

Suivi de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty

Rapport n°2 : période du 16 janvier 2021 au 22 janvier 2021

CRPV de Bordeaux, CRPV de Marseille

Version du 28/01/2021



## 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

Déclarations d'intérêt .....	2
I. Périmètre et vaccin concerné .....	4
II. Organisation et calendrier.....	5
III. Méthodes.....	6
a. Données analysées .....	6
b. Analyse quantitative.....	6
c. Analyse qualitative des cas graves et des cas d'intérêt spécifique.....	8
IV. Résultats .....	9
IV.1. Données sur les cas issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance.....	9
IV.1.1. Analyse quantitative .....	9
IV.1.2. Analyse qualitative : effets d'allergie / anaphylaxie, effets de réactogénicité, événements indésirables d'intérêt spécifique, effets inattendus .....	15
IV.1.3. Analyse qualitative : analyse des cas graves (hors allergie / anaphylaxie et réactogénicité) .....	20
IV.1.4. Synthèse concernant les cas graves rapportés depuis le début de la campagne vaccinale .....	27
IV.1.5. Analyse et expertise des situations particulières .....	30
IV.2. Données générales sur les cas graves survenus en France issus des laboratoires ..	31
V. Conclusion .....	32
VI. Annexe 1. Codes concernant les effets de réactogénicité .....	35
VII. Annexe 2. Codes concernant les effets d'intérêt particulier.....	36
VIII. Annexe 3. Classification des réactions allergiques par grade (classification de Ring et Messmer).....	38
IX. Annexe 4. Distribution détaillées des effets renseignés dans les cas enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance au 22 janvier 2021, par System Organ Class (SOC) et par High Level Terms (HLT) de la classification MedDRA.....	39
X. Annexe 5. Définition des événements dits de coïncidence .....	40

## Contexte

Une enquête de pharmacovigilance a pour objectif une analyse médicale et pharmacologique des effets indésirables médicamenteux déclarés par les professionnels de santé ou les patients avec un médicament ou une classe de médicaments survenant en dehors des essais cliniques. Ces déclarations sont analysées puis enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance. Cette analyse prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques. 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

L'analyse des cas déclarés prend en compte les données cliniques, chronologiques, L'analyse des cas déclarés prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques. Elle peut conduire à écarter la responsabilité du vaccin dans la survenue d'un évènement indésirable observé dès lors qu'une autre cause, certaine, est mise en évidence. Aussi ce rapport présente uniquement les effets indésirables pour lesquels le rôle du vaccin est confirmé ou suspecté, seul ou avec d'autres médicaments, et a été validé et enregistré comme tel par le CRPV qui l'a pris en charge (Cf. méthode). La dernière transmission prise en compte dans le cadre de ce rapport a été effectuée par l'ANSM le 25/01/2021 au matin ; elle reprenait l'ensemble des déclarations d'effets indésirables analysées validées informatiquement par l'ANSM le 22/01/2021. La période cumulative couverte par le deuxième rapport s'étendait du 27/12/2020, date de début de la campagne vaccinale en France, au 22/01/2021, dernière date de validation des cas considérée pour ce rapport. La période hebdomadaire couverte par ce 2<sup>nd</sup>deuxième rapport s'étend donc du 16/01/2021 au 22 /01/2021.

Ce rapport hebdomadaire concerne le vaccin Pfizer- BioNTech Comirnaty. Ce vaccin est un vaccin à ARN-messager (ARNm) destiné à prévenir l'infection / l'infection grave à COVID-19, chez les personnes âgées de 16 ans et plus. Chaque dose de vaccin permet l'administration de 30µg d'ARNm codant pour la protéine de surface *spike* du virus. Cet ARNm est délivré dans une capsule nanolipidique dont les constituants sont : ALC-0315 ou ((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoate)), ALC-0159 ou (2-[(polyéthylène glycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide), 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), et cholestérol. Le vaccin contient en outre les excipients suivants : chlorure de sodium, chlorure de potassium, phosphate monopotassique, phosphate disodique dihydraté, et saccharose. Les vaccins à ARNm permettant l'obtention d'une très bonne réponse immunitaire, ce vaccin ne contient pas d'adjuvant. Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire. En France, le schéma vaccinal actuel comprend deux injections espacées de 21 jours.

Ce vaccin est conditionné en flacons multidoses. Ces flacons, qui doivent initialement être conservés à des températures comprises entre -60° et -90°, peuvent, après transport, être conservés au réfrigérateur à des températures comprises entre 2 et 8° et ce, pendant 5 jours. Après reconstitution, jusqu'à six doses peuvent être administrées à partir de chaque flacon ; la durée de conservation après reconstitution est maximum 6 heures. L'ARNm étant fragile, le transport doit être réalisé avec précaution et la reconstitution doit être effectuée sans agitation.

## II. Organisation et calendrier

La transmission des informations par l'ANSM est organisée comme suit :

1. Quotidiennement : transmission aux deux CRPV rapporteurs des données des cas saisis par les CRPV dans la Base Nationale de Pharmacovigilance et validés informatiquement la veille par l'ANSM (cas graves et non graves, cas initiaux et *follow-up*) ;
2. Chaque lundi matin : transmission aux deux CRPV des données cumulées depuis le début du suivi concernant l'ensemble des cas saisis par les CRPV dans la Base Nationale de Pharmacovigilance pour le vaccin Comirnaty et validé informatiquement le vendredi précédent pour les dernières ;
3. Quotidiennement : transmission des cas marquants par chaque CRPV à l'ANSM, avec copie aux deux CRPV rapporteurs ;

Par ailleurs, le laboratoire Pfizer transmet chaque vendredi les cas graves laboratoires qui lui ont été rapportés.

La transmission des cas analysés dans ce rapport a été effectuée quotidiennement par l'ANSM aux CRPV de Bordeaux et Marseille. Un transfert des données cumulées est de plus effectué chaque lundi par l'ANSM. Il porte sur l'ensemble des cas concernant le vaccin Comirnaty saisis

par les CRPV dans la Base Nationale de Pharmacovigilance jusqu'au jeudi soir précédent et dont la saisie dans la Base Nationale de Pharmacovigilance a été validée informatiquement par l'ANSM dans la journée du vendredi.

Le jour d'arrêt des données pour l'analyse des cas en vue de l'élaboration du rapport hebdomadaire est le vendredi après validation des cas par l'ANSM. Les données concernées incluent donc les déclarations d'effets indésirables analysées et saisies par les CRPV jusqu'au jeudi. Comme expliqué ci-dessus, l'extraction correspondante de la Base Nationale de Pharmacovigilance est transmise par l'ANSM aux CRPV en charge de l'enquête et de l'élaboration des rapports le lundi matin.

Le rapport hebdomadaire doit être remis au plus tard le mardi en vue de la réunion du comité spécifique ANSM-CRPV du jeudi suivant en fin de matinée.

Ce calendrier et cette organisation peuvent être adaptés en fonction de la volumétrie des cas reçus.

### III. Méthodes

#### a. Données analysées

Les critères de requête retenus pour les extractions de données réalisées par l'ANSM à partir de la Base Nationale de Pharmacovigilance sont :

- cas enregistrés par les CRPV ;
- concernant le vaccin Pfizer-BioNTech Comirnaty (suspect ou en interaction) ;
- dernière version du cas validée par l'ANSM ;
- date de saisie de la version initiale du cas postérieure au 27/12/2020 et date de validation par l'ANSM du cas jusqu'au vendredi de la semaine S-1 ;
- cas graves et non graves.

Les cas pouvant faire l'objet de mises à jour, les données figurant dans un rapport sont susceptibles d'être modifiées dans les rapports ultérieurs compte tenu des informations figurant dans la mise à jour.

#### b. Analyse quantitative

Une description de la distribution par âge et sexe des cas graves et non graves a été réalisée. Les cas ont été considérés graves s'ils rapportaient au moins un critère de gravité avec, notamment les effets ayant entraîné :

- décès ;
- mise en jeu du pronostic vital ;
- hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ;
- incapacité ou handicap importants ou durables ;

- anomalie ou malformation congénitale ;
- ou considérée comme « médicalement significatif » (ex : nécessité de soins d'urgence, nécessité de soins spécialisés).

L'analyse descriptive des caractéristiques des cas a été réalisée en termes d'effectifs et de pourcentages. L'analyse des délais de survenue et des délais de résolution a été réalisée en estimant la médiane et l'intervalle Inter-Quartile (IIQ) en jours de ces deux délais.

Les cas marquants transmis après la date de transmission des données cumulées pour la période considérée (cf. section III. Organisation et calendrier) ne sont pas pris en compte dans l'analyse quantitative car ils ne correspondent pas à la période considérée ; leurs caractéristiques ne sont donc pas présentées dans la section d'Analyse qualitative ni dans les tableaux et figures qu'elle contient. Les cas transmis par ce canal et venant soutenir une analyse déjà effectuée pour un événement d'intérêt sont cependant pris en compte dans l'analyse qualitative pour les cas transmis avant le mardi soir de la semaine S.

Les effets de réactogénicité sont liés à la propriété d'un vaccin de produire des réactions indésirables sous forme d'une réponse immunologique excessive se manifestant en particulier par de la fièvre, de la douleur à l'endroit d'injection accompagnée d'un gonflement, une induration et une rougeur. Ces effets se divisent en effets locaux (réaction au point d'injection à type de douleur, rougeur ou gonflement) et effets systémiques (pouvant comprendre fièvre, fatigue, maux de tête, frissons, vomissements, diarrhée, douleur musculaire, douleur articulaire). Ces effets indésirables sont attendus car déjà identifiés et caractérisés dans les essais cliniques ; ils sont transitoires et réversibles et régressent habituellement en 2 à 4 jours.

L'annexe 1 inclut tous les termes et les codes utilisés pour l'identification de ces cas à partir des données de la Base Nationale de Pharmacovigilance.

Les événements indésirables d'intérêt correspondent aux événements dit d'intérêts spécifiques (AESI) retenus au niveau européen. L'annexe 2 inclut tous les termes et les codes utilisés pour cette enquête.

Les effets ont été considérés comme inattendus si le CRPV qui a évalué le cas a donné un score d'imputabilité bibliographique de B0 ou B1 ou B2<sup>1</sup>.

Les erreurs médicamenteuses ont été considérés telles si le CRPV qui a évalué le cas a renseigné l'effet comme « erreur » dans les « type de cas » ou si parmi les événements se rattaché à l'HLGT (*High Level Group Terms* du dictionnaire MedDRA) « Erreurs médicamenteuses ainsi qu'autres erreurs et problèmes ».

Les cas d'inefficacité ont été retenus comme tels si une infection au SARS-CoV-2 confirmée cliniquement (symptomatologie de l'infection COVID-19) et biologiquement (recherche par PCR souche virale sur prélèvement buccal ou nasal) était survenue avec un délai minimal de 14 jours suivant la dose de rappel. Ces cas étaient identifiés s'ils incluaient au moins un

---

<sup>1</sup> Bégau B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie*. 1985 ;40 :111-8.

terme de la SMQ (*Standardized MedDRA query*) « COVID-19 » (SMQ n°20000237) ou l'un des PT (*Preferred Term* du dictionnaire MedDRA) « inefficacité médicamenteuse » ou « Échec de la vaccination ». Si un de ces cas se manifestait dans un intervalle de temps ne correspondant pas à cette définition, l'infection à COVID-19 était considérée sans rapport avec une inefficacité vaccinale

### c. Analyse qualitative des cas graves et des cas d'intérêt spécifique

L'objectif de cette analyse est d'identifier, au sein de ces cas graves ou des cas d'intérêt spécifique, les cas potentiellement en lien avec des effets indésirables non encore identifiés du vaccin et qui constitueraient des signaux potentiels.

L'analyse qualitative des cas a été réalisée par une revue quotidienne de l'ensemble des cas graves inclus dans la transmission de données réalisées chaque jour par l'ANSM. Les résultats de ces analyses individualisent systématiquement les conclusions concernant les cas de décès et les cas d'allergie. Les résultats individualiseront également, pour chaque rapport, les conclusions concernant les cas conduisant à considérer un signal potentiel ou à une demande d'information complémentaire.

Les cas d'allergie ont été codés selon la gravité de la réaction telle qu'évaluée au regard de la classification de Ring et Messmer (Annexe 3).

L'analyse de chaque cas est effectuée par un expert de l'un des deux CRPV en charge du suivi. Ses résultats sont partagés et discutés par les deux CRPV experts pour ce suivi avant d'être intégrés dans l'analyse globale des cas permettant l'identification des signaux potentiels ou la demande d'information complémentaire.



## 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 deuxième réalisé dans le cadre du suivi de pharmacovigilance renforcé du vaccin Pfizer-BioNTech Comirnaty. Il concerne la totalité des cas d'effets/événements indésirables potentiels déclarés au Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance et saisis dans la BNPV pour la période du samedi 16 janvier 2021 au vendredi 22 janvier 2021 inclus. Le nombre rapporté de vaccinés au 22 janvier 2021 était de 963 139.

A la date du 22 janvier 2021 et depuis le début de la campagne vaccinale, 659 cas d'événements indésirables potentiellement liés au vaccin Comirnaty ont été saisis dans la BNPV, pour un total de 1567 effets déclarés (nombre médian d'effets renseignés par cas : 2 ; Intervalle Inter-Quartile, IIQ : 1-3). Le délai de survenue médian des effets pour ces cas était d'un jour (IIQ : 0-1).

Parmi les 659 cas pris en compte et déclarés entre le 27 décembre 2020 et le 22 janvier 2021, 335 (50,8 %) au total étaient renseignés comme résolus, dont 5 résolus avec séquelle au 22 janvier 2021.

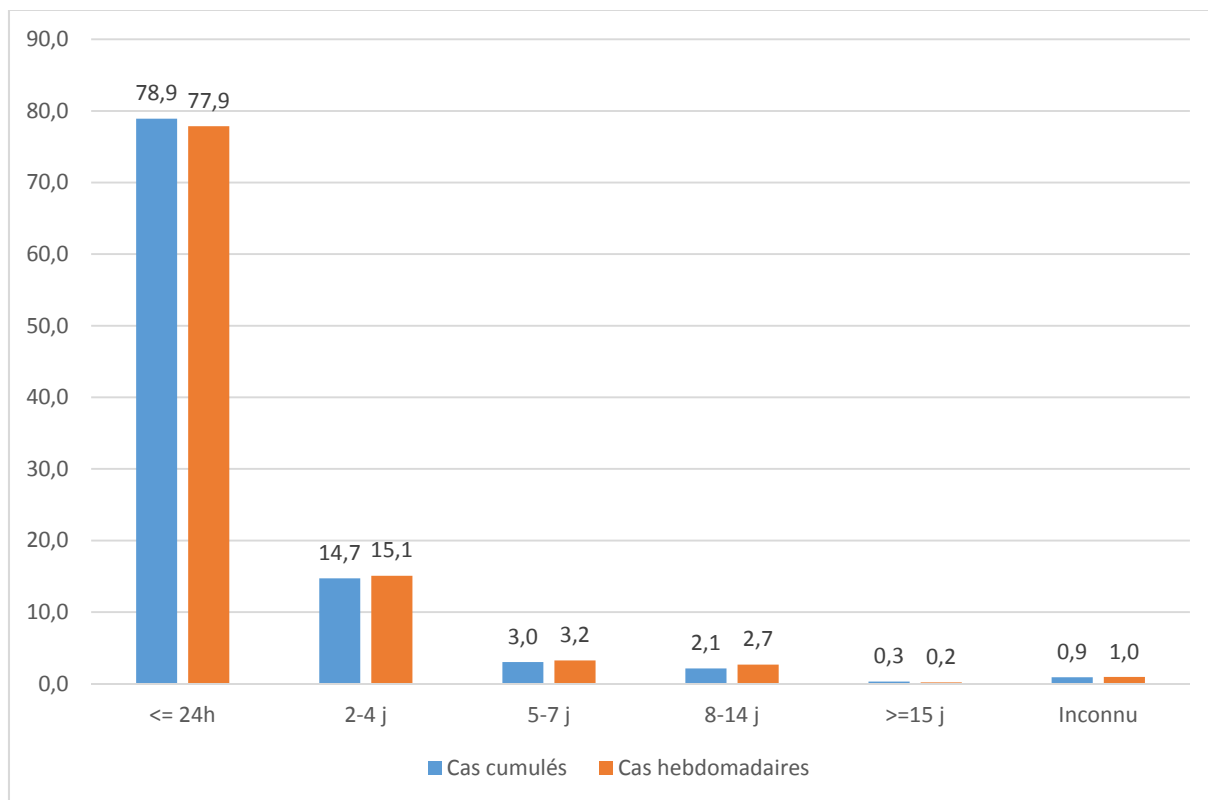
Les caractéristiques de ces cas sont présentées dans le Tableau 1. La distribution des délais de survenue est détaillée dans la Figure 1 ; la distribution des délais de résolution est détaillée dans la Figure 2 pour les 335 cas renseignés comme résolus avec un délai de résolution renseigné au 22 janvier 2021.

Par ailleurs, l'information de 10 cas supplémentaires a été transmise par le circuit dédié des Cas Marquants.

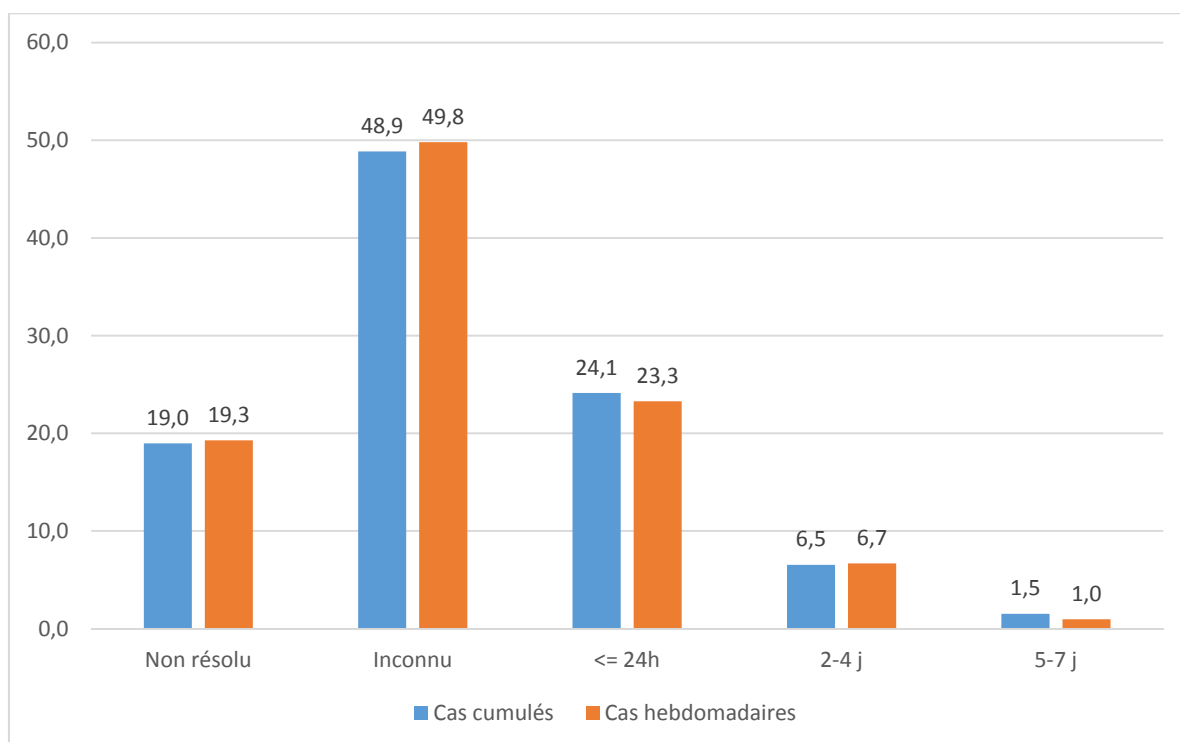
**Tableau 1. Caractéristiques générales des cas**

	Nombre de cas cumulés N = 659 (%)	Nombre de cas hebdomadaires N = 524 (%)*
<b>Nombre de cas enregistrés dans la BNPV</b>		
Cas déclarés par les professionnels de santé	537 (81.5)	423 (80.7)
Cas déclarés par les patients/usagers	122 (18.5)	101 (19.3)
<b>Évolution, N (%)</b>		
En cours de rétablissement/résolution	132 (20.0)	105 (20.0)
Rétabli/résolu	330 (50.1)	255 (48.7)
Rétabli/résolu avec séquelles	5 (0.8)	4 (0.8)
Non rétabli/non résolu	163 (24.7)	133 (25.4)
Décès	18 (2.7)	17 (3.2)
Inconnu	11 (1.7)	10 (1.9)
<b>Cas non graves, N (%)</b>	<b>525 (79.7)</b>	<b>414 (79.0)</b>
<b>Sexe</b>		
Masculin	150 (22.8)	111 (22.2)
Féminin	368 (55.8)	299 (57.1)
Inconnu	7 (1.1)	4 (0.8)
<b>Tranches d'âge, N (%)</b>		
16-49	121 (18.4)	97 (18.5)
50-64	287 (43.6)	231 (44.1)
65-74	31 (4.7)	25 (4.8)
75-84	29 (4.4)	19 (3.6)
≥ 85	39 (5.9)	28 (5.3)
Inconnu	18 (2.7)	14 (2.7)
<b>Cas graves, N (%)</b>	<b>134 (20.3)</b>	<b>110 (21.0)</b>
<b>Critère de gravité</b>		
Décès	18 (2.7)	17 (3.2)
Mise en jeu du pronostic vital	19 (2.9)	15 (2.9)
Hospitalisation	24 (3.6)	15 (2.9)
Incapacité ou invalidité	3 (0.5)	3 (0.6)
Médicalement significatif	70 (10.6)	60 (11.5)
<b>Sexe, N (%)</b>		
Masculin	31 (23.1)	24 (21.8)
Féminin	103 (76.9)	86 (78.2)
<b>Tranches d'âge, N (%)</b>		
16-49	19 (14.2)	14 (12.7)
50-64	59 (44.0)	48 (43.6)
65-74	8 (6.0)	7 (6.4)
75-84	12 (9.0)	11 (10.0)
≥ 85	34 (25.4)	28 (25.5)
Inconnu	2 (1.5)	2 (1.8)
<b>Évolution, N (%)</b>		
En cours de rétablissement/résolution	27 (20.1)	23 (20.9)
Rétabli/résolu	48 (35.8)	35 (31.8)
Rétabli/résolu avec séquelles	3 (2.2)	2 (1.8)
Non rétabli/non résolu	35 (26.1)	30 (27.3)
Décès	18 (13.4)	17 (15.5)
Inconnu	3 (2.2)	3 (2.7)

\* Cas hebdomadaires : nouveaux cas déclarés pendant la période du 16 janvier 2021 au 22 janvier 2021.



**Figure 1. Distribution des délais de survenue des effets pour les cas rapportés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance pour le vaccin Comirnaty au 22 janvier 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 22 janvier 2021**

## Description générale des cas graves et non graves

Au total, sur les 659 cas rapportés depuis le début de la campagne vaccinale, 525 (79,7 %) correspondaient à des cas non graves et 134 (20,3 %) à des cas graves au regard des définitions réglementaires internationales de pharmacovigilance. Depuis le premier rapport, durant la période du 16 au 22 janvier 2021, 524 nouveaux cas ont été transmis dont 110 graves ; deux cas initialement transmis comme non graves ont été revus comme graves au regard des données d'évolution obtenues par les CRPV.

Les types d'effets indésirables rapportés dans les cas graves et non graves sont détaillées dans le Tableau 2 par *System Organ Class*, en cumulé et pour la période. Une présentation plus détaillée des effets renseignés pour l'ensemble des cas est donnée en Annexe 3. La Figure 3 détaille, par *System Organ Class*, la proportion que représentent les effets graves parmi l'ensemble des effets rapportés.

Le délai de survenue médian des cas non graves était d'un jour (IIQ : 0-1). Au 22 janvier 2021, 284 (54,1 %) de ces cas renseignaient des effets résolus. Le délai médian de résolution pour les effets renseignés comme tels à cette date était d'un jour (IIQ : 0-2).

Le délai de survenue médian des cas graves était d'un jour (IIQ : 0-1). Au 22 janvier 2021, 51 (38,1 %) de ces cas étaient résolus. Le délai médian de résolution pour les effets renseignés comme tels à cette date était inférieur à un jour (IIQ : 0-1).

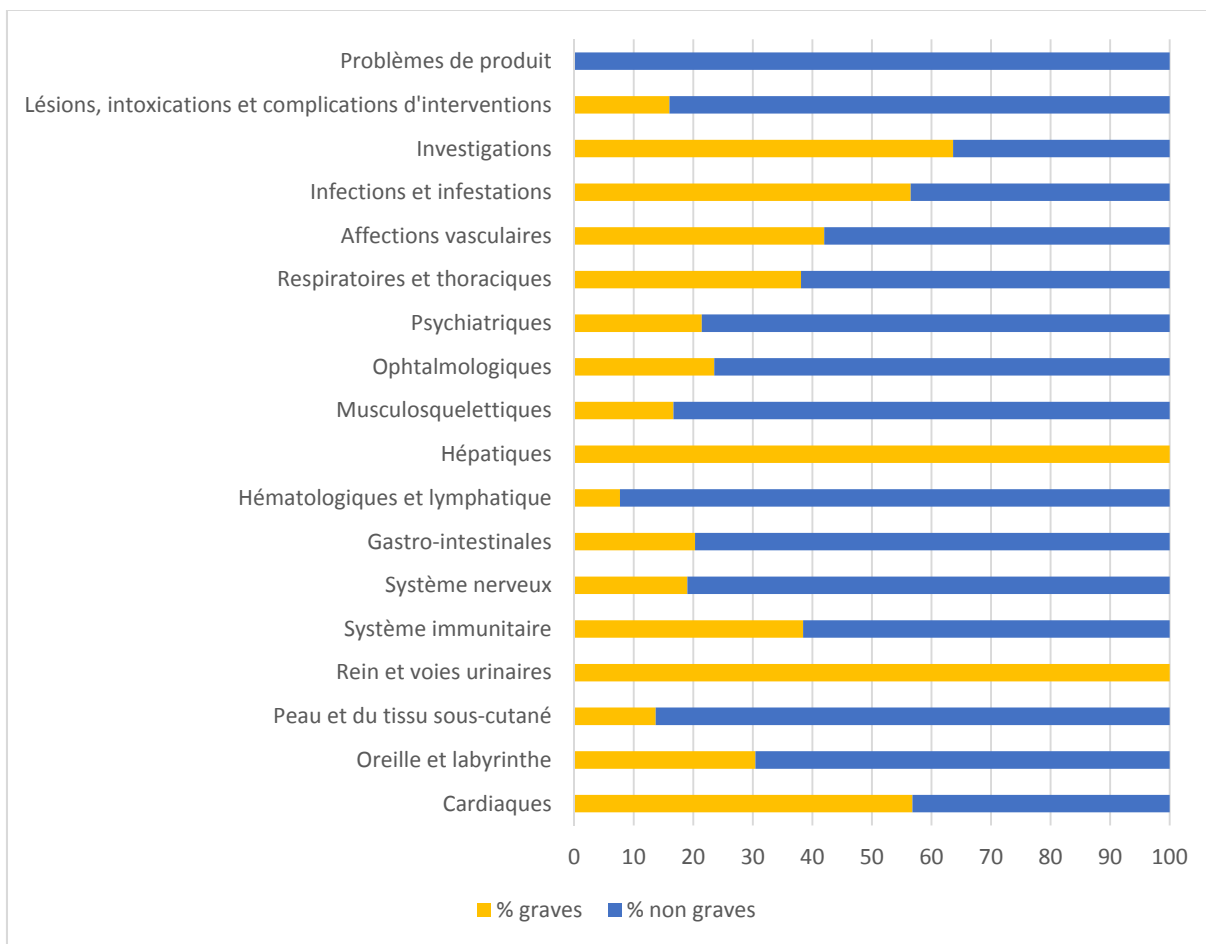
Les effectifs rapportés concernent les cas avec au moins un événement par *System Organ Class*.

A ce jour, aucun cas n'a été rapporté concernant les deuxième injections vaccinales.

**Tableau 2. Détail des effets rapportés dans les cas non graves et dans les cas graves rapportés en France jusqu'au 22 janvier 2021, par System Organ Class.**

Effet (SOC)	Cumulé		Hebdomadaire	
	Cas non graves, N = 525 (%)*	Cas graves, N = 134 (%)*	Cas non graves, N = 414 (%)*	Cas graves, N = 110 (%)*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	317 (60.4)	58 (43.3)	250 (60.4)	51 (46.4)
Système nerveux	149 (28.4)	35 (26.1)	123 (29.7)	29 (26.4)
Gastro-intestinaux	102 (19.4)	26 (19.4)	90 (21.7)	23 (20.9)
Peau et du tissu sous-cutané	82 (15.6)	13 (9.7)	64 (15.5)	11 (10.0)
Musculosquelettiques	80 (15.2)	16 (11.9)	60 (14.5)	12 (10.9)
Affections vasculaires	29 (5.5)	21 (15.7)	18 (4.3)	18 (16.4)
Respiratoires et thoraciques	26 (5.0)	16 (11.9)	16 (3.9)	15 (13.6)
Système immunitaire	24 (4.6)	15 (11.2)	21 (5.1)	12 (10.9)
Cardiaques	19 (3.6)	25 (18.7)	13 (3.1)	17 (15.5)
Hématologiques et lymphatique	24 (4.6)	2 (1.5)	22 (5.3)	2 (1.8)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	21 (4.0)	4 (3.0)	14 (3.4)	4 (3.6)
Oreille et labyrinthe	16 (3.0)	7 (5.2)	14 (3.4)	6 (5.5)
Ophthalmologiques	13 (2.5)	4 (3.0)	10 (2.4)	4 (3.6)
Psychiatriques	11 (2.1)	3 (2.2)	10 (2.4)	3 (2.7)
Infections et infestations	10 (1.9)	13 (9.7)	8 (1.9)	10 (9.1)
Métaboliques et de la nutrition	8 (1.5)	0 (0.0)	7 (1.7)	0 (0.0)
Investigations	4 (0.8)	7 (5.2)	2 (0.5)	6 (5.5)
Problèmes de produit	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Hépatiques	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
Rein et voies urinaires	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.9)

\* 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 22 janvier 2021, par System Organ Class.**

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

##### Effets indésirables de réactogénicité (n=390, dont 44 cas graves)

Sur les 659 cas rapportés depuis le début de la campagne vaccinale, 390 (59,2 %) comprenaient des effets à types de réactogénicité, pour un total de 792 effets de réactogénicité rapportés (Tableau 3). Le délai de survenue médian était de un jour (IIQ : 0-1). Au 22 janvier 2021, 197 (50,5 %) de ces cas renseignaient des effets résolus. Le délai médian de résolution pour les effets renseignés comme tels à cette date était de un jour (IIQ : 0-2). Parmi ces 390 cas, 303 (75,6 %) comprenaient des effets à type de réactogénicité systémiques (principalement avec : fatigue (34,6 % des cas), fièvre (16,9 % des cas), céphalées (27,4 % des cas), myalgies (14,9 % des cas) et nausées ou vomissements (17,9 % des cas)). Quarante-quatre de ces cas (11,3 %) étaient en outre considérés comme graves, ce qui représentaient 33,8 % de l'ensemble des cas graves ; dans 30 d'entre eux, les effets à type de réactogénicité constituaient le seul type d'effet mentionné. Les motifs de gravité associés à ces effets sont détaillés dans les tableaux de synthèse des cas graves (Tableaux 7 et 8 ; Section V.1.4).

**Tableau 3. Détail des effets de réactogénicité rapportés dans les cas non graves et dans les cas graves rapportés en France jusqu'au 22 janvier 2021, par System Organ Class.**

	Cumulé		Hebdomadaire	
	Cas non graves, N = 525 (%)*	Cas graves, N = 134 (%)*	Cas non graves, N = 414 (%)*	Cas graves, N = 110 (%)*
<b>Cas présentant au moins un effet de réactogénicité</b>	346 (65.9)	44 (33.8)	276 (66.7)	36 (32.7)
<b>Réactogénicité locale uniquement</b>	159 (30.3)	13 (9.7)	132 (31.9)	12 (10.9)
<b>Réactogénicité systémique</b>	251 (47.8)	39 (29.1)	196 (47.3)	32 (29.1)
<i>Complications liées à une vaccination</i>	2 (0.4)	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.9)
<i>Fièvre</i>	55 (10.5)	11 (8.2)	36 (8.7)	9 (8.2)
<i>Céphalées</i>	94 (17.9)	13 (9.7)	77 (18.6)	10 (9.1)
<i>Diarrhée</i>	28 (5.3)	6 (4.5)	25 (6.0)	5 (4.5)
<i>Douleur articulaire</i>	25 (4.8)	3 (2.2)	19 (4.6)	3 (2.7)
<i>Asthénie/Fatigue/Malaise</i>	117 (22.3)	18 (13.4)	91 (22.0)	16 (14.5)
<i>Frissons</i>	31 (5.9)	7 (5.2)	24 (5.8)	7 (6.4)
<i>Myalgies</i>	51 (9.7)	7 (5.2)	38 (9.2)	6 (5.5)
<i>Nausée/Vomissement</i>	59 (11.2)	11 (8.2)	49 (11.8)	9 (8.2)
<i>Douleur et inconfort musculosquelettiques et du tissu</i>	10 (1.9)	3 (2.2)	7 (1.7)	3 (2.7)

## Effets indésirables d'allergie / anaphylaxie (n=115, dont 26 cas graves)

Les effets sont ici considérés comme graves dans leur définition réglementaire, c'est à dire au regard des définitions internationales de pharmacovigilance. Ils ne correspondent pas de ce fait systématiquement à des allergies graves au sens médical de l'anaphylaxie.

Cent-douze nouveaux cas d'allergie ont été inclus dans ce deuxième rapport. Ceci porte à 115 le nombre total de cas d'allergies (17,5 % du nombre total de cas) transmis à la date du 22 Janvier 2021. La distribution du grade de ces effets est détaillée dans le Tableau 4 en appliquant la classification de Ring et Messmer (Annexe 4). L'utilisation de cette classification n'est pas strictement conforme car elle ne devrait être appliquée qu'aux événements d'hypersensibilité immédiate. Le délai de survenue n'étant pas renseigné de façon suffisamment précise pour déterminer systématiquement quels événements rentrent dans cette définition, la classification n'a été appliquée que pour permettre d'appréhender la nature des réactions rapportées dans les déclarations.

Vingt-six cas d'effets indésirables graves de nature allergique / anaphylactique ont été rapportés en France depuis le début de la campagne de vaccination. Vingt-deux cas (84,6 %) concernaient des femmes ; six cas (23,1 %) sont survenus chez des patients âgés 70 ans ou plus. Pour 14 cas (53,8 %), le délai de survenue après la vaccination était inférieur à 30 minutes (7 cas avec un délai  $\leq$  15 minutes). Il était compris entre 30 minutes et 2h pour 3 cas (11,5 %), supérieur à 2h pour 7 cas (26,9 %), et retardé, soit avec une survenue postérieure à deux jours après la vaccination, pour 2 cas (7,7 % ; effets de grade 1-2). Selon les informations reçues au 22 janvier 2021, 20 (76,9 %) étaient résolus, dont 17 en moins de 24h ; les six autres cas étaient en cours de résolution. Au total, 11 cas (42,3 %) concernaient des patients avec des antécédents allergiques renseignés.

Quatre cas (15,4 %) ont été considérés comme des cas d'anaphylaxie de grade 3, correspondant à un choc anaphylactique, parmi lesquels un cas concernait un patient avec antécédents allergiques.

Le premier cas, survenu une minute après la vaccination chez une personne avec antécédent d'allergie à l'amoxicilline, consistait en une brûlure immédiate au point d'injection, suivi d'une perte de connaissance avec tension artérielle imprenable. L'effet était en nette amélioration dans les 24 heures suivant l'effet après une prise en charge initiale par adrénaline.

Le deuxième cas, survenu immédiatement après la vaccination, consistait en une hypotension sévère (PA rapporté à 70 mmHg) avec tachycardie et hypoventilation. Plus tard, le tableau s'est complété avec un œdème de la face et des lèvres. La résolution des symptômes a été obtenue en moins de 24h après une prise en charge par antihistaminiques et corticoïdes.

Le troisième cas, survenu entre 30 et 60 minutes après la vaccination, consistait en une hypotension artérielle sévère (PA 85/50 mmHg) avec vomissements. Le cas est en cours de documentation, avec suspicion d'inhalation.



Le quatrième cas, survenu 15 à 30 minutes après la vaccination, consistait en une hypotension artérielle, bradycardie et bronchospasme. Personne prise en charge médicalement avec amélioration de la symptomatologie, sans plus de renseignement.

**Tableau 4. Détail des effets d'allergie / anaphylaxie par grade rapportés en France jusqu'au 22 janvier 2021.**

	Cumulé	
	Cas non graves, N = 89 (%)	Cas graves, N = 26 (%)
Grade I	77 (86,5)	13 (48,2)
Grade II	12 (23,5)	9 (34,6)
Grade III	0 (0,0)	4 (14,8)
Grade IV	0 (0,0)	0 (0,0)

#### **Événements indésirables d'intérêt spécifique (*Adverse events of specific interest* ; n= 74 dont 56 cas graves)**

Parmi les 659 cas rapportés depuis le début de la campagne vaccinale, 74 comprennent des événements indésirables considérés comme d'intérêt particulier ; 59 de ces cas ont été déclarés sur cette nouvelle période de suivi.

Vingt-deux des 74 cas renseignaient des événements résolus au 22 janvier 2021 avec un délai médian de résolution inférieur à 24h.

Sur ces 74 cas d'événements indésirables d'intérêt spécifique rapportés depuis le début de la campagne vaccinale, 56 étaient considérés comme graves (75,7 %), incluant 45 cas graves déclarés sur cette nouvelle période de suivi (deux cas initialement transmis comme non graves ont été revus comme graves au regard des données d'évolution obtenues par les CRPV). Les événements d'intérêt spécifiques identifiés dans les cas rapportés en France jusqu'au 22 janvier 2021 sont détaillés dans le Tableau 5.

Les 56 cas graves comprenaient :

- 18 cas de décès,
- 13 cas d'allergie de grade II-III
- 8 cas d'infection à COVID-19
- 6 cas de tachycardies et d'arythmie dont un associé à la survenue d'un d'AVC ischémique sur arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA, dont deux sans spécificités survenues dans un contexte de malaise post-vaccinal)
- 4 cas de convulsions
- 4 cas d'insuffisance cardiaque (dont un associé à une ACFA)
- 3 cas de paralysie faciale
- 1 cas de thrombose veineuse profonde

Ces cas sont discutés dans les sections de l'analyse qualitative correspondantes.

**Tableau 5. Description des événements d'intérêt spécifiques identifiés dans les cas rapportés en France jusqu'au 22 janvier 2021.**

	Cumulé		Hebdomadaire	
	Cas non graves, N = 525 (%)*	Cas graves, N = 134 (%)*	Cas non graves, N = 414 (%)*	Cas graves, N = 110 (%)*
<b>Cas présentant au moins un événement d'intérêt spécifique</b>	<b>18 (3,4)</b>	<b>56 (41,8)</b>	<b>14 (3,4)</b>	<b>45 (40,9)</b>
<b>Cardiaques</b>	12 (2,3)	12 (9,0)	8 (1,9)	6 (5,5)
Arythmie	12 (2,3)	6 (4,5)	8 (1,9)	2 (1,8)
Insuffisance cardiaque	0	4 (3,0)	0	3 (2,7)
<b>Hématologiques</b>	0	1 (0,7)	0	1 (0,9)
Ischémie des membres	0	1 (0,7)	0	1 (0,9)
Thrombose veineuse profonde	0	1 (0,7)	0	1 (0,9)
<b>Immunologiques</b>	12 (2,3)	16 (11,9)	11 (2,7)	13 (11,8)
Arthrite	0	3 (2,2)	0	2 (1,8)
Allergie de grade II et III	12 (2,3)	13 (9,7)	11 (2,7)	11 (10,0)
<b>Neurologiques</b>	0	7 (5,2)	0	7 (6,4)
Anosmie ou agueusie	0	1 (0,7)	0	1 (0,9)
Convulsions généralisées	0	3 (2,2)	0	2 (1,8)
Convulsions partielles	0	1 (0,7)	0	1 (0,9)
Paralysie faciale	0	3 (2,2)	0	3 (2,7)
<b>Respiratoires</b>	0	1 (0,7)	0	1 (0,9)
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	0	1 (0,7)	0	1 (0,9)
<b>Autres</b>	4 (0,8)	24 (17,9)	4 (1,0)	21 (19,1)
Décès	0	18 (13,4)	0	17 (15,5)
COVID-19	4 (0,8)	8 (6,0)	4 (1,0)	6 (5,5)

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

### Effets indésirables inattendus, hors AESI

Pour ne pas dupliquer l'information, cette section ne présente que les données relatives aux effets inattendus non en rapport avec les événements d'intérêt spécifiques détaillés dans la section précédente

Parmi les 659 cas rapportés en France au 22 janvier 2021, 126 (19,1 %) ont été classés comme inattendus (hors AESI) au regard de l'évaluation effectuée par les CRPV ayant analysés les cas (imputabilité bibliographique estimée en B0 ou B1 ou B2). Le délai de survenue médian était inférieur à un jour (IIQ : 0-2). Au 22 janvier 2021, 58 (46,0 %) de ces cas étaient résolus au 22 janvier 2021, avec un délai médian de résolution inférieur à un jour (IIQ : 0-1).

Le type d'effet renseignés dans ces cas considérés inattendus et leur délai médian de survenue et de résolution sont détaillés dans le Tableau 6.

Parmi ces cas, 25 (19,8 %) correspondaient à des cas graves. Ces derniers correspondaient à :

- six cas d'hypertension
- quatre cas de zona
- deux cas de vestibulite et un cas de vertige positionnel paroxystique bénin
- deux cas de dissection aortique, dont un discuté dans le rapport précédent
- deux AVC hémorragiques
- deux AVC ischémiques (un troisième cas est compté dans les AESI car associé à un décès)
- un arrêt cardiaque
- un coma d'origine inconnue
- une chorioretinite non infectieuse
- une éruption avec atteinte hépatique
- un cas d'éruçtation répétées toutes les 2-3 secondes ayant duré plus de 12 heures et conduit à une nuit d'hospitalisation
- un cas de raideur nucale dans un contexte de réactogénicité considérée médicalement significative

Ces cas sont discutés dans les sections de l'analyse qualitative correspondantes.

#### IV.1.3 Analyse qualitative : analyse des cas graves (hors allergie / anaphylaxie et réactogénicité)

Pour rappel, le nombre total de cas graves rapportés pour le vaccin depuis le début de la campagne de vaccination est de 134 ; le nombre total de nouveaux cas graves transmis sur la période hebdomadaire est de 110. S'y ajoutent 10 cas transmis par la procédure des Cas Marquants après la date de transfert des données pour la période.

#### Analyse et expertise des cas de décès (n=18, dont 17 sur la période)

**+6 cas de décès transmis a posteriori jusqu'au Lundi 25 Janvier 2022 au soir par la procédure des cas marquants**

Dix-sept nouveaux cas de décès ont été transmis sur la période (incluant les huit cas transmis par la procédure des cas marquants et déjà présentés dans le rapport précédent). Ceci porte à 18 le nombre total de décès transmis à la date du 22 janvier 2021, auxquels s'ajoutent 6 cas transmis jusqu'au 22 janvier 2021 par la procédure dite des cas marquants.

A l'exception de trois cas (discutés après), tous concernaient des patients âgés de plus de 75 ans, dont 15 de plus de 85 ans et 5 de plus de 90 ans.

Ces patients présentaient d'importantes comorbidités (démence pour cinq d'entre eux, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque ou antécédent d'AVC pour six d'entre eux, cancer pour cinq d'entre eux, insuffisance rénale chronique pour trois d'entre eux, etc.), un état fragile avec dénutrition pour deux d'entre eux et état grabataire ou perte d'autonomie importante pour sept d'entre eux. Les décès sont survenus durant les 24 heures suivant la vaccination pour cinq d'entre eux, dans les deux à quatre jours suivant la vaccination pour sept d'entre eux, dans les cinq à sept jours suivant la vaccination pour cinq d'entre eux, et dans les sept à 14 jours suivant la vaccination pour deux.

Aucun patient n'avait présenté de signes d'allergie ; un seul a présenté une fièvre modérée 48 heures après la vaccination, un autre a présenté un épisode de vomissement dans les heures précédant le décès pouvant faire suspecter une inhalation, un est décédé des suites d'un accident vasculaire cérébral, et une embolie pulmonaire est suspectée chez un quatrième.

**Après analyse des éléments transmis, au regard du terrain de ces patients, des circonstances de décès, et des connaissances actuelles sur le vaccin, rien ne conduit à conclure que ces décès sont en lien avec la vaccination.**

Parmi les trois autres cas, deux sont survenus chez des patients âgés de 50 à 60 ans atteints de pathologies extrêmement lourdes. Les deux patients étaient à des stades avancés de leur maladie et étaient grabataires avec des insuffisances d'organes. **Après analyse des éléments transmis, au regard du terrain de ces patients, des circonstances de décès, et des connaissances actuelles sur le vaccin, rien ne conduit à conclure que ces décès sont en lien avec la vaccination.**

Le dernier cas concernait un patient âgé de 70 à 75 ans, avec antécédent de pathologie respiratoire nécessitant un appareillage. Le patient a été retrouvé décédé à son domicile plus

de 10 jours après la vaccination. Il n'y a pas de renseignement concernant d'éventuels effets survenus après la vaccination, ni allergiques ni de réactogénicité. Aucun signe particulier n'a été observé au constat du décès ; la cause du décès n'est pas renseignée. **Après analyse des éléments transmis, au regard du délai écoulé entre la vaccination et le décès, de l'absence d'éléments en faveur d'effets indésirables en lien avec la vaccination, et des connaissances actuelles sur le vaccin, rien ne conduit à conclure que ce décès est en lien avec la vaccination.**

**En l'absence d'éléments qui conduiraient plus spécifiquement à mettre en cause le vaccin, la survenue de ces dix-huit cas de décès après vaccination semble devoir être rattachée aux événements dits de coïncidence (cf. Annexe 5).** Pour rappel, le GIS EPI-PHARE vient de publier un rapport concernant la fréquence de décès et la fréquence d'hospitalisations attendues quotidiennement en EHPAD. Hors COVID-19, 400 à 500 cas de décès surviennent quotidiennement en EHPAD d'après des estimations réalisées dans cette étude pour la France au cours des années 2018 et 2019 en dehors du contexte de l'épidémie de COVID-19<sup>2</sup>. Avec la montée en puissance de la campagne vaccinale au sein de cette population caractérisée par une forte mortalité, la survenue d'événements de ce type est attendue sans pour autant impliquer un effet du vaccin. **Compte tenu de ces estimations de mortalité quotidienne attendue dans la population des résidents en EHPAD, le nombre de neuf cas rapporté à ce jour ne permet pas de conclure à un rôle potentiel du vaccin à ce jour.**

**Ces cas et les données correspondantes continueront à faire l'objet d'un suivi attentif dans le cadre de la surveillance du vaccin. Les cas de mort soudaine ou inexpliquée feront en particulier l'objet d'une expertise spécialisée.**

### **Analyse et expertise des cas de tachycardie (n=6 ; 6 cas graves)**

Parmi les effets graves, on retrouvait des épisodes de tachycardie post-vaccinale. Un des cas correspondait vraisemblablement à un malaise post-vaccinal. Survenu chez une personne de 51 ans avec antécédent de trouble du rythme cardiaque paroxystique, il a cependant entraîné la survenue d'une tachycardie rapide (avec une fréquence cardiaque maximale à 160/minute) ayant duré plusieurs heures. L'autre, à type de fibrillation atriale, est survenu à distance de la vaccination (6 à 12 heures après) chez un homme de 60 ans sans antécédent connu de trouble du rythme et a nécessité une mise temporaire sous traitement. Un rôle de l'interféron 1, impliqué dans la réaction aux vaccins à ARNm et connu en thérapeutique pour entraîner ce type d'effet, pourrait ici être suspecté<sup>34</sup>. Deux autres cas survenus le lendemain de la vaccination peuvent être rattachés à ce dernier : un cas de fibrillation atriale découverte après survenue de palpitations ayant débuté 6 à 8 heures après la vaccination chez une personne t avec antécédent de palpitations non exploré et ayant fait une séance de kinésithérapie douloureuse dans les heures précédentes, et un cas de crise de fibrillation atriale diagnostiquée devant la présentation d'une sensation d'oppression thoracique chez une

<sup>2</sup> [https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/01/epi-phare\\_rapport\\_deces\\_hospit\\_ehpad\\_20210115.pdf](https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/01/epi-phare_rapport_deces_hospit_ehpad_20210115.pdf)

<sup>3</sup> Vial T, Descotes J. Clinical Toxicity of Interferons. Drug Saf. 1994. 10:115-50.

<sup>4</sup> De Beuckelaer A, Grooten J, De Koker S. Type I Interferons Modulate CD8+ T Cell Immunity to mRNA Vaccines Trends in Molecular Medicine, March 2017, Vol. 23: 216-26

personne avec fibrillation atriale connue traitée et antécédent d'insuffisance cardiaque. La fréquence cardiaque chez cette personne est restée similaire à sa fréquence habituelle ; la crise de fibrillation auriculaire s'est accompagnée d'une poussée d'insuffisance cardiaque chez cette patiente. Deux autres cas de tachycardie, survenus le lendemain de la vaccination étaient rapportés, sans caractéristiques particulières. Tous ces cas ont tous été d'évolution favorable.

**Les données supplémentaires recueillies pour ce deuxième rapport ne renforcent ni ne confirment le signal potentiel considéré à l'issue du rapport précédent ; les données sont cependant encore limitées à ce stade.**

#### **Analyse et expertise des cas d'hypertension artérielle (n=10 ; 8 cas graves)**

On dénombrait 5 cas de poussée hypertensive mal tolérée dans les suites immédiates de la vaccination (quelques minutes) avec des chiffres tensionnels de systoliques entre 190 et 240 pour 4 cas, dont 3 sans ATCD d'HTA.

On dénombrait en outre 3 cas HTA secondaire réactionnelle à un malaise vagal avec, et 2 cas d'augmentation de la pression artérielle sans signes de mauvaise tolérance.

L'évolution de ces 10 cas d'augmentations de la pression artérielle ont été favorables en quelques minutes ou quelques heures, majoritairement de façon spontanée (quelques-unes ayant bénéficié de traitement antihypertenseur).

**Les données supplémentaires recueillies pour ce deuxième rapport conduisent à identifier les cas d'hypertension, qui peuvent être associés à des chiffres tensionnels élevés et dont certains sont symptomatiques, comme des événements à surveiller. Les données sont insuffisantes à ce stade pour déterminer si ces événements sont à mettre en relation avec une réaction liée à l'acte vaccinal (tous les événements étaient survenus dans les minutes ou l'heure suivant la vaccination) ou s'ils pourraient être liés à un effet propre du vaccin. Ces événements continueront donc à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.**

#### **Analyse et expertise des cas de dissection aortique (n=2 ; 2 cas graves)**

Le cas correspond au cas transmis la semaine précédente par la procédure des Cas Marquants. Il concerne une personne de 50 à 60 ans chez laquelle la dissection est survenue cinq jours après la vaccination, sans facteur favorisant identifié. Aucun effet de nature allergique ou de réactogénicité n'avait été identifié après la vaccination ; aucun argument dans le dossier n'apparaît en faveur d'une poussée hypertensive. La dissection a été prise en charge chirurgicalement avec une bonne évolution. Pour rappel, le cas présenté dans le rapport précédent concernait une personne de 60 ans chez laquelle la dissection était survenue dans les heures suivant un effort physique.

Après que ce deuxième cas transmis initialement par la procédure des cas marquant a été complété, les éléments actuellement disponibles ne permettent pas de rattacher le vaccin reçu à la survenue de ces dissections aortiques. Si l'hypothèse d'un effet secondaire à une poussée hypertensive ne peut être éliminée, aucun argument issu de l'analyse de ces deux cas ne permet de l'étayer.

#### **Analyse et expertise des cas de troubles vestibulaires (vertiges rotatoires, vertige paroxystique positionnel bénin, névrite vestibulaire ; n=5 ; 3 cas graves)**

##### ***+1 cas marquant transmis a posteriori jusqu'au Lundi 25 Janvier 2021 au soir par la procédure des cas marquants***

Un total de 5 cas (2 cotés « non graves », et 3 cotés « graves ») a été analysé, survenus chez 4 femmes et 1 homme. L'âge s'étend de 46 ans à 64 ans. Parmi ces 5 cas, un a des antécédents de névrite vestibulaire il y a 20 ans, 1 a un contexte de sinusite chronique. Aucune notion de chute ni de traumatisme entre la vaccination et le début des symptômes vestibulaires. Les délais de survenus par rapport à l'injection du vaccin sont courts (24h pour 3 cas, 48h pour 2 cas). Trois ont été associés à des acouphènes, des vomissements ou des chutes. Parmi ce 5 cas :

- 1 cas de névrite vestibulaire ayant conduit à une hospitalisation de 48h et une régression sans séquelles sur 24h-36h.
- 1 cas a conduit à une consultation en ORL qui a confirmé le diagnostic de vertige positionnel paroxystique bénin, avec une évolution favorable suite à une manœuvre vestibulaire
- 1 cas mentionne la prise d'acétylleucine qui a conduit à stabiliser les troubles vestibulaires.

Pour l'ensemble de ces 5 cas, aucune manifestation clinique immédiate en post-vaccination ni de contexte COVID-19 n'est retrouvée. Nous n'avons pas retrouvé, dans la littérature scientifique, d'information concernant la survenue de manifestations de ce type chez les patients avec infection à COVID-19. En revanche, ces manifestations ont été rapportées avec d'autres vaccins.

Par ailleurs, un cas supplémentaire a été transmis par la procédure des cas marquants. Il concerne la survenue d'un syndrome vestibulaire le jour suivant la vaccination, avec chutes dans les jours suivant. L'ORL conclut à un vertige positionnel paroxystique bénin sans critère de gravité.

**Les données supplémentaires recueillies pour ce deuxième rapport conduisent à identifier les atteintes vestibulaires comme un événement à surveiller. Elles sont insuffisantes à ce stade pour se prononcer concernant un effet propre du vaccin. Ces événements continueront donc à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.**

### Analyse et expertise des cas de paralysie faciale (n=3 ; 3 cas graves)

Un total de 3 cas a été évalué, survenus chez 1 homme et 2 femmes. L'âge s'étend de 57 ans à 97 ans. Parmi ces 3 cas, 2 cas sont des paralysies faciales périphériques (PFP) typiques (confirmation diagnostic par un ORL et un neurologue), 1 cas est plus en faveur d'une paralysie faciale d'origine centrale, d'après les éléments contextuels (troubles du comportement, trouble de la déglutition et chute chez un patient âgé). Les 2 cas de PFP (*a frigore*, ou dite de Bell) sont survenus respectivement 1 jour et 10 jours après la vaccination. Les patients ont été mis sous corticothérapie, associé pour l'un d'eux à du valaciclovir (Zelitrex®).

Lors de l'essai clinique de Phase III avec ce vaccin, 4 cas de paralysie faciale ont été observés dans le groupe vacciné vs 0 dans le groupe placebo. Ces PFP sont survenues à J3, J9, J37 et J48 post vaccination, dont 1 guérison avec séquelle en 3 jours et 3 en cours d'évolution<sup>5</sup>.

La répartition déséquilibrée des PFP entre groupes vacciné et placebo a conduit à l'ajout de cet effet indésirable dans le RCP (effet rare). L'incidence annuelle des PFP est estimée entre 15-30 pour 100 000. Les hypothèses virales et auto-immunes sont les principales pistes physiopathologiques des PFP<sup>6</sup>. Dans le contexte actuel, il est important de rappeler que des PFP ont été décrites avec la COVID-19<sup>7,8,9</sup>. Le suivi de ces dossiers va se poursuivre afin pour documenter l'évolution de la symptomatologie et le résultat des tests COVID-19.

**Ces éléments rentrent dans le cadre de l'évaluation du lien entre vaccination par le vaccin Comirnaty et la survenue de paralysie faciale. Ils continueront de faire l'objet d'un suivi.**

### Analyse et expertise des cas de récurrence de maladie (n=3 ; 1 cas graves)

Trois cas de récurrence de maladie ont été rapportés. Le premier concerne une personne avec ATCD de péricardites récurrentes depuis 10 ans, présente le lendemain de la vaccination, une symptomatologie typique de ses péricardites (douleur thoracique et dyspnée) traitée par colchicine, résolutive à J14. Le second concerne une personne avec ATCD de dermatose neutrophilique, présentant le lendemain une symptomatologie habituelle de sa dermatose (syndrome algique diffus, éruption morbiliforme, fièvre, syndrome inflammatoire, hépatique cholestatique d'évolution spontanément résolutive). L'évolution de l'ensemble de la symptomatologie est favorable sous traitement antalgique. Le troisième concerne une patiente avec ATCD de spondylarthrite ankylosante (SPA) non traitée présentant le lendemain des douleurs inflammatoires articulaires traitées par paracétamol.

**Ces éléments très limités ne conduisent pas à ce jour et au vu des connaissances existantes sur le vaccin à conclure à un potentiel signal.**

---

<sup>5</sup> FDA. 2020 Meeting Materials, Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee [Internet]. 2020; Available from: <https://www.fda.gov/advisory-committees/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee/2020-meeting-materials-vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee>

<sup>6</sup> Greco A, Gallo A, Fusconi M, Marinelli C, Macri GF, de Vincentiis M. Bell's palsy and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2012;12(2):323-8

<sup>7</sup> Greco A, Gallo A, Fusconi M, Marinelli C, Macri GF, de Vincentiis M. Bell's palsy and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2012;12(2):323-8

<sup>8</sup> Lima MA, Silva MTT, Soares CN, Coutinho R, Oliveira HS, Afonso L, Espíndola O, Leite AC, Araujo A. Peripheral facial nerve palsy associated with COVID-19. *J Neurovirol*. 2020 Dec;26(6):941-944.

<sup>9</sup> Codeluppi L, Venturelli F, Rossi J, Fasano A, Toschi G, Pacillo F, Cavallieri F, Giorgi Rossi P, Valzania F. Facial palsy during the COVID-19 pandemic. *Brain Behav*. 2021 Jan;11(1):e01939



### Analyse et expertise des cas d'infection à COVID-19 (n=12 ; 8 cas graves)

Un total de 12 cas de COVID-19 (6 femmes et 6 hommes, âge allant de 42 ans à 89 ans), huit côtés en grave (3 hospitalisations et 5 médicalement significatifs) ont été analysés :

- J+1 du vaccin : symptomatologie éruption érythémateuse, diarrhée et asthénie ayant conduit à l'hospitalisation et au diagnostic de COVID-19 – évolution favorable à J7
- J+1 du vaccin : anosmie et agueusie. Diagnostic de COVID-19. Dossier en cours d'évolution
- J+1 du vaccin : rhinorrhée. Diagnostic COVID-19 à J7. Dossier en cours d'évolution
- J+1 du vaccin : éruption. Diagnostic COVID-19 à J+2
- J+2 du vaccin : courbatures et frissons. Diagnostic COVID-19 à J4 devant anosmie, toux, fièvre. J+6 évolution favorable
- J+2 du vaccin : fièvre 39°. Désaturation, Hospitalisation Diagnostic COVID19 (Test antigénique + TDM thoracique)
- J+4 du vaccin : toux et fièvre. Diagnostic COVID-19
- J+4 du vaccin : fièvre, courbature, rhinorrhée. Diagnostic COVID-19
- J+5 du vaccin : Diagnostic COVID-19 (investigation cluster au sein d'établissement). Légère confusion en post vaccinal
- J+5 du vaccin : Céphalées intenses, asthénie, PA augmentée (17/9) chez patient HTA. Symptomatologie persistance à J+6 avec diagnostic COVID-19
- J+7 du vaccin : Diagnostic COVID-19
- J+11 du vaccin : Diagnostic COVID-19

**Le délai d'incubation moyen de la covid-19 étant de 3 à 5 jours, l'analyse des délais de ces 9 cas est en faveur i) soit d'une infection antérieure à la vaccination ii) soit d'une infection concomitante/contemporaine de l'acte vaccinal.**

### Analyse et expertise des cas de convulsions (n=4 ; 4 cas graves)

Parmi ces 4 cas, 1 est une crise convulsive inaugurale à J1 de la vaccination, chez une personne dans un contexte de chute avec traumatisme crânien et sous traitement médicamenteux favorisant les crises convulsives. Les 3 autres cas sont survenus chez des personnes ayant des ATCD de crises épileptiques (crise tonico-clonique traitée par valproate de sodium ; 2 autres épilepsies traitée par lamotrigine) de façon contemporaine à la vaccination (en post vaccinal immédiat, le lendemain).

**Au total, les cas rapportés de convulsions, survenues en particulier chez des sujets traités pour épilepsie ne montrent pas de spécificité particulière en faveur d'un rôle du vaccin.**

### Analyse et expertise des cas de zona (n=5 ; 5 cas graves)

Cinq cas de zona, tous renseignés comme médicalement graves ont été transmis à la date du 22 Janvier 2021. Le délai de survenue était compris entre 1 et 8 jours ; trois sont survenus chez des patients de plus de 70 ans. Leur localisation était aspécifique : ophtalmique, lombaire, brachiale ou à un flanc. Chez un patient le zona était associé à des effets de réactogénicité, type asthénie et douleur immédiate au site de vaccination.

Dans la littérature, et mise à part une réactivation d'un zona après vaccination contre la varicelle, on retrouve très peu de publications associant vaccin et survenue de zona. nous avons retrouvé un cas chez une patiente après vaccination contre la grippe <sup>10</sup> et 10 cas rapportés en 2000 par l'agence suisse chez des patients vaccinés contre des virus non-herpétiques <sup>11</sup>.

**En l'état actuel, en l'absence de spécificité des éruptions rapportées pour un événement courant, les données sont insuffisantes pour conclure à un potentiel signal.**

### Analyse et expertise des autres effets graves (n=12 ; 12 cas graves)

***+3 cas marquant transmis a posteriori jusqu'au Lundi 25 Janvier 2022 au soir par la procédure des cas marquants***

Parmi les cas non encore discutés figurent deux AVC ischémiques, deux AVC hémorragiques, un arrêt cardiaque, un coma d'origine inconnue, une chorioretinite non infectieuse, une éruption avec atteinte hépatique, un cas d'éruktion répété ayant duré plus de 12 heures, et trois cas d'insuffisance cardiaque (auquel s'ajoutait un quatrième transmis par la procédure des cas marquants).

Les AVC sont tous survenus chez des personnes de plus de 80 ans dont un avec antécédent d'AVC et un chez lequel l'AVC est survenu dans un contexte de fibrillation atriale. On ne retrouvait pas de notion d'hypertension chez les patients ayant présenté des AVC hémorragique (un dans l'heure suivant la vaccination, l'autre dans les 6 à 12 heures suivantes). Les délais de survenue des AVC ischémique étaient plus long, entre 2 et 4 jours pour le premier, et 5 à 7 jours pour le second.

Les insuffisances cardiaques sont toutes survenues chez des personnes âgées de plus de 90 ans dont un avec antécédent renseigné d'insuffisance cardiaque. L'événement était survenu dans un délai de 1 à 2 jours pour deux, de 5 à 7 jours pour le troisième. Aucun cas n'apportait d'élément en faveur d'effet indésirable constaté après la vaccination, ni à type d'allergie ni à type de réactogénicité. Le cas marquant concernait la survenue d'une décompensation cardiaque dans un contexte de pneumopathie infectieuse.

---

<sup>10</sup> Lieberman A, Curtis L. HSV2 reactivation and myelitis following influenza vaccination. Hum Vaccin Immunother. 2017;13(3):572-573.

<sup>11</sup> Walter R, Hartmann K, Pool V, Gargiullo P, Kuhn M. [Reactivation of herpes virus infections by vaccination: evidence or coincidence?]. Schweiz Med Wochenschr. 2000 Nov 4;130(44):1685-8.

L'arrêt cardiaque est survenu à J4 chez un patient âgé de 40 à 50 ans présentant de lourds antécédents cardiovasculaires. Au vu des éléments du dossier, il n'apparaît pas attribuable au vaccin.

Un second cas marquant portait sur la survenue 48 heures après la vaccination d'un infarctus du myocarde chez une personne de moins de 50 ans en surpoids. L'information contenue dans le dossier est très succincte et en cours de documentation.

Un troisième portait sur la survenue, le lendemain de la vaccination, de paresthésie/dysesthésie diffuses prédominant du côté de la vaccination, sans paralysie associée. La personne était en cours de rétablissement après 48 heures.

**L'analyse des caractéristiques individuelles de ces cas ne révèle pas d'argument suggérant une relation avec la vaccination.**

#### **IV.1.4. Synthèse concernant les cas graves rapportés depuis le début de la campagne vaccinale**

Le Tableau 6 récapitule la distribution des 134 cas graves déclarés au 22 janvier 2021 par type et par motif de gravité depuis le début de la campagne vaccinale.

Le Tableau 7 récapitule la distribution des 110 cas graves déclarés au 22 janvier 2021 par type et par motif de gravité pour la période hebdomadaire.

Les 10 cas marquants transmis après le 22 janvier 2021 ne sont pas pris en compte dans ces tableaux.

**Tableau 6. Récapitulatif des 134 cas graves rapportés en France jusqu'au 22 janvier 2021 par type et par motif de gravité.**

Type	Décès N (%)	Mise en jeu du pronostic vital N (%)	Hospitalisation (ou prolongation) N (%)	Séquelles N (%)	Médicalement significatifs N (%)	TOTAL
<b>TOTAL</b>	<b>18 (13,4)</b>	<b>12 (8,9)</b>	<b>27 (20,1)</b>	<b>3 (2,2)</b>	<b>74 (55,2)</b>	<b>134 (100)</b>
<b>Décès (hors décès mentionnés pour les autres effets)</b>	<b>16 (11,9)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>16 (11,9)</b>
<b>Allergie - anaphylaxie</b>	<b>0</b>	<b>4 (3,0)</b>	<b>4 (3,0)</b>	<b>0</b>	<b>18 (13,4)</b>	<b>26 (19,4)</b>
<b>Réactogénicité</b>	<b>0</b>	<b>1 (0,7)</b>	<b>5 (3,7)</b>	<b>2 (1,5)</b>	<b>22 (16,4)</b>	<b>30 (22,4)</b>
AVC hémorragique	0	0	2 (1,5)	0	0	2 (1,5)
AVC ischémique	1 (0,7)	1 (0,7)	0	0	1 (0,7)	3 (2,2)
Aggravation de la maladie	0	0	0	0	1 (0,7)	1 (0,7)
Arrêt cardiaque	0	1 (0,7)	0	0	0	1 (0,7)
Choriorétinite	0	0	0	0	1 (0,7)	1 (0,7)
Coma d'origine inconnue	0	0	1 (0,7)	0	0	1 (0,7)
Convulsions	0	1 (0,7)	2 (1,5)	0	1 (0,7)	4 (3,0)
Déshydratation	0	0	1 (0,7)	0	0	1 (0,7)
Dissection aortique	0	2 (1,5)	0	0	0	2 (1,5)
Détresse respiratoire	0	0	0	1 (0,7)	0	1 (0,7)
Eruption et atteinte hépatique	0	0	0	1 (0,7)	0	1 (0,7)
Hypertension	0	0	2 (1,5)	0	6 (4,5)	8 (6,0)
Infection à COVID-19	0	0	3 (2,2)	0	5 (3,7)	8 (6,0)
Insuffisance cardiaque	1 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,7)	0	0	3 (2,2)
Malaise post-vaccinal	0	0	2 (1,5)	0	3 (2,2)	5 (3,7)
Paralysie faciale	0	0	1 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,7)	3 (2,2)
Tachycardie – troubles du rythme	0	1 (0,7)	2 (1,5)	0	3 (2,2)	6 (4,5)
Thrombose veineuse profonde	0	0	0	0	1 (0,7)	1 (0,7)
Vestibulite	0	0	1 (0,7)	0	1 (0,7)	2 (1,5)
Vestige positionnel paroxystique bénin	0	0	0	0	1 (0,7)	1 (0,7)
Zona	0	0	0	0	5 (3,7)	5 (3,7)
Malaise vagal récidivant	0	0	1 (0,7)	0	0	1 (0,7)
Confusion	0	0	1 (0,7)	0	0	1 (0,7)

\* événements d'intérêt spécifique ; † effet inattendu

**Tableau 7. Récapitulatif des 110 cas graves rapportés en France pour la période, par type et par motif de gravité (les proportions sont exprimées par rapport au nombre total de 110 cas graves).**

Type	Décès N (%)	Mise en jeu du pronostic vital N (%)	Hospitalisation (ou prolongation) N (%)	Séquelles N (%)	Médicalement significatifs N (%)	TOTAL
<b>TOTAL</b>	<b>17 (15,5)</b>	<b>8 (7,3)</b>	<b>20 (18,2)</b>	<b>3 (2,7)</b>	<b>62 (56,4)</b>	<b>110 (100)</b>
<b>Décès (hors décès mentionnés pour les autres effets)</b>	<b>15 (15,5)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>15 (15,5)</b>
<b>Allergie - anaphylaxie</b>	<b>0</b>	<b>2 (1,8)</b>	<b>4 (3,6)</b>	<b>0</b>	<b>16 (14,5)</b>	<b>22 (20,0)</b>
<b>Réactogénicité</b>	<b>0</b>	<b>1 (0,9)</b>	<b>3 (2,7)</b>	<b>2 (1,8)</b>	<b>17 (15,5)</b>	<b>23 (20,9)</b>
AVC hémorragique	0	0	2 (1,8)	0	0	2 (1,8)
AVC ischémique	1 (0,9)	1 (0,9)	0	0	1(0,9)	3 (2,7)
Aggravation de la maladie	0	0	0	0	1 (0,9)	1 (0,9)
Arrêt cardiaque	0	1 (0,9)	0	0	0	1 (0,9)
Choriorétinite	0	0	0	0	1 (0,9)	1 (0,9)
Coma d'origine inconnue	0	0	1 (0,9)	0	0	1 (0,9)
Convulsions	0	1 (0,9)	2 (1,8)	0	1 (0,9)	4 (3,6)
Déshydratation	0	0	1 (0,9)	0	0	1 (0,9)
Dissection aortique	0	1 (0,9)	0	0	0	1 (0,9)
Détresse respiratoire	0	0	0	1 (0,9)	0	1 (0,9)
Eruption et atteinte hépatique	0	0	0	1 (0,9)	0	1 (0,9)
Hypertension	0	0	2 (1,8)	0	4 (3,6)	6 (5,5)
Infection à COVID-19	0	0	1 (0,9)	0	5 (4,5)	6 (5,5)
Insuffisance cardiaque	1 (0,9)	1 (0,9)	1 (0,9)	0	0	3 (2,7)
Malaise post-vaccinal	0	0	2	0	3 (2,7)	5 (4,5)
Paralysie faciale	0	0	1 (0,9)	1 (0,9)	1 (0,9)	3 (2,7)
Tachycardie	0	0	0	0	2 (1,8)	2 (1,8)
Thrombose veineuse profonde	0	0	0	0	1 (0,9)	1 (0,9)
Vestibulite	0	0	1 (0,9)	0	1 (0,9)	2 (1,8)
Vestige positionnel paroxystique bénin	0	0	0	0	1 (0,9)	1 (0,9)
Zona	0	0	0	0	4 (3,6)	4 (3,6)

\* événements d'intérêt spécifique ; † effet inattendu

#### IV.1.5. Analyse et expertise des situations particulières

##### **Patients avec infection précédente à COVID-19**

Entre le début de l'enquête et le 22/01/2021, 35 cas d'effets indésirables chez des personnes avec un antécédent d'infection à COVID-19 ont été recueillis. Par rapport aux personnes sans antécédent d'infection à COVID-19, les déclarations ne paraissent pas présenter de caractéristiques particulières, en particulier en termes de gravité ou de gravité des déclarations concernant des effets de réactogénicité (Tableau 8).

On peut noter que la proportion de patients ayant développé des effets réactogènes systémiques apparaît plus élevée en cas d'antécédent de COVID-19, avec cependant une gravité moindre. Cette fréquence plus élevée de réactogénicité non grave (et attendue) par rapport aux cas sans antécédents COVID-19 pourrait cependant traduire le fait que d'autres événements, potentiellement plus graves et inattendus au regard du RCP du médicament, sont, à ce jour, moins notifiés pour ces patients comparativement aux patients sans antécédents. La différence de profil de notification pourrait être liée à des différences de caractéristiques de ces populations de vaccinés (proportion de patients en EHPAD, etc.).

Au total, à ce jour aucun élément indique une différence du profil de sécurité du vaccin Comirnaty chez des sujets à antécédent connu d'infection à COVID-19.

**Tableau 8. Distribution des cas rapportés en France pour la période, selon la présence d'une infection à COVID-19 préalable chez les patients vaccinés.**

	Cas avec antécédents COVID-19, n = 35 (%)	Cas sans antécédents COVID-19, n = 624 (%)
<b>Cas non graves</b>	30 (85.7)	495 (79.3)
<b>Cas graves</b>	5 (14.3)	129 (20.7)
Décès	1 (2.9)	17 (2.7)
Hospitalisation	1 (2.9)	23 (3.7)
Invalidité ou incapacité	1 (2.9)	2 (0.3)
Mise en jeu du pronostic vital	0 (0.0)	19 (3.0)
Médicalement significatif	2 (5.7)	68 (10.9)
<b>Réactogénicité</b>	25 (71.4)	363 (58.2)
Locale, n (%)	9 (25.7)	163 (26.1)
Systémique, n (%)	25 (71.4)	265 (42.5)
<b>Réactogénicité grave</b>	2 (7.4)	42 (11.6)

## Erreurs d'administration

Parmi les 659 cas rapportés en France au 22 janvier 2021, 16 (2,4 %) correspondaient à des erreurs d'administration ; deux étaient associées à la survenue d'effet indésirable (myalgie, céphalée et érythème dans l'un ; nausée et hypertension dans l'autre). Aucune à un effet grave. Les caractéristiques générales de ces erreurs sont résumées dans le Tableau 9 ; les circonstances de ces erreurs sont présentées ci-dessous.

**Tableau 9. Description des erreurs identifiées dans les cas rapportés en France jusqu'au 22 janvier 2021.**

Erreur	Cas cumulés d'erreur, N= 16 (%)	Cas avec EI graves, N (%)
<b>Administration d'une dose incorrecte</b>	12 (75.0)	0
<b>Autres circonstances</b>	1 (6.3)	0
<b>Schéma d'administration inapproprié</b>	3 (18.7)	0
<b>Erreur sans effet indésirable</b>	14 (87.5)	0
<b>Erreur avec effet indésirable</b>	2 (12.5)	0

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

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

**La transmission de données effectuées le 22/01/2021 par le laboratoire Pfizer rapportait cinq cas d'indésirables graves déclarés au laboratoire, en France, depuis le début de la campagne vaccinale. Ces cas font référence aux cinq cas de décès communiqués dans la presse le mardi 19 janvier par le Ministre de la Santé.**

## V. Conclusion

Comme lors du précédent rapport, les données analysées correspondant aux déclarations effectuées pour le vaccin Comirnaty mettaient en évidence une majorité d'effets rapportés correspondant à des effets indésirables attendus et non graves, en particulier à des effets de réactogénicité et à des malaises post-vaccinaux.

Les données recensées et analysées par les CRPV permettaient d'identifier quatre réactions anaphylactiques de grade III correspondant à des chocs anaphylactiques. Au vu du nombre total de sujets ayant reçu une injection de vaccin Comirnaty en France au 22 janvier 2021, ce chiffre apparaît tout à fait compatible avec les estimations de fréquence connues pour ce vaccin <sup>12</sup>.

Le nombre total de décès rapportés depuis le début du suivi est de 18. Comme dans le rapport précédent, ces cas sont survenus pour la quasi-totalité chez des sujets très âgés ou présentant de lourds antécédents.

**Au regard de la mortalité attendue, le nombre et les caractéristiques de ces cas ne permettent pas de conclure à un rôle potentiel du vaccin. Ces cas et les données correspondantes continueront à faire l'objet d'un suivi attentif dans le cadre de la surveillance du vaccin.**

Les données supplémentaires analysées pour ce rapport n'apportent pas d'élément nouveau permettant de soutenir le signal potentiel soulevé dans le rapport précédent concernant des cas de tachycardie.

Ces données supplémentaires n'apportent pas non plus d'élément nouveau non plus concernant le suivi des cas de dissection aortique.

**Les données supplémentaires recueillies pour ce deuxième rapport conduisent à identifier les événements d'hypertension artérielle comme des événements devant faire l'objet d'un suivi spécifique dans les prochains rapports. Les données sont insuffisantes à ce stade pour déterminer si ces événements sont à mettre en relation avec une réaction liée à la vaccination ou s'ils pourraient être liés à un effet propre du vaccin.**

**Les données supplémentaires recueillies pour ce deuxième rapport conduisent à identifier les atteintes vestibulaires comme des événements devant également faire l'objet d'un suivi spécifique dans les prochains rapports. Elles sont insuffisantes à ce stade pour se prononcer concernant un effet propre du vaccin.**

Parmi les faits notables, trois cas de paralysie faciale et cinq cas de zona ont été rapportés. La paralysie faciale *a frigore* est identifiée comme un effet indésirable potentiel du vaccin et continuera d'être suivie. A ce jour en revanche, les données correspondant au cas de zona sont insuffisantes pour constituer un signal.

---

<sup>12</sup> Shimabukuro T, Nair N. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. JAMA. 2021 Jan 21. doi: 10.1001/jama.2021.0600.



Les cas rapportés de convulsions, survenues en particulier chez des sujets traités pour épilepsie ne montrent pas de spécificité particulière en faveur d'un rôle du vaccin.

Par ailleurs, en dehors d'une proportion plus élevée d'effets réactogènes systémiques, l'analyse des cas rapportés pour des patients avec antécédents de COVID-19 ne révèle pas à ce jour de spécificité comparativement aux déclarations effectuées pour les patients ne présentant pas d'antécédent de cette infection, Ces effets réactogènes systémiques semblent en outre associées à un moindre degré de gravité que celles déclarées concernant les patients sans antécédent connu d'infection à COVID-19. En l'état actuel des données, il n'y a pas d'élément indiquant un problème de sécurité potentiel du vaccin chez les patients avec antécédent connu d'infection à COVID-19. Cette problématique fera cependant l'objet d'un suivi dans les prochains rapports.

## Synthèse et identification des événements à surveiller

**Ce deuxième rapport n'apporte pas d'élément renforçant le signal potentiel soulevé précédemment (tachycardie sur les données françaises).**

**Les données analysées concernant les déclarations portant sur des patients vaccinés et ayant des antécédents connus d'infection à COVID-19 mettent en évidence, pour seule particularité, une plus forte proportion de réactogénicité systémique non grave que chez les patients sans antécédent connu d'infection à COVID-19. Elles continueront à faire l'objet d'un suivi spécifique dans les rapports suivants.**

**Les données supplémentaires recueillies pour ce deuxième rapport conduisent à identifier l'hypertension comme un événement à surveiller. Les données sont insuffisantes à ce stade pour déterminer si ces événements sont à mettre en relation avec une réaction liée à la vaccination ou s'ils pourraient être liés à un effet propre du vaccin. Ces événements continueront donc à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.**

**Les données supplémentaires recueillies pour ce deuxième rapport conduisent à identifier également les atteintes vestibulaires comme des événements à surveiller. A ce jour, les cas rapportés sont peu nombreux et d'évolution favorable mais ces données sont limitées ; ces événements continueront de faire l'objet d'un suivi spécifique.**

## VI. Annexe 1. Codes concernant les effets de réactogénicité

<b>Effet</b>	<b>HLGT</b>	<b>HLT</b>	<b>PT</b>
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. Annexe 2. Codes concernant les effets d'intérêt particulier

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
<b>Cardiaque</b>					
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		
<b>Cutanée</b>					
Erythème polymorphe		10015218			
Lésions type engelures		10022119 OU 10081993			
Vasculite	20000174				
<b>Gastro-intestinale</b>					
Affections hépatiques aiguës	20000006				
<b>Hématologie/Circulation</b>					
AVC	20000061				
Embolie Pulmonaire		10037377			
Maladie hémorragique	20000038				
Ischémie des membres			10034640 OU 10034572		
Thrombocytopénie			10043555		
Thrombose veineuse profonde	20000084				
<b>Immunologie</b>					

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
Arthrite	20000216				
Réaction anaphylactique	20000021				
Choc anaphylactique	20000071				
Syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant		10023320; 10084767			
Diabète tout confondu	20000041				
<b>Neurologie</b>					
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				
<b>Rein</b>					
Insuffisance rénale aiguë	20000003				
<b>Respiratoire</b>					
Syndrome de détresse respiratoire aiguë		10001052			
<b>Autres effets d'intérêt</b>					
Mortalité toute cause*				10053172	DECES dans champs évolution OU gravité
Mort subite		10042434			
COVID-19	20000237				

## VIII. Annexe 3. 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**

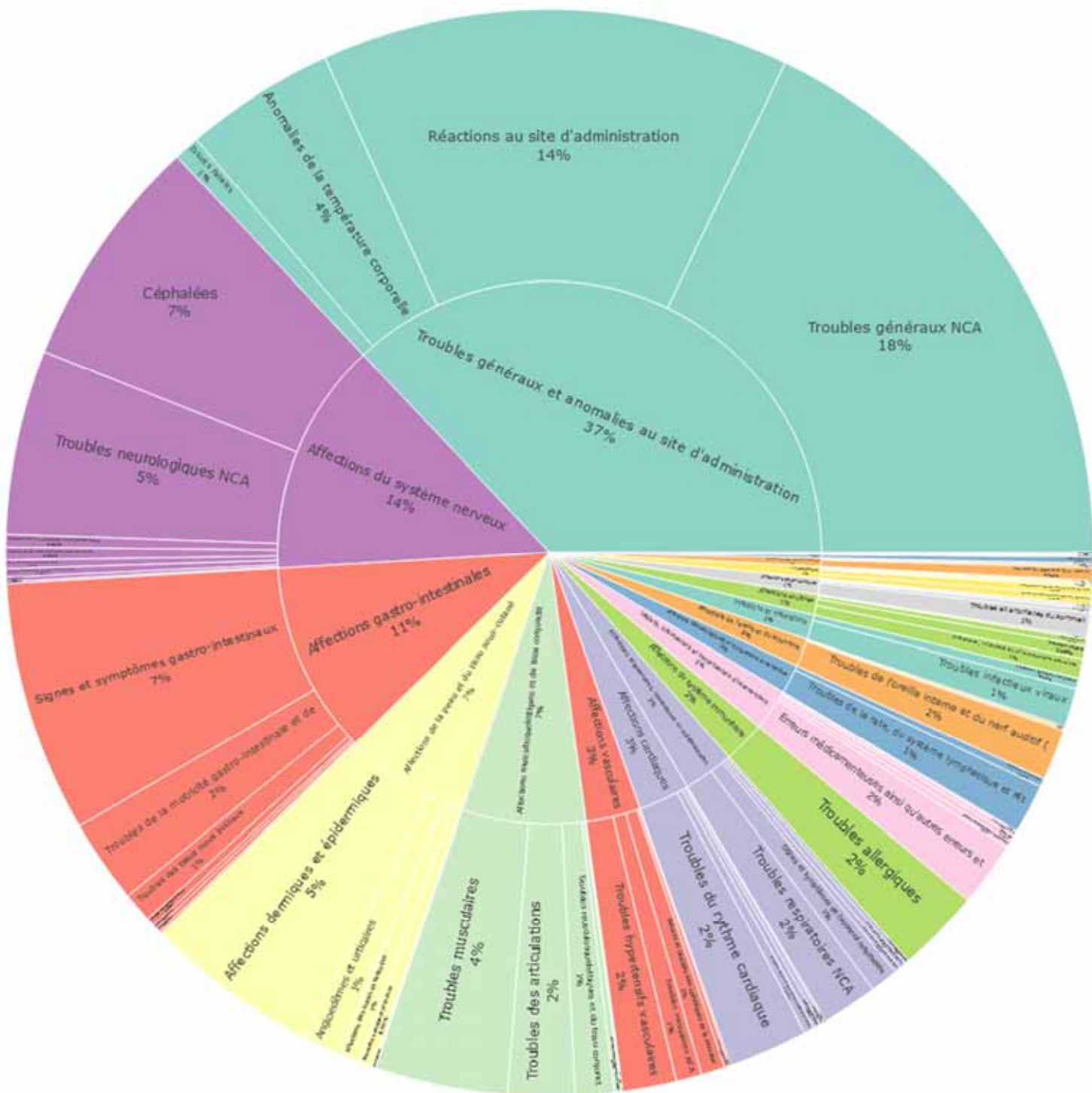
Atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant un traitement spécifique : collapsus (pression artérielle systolique  $\leq 90$  mm Hg ou baisse de plus de 30% de la valeur de base habituelle), tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme.

*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.

IX. Annexe 4. Distribution détaillée des effets renseignés dans les 135 cas enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance au 22 janvier 2021, par System Organ Class (SOC) et par High Level Terms (HLT) de la classification MedDRA.



## X. Annexe 5. Définition des événements dits de coïncidence

Cette catégorie d'événements, définies par l'Organisation Mondiale de la Santé dans son *Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI) Updated user manual for the revised WHO classification, 2<sup>nd</sup> edition* (2019) est particulièrement importante dans l'interprétation des événements rapportés après la vaccination au cours des campagnes de vaccination massive. Le mécanisme en est le suivant : tous les jours, indépendamment des vaccinations ou de toute autre intervention de santé, des accidents de santé se produisent, à une fréquence parfois importante dans la population (thrombophlébites, embolies pulmonaires, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, maladies auto-immunes, infections, décès, etc.). Plus on augmente la fréquence de la vaccination au cours d'une campagne massive de vaccination, plus on augmente la probabilité statistique d'observer la survenue de ces événements dans les heures, jours, semaines suivant la vaccination chez certains sujets. Ces observations, dès lors qu'elles ne présentent pas de caractéristiques particulières, ne témoignent pas d'un rôle du vaccin dans leur survenue. Elles résultent de la fréquence de survenue des événements d'un côté et à la fréquence de la vaccination de l'autre et sont de ce fait qualifiées de coïncidentaux.

En revanche, si les observations pour ces événements présentent des caractéristiques spécifiques (cas de présentation très atypique après analyse de pharmacovigilance) ou si leur fréquence supérieure à l'attendu (après analyse de pharmaco-épidémiologie), elles pourront constituer la base d'un signal.