas ont été publiés, à J8 avec le vaccin contre la grippe⁷ et à J20 de la vaccination H1N1⁸.

Aussi à ce stade, le rôle du vaccin dans la survenue de ces hémophilies acquises ne peut être exclu. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.

Analyse et expertise du syndrome d'activation des macrophages (n=3, aucun sur la période)

⁵ https://sfh.hematologie.net/sites/sfh.hematologie.net/files/medias/documents/hemophilie_acquise

⁶ Radwi M, Farsi S. A Case Report of Acquired Haemophilia following COVID-19 Vaccine. J Thromb Haemost. 2021 Mar 30. doi: 10.1111/jth.15291. Epub ahead of print.

⁷ Moulis G, Pugno G, Bagheri H, Courtellemont C, Huart A, Chauveau D, Pourrat J, Montastruc JL. Acquired factor VIII haemophilia following influenza vaccination. Eur J Clin Pharmacol. 2010 Oct;66(10):1069-70

⁸ Pirrotta MT, Bernardeschi P, Fiorentini G. A case of acquired haemophilia following H1N1 vaccination. Haemophilia. 2011 Sep;17(5):815.

A ce jour, 3 cas de syndrome d'activation macrophagique (appelé également syndrome hémophagocytaire) ont été analysés :

- 1 cas survenu chez une personne quadragénaire d'une éruption papuleuse prurigineuse et d'un syndrome d'activation macrophagique après une 1ère cure d'IPILIMUMAB + NIVOLUMAB reçue le même jour que sa première 1ère dose.
- 1 cas survenu chez une personne de plus de 95 ans, lors de sa 2ème injection 24-48h après : fièvre, altération état général et biologiquement anémie hémolytique Coombs négatif et thrombopénie. Diagnostic de Syndrome d'activation macrophagique. Le bilan étiologique complet est négatif. La fièvre se maintient en plateau pendant 5 jours, les cytopénies s'aggravent puis s'améliorent sous corticothérapie.
- 1 cas survenu chez une personne de plus de 90 ans, qui depuis les 21j qui ont suivi son injection (rang vaccinal non précisé) présente une altération de l'état général marqué et un déclin cognitif. Le bilan biologique retrouve une anémie avec une ferritinémie >4000µg/L. Le myélogramme met en évidence la présence de très nombreux macrophages hémophages, en faveur d'un Syndrome d'Activation. Le bilan étiologique infectieux est négatif.

Le syndrome hémophagocytaire, classiquement appelé syndrome d'activation macrophagique, est une pathologie très rare dont l'incidence annuelle est estimée à 1 pour 800 000⁹.

Ces trois cas se caractérisent par des délais de survenus courts par rapport à la vaccination. Hormis le premier cas succinct pour lequel à la fois le terrain et les autres traitements médicamenteux sont en faveur d'une autre étiologie que le vaccin, le rôle du vaccin dans les 2 autres cas ne peut être exclu à ce stade, compte tenu des mécanismes physiopathologiques évoqués dans ce syndrome⁸.

Ces évènements continueront à être suivis dans le cadre de ce rapport. L'extrême rareté habituelle de ces évènements en pharmacovigilance amène à les considérer comme un potentiel signal et à les partager, dès à présent au niveau européen.

Analyse et expertise des cas de myasthénie (n=6, dont 2 sur la période)

Durant cette période de suivi, deux cas de myasthénie, dont un bien détaillé, ont été transmis. Un bilan des autres cas de myasthénie et une expertise neurologique des tous les cas ont donc été effectués.

Le premier cas concernait une femme d'âge comprise entre 75 et 80 ans, avec des antécédents compatibles avec une myasthénie, qui a présenté 24h après la première injection douleurs dans tout le corps et arthralgies. Entre J3 et J4 elle a présenté un ptosis de l'œil gauche, avec diplopie et vision floue. Des troubles similaires surviennent chez la patiente assez régulièrement.

⁹ Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. Lancet. 2014 Apr 26;383(9927):1503-1516.

Un rôle du vaccin dans la survenue d'une crise de myasthénie réactivation ne peut pas être exclu, même si la crise est similaire à celles manifesté régulièrement par la patiente.

Le deuxième cas concernait un homme d'âge comprise entre 75 et 80 ans, **sans antécédents de myasthénie ni de troubles immunitaires**, mais avec un antécédent de cancer de la prostate, qui a présenté, 15 jours après la première injection, une fatigabilité musculaire (faiblesse proximale des 4 membres), qui s'est aggravée encore après la deuxième injection de vaccin (aggravation rapide en quelques jours). Il a fait trois chutes au domicile, cette fatigabilité et son déficit musculaire étaient fluctuants. Un ptosis de l'œil droit, sans diplopie, ainsi qu'une fatigabilité à la mastication et une voix enrouée ont été aussi remarqués. L'IRM cérébrale ne retrouvait pas d'AVC récent. La ponction lombaire retrouvait une protéinorachie à 0,69 g/l. L'examen clinique retrouvait seulement un déficit du deltoïde gauche à 3/5 avec une marche possible sur quelques mètres avec aide unilatérale. L'électroneuromyogramme était en faveur d'un syndrome myasthénique post-synaptique.

Un rôle du vaccin dans la survenue ou la révélation d'une myasthénie sous-jacente, ne peut pas être exclu. Un dosage d'anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine pourrait être utile pour confirmer le diagnostic.

Le troisième cas concernait un homme d'âge comprise entre 65 et 70 ans, avec antécédents de myasthénie généralisé, qui a présenté, 10 jours après la première injection, une crise de myasthénie avec troubles de la déglutition, faiblesses des membres inférieurs et diplopie plus intenses que ses crises habituelles. Les symptômes se sont améliorés en une semaine, avec persistance de faiblesse des 2 orbiculaires des paupières, maintien du barré difficile, fatigue, ptosis. Aux dernières informations disponibles, 18 jours après la crise, l'événement était en cours de résolution.

Un rôle du vaccin dans la survenue d'une crise de myasthénie réactivation ne peut pas être exclu.

Le quatrième cas concernait une femme d'âge comprise entre 90 et 95 ans, avec antécédents de myasthénie généralisé, qui a présenté, 30 minutes après la 2^{ème} injection, une grande asthénie diagnostiquée aux urgences comme probable crise de myasthénie sans signes de sévérité. L'effet a duré 60 minutes avec récupération totale sans séquelles.

Le diagnostic de myasthénie ne peut pas être finalement retenu, car il s'agit plutôt de symptômes aspécifiques évocateurs de fatigue/asthénie.

Le cinquième cas concernait une femme d'âge comprise entre 65 et 70 ans, avec antécédents de myasthénie, qui a présenté, environ 2 heures 30 plus tard, une poussée myasthénique avec perte totale de force généralisée, difficultés à tenir debout, avec également des nausées et des douleurs abdominales. La patiente précise qu'elle a dû reprendre le fauteuil roulant à son domicile jusqu'au lendemain matin. L'évolution a été favorable en 48 heures pour tous les symptômes.

Le diagnostic de myasthénie ne peut pas être finalement retenu, car il s'agit plutôt de symptômes aspécifiques évocateurs de fatigue/asthénie.

Le dernier cas concernait une femme d'âge comprise entre 30 et 35 ans, sans antécédent de myasthénie, en traitement pour une leucémie lymphoblastique, qui a présenté, 4 jours après la 1^{ère} injection des troubles de l'élocution, de la mastication et de la déglutition. Devant la persistance des symptômes, un bilan de myasthénie est réalisé, mettant en évidence des auto-anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine positifs. Cas en attente d'informations complémentaires.

Un rôle du vaccin dans la survenue ou la révélation d'une myasthénie sous-jacente, ne peut pas être exclu. Le diagnostic de myasthénie est confirmé par la présence d'anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine.

Pour résumer, parmi les 6 cas transmis, deux cas ne sont finalement pas à considérer comme des myasthénies, mêmes si survenus chez des patients avec des antécédents. Parmi les autres 4 cas, deux sont compatibles avec une réactivation de la maladie, et deux sont compatibles avec des myasthénies nouvellement découvertes. Les délais d'apparition pourraient être compatibles avec un potentiel rôle du vaccin.

En conclusion, les informations sont limitées à ce stade, mais posent la question d'un rôle potentiel du vaccin dans la survenue/révélation d'une myasthénie ou dans la survenue de crises chez des patients avec antécédents. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.

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

Le Tableau 7 récapitule la distribution des 3 655 cas graves déclarés au 15 avril 2021 par type et par gravité depuis le début de la campagne vaccinale,

Le Tableau 8 récapitule la distribution des 537 cas graves déclarés entre le 02 avril et le 15 avril 2021, par type et par gravité.

Les cas marquants transmis après le 1^{er} avril 2021 ne sont pas pris en compte dans ces tableaux.

Tableau 7. Récapitulatif des 3655 cas graves rapportés en France jusqu'au 15/04/2021 par type et motif de gravité.

Type	Total N = 3655 (%)	Décès N = 448 (%)	Hospitalisation N = 867 (%)	Incapacité N = 68 (%)	Pronostic vital N = 195 (%)	Médicalement significatif N= 2077 (%)
AIT	32 (0,9)	0	20 (2,3)	0	3 (1,5)	9 (0,4)
AVC - Type Inconnu	11 (0,3)	4 (0,9)	6 (0,7)	1 (1,5)	0	0
AVC Hémorragique	32 (0,9)	14 (3,1)	11 (1,3)	2 (2,9)	4 (2,1)	1 (0,0)
AVC Ischémique	128 (3,5)	13 (2,9)	81 (9,3)	10 (14,7)	20 (10,3)	4 (0,2)
Acrosyndrome	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Agranulocytose	2 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	1 (0,0)
Algodystrophie	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)
Anémie	2 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	1 (0,0)
Anémie Hémolytique Auto-Immune	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Aplasie	1 (0,0)	1 (0,2)	0	0	0	0
Appendicite	2 (0,1)	0	2 (0,2)	0	0	0
Arrêt Cardiaque	12 (0,3)	8 (1,8)	0	0	4 (2,1)	0
Arthralgies	3 (0,1)	0	0	0	0	3 (0,1)
Arthrite	4 (0,1)	0	0	1 (1,5)	0	3 (0,1)
Asthme	8 (0,2)	0	3 (0,3)	0	0	5 (0,2)
Atteinte Oculomotrice	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Autres	152 (4,2)	3 (0,7)	42 (4,8)	7 (10,3)	5 (2,6)	95 (4,6)
BPCO	6 (0,2)	1 (0,2)	4 (0,5)	0	1 (0,5)	0
Bronchite Éosinophilique	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Bronchospasme	1 (0,0)	0	0	0	1 (0,5)	0
Bursite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Choriorétinite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Chute	5 (0,1)	0	0	0	1 (0,5)	4 (0,2)
Civd	1 (0,0)	1 (0,2)	0	0	0	0
Colique	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Colique Néphrétique	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Colite	3 (0,1)	0	2 (0,2)	0	1 (0,5)	0
Coma	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Confusion	12 (0,3)	0	5 (0,6)	0	0	7 (0,3)
Conjonctivite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Convulsions	68 (1,9)	3 (0,7)	31 (3,6)	0	9 (4,6)	25 (1,2)
Céphalées	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)
Cérébellite	2 (0,1)	0	2 (0,2)	0	0	0
Dermatopolymyosite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Dermatose Bulleuse	6 (0,2)	2 (0,4)	2 (0,2)	0	0	2 (0,1)
Diarrhée	3 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	2 (0,1)
Diplopie	3 (0,1)	0	2 (0,2)	0	0	1 (0,0)
Dissection Aortique	2 (0,1)	0	0	0	2 (1,0)	0
Diverticulite	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Douleur	1 (0,0)	0	0	0	1 (0,5)	0

Type	Total N = 3655 (%)	Décès N = 448 (%)	Hospitalisation N = 867 (%)	Incapacité N = 68 (%)	Pronostic vital N = 195 (%)	Médicalement significatif N= 2077 (%)
Douleur Neuropathique	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Douleur Thoracique	15 (0,4)	0	7 (0,8)	0	0	8 (0,4)
Dysgueusie	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Dyspnée	10 (0,3)	0	4 (0,5)	0	0	6 (0,3)
Dysthyroïdie	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)
Décompensation De Diabète	7 (0,2)	0	4 (0,5)	0	0	3 (0,1)
Décès	254 (6,9)	250 (55,8)	2 (0,2)	0	0	2 (0,1)
Déficit Moteur	3 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	2 (0,1)
Désaturation	6 (0,2)	1 (0,2)	0	0	0	5 (0,2)
Détresse Respiratoire	10 (0,3)	4 (0,9)	1 (0,1)	0	1 (0,5)	4 (0,2)
Eczéma	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)
Embolie Pulmonaire	110 (3,0)	5 (1,1)	79 (9,1)	0	12 (6,2)	14 (0,7)
Emphysème	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Encéphalite	1 (0,0)	1 (0,2)	0	0	0	0
Epistaxis	2 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	1 (0,0)
Epithélioma	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Erreur D'Administration	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Erreurs De Prescription	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Eruption Généralisée	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Erythrodermie	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Erythème Noueux	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)
Erythème Polymorphe	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Fausse-Couche Spontanée	8 (0,2)	0	2 (0,2)	0	0	6 (0,3)
Glaucome Néovasculaire	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Glomérulopathie Extramembraneuse	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Goutte	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Hallucinations	6 (0,2)	0	1 (0,1)	0	0	5 (0,2)
Hydarthrose	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Hyperglycémie	11 (0,3)	1 (0,2)	3 (0,3)	0	0	7 (0,3)
Hyperkaliémie	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Hypersensibilité / Anaphylaxie	213 (5,8)	0	36 (4,2)	1 (1,5)	32 (16,4)	144 (6,9)
Hypertension Artérielle	359 (9,8)	2 (0,4)	52 (6,0)	4 (5,9)	10 (5,1)	291 (14,0)
Hyperthyroïdie	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Hypoglycémie	3 (0,1)	0	0	0	0	3 (0,1)
Hypotension Artérielle	7 (0,2)	0	1 (0,1)	0	1 (0,5)	5 (0,2)
Hématémèse	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Hématome	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Hématome Cérébelleux	1 (0,0)	1 (0,2)	0	0	0	0
Hématome Cérébral	3 (0,1)	2 (0,4)	1 (0,1)	0	0	0
Hématome Du Foie	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Hématome Pérorbitaire	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)

Type	Total N = 3655 (%)	Décès N = 448 (%)	Hospitalisation N = 867 (%)	Incapacité N = 68 (%)	Pronostic vital N = 195 (%)	Médicalement significatif N= 2077 (%)
Hémi-parésie	3 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	2 (0,1)
Hémiplégie	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Hémophilie Acquisée	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Hémorragie	8 (0,2)	0	5 (0,6)	0	0	3 (0,1)
Hémorragie Alvéolaire	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Hémorragie Sous Conjonctivale	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Hépatite	4 (0,1)	0	2 (0,2)	0	0	2 (0,1)
Hépatite-Auto-immune	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
INR Augmenté	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Ictus Amnésique	6 (0,2)	0	5 (0,6)	0	0	1 (0,0)
Ictère	2 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	1 (0,0)
Impotence Fonctionnelle Du Membre Injecté	12 (0,3)	0	0	2 (2,9)	0	10 (0,5)
Infection (Non Covid-19, Non Zona)	79 (2,2)	21 (4,7)	28 (3,2)	0	5 (2,6)	25 (1,2)
Infection À Covid-19	201 (5,5)	59 (13,2)	49 (5,7)	0	9 (4,6)	84 (4,0)
Insuffisance Cardiaque	66 (1,8)	13 (2,9)	33 (3,8)	1 (1,5)	12 (6,2)	7 (0,3)
Insuffisance Corticosurrénalienne	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)
Insuffisance Respiratoire Aiguë	4 (0,1)	1 (0,2)	1 (0,1)	0	1 (0,5)	1 (0,0)
Insuffisance Rénale	3 (0,1)	0	0	0	1 (0,5)	2 (0,1)
Ischémie Aiguë De Membre	7 (0,2)	1 (0,2)	3 (0,3)	0	3 (1,5)	0
Ischémie Médullaire	2 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (1,5)	0	0
Ischémie Mésentérique	2 (0,1)	1 (0,2)	1 (0,1)	0	0	0
Leucémie Aiguë Myéloïde	1 (0,0)	0	0	0	1 (0,5)	0
Lupus	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Lymphadénopathies	20 (0,5)	0	1 (0,1)	0	0	19 (0,9)
Lymphangite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Maladie De Crohn	2 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	1 (0,0)
Maladie De Horton	8 (0,2)	0	6 (0,7)	0	1 (0,5)	1 (0,0)
Maladie De Parkinson	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)
Maladie Sérique	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Malaise	15 (0,4)	0	6 (0,7)	1 (1,5)	0	8 (0,4)
Malaise Post-Vaccinal	70 (1,9)	0	18 (2,1)	0	6 (3,1)	46 (2,2)
Migraine	3 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	2 (0,1)
Mononévrite	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Myalgie	1 (0,0)	0	0	1 (1,5)	0	0
Myasthénie	6 (0,2)	0	3 (0,3)	0	0	3 (0,1)
Myélite Cervicale Postérieure Aiguë	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Myocardite	2 (0,1)	0	0	0	2 (1,0)	0
Myosite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Méningite Aseptique	1 (0,0)	0	0	0	1 (0,5)	0
Méningite Lymphocytaire	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Méningoencéphalite	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0

Type	Total N = 3655 (%)	Décès N = 448 (%)	Hospitalisation N = 867 (%)	Incapacité N = 68 (%)	Pronostic vital N = 195 (%)	Médicalement significatif N= 2077 (%)
Méningoencéphalite Zostérienne	2 (0,1)	0	2 (0,2)	0	0	0
Méningoradiculite	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Métrorragies	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Neurologique Autre	4 (0,1)	0	3 (0,3)	0	0	1 (0,0)
Neuromyéélite Optique	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Neuropathie Périphérique	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Neutropénie	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Névrite Du III	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Néphropathie À Iga	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Névrалgie	7 (0,2)	0	0	0	0	7 (0,3)
Névrалgie D'Arnold	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Névrite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Névrite Optique	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Névrite Optique Rétrobulbaire	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Occlusion De L'Artère Rétinienne	5 (0,1)	0	3 (0,3)	2 (2,9)	0	0
Occlusion De La Veine Centrale De La Rétine	6 (0,2)	0	1 (0,1)	0	0	5 (0,2)
Occlusion Intestinale	1 (0,0)	1 (0,2)	0	0	0	0
Orbitopathie	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Pancréatite	9 (0,2)	0	9 (1,0)	0	0	0
Pancytopénie	3 (0,1)	1 (0,2)	1 (0,1)	0	0	1 (0,0)
Paralysie Faciale	61 (1,7)	1 (0,2)	11 (1,3)	3 (4,4)	0	46 (2,2)
Paralysie Nerf Cranien	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Paresthésies	32 (0,9)	0	3 (0,3)	1 (1,5)	0	28 (1,3)
Parotidite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Pneumopathie D'Inhalation	5 (0,1)	4 (0,9)	1 (0,1)	0	0	0
Pneumothorax	2 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	1 (0,0)
Polyarthrite	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Polyarthrite Rhumatoïde	6 (0,2)	0	0	0	0	6 (0,3)
Polyradiculonévrite	2 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	1 (0,0)
Polyradiculopathie	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Priapisme	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Protéïnurie	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Pseudopolyarthrite Rhizomélique	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)
Psoriasis	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)
Purpura	6 (0,2)	0	0	0	0	6 (0,3)
Purpura Thrombopénique	3 (0,1)	0	1 (0,1)	0	1 (0,5)	1 (0,0)
Purpura Thrombopénique Immunologique	8 (0,2)	0	3 (0,3)	0	2 (1,0)	3 (0,1)
Purpura Vasculaire	5 (0,1)	0	3 (0,3)	0	0	2 (0,1)
Péricardite	24 (0,7)	0	9 (1,0)	0	2 (1,0)	13 (0,6)
Rectocolite Hémorragique	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Rhumatisme Psoriasique	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)

Type	Total N = 3655 (%)	Décès N = 448 (%)	Hospitalisation N = 867 (%)	Incapacité N = 68 (%)	Pronostic vital N = 195 (%)	Médicalement significatif N= 2077 (%)
Rupture Tendineuse	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Réactogénicité	773 (21,1)	5 (1,1)	65 (7,5)	26 (38,2)	4 (2,1)	673 (32,4)
Sclérite Antérieure	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Sclérose En Plaque	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Spondylarthrite Ankylosante	4 (0,1)	0	0	0	0	4 (0,2)
Suspicion De SEP	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Syncope	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)
Syndrome Coronaire Aigu	56 (1,5)	16 (3,6)	24 (2,8)	0	10 (5,1)	6 (0,3)
Syndrome D'Activation Des Macrophages	3 (0,1)	0	2 (0,2)	0	1 (0,5)	0
Syndrome D'Encephalopathie Postérieure Réversible	1 (0,0)	0	0	0	1 (0,5)	0
Syndrome De Gougerot Sjogren	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Syndrome De Guillain-Barré	5 (0,1)	0	4 (0,5)	0	1 (0,5)	0
Syndrome Méningé	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Syndrome Sec	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Syndrome Subocclusif	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Syndrome Vestibulaire	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Tendinopathie	3 (0,1)	0	0	0	0	3 (0,1)
Thrombopénie	11 (0,3)	0	7 (0,8)	0	0	4 (0,2)
Thrombose Artérielle	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Thrombose De Fistule Artérioveineuse	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Thrombose Mésentérique	1 (0,0)	1 (0,2)	0	0	0	0
Thrombose Vasculaire Rétinienne	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Thrombose Veineuse	18 (0,5)	0	5 (0,6)	0	0	13 (0,6)
Thrombose Veineuse Cérébrale	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Thrombose Veineuse Mésentérique	3 (0,1)	0	1 (0,1)	0	1 (0,5)	1 (0,0)
Thrombose Veineuse Profonde	60 (1,6)	0	8 (0,9)	0	4 (2,1)	48 (2,3)
Thyroïdite	3 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	2 (0,1)
Thyroïdite Auto-Immune	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Thyroïdite De Hashimoto	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Toxidermie	2 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	1 (0,0)
Tremblement De Repos	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Troubles Bipolaires	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Troubles De L'Audition	23 (0,6)	0	1 (0,1)	3 (4,4)	0	19 (0,9)
Troubles Du Comportement	5 (0,1)	0	2 (0,2)	0	0	3 (0,1)
Troubles Du Rythme	170 (4,7)	5 (1,1)	62 (7,2)	0	14 (7,2)	89 (4,3)
Troubles Généraux Non Étiquetés	3 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	2 (0,1)
Troubles Vestibulaires	49 (1,3)	0	8 (0,9)	1 (1,5)	1 (0,5)	39 (1,9)
Troubles Visuels	10 (0,3)	0	3 (0,3)	0	0	7 (0,3)
Tumeur Cérébrale	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Uveïte	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Vascularite	4 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	3 (0,1)

Type	Total N = 3655 (%)	Décès N = 448 (%)	Hospitalisation N = 867 (%)	Incapacité N = 68 (%)	Pronostic vital N = 195 (%)	Médicalement significatif N= 2077 (%)
Zona	86 (2,4)	0	9 (1,0)	0	1 (0,5)	76 (3,7)
Œdème	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Œdème Angioneurotique	3 (0,1)	1 (0,2)	1 (0,1)	0	1 (0,5)	0
Œdème Du Bras	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)

Tableau 8. Récapitulatif des 537 cas graves rapportés en France entre le 02/04/2021 et le 15/04/2021 par type et motif de gravité.

Type	Total N = 537 (%)	Décès N = 60 (%)	Hospitalisation N = 164 (%)	Incapacité N = 12 (%)	Pronostic vital N = 38 (%)	Médicalement significatifs N = 263 (%)
AIT	8 (1.5)	0	6 (3.7)	0	0	2 (0.8)
AVC - Type Inconnu	2 (0.4)	1 (1.7)	0	1 (8.3)	0	0
AVC Hémorragique	1 (0.2)	0	1 (0.6)	0	0	0
AVC Ischémique	36 (6.7)	4 (6.7)	21 (12.8)	4 (33.3)	7 (18.4)	0
Arthralgies	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.8)
Asthme	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
Atteinte Oculomotrice	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
Autres	18 (3.4)	0	5 (3.0)	1 (8.3)	1 (2.6)	11 (4.2)
BPCO	1 (0.2)	0	1 (0.6)	0	0	0
Chute	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.8)
Civd	1 (0.2)	1 (1.7)	0	0	0	0
Colite	1 (0.2)	0	1 (0.6)	0	0	0
Confusion	4 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	3 (1.1)
Convulsions	10 (1.9)	2 (3.3)	4 (2.4)	0	0	4 (1.5)
Dermatose Bulleuse	1 (0.2)	0	1 (0.6)	0	0	0
Diplopie	2 (0.4)	0	2 (1.2)	0	0	0
Diverticulite	1 (0.2)	0	1 (0.6)	0	0	0
Douleur Thoracique	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.8)
Dyspnée	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
Décompensation De Diabète	2 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
Décès	27 (5.0)	26 (43.3)	1 (0.6)	0	0	0
Embolie Pulmonaire	38 (7.1)	1 (1.7)	26 (15.9)	0	4 (10.5)	7 (2.7)
Epistaxis	1 (0.2)	0	1 (0.6)	0	0	0
Erythème Noueux	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
Glomérulopathie Extramembraneuse	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
Goutte	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
Hallucinations	4 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	3 (1.1)
Hypersensibilité / Anaphylaxie	29 (5.4)	0	5 (3.0)	0	4 (10.5)	20 (7.6)
Hypertension Artérielle	42 (7.8)	0	6 (3.7)	0	2 (5.3)	34 (12.9)
Hypotension Artérielle	4 (0.7)	0	1 (0.6)	0	1 (2.6)	2 (0.8)
Hématome	1 (0.2)	0	1 (0.6)	0	0	0
Hématome Cérébelleux	1 (0.2)	1 (1.7)	0	0	0	0
Hématome Cérébral	1 (0.2)	1 (1.7)	0	0	0	0
Hémophilie Acquisée	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
Hémorragie	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
Hépatite	2 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
Ictus Amnésique	1 (0.2)	0	1 (0.6)	0	0	0
Infection (Non Covid-19, Non Zona)	10 (1.9)	1 (1.7)	4 (2.4)	0	1 (2.6)	4 (1.5)
Infection À Covid-19	45 (8.4)	13 (21.7)	13 (7.9)	0	5 (13.2)	14 (5.3)
Insuffisance Cardiaque	10 (1.9)	1 (1.7)	5 (3.0)	1 (8.3)	1 (2.6)	2 (0.8)

Type	Total N = 537 (%)	Décès N = 60 (%)	Hospitalisation N = 164 (%)	Incapacité N = 12 (%)	Pronostic vital N = 38 (%)	Médicalement significatifs N = 263 (%)
Ischémie Aiguë De Membre	3 (0.6)	1 (1.7)	1 (0.6)	0	1 (2.6)	0
Ischémie Médullaire	1 (0.2)	0	1 (0.6)	0	0	0
Lymphadénopathies	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.8)
Maladie De Horton	1 (0.2)	0	1 (0.6)	0	0	0
Malaise	5 (0.9)	0	1 (0.6)	1 (8.3)	0	3 (1.1)
Malaise Post-Vaccinal	4 (0.7)	0	0	0	0	4 (1.5)
Mononévrite	1 (0.2)	0	1 (0.6)	0	0	0
Myalgie	1 (0.2)	0	0	1 (8.3)	0	0
Myasthénie	2 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
Myosite	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
Méningite Lymphocytaire	1 (0.2)	0	1 (0.6)	0	0	0
Méningoencéphalite Zostérienne	1 (0.2)	0	1 (0.6)	0	0	0
Neurologique Autre	1 (0.2)	0	1 (0.6)	0	0	0
Neuromyéélite Optique	1 (0.2)	0	1 (0.6)	0	0	0
Néphropathie À Iga	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
Névralgie	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.8)
Névrite Optique	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
Occlusion De La Veine Centrale De La Rétine	1 (0.2)	0	1 (0.6)	0	0	0
Pancréatite	2 (0.4)	0	2 (1.2)	0	0	0
Pancytopenie	1 (0.2)	1 (1.7)	0	0	0	0
Paralyse Faciale	5 (0.9)	0	0	0	0	5 (1.9)
Paralyse Nerf Cranien	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
Paresthésies	5 (0.9)	0	0	1 (8.3)	0	4 (1.5)
Parotidite	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
Pneumothorax	1 (0.2)	0	1 (0.6)	0	0	0
Polyarthrite Rhumatoïde	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.8)
Polyradiculonévrite	1 (0.2)	0	1 (0.6)	0	0	0
Protéinurie	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
Pseudopolyarthrite Rhizomélique	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
Purpura	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.8)
Purpura Thrombopénique	3 (0.6)	0	1 (0.6)	0	1 (2.6)	1 (0.4)
Purpura Thrombopénique Immunologique	3 (0.6)	0	0	0	2 (5.3)	1 (0.4)
Purpura Vasculaire	2 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
Péricardite	3 (0.6)	0	0	0	1 (2.6)	2 (0.8)
Réactogénicité	42 (7.8)	1 (1.7)	5 (3.0)	1 (8.3)	0	35 (13.3)
Sclérose En Plaque	1 (0.2)	0	1 (0.6)	0	0	0
Syndrome Coronaire Aigu	10 (1.9)	3 (5.0)	5 (3.0)	0	0	2 (0.8)
Syndrome De Guillain-Barré	3 (0.6)	0	2 (1.2)	0	1 (2.6)	0
Syndrome Sec	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
Syndrome Vestibulaire	1 (0.2)	0	1 (0.6)	0	0	0
Thrombopénie	4 (0.7)	0	2 (1.2)	0	0	2 (0.8)
Thrombose Artérielle	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)

Type	Total N = 537 (%)	Décès N = 60 (%)	Hospitalisation N = 164 (%)	Incapacité N = 12 (%)	Pronostic vital N = 38 (%)	Médicalement significatifs N = 263 (%)
Thrombose Mésentérique	1 (0.2)	1 (1.7)	0	0	0	0
Thrombose Veineuse	12 (2.2)	0	3 (1.8)	0	0	9 (3.4)
Thrombose Veineuse Mésentérique	3 (0.6)	0	1 (0.6)	0	1 (2.6)	1 (0.4)
Thrombose Veineuse Profonde	26 (4.8)	0	5 (3.0)	0	3 (7.9)	18 (6.8)
Toxidermie	2 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
Troubles De L'Audition	4 (0.7)	0	0	0	0	4 (1.5)
Troubles Du Comportement	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.4)
Troubles Du Rythme	14 (2.6)	1 (1.7)	5 (3.0)	0	1 (2.6)	7 (2.7)
Troubles Généraux Non Étiquetés	2 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
Troubles Vestibulaires	7 (1.3)	0	2 (1.2)	1 (8.3)	0	4 (1.5)
Troubles Visuels	2 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
Zona	15 (2.8)	0	0	0	0	15 (5.7)

IV.1.6. Analyse et expertise des situations particulières

Événements indésirables en lien avec la deuxième dose

A ce jour, 5 887 cas concernent un effet survenu à la 2^{ème} injection, dont 571 reçus sur la période.

Parmi ces cas, un total de 1 306 cas graves a été rapporté (22,3 %), proportion comparable à celle retrouvée pour les cas rapportés après une 1^{ère} injection (25,7 %). Les proportions de cas associés à un décès, une mise en jeu du pronostic vital et ou une hospitalisation sont en revanche plus faibles que celles observées dans les événements rapportés après une 1^{ère} injection (Tableau 9). La distribution en âge est différente par rapport aux cas rapportés après une 1^{ère} injection, avec 66,7 % des cas rapportés concernant des personnes de moins de 65 ans contre 53,3 % (Tableau 9).

La plupart des cas rapportés concernaient des effets de réactogénicité (4 429 cas, 75,6 % vs, 58,4 % des cas rapportés après une 1^{ère} injection), majoritairement systémiques (4 140 cas, 70,6 % vs, 48,5 %).

L'analyse effectuée pour ce rapport confirme globalement les données des deux rapports précédents, sans information marquante. L'analyse des cas de cette nouvelle période 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 15/04/2021, selon le rang d'injection.

	Cas cumulés - 2 ^{ème} dose N = 5 861 (%)	Cas cumulés - 1 ^{ère} dose N = 9 127 (%)
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV		
Cas déclarés par les professionnels de santé	4263 (72.7)	7122 (78.0)
Cas déclarés par les patients/usagers	1598 (27.3)	2005 (22.0)
Évolution, N (%)		
En cours de rétablissement/résolution	1405 (24.0)	1756 (19.2)
Rétabli/résolu	3019 (51.5)	4753 (52.1)
Rétabli/résolu avec séquelles	27 (0.5)	64 (0.7)
Non rétabli/non résolu	1127 (19.2)	1938 (21.2)
Décès	109 (1.9)	339 (3.7)
Inconnu	174 (3.0)	277 (3.0)
Sexe		
Masculin	1412 (24.1)	2566 (28.1)
Féminin	4432 (75.6)	6523 (71.5)
Inconnu	17 (0.3)	38 (0.4)
Âge moyen		
	59,6	63,8
Tranches d'âge, N (%)		
16-49	1475 (25.2)	1828 (20.0)
50-64	2434 (41.5)	3039 (33.3)
65-74	424 (7.2)	908 (9.9)
75-84	814 (13.9)	1922 (21.1)
≥ 85	633 (10.8)	1330 (14.6)
Inconnu	81 (1.4)	100 (1.1)
Cas graves, N (%)		
	1306 (22.3)	2349 (25.7)
Critère de gravité		
Décès	109 (1.9)	339 (3.7)
Mise en jeu du pronostic vital	64 (1.1)	131 (1.4)
Hospitalisation	248 (4.2)	618 (6.8)
Invalidité ou incapacité	30 (0.5)	38 (0.4)
Médicalement significatif	855 (14.6)	1223 (13.4)
Réactogénicité, N (%)		
	4429 (75,6)	5327 (58,4)
Réactogénicité locale uniquement		
	289 (4.9)	900 (9.9)
Réactogénicité systémique		
El systémiques		
<i>Asthénie/Fatigue/Malaise</i>	1230 (21.0)	1717 (18.8)
<i>Céphalées</i>	915 (15.6)	1252 (13.7)
<i>Fièvre</i>	746 (12.7)	732 (8.0)
<i>Myalgies</i>	729 (12.4)	677 (7.4)
<i>Syndrome grippal</i>	1788 (30.5)	724 (7.9)
<i>Nausée/Vomissement</i>	750 (12.8)	881 (9.7)
<i>Frissons</i>	365 (6.2)	308 (3.4)
<i>Douleur articulaire</i>	255 (4.4)	344 (3.8)
<i>Diarrhée</i>	238 (4.1)	420 (4.6)
<i>Douleur et inconfort musculosquelettiques et du tissu</i>	102 (1.7)	146 (1.6)
<i>Complications liées à une vaccination</i>	62 (1.1)	81 (0.9)

Patients avec antécédent d'infection à COVID-19

Depuis le début de l'enquête, 801 cas d'effets indésirables chez des personnes avec un antécédent d'infection à COVID-19 ont été recueillis, dont 158 cas graves (19,7 %). Il s'agissait pour la grande majorité de cas de réactogénicité systémique (612 cas, 76,4 %).

Parmi ces cas, 215 concernaient des effets survenus après la 2^{ème} injection, dont 44 cas graves (20,5 %). 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 (25 % vs 10 %), associée logiquement à une fréquence plus élevée de cas ayant conduit à décès, mise en jeu du pronostic vital ou hospitalisation (8,9 % vs, 7,2 % ; Tableau 10).

Au total, le profil des effets rapporté chez les patients avec antécédents de COVID-19 est comparable 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 15/04/2021, chez des patients avec ou sans antécédent de COVID-19.

	Cas avec antécédents de COVID-19 - 2 ^{ème} dose N = 215 (%)	Cas sans antécédents de COVID-19 - 2 ^{ème} dose N = 5 672 (%)
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV		
Cas déclarés par les professionnels de santé	181 (84,2)	4105 (72,4)
Cas déclarés par les patients/usagers	34 (15,8)	1567 (27,6)
Évolution, N (%)		
En cours de rétablissement/résolution	47 (21,9)	1361 (24,0)
Rétabli/résolu	118 (54,9)	2921 (51,5)
Rétabli/résolu avec séquelles	2 (0,9)	25 (0,4)
Non rétabli/non résolu	33 (15,3)	1096 (19,3)
Décès	8 (3,7)	101 (1,8)
Inconnu	7 (3,3)	168 (3,0)
Sexe		
Masculin	55 (25,6)	1364 (24,0)
Féminin	160 (74,4)	4291 (75,7)
Inconnu	0	17 (0,3)
Âge moyen	64,8	59,4
Tranches d'âge, N (%)		
16-49	44 (20,5)	1439 (25,4)
50-64	83 (38,6)	2359 (41,6)
65-74	12 (5,6)	413 (7,3)
75-84	20 (9,3)	798 (14,1)
≥ 85	53 (24,7)	584 (10,3)
Inconnu	3 (1,4)	79 (1,4)
Cas graves, N (%)	44 (20,5)	1268 (22,4)
Critère de gravité		
Décès	8 (3,7)	101 (1,8)
Mise en jeu du pronostic vital	4 (1,9)	62 (1,1)
Hospitalisation	7 (3,3)	243 (4,3)
Invalidité ou incapacité	1 (0,5)	29 (0,5)
Médicalement significatif	24 (11,2)	833 (14,7)
Réactogénicité, N (%)	172 (80,0)	4270 (75,3)

Erreurs médicamenteuses

Parmi les cas rapportés en France au 15/04/2021, 61 (0,4 %) correspondaient à des erreurs d'administration, 3 cas a été transmis entre le 02/04/2021 et le 15/04/2021, et aucun sans effet indésirable grave associé (Tableau 16).

Tableau 16. Description des erreurs identifiées dans les cas rapportés en France jusqu'au 15/04/2021.

Erreur	Cas cumulés d'erreur N= 61 (%)	Cas avec EI graves N = 6 (%)
Administration d'une dose incorrecte	31 (50,8)	0
Schéma d'administration inapproprié	14 (23,0)	1 (16,7)
Site/voie d'administration inappropriée	8 (13,1)	4 (66,7)
Problème de préparation du produit	7 (11,5)	1 (16,7)
Autres circonstances	1 (1,6)	0
Erreur sans effet indésirable	40 (65,6)	0
Erreur avec effet indésirable	21 (34,4)	6 (100)

A ce jour, et au vu des informations disponibles, aucun signal de sécurité ne concerne les erreurs médicamenteuses associées au vaccin Comirnaty.

IV.2. Données générales sur les cas graves survenus en France issus du laboratoire

Période du 2/04/2021 au 15/04/2021

Les transmissions de données effectuées le 09/04/2021 et le 16/04/2021 par le laboratoire Pfizer rapportait des informations pour 74 cas d'effets indésirables graves ou d'EI d' « intérêt particulier » déclarés en France (19 déclarations initiales et 55 informations de suivi de déclaration) et non issus des déclarations traitées par le Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance. Un cas supplémentaire issu Réseaux Français des Centres de Pharmacovigilance a été transmis, mais il n'a pas été considéré dans cette analyse.

Les 19 cas rapportés dans les déclarations initiales concernaient :

- Attaque ischémique transitoire : 1 cas ;
- Cholécystite : 1 cas ;
- Dyspnée : 1 cas ;
- Infection à covid-19 : 8, 1 après la réalisation d'une 1^{ère} injection, et 7 après la 2^{ème} injection. Parmi ce 7 cas, le délai de survenue était, 2 jours dans un cas, 19 jours dans deux cas ; et inconnu dans 4 cas ; la souche était renseignée pour un cas (variant anglais) ;
- Palpitations : 1 cas ;
- Pancréatite : 1 cas ;
- Réactogénicité systémique : 1 cas ;
- Troubles hémorragiques : 3 cas, un cas de vomissement hémorragique sur ulcère gastrique, un cas de purpura, et un cas d'hématomes des jambes ;
- Thrombose veineuse profonde : 1 cas, 3 jours après la vaccination chez une patiente nonagénaire. La patiente a après reçu la 2^{ème} injection.
- Zona : 1 cas

Les 55 cas rapportés dans les informations de suivi de déclarations concernaient :

- Infection à covid-19 : 43 cas ;
- Diabète : 1 cas ;
- Embolie pulmonaire : 1 cas, survenu à J3 après la 2^{ème} injection, chez une patiente d'âge inconnue ;
- Hypertension : 4 cas, 3 cas survenus juste après la vaccination, 1 cas après 24h ;
- Lipome aggravé : 1 cas, sans spécificités particulières pouvant évoquer un rôle du vaccin ;
- Malaise vagale : 1 cas ;
- Paralysie faciale : 1 cas ;
- Phlébite : 1 cas, chez un patient septuagénaire, avec un délai inconnu après la 1^{ère} injection. Le patient a après reçu la 2^{ème} injection.
- Réactogénicité locale : 2 cas.

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, 14 988 cas d'effets indésirables potentiels ont été déclarés et analysés pour le vaccin Comirnaty par le réseau français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, dont 3 665 cas graves. Depuis le précédent rapport, 1 509 nouveaux cas ont été transmis, dont 537 graves (35,6 %).

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 2 et le 15 avril 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 ;
- Paralyse faciale ;
- Anosmie / agueusie ;
- Troubles vestibulaires ;
- Troubles auditifs ;
- Vascularites ;
- AVC ischémiques
- AIT
- AVC hémorragiques
- Zona
- Maladie de Horton

Parmi les faits notables on relève :

- La notification de cas de thromboses mésentériques. Ces cas ne correspondent pas dans leurs caractéristiques aux tableaux décrits avec le vaccin AstraZeneca et n'apportent pas d'information en faveur d'un rôle potentiel du vaccin.
- La notification de nouveaux cas de thrombopénies immunologiques et de thrombopénie profonde. Aucun de ces nouveaux cas n'apporte d'élément aussi important que le cas détaillé dans les rapports précédents pour lequel un rechallenge positif avait été observé. Au vu de la fréquence attendue de ces événements dans la population et du nombre total d'injections réalisées depuis le début de la campagne vaccinale, le nombre de cas rapporté n'est pas en lui-même un élément renforçant le signal déjà en cours d'investigation au niveau européen.
- La notification de nouveaux cas de syndrome de Guillain-Barré et d'autres polyradiculonévrites. Au regard du nombre de patients ayant été vaccinés et de l'incidence annuelle du syndrome de Guillain-Barré estimée ces données à ce jour ne constituent pas un signal. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports avec expertise neurologique par le CRPV référent.
- La notification de deux cas d'hémophilie dite acquise. Les informations sont limitées à ce stade. Si elles sont insuffisantes pour constituer un signal, le rôle du vaccin dans la survenue de ces hémophilies acquises ne peut être exclu. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.
- La notification de trois cas de syndrome d'activation macrophagique ont été analysés, dont 2 pour lesquels le rôle du vaccin ne peut être exclu à ce stade compte tenu à la fois du délai court et des mécanismes physiopathologiques évoqués dans ce syndrome. Ces événements continueront à être suivis dans le cadre de ce rapport. L'extrême rareté habituelle de ces événements en pharmacovigilance et leur gravité amène à les considérer comme un potentiel signal et à les partager, dès à présent au niveau européen.
- La notification de cas de myasthénie : les informations sont limitées à ce stade, mais posent la question d'un rôle potentiel du vaccin dans la survenue/révélation d'une myasthénie ou dans la survenue de crises chez des patients avec antécédents. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.

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,

