

Enquête de pharmacovigilance du vaccin VAXZEVRIA®

Rapport n°13 : période du 21 mai 2021 au 03 juin 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	5
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=2738) avec focus sur les cas graves de la période (n=396) ..	10
V.2.1 Analyse des cas graves.....	10
V.2.2.1 Analyse des cas de décès	10
V.2.2.2 Analyse des cas graves de réactogénicité (Tableau 5).....	11
V.2.2.3. Analyse des cas graves par SOC (hors effets liés à une réactogénicité)	12
Focus sur les effets indésirables thromboemboliques artériels	12
Focus sur les effets indésirables thromboemboliques veineux.....	13
Focus sur les troubles du rythme cardiaque et de conduction.....	17
Focus sur les cas de colites ischémiques.....	18
Focus sur les cas de vascularites	22
Effets d'intérêts particuliers sous surveillance	23
Autres Effets d'intérêts	25
V.2.3 Analyse des effets d'intérêt	27
V.3 Analyse et expertise des effets indésirables inattendus (non listés) non graves	28
V.4 Analyse et expertise des situations particulières	28
V.5 Données générales sur les cas graves survenus en France issus des laboratoires	28
VI. Conclusion.....	29
VII. Annexes.....	31
VII.1 Annexe 1	31
VII.2 Annexe 2	32
VII.3 Annexe 3	32

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 VaxZevria.

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 collégialement 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](#)

Ce 13^{ème} rapport comprend l'analyse des données de pharmacovigilance pour la période supplémentaire comprise entre le 21 et le 6 juin 2021. 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.

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 D1	Nb D2	Nb Doses totales
Période du 21/05/2021 au 03/06/2021	Astrazeneca	53 892	694 701	748 593
Depuis le début de la vaccination au 03/06/2021	Astrazeneca	4 256 798	1 062 080	5 318 878

Cas Cumulés (N=17727)											Vaccinés					
Tranches d'âge	Total					Grave					Total		% F	%H	%NR	
	N	%	%F	%H	%NR	N	%	%F	%H	%NR		%				
<16 ans	1	0,01		0,01												
16-49 ans	8227	46,41	36,04	10,31	0,06	1805	40,53	32,26	8,19	0,07	399 464	7,51	4,78	2,71	0,03	
50-64 ans	6037	34,06	21,39	12,63	0,03	1493	33,52	18,28	15,20	0,04	2 465 185	46,35	21,57	24,67	0,10	
65-74 ans	2800	15,80	9,45	6,33	0,01	873	19,60	9,50	10,08	0,02	1 986 119	37,34	17,94	19,34	0,06	
75-84 ans	350	1,97	1,25	0,72		164	3,68	2,09	1,59		325 669	6,12	3,23	2,88	0,01	
85 et +	133	0,75	0,46	0,29		85	1,91	1,10	0,81		141 911	2,67	1,69	0,98	0,00	
NR	179	1,01	0,68	0,24	0,09	34	0,76	0,52	0,22	0,02	530	0,00	0,00	0,00	0,00	
Total	17 727	100,0	69,28	30,53	0,19	4454	100,0	63,74	36,10	0,16	5 318 878	100	49,21	50,58	0,20	

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 69,85% des cas et 65,31% 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 en fonction des classes d'âge, la tranche des 16-49 ans représentant près de 47% des cas alors qu'elle concerne près de 7,5% des vaccinés ; de plus, les femmes sont également près de deux fois plus vaccinées que les hommes dans cette tranche d'âge.

V.1.2 Evolution du nombre de cas notifiés

Ce rapport est le treizième réalisé dans le cadre du suivi de pharmacovigilance renforcé du vaccin VaxZevria. 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 03/06/2021 inclus.

La nouvelle période couverte par ce rapport s'étend du 21/05/2021 au 03/06/2021 inclus. A noter que de certains effets graves survenus sur cette période ont été vus dans le rapport précédent dans la procédure des cas marquants.

A la date du 03/06/2021 et depuis le début de la campagne vaccinale, 17727 cas d'effets/événements indésirables potentiellement liés au vaccin VaxZevria et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 34801 effets / événements. Il s'agit de 12281 femmes et 5412 hommes (inconnu pour 34 personnes), âgés en moyenne de 49,5 ± 15,8 ans (médiane 51 ans et extrêmes 10 à 101 ans (non renseigné dans 1179 cas).

Sur la période d'étude (21/05/2021 au 03/06/2021), 1553 cas ont été validés (2737 effets/événements indésirables) et transmis aux CRPV rapporteurs. Il s'agit de 983 femmes et de 568 hommes, (inconnus 2) âgés en moyenne de 59,9± 14,2 ans (médiane 59 ans et extrêmes 18 à 92 ans (non renseigné dans 18 cas). Parmi ces cas, 25,5% sont graves avec 19 décès, 35 mises en jeu du pronostic vital, 155 hospitalisations, 7 incapacités et 80 médicalement significatifs.

Tableau 1 : Caractéristiques générales des cas

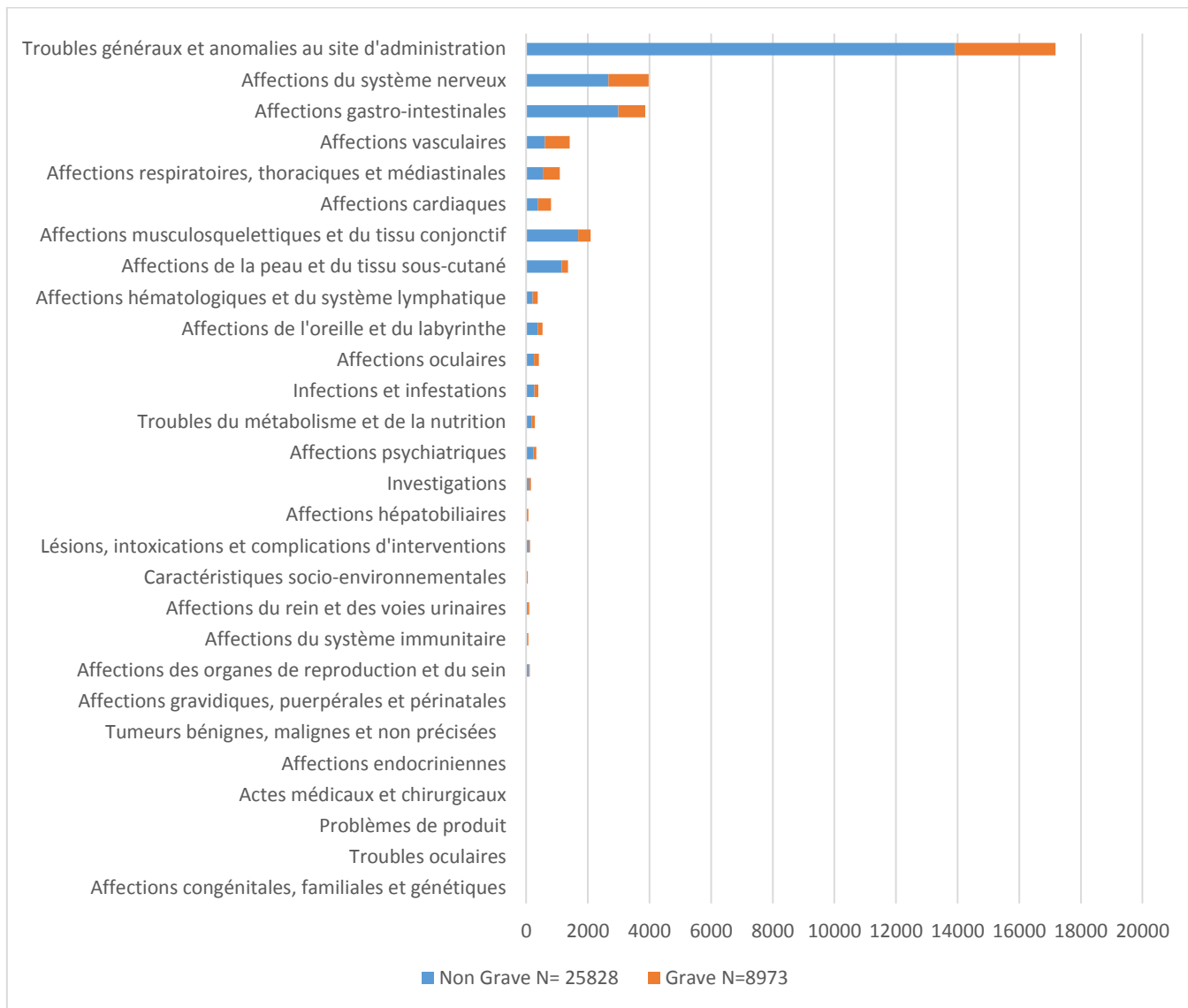
	Nombre de cas cumulés	
N=Nombre de cas enregistrés dans la BNPV	N= 17727	%
Cas non graves	13273	74,87%
Sexe n (%)		
Masculin	3804	28,66%
Féminin	9442	71,14%
Inconnu	27	0,20%
Tranches d'âge, n (%)		
< 16	1	0,01%
18-49	6422	48,38%
50-64	4544	34,23%

65 - 74	1927	14,52%
75 – 84	186	1,40%
85 et plus	48	0,36%
Inconnue	145	1,09%
cas graves, n	4454	25,13%
Critère de gravité		
Décès	151	0,85%
Mise en jeu du pronostic vital	213	1,20%
Hospitalisation	954	5,38%
Invalidité ou incapacité	100	0,56%
Médicalement significatif	3036	17,13%
Sexe n (%)		
Masculin	1608	36,10%
Féminin	2839	63,74%
NR	7	0,16%
Tranches d'âge, n (%)		
< 16	0	0,00%
18-49	1805	40,53%
50-64	1493	33,52%
65 - 74	873	19,60%
75 -84	164	3,68%
85 et plus	85	1,91%
Inconnue	34	0,76%

La répartition par System Organ Class (SOC) des effets sur l'ensemble du suivi est présentée dans la figure 1. Le SOC « troubles généraux » rassemble près de 50% des effets indésirables décrits et 36% des effets graves. Le tableau 2

reprend le détail des effets/événements indésirables graves et non graves rapportés en France au 03/06/2021 par SOC.

Figure 1 : Répartition des 34801 effets indésirables par System Organ Class (SOC)



	Non Grave N= 25828	%	Grave N=8973	%
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	13905	53,84	3269	36,43
Affections du système nerveux	2673	10,35	1304	14,53
Affections gastro-intestinales	2988	11,57	877	9,77
Affections vasculaires	607	2,35	808	9,00
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	538	2,08	549	6,12
Affections cardiaques	379	1,47	425	4,74
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	1689	6,54	402	4,48
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	1158	4,48	196	2,18
Affections hématologiques et du système lymphatique	209	0,81	166	1,85
Affections de l'oreille et du labyrinthe	376	1,46	158	1,76
Affections oculaires	256	0,99	150	1,67
Infections et infestations	262	1,01	132	1,47
Troubles du métabolisme et de la nutrition	178	0,69	101	1,13
Affections psychiatriques	240	0,93	87	0,97
Investigations	81	0,31	74	0,82
Affections hépatobiliaires	11	0,04	56	0,62
Lésions, intoxications et complications d'interventions	78	0,30	52	0,58
Caractéristiques socio-environnementales	2	0,01	46	0,51
Affections du rein et des voies urinaires	55	0,21	44	0,49
Affections des organes de reproduction et du sein	93	0,36	27	0,30
Affections du système immunitaire	40	0,15	27	0,30
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	1	0,00	10	0,11
Affections endocriniennes	4	0,02	5	0,06
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	1	0,00	5	0,06
Actes médicaux et chirurgicaux	2	0,01	2	0,02
Problèmes de produit			1	0,01
Affections congénitales, familiales et génétiques	1	0,00		
Troubles oculaires	1	0,00		

Tableau 2 : Détail des effets/événements indésirables (EI) rapportés dans les cas graves et non graves en France jusqu'au 03/06/2021, par SOC.

Les effets indésirables surviennent très rapidement après l'injection du vaccin, en moins de 24h dans plus de 43% des cas (tableau 3).

Tableau 3 : délais de survenue

Délai de survenue, N (%)	Cas cumulés 17727	%
J0	7656	43,19%
J1	5622	31,71%
J2	820	4,63%
J3-J7	1466	8,27%
J8 – J15	1075	6,06%

16 – J77	776	4,38%
Inconnu	312	1,76%

L'évolution était codée « rétablie ou en cours de rétablissement » dans plus de 68% des cas au moment de la notification (tableau 4).

Tableau 4 : évolution des cas

Évolution, N (%)	Cas cumulés 4454	%
Effet ayant pu entraîner le décès	151	3,39%
Inconnu	143	3,21%
Non rétabli/non résolu	1118	25,10%
Rétabli/résolu avec séquelles	67	1,50%
En cours de rétablissement/résolution	1567	35,18%
Rétabli/résolu	1408	31,61%

V.2 Analyse et expertise des effets indésirables (n=2738) avec focus sur les cas graves de la période (n=396)

Il y a 396 cas graves rapportés sur la période et 10 cas graves transmis selon la procédure des cas marquants.

Il y a eu 19 décès rapportés la période.

V.2.1 Analyse des cas graves

V.2.2.1 Analyse des cas de décès

Il y a sur la période et celle de la procédure des cas marquants, **19 nouveaux cas de décès**, soit **sur l'ensemble du suivi, 153 décès** dont 87 (56,8%) survenus dans la semaine suivant la vaccination (dont 41 dans les 48h) chez des patients ambulatoires, ayant pour 137 d'entre eux (93%) des facteurs de risque cardiovasculaires avérés. On note au total qu'il y a 10 personnes de moins de 55 ans (extrêmes 24 à 54 ans) dont 1 sur la période, parmi lesquelles 8 ont des facteurs de risque connus.

Soixante-dix décès (45,7%) correspondent à des morts subites inexplicées, soit un taux de notification de 1,32/100 000 doses [1,0-1,7]. Ces décès sont survenus pour 46 (65,7%) cas dans la semaine suivant la vaccination (dont 27 dans les 48h).

Il y a 13 cas correspondant à des événements thromboemboliques atypiques qui se rapportent à un signal discuté dans les précédents rapports et dans ce bilan pour 2 cas dans la partie « focus sur les événements

thromboemboliques veineux/CIVD ». Dans 8 cas les anticorps anti-PF4 sont positifs, négatifs dans 3 et non recherchés dans 2.

Dans 16 cas, il est mentionné dans le résumé de ceux-ci qu'une autopsie a été faite et/ou demandée. A ce jour, nous disposons des résultats de 4 autopsies concernant un soixantenaire mort à J7 post-vaccination et celle d'un trentenaire survenu à J1 post-vaccination ; ces éléments ne permettent pas de conclure sur le lien avec le vaccin. Pour deux autres, les résultats ne permettent pas de conclure pour le moment. Enfin, concernant les 12 autres patients, nous sommes dans l'attente des résultats d'autopsie. Dans ces circonstances, il n'est pas possible de statuer sur un lien physiopathologique avec le vaccin.

Nous avons considéré la date des premiers symptômes ou, en cas de mort subite inexpliquée, celle du décès, pour calculer le délai de survenue de l'évènement ; on constate ici que dans 37 cas ce délai est supérieur à 15 jours post-vaccination [extrêmes 16 à 69 jours].

La surveillance des morts subites et inexpliquées ainsi que celles des décès concernant des évènements thromboemboliques/CIVD est à poursuivre.

	Total	Catégorie 1a	Catégorie 1b	Catégorie 1c	Catégorie 2
Décès, n	153	69	26	6	52
Age (n=152)					
<i>médiane [extrêmes]</i>	67,5 [24-97]	71 [48-97]	69 [54-90]	71 [63-86]	66 [24-92]
Sexe (n=153)					
<i>Femme (%)</i>	61 (39,8)	25 (36,2)	6 (23,0)	2 (33)	29 (55,7)
Facteurs de risque (n=147)					
<i>Oui (%)</i>	137 (92,6)	64 (95,5)	23 (92)	6 (100)	45 (91,8)
Délai de survenue des premiers symptômes (n=153)					
<i>≤ 24 heures</i>	10	4	3		2
<i>1 à 2 jours</i>	31	23	5		3
<i>3 à 7 jours</i>	45	19	10	2	14
<i>8 à 15 jours</i>	30	6	5	2	17
<i>> 15 jours</i>	37	17	2	2	16

1/ Cas déclarés d'emblée comme décès: - a) Mort soudaine ou inexpliquée dans les jours suivants la vaccination (différencier moins d'une semaine/ plus d'une semaine de la vaccination chez une personne qui n'a présenté aucune manifestation nouvelle entre la vaccination et le décès (en dehors d'éventuels effets réactogènes bénins) - b) Arrêt cardiorespiratoire précédé de manifestations cliniques inaugurales (par ex: douleur thoracique puis ACR sur EP massive, dyspnée aiguë, manifestations anaphylactiques,...) orientant vers une étiologie éventuelle du décès - c) Décès en lien avec l'évolution d'une pathologie chronique déjà présente avant la vaccination (insuffisant respiratoire ou cardiaque connu qui se dégrade après le vaccin). 2/ Cas pour lesquels le décès est l'évolution de l'EI : -Décès après un ou plusieurs jours d'évolution d'une symptomatologie aiguë apparue après la vaccination.

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

Tableau 5 : cas de réactogénicité (Cf. Annexe2)

PT	Cas cumulés				Cas Période*			
	Grave N=4454	%	Total N=17727	%	Grave N=396	%	Total N=1553	%
Effets liés à une réactogénicité	2400	53,8	13617	76,8	78	19,7	909	58,5

*période 21.05.2021 au 03.06.2021

Sur la période, 58,5% des cas présentent des signes de réactogénicité seuls ou associés à d'autres effets, pourcentage toujours élevé mais les cas graves ne représentent plus que 19,7% des notifications

comparativement aux premiers rapports où ces effets étaient présents dans une grande majorité des cas. Cette diminution est probablement multifactorielle, cible vaccinale plus âgée, importante information sur les mesures préventives et priorisation des cas non attendus ou faisant déjà l'objet de signaux par les cliniciens.

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

Focus sur les effets indésirables thromboemboliques artériels

INFARCTUS DU MYOCARDE (IDM) / SYNDROME CORONAIRE AIGU (SCA)

Il y a sur la période, 8 nouveaux cas d'IDM, survenus chez 1F/7H, avec des comorbidités cardiovasculaires mentionnées, d'âge médian de 62.5 ans, [55 - 68 ans], IMC médian de 26, avec un délai de survenu médian de 7.5 jours [1-25 jours]. On note un cas d'infarctus à coronaire saine (MINOCA) chez un soixantenaire traité pour hypothyroïdie et aux antécédents de maladie de Willebrand acquise. Deux cas s'accompagnent d'AVC sans trouble de l'hémostase ni thrombopénie identifiés.. Un cas est survenu au décours de la seconde injection vaccinale.

Depuis le début du suivi, avec les mises à jour de dossiers, on retrouve donc 48 cas d'IDM diagnostiqués au décours de l'injection vaccinale, survenus chez des patients ayant pour majorité des facteurs de risque cardiovasculaires (FDR) validés.

Par ailleurs, on retrouve sur la période 6 nouveaux cas rapportant un syndrome coronarien aigu, soit au total 39 cas depuis le début du suivi avec les mises à jour, la majorité chez des patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaires et des antécédents de SCA/IDM éventuellement de pose de stents coronaires.

Comme sur les précédentes périodes, on constate un nombre important de cas d'IDM et de SCA, parfois précédés de poussées hypertensives ou de troubles du rythme cardiaque dont on peut évoquer le rôle précipitant et qui surviennent chez des patients présentant de nombreuses comorbidités cardiovasculaires. Les données recueillies sur cette période de suivi n'apportent pas d'élément nouveau sur ces effets. Ils continueront à faire l'objet d'une surveillance particulière.

ACCIDENTS VASCULAIRES ISCHEMIQUES

30 nouveaux cas d'AVC ischémique ont été déclarés sur la période, chez des patients âgés de 25 à plus de 88 ans dont 5 dans la semaine suivant la vaccination (dont 1 dans les 48 heures). A noter qu'un délai est non précisé. Seul les cas d'un soixantenaire et d'un cinquantenaire ne mentionnent pas de facteur de risque cardiovasculaire et pour 2 cas l'information n'est pas disponible. Il a dans un cas, l'Imeth comme médicament co-suspect.

Il y a sur l'ensemble du suivi, 176 cas d'AVC ischémique dont 61 (34,6%) survenus dans la semaine suivant la vaccination (dont 16 dans les 48h) chez des patients ambulatoires, ayant pour 157 d'entre eux (95,1%) des facteurs de risque cardiovasculaires avérés (non renseignés dans 11 cas). On note qu'il y a 17 personnes de moins de 55 ans (extrêmes 25 à 54 ans) dont seul un quarantenaire n'a pas de facteur de risque cardiovasculaire connu.

Les données recueillies sur cette période de suivi n'apportent pas d'élément nouveau sur ces effets. Ils continueront à faire l'objet d'une surveillance particulière.

ACCIDENT ISCHEMIQUE TRANSITOIRE

Il y a **4 nouveaux cas d'AIT** sur la période, 3 dans la semaine post-injection. Il s'agit de patients d'âge médian 60 ans (extrêmes 33 à 88 ans). Tous (sauf 2 non renseigné) ont des facteurs de risque cardiovasculaire.

Sur l'ensemble du suivi, il y a **42 cas** dont 20 dans la semaine post-injection (dont 11 à moins de 48h). Il s'agit de patients d'âge médian 65 ans (extrêmes 33 à 85 ans). Ils ont tous des facteurs de risque cardiovasculaire sauf pour 5 cas où l'information est non renseignée.

Les données recueillies sur cette période de suivi n'apportent pas d'élément nouveau sur ces effets. Ils continueront à faire l'objet d'une surveillance particulière.

THROMBOSES ARTERIELLES AUTRES

Pas de nouveau cas d'occlusion de l'artère centrale de la rétine (OACR) ; total de ces cas 5.

Quatre cas de « thrombose artérielle autre » sur la période couverte par ce 13^e rapport décrivent :

- **Pour 3, des thromboses de matériel implanté :**
 - **Récemment :**
 - ⇒ Chirurgie d'un anévrisme abdominal préexistant à la vaccination à J26 de D1 chez une personne soixantenaire aux antécédents cardiovasculaires multiples avec nécessité de reprise chirurgicale à J33 du fait d'une thrombose.
 - **Depuis plusieurs années :**
 - ⇒ Occlusion de l'artère iliaque primitive, occlusion de la fémorale, occlusion du pontage fémoro-poplitée haut avec faible réinjection de l'artère fémorale profonde chez une personne sexagénaire, ayant bénéficié de stents trépied fémoral gauche et iliaque interne droit il y a 13 ans, ainsi que d'un pontage au niveau de la cuisse droite et stent au niveau de l'artère poplitée gauche à une date non spécifiée responsable à partir de J10 post-D1 de l'injection vaccinale, d'une ischémie aiguë du membre inférieur droit déficitaire avec signes de souffrance musculaire nécessitant une thrombectomie iliaque et une thrombectomie de pontage fémoro-poplitée.
 - ⇒ Oblitération du pontage bi-iliaque suspubien mis en place il y a 9 ans, à J7 de D1, nécessitant une reprise chirurgicale à J17 et J18 pour récurrence chez un cinquantenaire traité par ELIQUIS ELISOR et ayant cessé de fumer depuis 2 mois. Pas de mention de trouble de l'hémostase, pas de NFS-plaquettes communiquée.
- **Thrombus intra-auriculaire gauche chez une soixantenaire aux antécédents de cardiopathie valvulaire modérée (RM, IA et sclérose aortique) post RAA, tachycardie atriale et d'épanchement péricardique minime chronique, de diabète non insulino-dépendant, d'HTA, de surpoids, mis en évidence à J18 de D1 lors du bilan d'une douleur thoracique avec tachycardie supra ventriculaire rapide aux alentours de 90-100/min sous bêtabloquants.**

Les données recueillies sur cette période de suivi n'apportent pas d'élément nouveau sur ces effets. Néanmoins, on constate toujours sur cette période des thromboses d'autres localisations, notamment d'endoprothèses qui surviennent à distance de la pose, chez des patients stables et le plus souvent anticoagulés. L'ensemble de ces effets continuera à faire l'objet d'une surveillance particulière.

Focus sur les effets indésirables thromboemboliques veineux

EMBOLIE PULMONAIRE (EP)

Rapportés sur la période et selon la procédure des cas marquants : 60 nouveaux cas portant le total à 274 cas.

Sur la période, 1 cas vu dans le bilan intermédiaire correspond à une thrombocytopénie immunitaire prothrombotique induite par le vaccin (TTIV), associant embolie pulmonaire, thrombose veineuse cérébrale, thrombose splanchnique et CIVD à des anticorps antiPF4 positifs, un autre, survenu chez un soixantenaire, décédé, et associant thrombophlébite, embolie pulmonaire et thrombose du sinus veineux cérébral, répond à la définition des thromboses atypiques sans qu'une thrombopénie n'ait été mentionnée. Enfin, un cas rapporte la mise en évidence d'une thrombose surrénalienne bilatérale avec embolie pulmonaire compliquée d'infarctus pulmonaire et SAPL chez une personne soixantenaire (Vus avec les thromboses atypiques).

Les 57 autres cas rapportent des embolies pulmonaires sans autres manifestations en dehors de TVP (spécifiée dans 17 cas), d'une fibrillation auriculaire dans un cas et d'un bloc de conduction auriculo-ventriculaire dans un autre. Chez tous les patients pour lesquels les antécédents et /ou l'IMC sont mentionnés sont retrouvés des facteurs de risques cardio-vasculaires.

Au cours de cette période on constate que la grande majorité des EP surviennent toujours chez des personnes ayant des facteurs de risque bien validés, 3 cas s'apparentent à des thromboses atypiques dont une répondant à la définition des TTIV. Ces cas continueront à faire l'objet d'une surveillance particulière.

THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES SANS EMBOLIE PULMONAIRE

46 nouveaux cas de thromboses veineuses profondes non compliquées d'embolie pulmonaire viennent s'ajouter pour un total de 318 cas depuis le début du suivi, chez des patients d'âge médian de 64 ans [19 – 101], 146F et 172H, avec un délai de survenue médian de 13 jours [entre 0 et 77 jours]. Parmi les cas ne mentionnant pas d'ATCD, seuls 10 ont un IMC inférieur à 25. Pour tous les autres cas, on retrouve un terrain favorisant aux thromboses ; là encore pas de mention de bilan d'hémostase même si un cas rapporte une diminution des plaquettes chez une personne septuagénaire, qui présente une thrombose veineuse profonde avec diminution des plaquettes qui passent de 183 G/L avant à 140 G/L et lymphopénie 9 heures après une première dose de vaccin ; un autre cas s'intègre dans un tableau de CIVD avec thrombose veineuse profonde mise en évidence secondairement.

Les données recueillies sur cette période de suivi n'apportent pas d'élément nouveau sur ces effets. Ils continueront à faire l'objet d'une surveillance particulière.

AUTRES THROMBOSES VEINEUSES

Au cours de la période, **on retrouve 15 nouveaux cas de « thromboses veineuse autre »,**

Quatre cas rapportent des thromboses hémorroïdaires chez des personnes cinquantenaires, sans antécédent mentionné sinon une obésité pour l'une d'elles, **3 cas rapportent une thrombose au niveau du membre supérieur**, thrombose au niveau du bras survenue à J9 de D2 chez une personne soixantenaire, thrombose de la main à J10 de l'injection chez une personne sexagénaire, et enfin thrombose humérale homolatérale à la vaccination chez une septuagénaire à J 15 de la vaccination. Aucun de ces cas ne mentionne de trouble de la coagulation. **Un cas rapporte une thrombose des veines péniennes** chez une personne sexagénaire à J3 de D1 sans élément contextuel, un autre rapporte une **thrombose de la veine cave** près de 15 jours après D1 chez une personne septuagénaire prise en charge pour syndrome de détresse respiratoire de cause indéterminée mais pour lequel le diagnostic est dit non confirmé à ce jour.

Sur la période, 6 nouveaux cas d'occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR), portant à 34 le nombre de cas notifiés sur l'ensemble du suivi. Ces cas sont survenus chez des patients d'âge médian de 66 ans [40 – 87 ans], 19 femmes et 15 hommes, avec un délai médian par rapport à l'injection vaccinale de 14 jours [1 – 56 jours]. Des facteurs de risques cardiovasculaires sont retrouvés pour tous sauf 9 patients pour lesquels aucun antécédent n'est rapporté. Les atteintes sont précisées unilatérales chez 30 patients dont un monophtalme, bilatérale chez 1 patient et non précisé chez 3 autres.

Par ailleurs, **15 nouveaux cas de thromboses veineuses superficielles isolées** sont retrouvés au cours de la période, pour un total sur le suivi de 111.

Les données recueillies sur cette période de suivi n'apportent pas d'élément nouveau sur ces effets. Ils continueront à faire l'objet d'une surveillance particulière.

EVENEMENTS THROMBOEMBOLIQUES ET CIVD : CAS D'INTERET

A partir du 1^o cas Français fin février, nous nous sommes intéressées aux « évènements thrombotiques atypiques » et « CIVD isolées » selon le consensus établi par le comité de suivi vaccin covid-19 définissant les évènements thrombotiques atypiques comme étant des Thromboses veineuses cérébrales (TVC), thromboses splanchniques, thromboses multi-sites associés ou non à une thrombopénie ou à des troubles de l'hémostase ainsi qu'aux CIVD isolées.

A l'issue des réunions du Comité scientifique temporaire (CST) « Vaccins Covid et thromboses rares atypiques », nous avons adopté la définition des thromboses rares atypiques retenue :

- ⇒ Thromboses veineuses et/ou artérielles (quelle que soit la localisation) associées à une thrombopénie (< 150 G/L)
- ⇒ Thromboses veineuses et/ou artérielles de siège inhabituel (localisation, contexte clinique, éventuellement multi-sites, parfois successives), en particulier thrombose veineuse cérébrale et thrombose veineuse splanchnique,
- ⇒ Survenues dans un délai de J4 à 28 post vaccination.

Pour l'ensemble du suivi, nous avons recherché les cas mentionnant :

- Une TVC : 27 cas
- Une thrombose splanchnique : 37 cas
- Une thrombopénie : 92 cas avérés, 59 cas sans aucune manifestation thrombo-embolique ni trouble de l'hémostase, 1 cas dans le cadre d'une CIVD isolée sans manifestation hémorragique ou thrombotique.
- Une CIVD : 19 cas, dont 1 sans manifestation clinique
- Des anticorps anti-PF4 positifs : 20 cas

Nous avons également relu l'ensemble des cas mentionnant des thromboses de sites inhabituels ou de sites multiples.

Après lecture des dossiers et informations complémentaires, nous avons retenu 50 cas qui répondent à la définition du CST. Sur la période, on retrouve : 6 cas dont 3 vus dans le bilan intermédiaire du 03/06/2021 qui répondent à la définition ci-dessus.

Un cas associant TVC et thrombose splanchnique et thromboses d'autres sites et troubles de l'hémostase, anticorps antiPF4 positifs et d'évolution fatale est rapporté chez une personne soixantenaire, aux antécédents non rapportés, survenue à J 13 de l'injection vaccinale avec altération de l'état général, céphalées frontales, nausées, vomissements et fébricule initial.

Un cas associant TVC et embolie pulmonaire, sans mention de troubles de l'hémostase ni recherche d'anticorps antiPF4, et d'évolution fatal est survenu à J9 de D1 chez un cinquantenaire sans antécédent renseigné.

Deux cas de thrombose veineuse cérébrale isolée sont rapportés chez des cinquantenaires, l'un sans antécédent particulier à J 6 de l'injection vaccinale, l'autre chez une personne hypertendue dyslipidémique et obèse, avec un début des symptômes à J7, une escalade des thérapeutiques antalgiques conduisant à un diagnostic à J62.

Un cas de thrombose splanchnique isolée est survenu à J7 de la D1 chez un septuagénaire aux antécédents de dyslipidémie et diverticules coliques.

Un cas de thrombose multisites (EP, surrénalienne bilatérale) rapporté chez un soixantenaire diabétique et obèse aux antécédents de syndrome de Guillain Barré, de trachéotomie, de goutte, et d'IDM chez le père à l'âge de 59 ans, non-fumeur ne consommant de l'alcool qu'occasionnellement et traité au long cours par Metformine, Gliclazide et Sitagliptine, à l'occasion d'un bilan de douleurs apparues brutalement à J28 de la D1 dans un contexte d'algies abdominales difficiles à dater. Mise en évidence d'un anticoagulant de type lupique à confirmer. Pas de mention de bilan d'hémostase.

Au total, sur cette période comme dans les précédents bilans on retrouve un nombre important de cas d'évènements thromboemboliques, artériels ou veineux. La plupart sont survenus chez des patients ayant de multiples facteurs de risque pour ce type de complications. On relève que nombre de ces évènements surviennent parfois malgré un traitement anticoagulant/antiagrégant stabilisé. Lorsqu'ils sont recherchés les troubles de l'hémostase et/ou des thrombopénies restent rarement mis en évidence pouvant faire évoquer l'implication d'autres mécanismes.

On relève sur la période, plusieurs cas d'occlusion de la veine centrale de la rétine qui sans mention néanmoins de trouble de l'hémostase et qui restent essentiellement unilatérales.

Concernant les évènements thromboemboliques d'intérêts (tableaux atypiques de thromboses avec ou sans thrombopénie et CIVD), 6 nouveaux cas ont été rapportés sur cette période, portant le total à 50 cas (13 décès).

Sur l'ensemble du suivi, on retrouve à ce jour, 25 cas qui correspondent au level 1 de Brighthon [1] (TTIV).

Sur l'ensemble de la période, compte-tenu de l'évolution de la cible vaccinale, on observe davantage de thromboses atypiques chez les sujets plus âgés, **néanmoins les taux de notifications de TTIV restent plus élevés dans la tranche d'âge 18-49 ans.**

- 18-49 ans : 1,50 cas pour 100 000 doses 1 [0,55-3,28]
- 50-64 ans : 0,45 cas pour 100 000 doses 1 [0,22-0,80]
- 65-74 ans : 0,40 cas pour 100 000 doses 1 [0,17-0,80]
- Au-delà de 75 ans : Pas de cas

[1]Guidance-version-10-on-mngmt-of-thrombosis-with-thrombocytopenia-occurring-after-c-19-vaccine_20210401.pdf [Internet]. [cité 23 avr 2021]. Disponible sur: https://b-s-h.org.uk/media/19512/guidance-version-10-on-mngmt-of-thrombosis-with-thrombocytopenia-occurring-after-c-19-vaccine_20210401.pdf

Focus sur les troubles du rythme cardiaque et de conduction

Sur la période :

- Palpitations 13 cas dont 1 grave
- Tachycardie 15 cas dont 3 graves (1 hospitalisation et 2 MS)
- Arythmie 3 nouveaux cas sur la période dont un avec HTA, tous d'évolution favorable
- Extrasystoles 3 cas, avec syndrome pseudo-grippal et supra ventriculaires dans 2 cas, ventriculaire dans 1 cas à J 15 d'une injection vaccinale chez un cinquantenaire aux antécédents d'HTA (hospitalisation, pas d'évolution connue).
- Flutter : un cas de flutter est rapporté au cours de cette période ayant conduit à l'hospitalisation d'un septuagénaire aux lourds antécédents et facteurs de risque cardiovasculaires (évolution favorable). (15 jours après D1, hospitalisé pour tachycardie à 160 bpm et dyspnée l'ECG s'inscrit en flutter atrial à conduction 2:1 sans modifications évocatrices d'un processus ischémique par ailleurs le patient présente une décompensation cardiaque pour lequel il reçoit 60 mg de Furosémide en IVD puis est transféré ETT il y a un mois : VG non dilaté non hypertrophié FEVG à 63%.
- Fibrillation auriculaire : 7 (5 graves)
- Un cas de bloc de branche, grave
- Un cas de bradycardies avec malaise, grave
- En plus : bloc auriculoventriculaire sur CPA /EP

Au total depuis le début du suivi

	Période	Période graves	Total suivi	Total suivi grave
Palpitation et tachycardie	28	4	463	146
Arythmie sans précision	3	1	27	8
Extrasystoles supraventriculaires	3	1	17	8
Flutter	1	1	3	3
Fibrillation auriculaire	7	5	58	50
Fibrillation ventriculaire	0	0	3	3
Extrasystoles ventriculaires	0	0	6	2
Tachycardie ventriculaire	0	0	3	3
Bradycardie	1	1	10	6
Bloc auriculoventriculaire	0		3	3
Bloc de branche	1	1	1	1
TOTAL	44	14	594	233

Ces effets supplémentaires n'apportent pas d'élément nouveau et continueront à faire l'objet d'une surveillance particulière.

Focus sur les cas de colites ischémiques

Treize cas de colite ischémique ont été rapportés depuis le début du suivi, dont 3 sur la période. Ces colites sont survenues chez 12 femmes et 1 homme de médiane d'âge 63 ans [52 à 92 ans]. Le délai de survenu médian est de 10 jours [5 à 37 jours]. Dans un cas, il s'agit d'une cause occlusive, dans 3 cas un AINS était consommé (depuis 48h, 5 jours et au long cours), il y a 2 cas liés à un bas débit (choc mixte). Parmi ces cas, seuls 3 ne mentionnent pas de facteur de risque dans le résumé.

Tranches d'âge	ATCD	Délai de survenue	Diagnostic (Confirmé à la coloscopie)	Traitement Evolution	Causes ou Facteurs de risque
Septuagénaire	HTA, ACFA, sténose aortique, pseudopolyarthrite rhizomélique	J17	Ischémie intestinale	Antibiotique, résection colique Décès	Choc septique et cardiogénique HTA Sous méthotrexate
Cinquantenaire	Tabagisme actif (40 PA), varicectomie, Gastrite	J14	Colite ischémique stade 2 due ou favorisée par la prise d'AINS	Repos du tube digestif (TD) Guérison en cours	AINS depuis 5 jours
Soixantenaire	RAS	J10	Colite ischémique occlusive	Anticoagulation Guérison en cours	Thrombose portale sans thrombopénie (vu avec les thromboses atypiques)
Soixantenaire*	Hypothyroïdie	J7	Ischémie intestinale	Colectomie totale Non rétabli	
Cinquantenaire	Troubles psychiatriques, anxiété	J8	Ischémie intestinale occlusive (embolique ?)	Résection grêlique Non rétabli	
Soixantenaire	BPCO, emphysème post-tabac	J16	Ischémie du grêle et colon	Résection intestinale Non rétabli	BPCO Ex-tabagique
Octogénaire*	Ostéoporose	J9	Colite ischémique stade 2	Guérison en cours	
Soixantenaire	Hypothyroïdie, Obésité morbide, Hépatite C, Syndrome dépressif, Rhumatisme articulaire aigu	J3	Ischémie digestive	Décès	Choc septique et cardiogénique
Nonagénaire*	Asbestose, Cancer du col utérin, cystite radique, Colectomie totale, Cholécystectomie, HTA, Pose de prothèse de genou	J37	Ischémie intestinale et rénale	Décès	Cancer du col utérin Colectomie totale HTA
Septuagénaire	Cardiopathie ischémique, dyslipidémie, hystérectomie	J5	Colite ischémique du sigmoïde et de l'angle colique G sans critère de gravité	Anticoagulation	Aspégic au long cours. Cardiopathie ischémique
Soixantenaire	DNID, Syndrome anxiodépressif, Thyroïdectomie, Bypass, Carcinome mammaire, Traumatisme crânien, Alcoolisme	J30	Ischémie intestinale	Décès	DNID, carcinome mammaire, alcoolisme

Septuagénaire	Cardiopathie ischémique, Méningiome, Hypertension artérielle, Surdité Laminectomie	J10	Colite ischémique ulcérée (colon et sigmoïde nécrosés)	Non rétabli Résection colique	Cardiopathie ischémique stentée
Soixantenaire	BPCO, Colite segmentaire diverticulaire, Polype du côlon, Sciatique, Leucoplasie laryngée	J27	Colite ischémique due ou favorisée par la prise d'AINS	Repos du TD, antibiothérapie	Prise d'AINS depuis 48h BPCO

*cas survenu sur la période 21/05 au 03/06/2021

Ces effets ne constituent pas un signal mais continueront à faire l'objet d'une surveillance particulière.

Focus sur les cas de myosites

Sur la période (cas marquant), a été rapporté le cas d'un soixantenaire (Hypertriglycéridémie, Glaucome, Cancer de la thyroïde, Thyroïdectomie partielle, Cholécystectomie) ayant présenté à J15 de sa 1ere dose de vaccin un tableau de myosite s'aggravant sur 1 mois, non répondante à la corticothérapie, aux immunoglobulines, au méthotrexate et au cyclophosphamide. Bilan auto-immun négatif. IRM compatible avec une myosite. A noter pas de bilan thyroïdien. Plusieurs hypothèses :

1. Myosite à inclusions (biopsie compatible mais tableau clinique peu compatible en particulier sur la rapidité de l'atteinte et la sévérité)
2. Myosite nécrosante (mais biopsie peu en faveur) : boostée par vaccin ou primitive ?
3. Myosite sur cancer (cancer non retrouvé) mais bilan de cancer non exhaustif à ce jour

Depuis le début du suivi, 3 autres cas correspondent à des myosites :

Tranche d'âge	ATCD	Délai (jours)	PT	Bilan	Evolution	Commentaires
cinquantenaire	Hépatite virale A Arthrose Cholécystectomie Surdité	J9	Myosite, Œdèmes de membres supérieurs	IRM et EMG confirment la polymyosite	En cours sous corticoïde	TSH élevée et antiTPO positif Sérologie positive HTLV
soixantenaire		J22	myosite	IRM confirme la myosite	En cours	
cinquantenaire	Thrombose veineuse Résistance prot C Hyperferritinémie Apnée sommeil Rupture ligamentaire HTA	J3	Polymyosite (ceinture et membre inférieur)	Auto-immun et infectieux négatifs EMG normal	Non rétabli	IRM musculaire prévue

Pas de signal à ce jour

Focus sur les cas de diplopies et de Ptosis

Sur la période (cas marquant), par la procédure des cas marquant, a été rapporté le cas d'un cinquantenaire (ATCD d'HTA, Dyslipidémie, surpoids, pontage coronaire), qui a présenté de J0 à J2, un syndrome grippal, puis à J3 un ptosis et une diplopie. Scanner et IRM cérébraux normaux, CRP<5, l'examen neurologique normal (sauf ptosis). Diagnostic de paralysie du III en cours d'amélioration à J30.

Depuis le début du suivi, 12 autres cas de diplopies et 2 autres cas de ptosis sont notifiés (tableau) dans un délai médian de 2 jours [<1 -15 jours]. Dans 11 cas, il existe d'autres signes cliniques associés et dans 5 cas une cause vasculaire est évoquée.

Tranche d'âge	ATCD	Délai (Jours)	PT	Examens complémentaires	Evolution	Commentaires
soixantenaire	Diabète, Obésité, HTA, Hypercholestérolémie et Syndrome d'apnée sommeil (SAS)	7	Diplopie, Thrombose	/	Non rétabli	Origine ischémique
trentenaire	HTA difficile à équilibrer, Diabète	1	Diplopie, Céphalées, vertige,	IRM cérébrale : N AngioTSA : N Biologie : N (NFS, iono) et glycémie à jeun élevée	Non rétabli	Paralysie du VI gauche Origine microvasculaire probable
cinquantenaire	HTA, DNID	7	Diplopie, vertiges, perturbation de l'attention	/	Rétabli	Diplopie : durée 1 mois
septuagénaire	AIT, Vertiges, SAS, HBP, Ulcère gastroduodénal	15	Diplopie	IRM cérébraux : N AngioTSA : surcharge athéromateuse carotidienne et des bulbes Biologie : dyslipidémie	En cours	Découverte d'une HTA (198/94 mmHg)
septuagénaire	Perforation du duodénum	3	Diplopie, troubles de l'équilibre	/	Rétabli	Diplopie : durée 5 jours Myasthénie en cours d'exploration
soixantenaire	HTA, dyslipidémie, DNID	10	Diplopie, HTA	TDM, Echo-Doppler, ECG : N	Rétabli	Diplopie : durée 4 heures Suspicion d'AVC Persistence HTA

trentenaire		1	Diplopie , syndrome grippal	/	Rétabli	Diplopie : durée 10 secondes
septuagénaire	HTA	2	Diplopie binoculaire HTA	TDM : lacune thalamique G et sténose focale du tronc basilaire HTA : 210/100 mmHg Fond d'œil ; N	Non rétabli	Paralysie du VI gauche HTIC probable
soixantenaire	Hémorragie rétinienne, HTA, Dyslipidémie, Tachycardie sinusale	9	Diplopie monoculaire	IRM cérébrale : N AngioTSA : N	Rétabli	Durée : 2 heures
quarantenaire	Poliomyélite	<1	Diplopie	/	Rétabli	Durée : 48 heures
soixantenaire	HTA	1	Diplopie , Fièvre, hypoesthésie hémiface, céphalées frontales	/	Rétabli	
septuagénaire	HBP opéré	<1	Diplopie , syndrome de lésion réversible du splénum corps calleux	IRM : atteinte en faveur d'une encéphalopathie type MERS	En cours	Encéphalopathie de type MERS
cinquantenaire	SAS	1	Paralysie faciale droite, ptosis droit et d'un tremblement du bras	TDM : N	Rétabli	Durée : 1 heure
cinquantenaire		2	Œdème frontal droit puis dysesthésie frontale droite et ptosis	/	Non rétabli	

N : normal

Pas de signal à ce jour.

Focus sur les cas de vascularites

Un cas marquant concernant une femme quinquagénaire ayant présenté une vascularite cutanée nécrosante à J8 d'une première dose de vaccin avec évolution favorable sous dermocorticoïde.

La recherche sur l'ensemble du suivi retrouve 56 cas rapportant des « vasculites », « purpura vasculaire », dont 25 graves (17 d'évolution favorable, inconnue pour les autres).

Après lecture des dossiers, on retrouve :

- 38 cas insuffisamment détaillés rapportant des tableaux de pétéchies / purpura sans précision mais en l'absence de thrombopénie et des éruptions purpuriques sans plus d'information.
- 15 cas de purpura vasculaire avec dans 3 cas une biopsie rapportant une atteinte leucocytoclasique et dans deux cas mention de « purpura rhumatoïde » ; ces cas sont survenus chez 9 femmes et 6 hommes, d'âge médian de 64 ans [56 – 79], dans un délai médian de 7 jours [2 – 40] et ont été d'évolution favorable dans 10 cas (inconnue pour les 5 autres).
- Deux nouveaux cas périarthrites noueuses viennent s'ajouter au cas recueilli lors du précédent bilan. Survenus chez 2 soixantennaires et 1 septuagénaire sans antécédent particulier entre 10 et 22 jours après l'injection vaccinale.
 - ⇒ Bilan étiologique négatif à ce jour (infectieux, néoplasique), immun toujours en cours (ACAN et ANCA en cours, complément CH 50 C3 C4 en attente)
 - ⇒ Périartérite noueuse avec atteinte neurologique et probable atteinte urinaire, nécessitant son hospitalisation et motivant la prescription d'une corticothérapie avec +/- un traitement immunosuppresseur. Evolution inconnue
 - ⇒ Diagnostic de vascularite sur périartérite noueuse (PAN) avec atteinte vasculaire digestive : - Sérologies VIH VHB VHC négatives il y a un mois. Anti PR3 et anti MPO négatif. Présence d'un anticoagulant circulant. Recherche d'anticorps anti B2GP1 et anticardiopines négatifs.

Ce total de 56 cas de vascularites dont 18 sont bien documentés; nécessitent de continuer la surveillance.

Effets d'intérêts particuliers sous surveillance

Effets indésirables (EI)	EI cumulés, N (graves)	EI période/cas marquants, n (graves)	Commentaires
<u>Signaux confirmés</u>			
<i>Syndromes pseudo-grippaux</i>	6197 (1736)	512 (35)	Ces syndromes sont désormais moins souvent notifiés et codés majoritairement en EI non graves. Conclusions inchangées depuis le dernier rapport.
<i>Thromboses atypiques</i>	50 (50)	6 (6)	Cf. Focus
<i>Dont TTIV</i>	25 (25)	1 (1)	Cf. Focus
<u>Signaux potentiels</u>			
<i>Hypertension artérielle</i>	409 (178)	47 (18)	Confirment le signal potentiel
<i>Saignements cutanéomuqueux</i>	437 (80)	54 (8)	Seuls sont considérés les PT « hématomes » à distance du point d'injection, « pétéchies » et sans thrombopénie, « épistaxis » et « ménométrorragies » Confirment le signal potentiel
<i>Réactivations virales (zona, herpès, EBV)</i>	216 (55)	40 (10)	Confirment le signal potentiel
<i>Paralysies faciales</i>	51 (39)	7 (7)	Confirment le signal potentiel
<i>Polyradiculonévrites</i>	37 (37)	10 (10)	Confirment le signal potentiel <i>A noter la confirmation du diagnostic de syndrome de Parsonage-Turner évoqué dans le précédent rapport.</i>
<u>Poursuite de la surveillance</u>			
<i>Morts soudaines et inexpliquées</i>	153 (153)	19 (19)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports
<i>Pathologies démyélinisantes centrales</i>	5 (5)	1 (1)*	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Névrites optiques rétrobulbaires</i>	2 (2)	0	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Neurorétinites</i>	2 (2)	0	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Myélites</i>	4(4)	1 (1)*	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Encéphalites et méningoencéphalites non infectieuses</i>	12 (12)	2 (2)*	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCR)</i>	34 (32)	6 (6)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports
<i>Troubles du rythme et de la conduction</i>	594 (233)	44 (14)	Cf. Focus
<i>Myocardites</i>	6 (6)	2 (2)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports
<i>Péricardites</i>	28 (27)	9 (9)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports

<i>Erythèmes nouveaux</i>	7 (6)	0	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports
<i>Pertes d'audition</i>	18 (13)	0	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Acrosyndromes de type S. Raynaud (durée >1heure)</i>	21 (6)	0	« Syndrome de Raynaud » et « ischémie périphérique » et lecture du résumé. Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Décompensations de pathologies préexistantes</i>	173 (85)	30 (13)	Seuls les cas codés avec les termes « aggravation de maladie » ou « aggravée » ou « décompensation » ou « récurrence » ont été pris en compte pour le calcul. Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports
<u>Focus sur la période</u>			
<i>Colites ischémiques</i>	12 (12)	3 (3)	Cf. Focus
<i>Myosites</i>	4 (4)	1 (1)	Cf. Focus
<i>Diplopie / Ptosis</i>	15 (9)	1 (1)	Cf. Focus
<i>Vascularites</i>	56 (25)	15(7)	Cf. Focus

*Cas détaillés ci-dessous

PATHOLOGIE DEMYELINISANTE CENTRALE

Quarantenaire sans ATCD rapporté notamment de poussée inflammatoire, qui présente 3 semaines environ après la vaccination, des paresthésies fluctuantes des mains. Il a par la suite présenté un signe de Lhermitte au membre inférieur et héli tronç à gauche. Prise en charge hospitalière pour bilan étiologique plus de deux mois après le début des symptômes. Depuis quelques jours un engourdissement de la face de façon fluctuante. L'IRM cérébrale et médullaire cervicale objective plusieurs hypersignaux en sous-tentorial latéralisé pontique à gauche, de multiples lésions périventriculaires, radiaires et au moins une lésion juxtacorticale frontale droite et une insulaire gauche, de même qu'au niveau médullaire en C2 latéralisée à droite, en C7 et au niveau de T11. Ponction lombaire avec 4 éléments, protéinorachie 0.5 g/L, synthèse intrathécale en attente avec sérologies virales négatives dans le LCR. Suspicion d'**une première poussée de sclérose en plaques**. Amélioration clinique après bolus de corticoïde sur 3 jours.

ENCEPHALITE

Soixantenaire aux antécédents HTA, pancréatite aiguë, carcinome de la prostate, fibrillation auriculaire, hypertension artérielle, asthme et d'alcoolisme chronique. A J9 post-vaccination, perte de connaissance avec amnésie des faits. A l'IRM **encéphalite limbique d'étiologie indéterminée** (notamment PCR virus de l'herpès négative) en cours de bilan (marqueurs onconeuronaux). Evolution favorable après perfusion d'immunoglobulines.

Cinquantenaire aux antécédents de DNID, d'appendicectomie, d'éventration, ligature des trompes et d'hypertension artérielle. Elle a présenté à J3 un zona abdominal traité par Zelitrex arrêté à J6, puis à J10 post-vaccination une confusion fébrile, agitation, céphalées, troubles du langage, hallucinations acoustico-verbales et 2 crises convulsives. L'IRM cérébrale à J13 n'objective pas de lésion ischémique récente ou semi-récente. Présence de lacunes sus-tentorielles et de stigmates de micro-angiopathie hypertensive. L'EEG du même jour retrouve des

signes d'encéphalopathie non spécifique. PL sans hyperprotéinorachie et sans cellularité. PCR HSV, VZV négatives, JCV en cours.

MYELITE

Septuagénaire (ATCD de tuberculose) qui présente à J15 post-vaccination des troubles urinaires puis un déficit sensitif et moteur. Le patient est hospitalisé avec découverte d'une **myélite transverse** en T12 étendue bi-focale d'installation subaigüe en quelques heures traitée par corticothérapie et échange plasmatique. Par ailleurs, découverte fortuite au scanner thoraco-abdominopelvien d'une **embolie pulmonaire** segmentaire multifocales bilatérales nécessitant une anticoagulation et d'un volumineux **pneumopéritoine d'origine colique** (ischémie colique ?) prise en charge par colectomie droite élargie au transverse.

EFFETS CARDIOLOGIQUES (HORS THROMBO-EMBOLIES ET TROUBLES DU RYTHME)

INSUFFISANCE CARDIAQUE

Sur l'ensemble du suivi, 19 cas dont 7 cas sur la période rapportent une insuffisance cardiaque tous graves (dont 1 cas marquant) ; dans 5 cas, celle-ci complique un tableau d'HTA (1) ou d'embolie pulmonaire (1) avec cœur pulmonaire aigu ou un trouble du rythme : passage en flutter (2), bloc auriculo-ventriculaire (1).

Les 14 autres cas sont survenus chez des personnes d'âge moyen de 73,5 ans +/- 12 (médiane 71,5 ans [55 – 95], d'IMC médian de 22 qui tous présentent des facteurs de risque et antécédents cardiovasculaires, dans un délai médian de 2 jours [0 – 17]. L'évolution est favorable pour 11 d'entre eux, inconnue pour un patient et 2 patients sont décédés.

MYOCARDITE

Deux cas supplémentaires sont rapportés sur cette période, portant le total à 6 sur l'ensemble du suivi, survenus chez des personnes entre 35 et 73 ans (médiane 61 ans), l'une ayant des antécédents de péricardite, avec un délai médian de 3 jours [1-7] ; l'évolution est favorable dans l'ensemble des cas sauf 1 pour lequel l'évolution n'est pas encore connue.

PERICARDITE

Neuf nouveaux cas sur la période viennent porter le total à 28 le nombre de cas sur l'ensemble du suivi, survenus chez 18 femmes et 10 hommes, d'âge moyen de 54.78 ans +/- 16.16 (médiane 57.5 [21-78] avec un délai médian de 7.5 jours [0-45]. L'évolution est favorable chez 20 de ces patients, inconnue chez 6 et jugés avec séquelles chez 2 autres.

Autres Effets d'intérêts

MALADIE DE CREUTZFELD-JAKOB

Soixantenaire présentant de nombreuses comorbidité (Diabète sucré de type 2, Cardiopathie ischémique, ACFA, Accident vasculaire cérébral ischémique, Hypertension artérielle, Dyslipidémie, Thyroïde nodulaire) ayant présenté à J10 un syndrome cérébelleux s'aggravant brutalement à J69 avec dysmétrie du membre supérieur droit, sans argument pour un accident vasculaire cérébral. L'imagerie IRM interprétée par le radiologue évoque une

leucopathie vasculaire et le neurologue suspecte une encéphalopathie spongiforme à type de Creutzfeld-Jakob. Dégradation neurologique progressive. La recherche de la protéine 14.3.3 dans le LCR est en cours. Quoi qu'il en soit, si le diagnostic est confirmé la chronologie est incompatible avec l'injection vaccinale car beaucoup trop rapide; dans les cas iatrogènes rapportés (extraits hypophysaires ou chirurgie des méninges), la latence et de plusieurs années Pour les deux cas Britannique le narratif n'apporte pas d'élément en dehors d'une symptomatologie sensitive à type de paresthésies, donc insuffisant pour confirmer un diagnostic. (Ces 3 cas ont été expertisés par l'expert neurologue).

Seul cas dans la BNPV. Pas de signal

PSEUDOPOLYARTHRITE RHYZOMELIQUE

Soixantenaire ayant débuté **un tableau de pseudopolyarthrite rhizomélique en post-vaccination** avec initialement de la fièvre puis des douleurs des ceintures puis au niveau des poignets et des épaules. Douleurs inflammatoires avec réveils nocturnes et déverrouillage matinal de 2 h. Début d'un traitement AINS permettant une amélioration partielle des arthrites. Persistance de douleur du genou dont la ponction objective un liquide inflammatoire avec 2200 leucocytes traitée par infiltration cortisonée. Amélioration en cours.

Soixantenaire, antécédents de rupture de la coiffe des rotateurs droite et gauche et d'HTA. A J6 post-vaccination, apparition brutale de douleurs dans les hanches irradiant dans les cuisses et de l'épaule gauche, d'horaire inflammatoire avec un syndrome inflammatoire biologique associé. Traitement pas ketoprofene pendant 15 jours puis APRANAX. Pas d'amélioration. Corticothérapie par la suite avec amélioration. **Très probable pseudo polyarthrite rhizomélique (douleurs inflammatoires des ceintures associées à un syndrome inflammatoire, amélioration partielle cortisone).**

Pas de signal

MENINGITE ASEPTIQUE

Cinquantenaire, sans antécédent renseignés qui a présenté une confusion fébrile à J9 post-vaccination. IRM cérébrale sans anomalie, PL avec augmentation des globules blancs, hyperprotéinorachie protéinorachie à 0.64. Cultures et PCR multiplex négatives ainsi que les hémocultures. Diagnostic de méningite aseptique. Recherche de cellules anormales en cours. Régression complète de la symptomatologie.

Pas de signal

THOMBOPENIES SANS THROMBOSES

Un cas marquant rapporte chez un septuagénaire, la survenue d'un Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) à J12 d'une 1ere dose du vaccin.

Sur l'ensemble du suivi, 57 cas décrivent une thrombopénie isolée, 45 graves, dont 12 sur la période (6 graves) ; Parmi l'ensemble de ces cas, 23 spécifient une thrombopénie immune, toutes graves, dont 6 sur la période.

	Thrombopénie toutes	Période	Thrombopénie immune	Période
Nombre de cas (graves)	57 (45)	12 (6)	23 (23)	6 (6)
Sex ratio F/H	26 / 31	8/4	12/11	4/2
Age moyen +/-EC (méd [I])	63.15 +/- 11.6 (65 [22 -84])	67.25 +/- 8.5 (64.5 [57 – 84])	60 +/-15.8 (64 [60 +/-15.8 (64 [57-84])
Délai de survenue médian (jours)	9	15.5	13	13
Evolution favorable	40	11	17	6

Les thrombocytopénies sans précision quant au mécanisme, figurent au RCP

V.2.3 Analyse des effets d'intérêt

Sur la période et avec les cas marquants, on relève 231 effets décrits dans les SOC correspondant :

	Nombre d'effets sur la période avec les cas marquants (n=231)	Nombre d'effets cumulés* (n=1398)
AVC	33	197
-Ischémique	30	176
-Hémorragique	3	21
Thrombocytopénie :	13	92
- PTI	6	24
- CIVD/thrombopénie+thrombose	1	30
- Thrombopénie sans précision	6	38
Troubles du rythme cardiaque :	11	87
- Tachycardie ventriculaire		3
- ACFA	7	58
- Extrasystoles	3	23
- Flutter	1	3
Infarctus du myocarde	8	48
Thrombus intra-cardiaque	1	4
Embolie pulmonaire (EP)	60	274
Thromboses veineuses cérébrales	7	27
Thromboses veineuses splanchniques	5	37
Thromboses veineuses profondes sans EP	46	318
Myo-péricardite	2	6
Méningoencéphalite	1	5
Convulsions	3	26
Paralysie faciale périphérique	7	51
Polyradiculonévrite/Syndrome de Guillain-Barré	10	37
Réaction anaphylactique de grade II		6
Pathologie démyélinisante centrale	1	5

Myélite	1	4
Lésions type engelures**	2	10
Anosmie/agueusie		7
Schéma d'administration inapproprié	1	4
Décès	19	153

*tenant compte des mises à jour, ** cas graves et non graves

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

- ✓ Pas de cas d'intérêt relevé sur cette période

Pas de nouveau signal

V.4 Analyse et expertise des situations particulières

Pour ce rapport, nous avons analysé 20 cas marquants dont 10 sur la période.

- ⇒ Durant la période de l'enquête, de mésusage, de surdosage, de grossesse ou d'inefficacité n'a été rapporté. Il y a 2 cas codés « erreur médicamenteuse » **mais à la lecture des résumés seul le cas ci-dessous correspond à une « erreur », l'autre cas paraît être un codage erroné**
 - ✓ Soixantenaire (aux ATCD d'AVC avec séquelles d'hémiplégie et cognitive) qui a eu 2 administrations à de Vaxzevria à 15 jours d'intervalle. Dans le questionnaire pré vaccinal, à la question "avez-vous reçu un vaccin au cours des 2 dernières semaines ?", la réponse était non, confirmée par l'accompagnateur. Lors de l'enregistrement de l'acte vaccinal sur AMELI, il est constaté que le patient avait déjà été vacciné. Pas d'effet indésirable à la date de la notification.

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 18 cas initiaux (tableau) et 4 suivis de cas impliquant sa spécialité VaxZevria® survenus sur le territoire national. Etant donné le peu d'information de ces cas, il est difficile de pouvoir analyser ceux-ci ou de vérifier s'il y a d'éventuels doublons.

Tranche âge	Antécédents	Type d'effets	Délai de survenue	Evolution
NR	NR	Syncope, perte de mémoire	NR	NR
65-74 ans	Diabète, Thrombocytopénie, alcoolisme, varices œsophagiennes	Thrombocytopénie, saignement des varices œsophagiennes	J24	Favorable
50-64 ans	NR	Douleur dans le bras vacciné et difficulté à le bouger	J1	NR
NR	NR	Thrombose d'une artère ophtalmique, mort subite	NR	Décès

NR	NR	Caillot au niveau de l'œil	J4	NR
65-74 ans	Diabète	AIT	J2	NR
65-74 ans	NR	Phlébite	J15	En cours
16-49 ans	NR	Thrombose veineuse cérébrale (TVC), thrombocytopénie thrombotique <i>(cas littérature, Vayne C et al, NEJM 2021)</i>	NR	NR
65-74 ans	NR	TVC, thrombocytopénie thrombotique, thrombose splanchnique (TSP) <i>(cas littérature, Vayne C et al, NEJM 2021)</i>	NR	NR
16-49 ans	NR	TVC, thrombocytopénie thrombotique, TSP <i>(cas littérature, Vayne C et al, NEJM 2021)</i>	NR	NR
16-49 ans	NR	TVC, thrombocytopénie thrombotique, Thrombose veineuse profonde (TVP), embolie pulmonaire (EP), TSP <i>(cas littérature, Vayne C et al, NEJM 2021)</i>	NR	NR
65-74 ans	NR	Accident vasculaire cérébral (AVC), thrombocytopénie thrombotique, TVP <i>(cas littérature, Vayne C et al, NEJM 2021)</i>	NR	NR
16-49 ans	NR	TVC, thrombocytopénie thrombotique <i>(cas littérature, Vayne C et al, NEJM 2021)</i>	NR	NR
50-64 ans	NR	thrombocytopénie thrombotique, TSP, EP, Thrombose aortique <i>(cas littérature, Vayne C et al, NEJM 2021)</i>	NR	NR
16-49 ans	NR	TVC, TSP <i>(cas littérature, Vayne C et al, NEJM 2021)</i>	NR	NR
NR	NR	Décès brutal, TVC, purpura, pneumopathie	NR	Décès
50-64 ans	Diabète	Thrombose de l'artère coronaire, pose de stent	J17	NR
65-74 ans	NR	Syncope	NR	NR

NR : non rapporté

VI. Conclusion

- ⇒ **Dans ce 13° bilan**, on retrouve comme lors des précédents rapports, une prédominance des syndromes pseudo-grippaux qui sont néanmoins notifiés en moins grand nombre malgré un taux de notifications qui reste stable au fil des rapports.
- ⇒ **Nous avons identifié 6 nouveaux cas de thromboses atypiques/CIVD dont une thrombopénie thrombosante telle que définie par le Brighton, soit un taux d'incidence de notification global sur l'ensemble du suivi de 0,95/100000 doses [0,7-1,2].** Le profil des patients est similaire à celui décrit dans le rapport n°12 avec des patients plus âgés, néanmoins le taux de notifications reste, à ce jour, toujours moins élevé que chez les 18-49 ans notamment pour les TTIV.
- ⇒ **Signal potentiel :**
 - ✓ Hypertension artérielle,
 - ✓ Syndromes hémorragiques dits mineurs,
 - ✓ Réactivations virales
 - ✓ Paralysies faciales,
 - ✓ Polyradiculonévrites

⇒ **Nécessitant une surveillance particulière**

- ✓ Les morts soudaines et inexplicables
- ✓ Pathologie démyélinisante centrale
- ✓ Les névrites optiques rétrobulbaires
- ✓ Les myélites
- ✓ Les cas d'encéphalites non infectieuses
- ✓ Les neurorétinites
- ✓ Les troubles du rythme et de conduction
- ✓ Les myo-péricardites/péricardites
- ✓ Les colites ischémiques
- ✓ Les érythèmes noueux
- ✓ Les vascularites
- ✓ Les occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCR)
- ✓ Les pertes d'audition
- ✓ Les décompensations de pathologies préexistantes (dont le diabète)
- ✓ Les acrosyndromes de type S. de Raynaud

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					
Affections hépatiques aiguës	20000006				

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

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
COVID-19	20000237				