

Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty
Rapport n°6 : période du 12 février 2021 au 18 février 2021

CRPV de Bordeaux, CRPV de Marseille

Version finale



Déclarations d'intérêt

Les déclarations d'intérêt des experts sont consultables en ligne sur le site du Ministère des Solidarités et de la Santé -Consultation des déclarations publiques d'intérêts ;

<https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/recherche/declarant>

Sommaire

I.	Périmètre et vaccin concerné	4
II.	Organisation et calendrier.....	4
III.	Méthodes.....	4
IV.	Résultats	5
IV.1.	Données sur les cas issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance.....	5
IV.1.1.	Analyse quantitative	5
IV.1.2.	Analyse qualitative : effets de réactogénicité, hypersensibilité / anaphylaxie, événements indésirables d'intérêt spécifique, effets inattendus	10
IV.1.3	Analyse qualitative : analyse des cas graves (hors allergie / anaphylaxie et réactogénicité)	16
IV.1.4.	Synthèse concernant les cas graves rapportés depuis le début de la campagne vaccinale	25
IV.1.5.	Analyse et expertise des situations particulières	32
IV.2.	Données générales sur les cas graves survenus en France issus des laboratoires ..	35
V.	Conclusion	36
Annexe 1.	Classification des réactions allergiques par grade (classification de Ring et Messmer).....	38
Annexe 2.	Distribution détaillées des effets renseignés dans les cas enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance au 11/02/2021, par System Organ Class (SOC) et par High Level Terms (HLT) de la classification MedDRA.....	39

Contexte

Une enquête de pharmacovigilance a pour objectif une analyse médicale et pharmacologique des effets indésirables médicamenteux déclarés par les professionnels de santé ou les patients avec un médicament ou une classe de médicaments survenant en dehors des essais cliniques. Ces déclarations sont analysées puis enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance. Ce suivi a pour objectif d'identifier des effets indésirables inattendus (en terme de nouveauté ou de gravité) afin d'émettre des signaux en vue de prendre des mesures de réduction du risque pertinentes, ce qui explique sa périodicité rapprochée.

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Bordeaux et le CRPV de Marseille assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty.

En complément, s'il est observé un nombre conséquent de cas d'Effets/événements Indésirables d'intérêt particulier (EIIP) nécessitant une discussion approfondie, le(s) expert(s) CRPV nommé(s) sur l'analyse de cet(s) EIIP pourra faire un rapport d'expertise spécifique pouvant être annexé à ce rapport, sur demande directe des CRPV rapporteurs de l'enquête en concertation avec l'ANSM.

Les résultats de cette évaluation et de cette enquête sont présentés et discutés collégalement de façon hebdomadaire au sein d'un comité spécifique de l'ANSM avec les CRPV, afin d'identifier des signaux potentiels, d'envisager les mesures à prendre et d'alerter, le cas échéant, l'EMA, les professionnels de santé et les patients.

I. Périmètre et vaccin concerné

[Voir Rapport Hebdomadaire 3](#)

II. Organisation et calendrier

[Voir Rapport Hebdomadaire 4](#)

III. Méthodes

[Voir Rapport Hebdomadaire 4](#)

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 sixième réalisé dans le cadre de l'enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer-BioNTech Comirnaty. Il concerne l'ensemble des cas d'effets/événements indésirables potentiels déclarés au Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance pour la période du 27/12/2020 au 18/02/2021 inclus.

La nouvelle période couverte par ce rapport s'étend du 12/02/2021 au jeudi 18/02/2021 inclus. En France, au 18/02/2021 (source VACSI), le nombre de personnes ayant reçu une 1^{ère} injection du vaccin Comirnaty était de 2 276 279 (dont 199 897 durant la période du 12 au 18/02/2021), et le nombre de personnes ayant reçues une 2^{ème} injection de 1 054 017 (dont 459 201 durant la période du 12 au 18/02/2021), pour un total de 3 330 296 injections réalisées.

A la date du 18/02/2021 et depuis le début de la campagne vaccinale, 5 331 cas d'effets / événements indésirables potentiellement liés au vaccin Comirnaty et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 12 926 effets / événements (nombre médian d'effets renseignés par cas : 2 ; Intervalle Inter-Quartile, IIQ : 1-3).

Le délai de survenue médian des effets était d'un jour (IIQ : 0-2) ; 2 737 (51,3 %) cas étaient renseignés comme résolus avec un délai médian de résolution d'un jour (IIQ : 0-2).

Parmi les 5 331 cas pris en compte et déclarés entre le 27/12/2020 et le 18/02/2021, 2 737 (51,3 %) au total étaient renseignés comme résolus, dont 24 résolus avec séquelle.

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.

Par ailleurs, l'information de 10 cas supplémentaires a été transmise par le circuit dédié des Cas Marquant (analyse présentée dans la section *Analyse Qualitative*).

Tableau 1. Caractéristiques générales des cas

	Nombre de cas cumulés, N = 5 331 (%)	Nombre de cas hebdomadaires N = 1 697 (%)*
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV		
Cas déclarés par les professionnels de santé	4101 (76,9)	1349 (79,5)
Cas déclarés par les patients/usagers	1230 (23,1)	348 (20,5)
Évolution, N (%)		
En cours de rétablissement/résolution	1128 (21,2)	345 (20,3)
Rétabli/résolu	2713 (50,9)	933 (55,0)
Rétabli/résolu avec séquelles	24 (0,5)	7 (0,4)
Non rétabli/non résolu	1143 (21,4)	305 (18,0)
Décès	169 (3,2)	37 (2,2)
Inconnu	154 (2,9)	70 (4,1)
Sexe		
Masculin	1347 (25,3)	425 (25,0)
Féminin	3960 (74,3)	1270 (74,8)
Inconnu	24 (0,5)	2 (0,1)
Tranches d'âge, N (%)		
16-49	1216 (22,8)	404 (23,8)
50-64	2381 (44,7)	743 (43,8)
65-74	379 (7,1)	117 (6,9)
75-84	632 (11,9)	208 (12,3)
≥ 85	657 (12,3)	206 (12,1)
Inconnu	66 (1,2)	19 (1,1)
Cas graves, N (%)	1082 (20,3)	344 (20,3)
Critère de gravité		
Décès	169 (3,2)	37 (2,2)
Mise en jeu du pronostic vital	64 (1,2)	15 (0,9)
Hospitalisation	222 (4,2)	61 (3,6)
Invalidité ou incapacité	11 (0,2)	1 (0,1)
Médicalement significatif	616 (11,6)	230 (13,6)
Sexe, N (%)		
Masculin	297 (5,6)	98 (5,8)
Féminin	781 (14,7)	246 (14,5)
Inconnu	4 (0,1)	0 (0,0)
Tranches d'âge, N (%)		
16-49	204 (3,8)	74 (4,4)
50-64	357 (6,7)	118 (7,0)
65-74	80 (1,5)	22 (1,3)
75-84	154 (2,9)	44 (2,6)
≥ 85	276 (5,2)	82 (4,8)
Inconnu	11 (0,2)	4 (0,2)
Évolution, N (%)		
En cours de rétablissement/résolution	240 (4,5)	85 (5,0)
Rétabli/résolu	367 (6,9)	123 (7,2)
Rétabli/résolu avec séquelles	15 (0,3)	4 (0,2)
Non rétabli/non résolu	272 (5,1)	88 (5,2)
Décès	169 (3,2)	37 (2,2)
Inconnu	19 (0,4)	7 (0,4)

* Cas hebdomadaires : nouveaux cas déclarés pendant la période du 12 février 2021 au 18 février 2021.

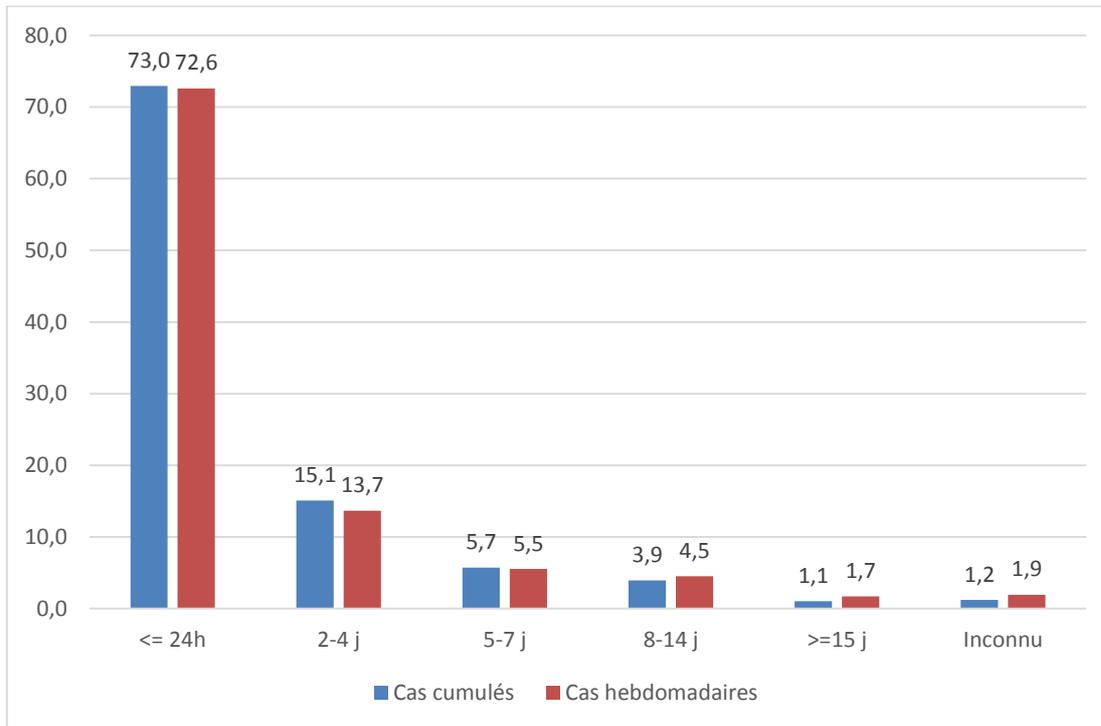


Figure 1. Distribution des délais de survenue des effets pour les cas rapportés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance pour le vaccin Comirnaty au 18 Février 2021.

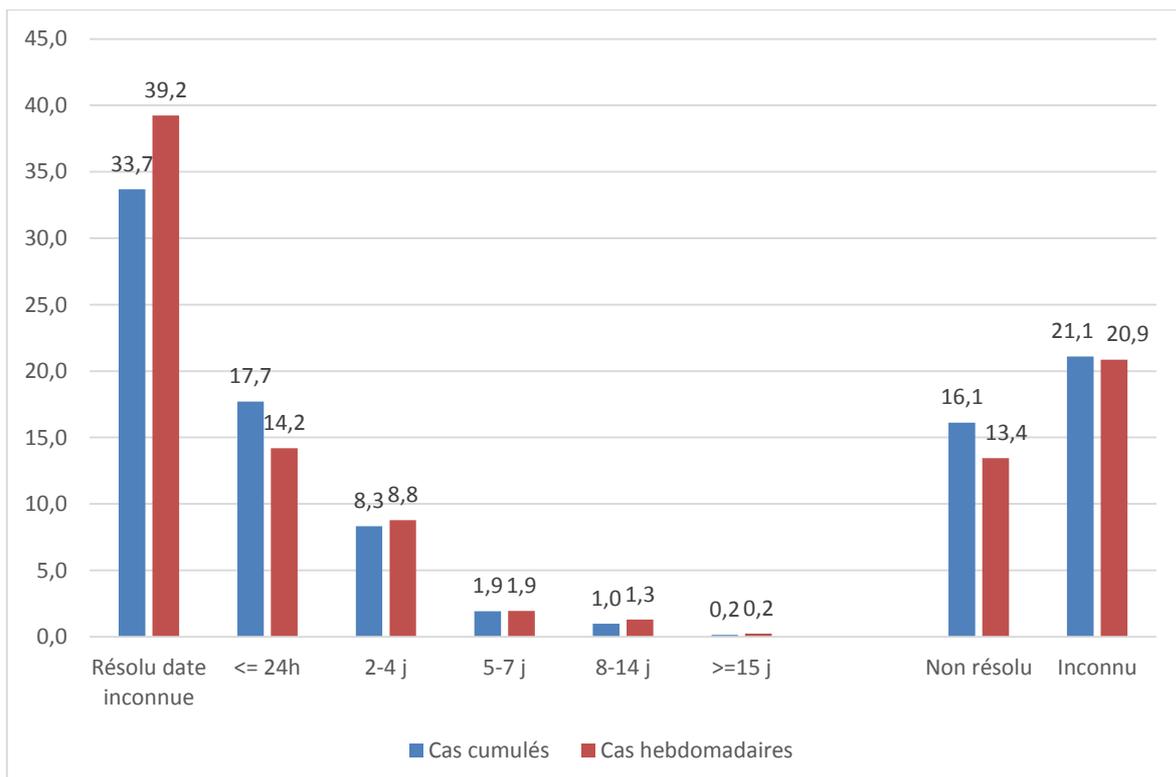


Figure 2. Distribution des délais de résolution des effets pour les cas rapportés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance pour le vaccin Comirnaty au 18 Février 2021.

Description générale des cas graves et non graves

Au total, sur les 5 331 cas rapportés, 4 249 (79,7 %) correspondaient à des cas non graves et 1 082 (20,3 %) à des cas graves au regard des définitions réglementaires internationales de pharmacovigilance. Depuis le précédent rapport, 1 697 nouveaux cas ont été transmis, dont 344 graves (20,3 %).

Le Tableau 2 détaille les types d'effets indésirables rapportés par *System Organ Class* et selon la gravité, en cumulé et pour la période hebdomadaire d'analyse.

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

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

Tableau 2. Détail des effets rapportés dans les cas non graves et dans les cas graves rapportés en France jusqu'au 18/02/2021, par *System Organ Class.**

Effet (SOC)	Cas cumulés		Cas hebdomadaires	
	Non graves, N = 4249 (%)*	Graves, N = 1082 (%)*	Non graves, N = 1353 (%)*	Graves, N = 344 (%)*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	2764 (65,1)	556 (51,4)	917 (67,8)	196 (57,0)
Système nerveux	1267 (29,8)	332 (30,7)	386 (28,5)	99 (28,8)
Musculosquelettiques	911 (21,4)	115 (10,6)	302 (22,3)	41 (11,9)
Gastro-intestinales	834 (19,6)	186 (17,2)	233 (17,2)	59 (17,2)
Peau et tissu sous-cutané	497 (11,7)	87 (8,0)	129 (9,5)	27 (7,8)
Affections vasculaires	263 (6,2)	164 (15,2)	76 (5,6)	47 (13,7)
Cardiaques	181 (4,3)	183 (16,9)	55 (4,1)	44 (12,8)
Respiratoires et thoraciques	211 (5,0)	145 (13,4)	61 (4,5)	40 (11,6)
Hématologiques et lymphatique	299 (7,0)	31 (2,9)	104 (7,7)	11 (3,2)
Infections et infestations	175 (4,1)	83 (7,7)	65 (4,8)	20 (5,8)
Oreille et labyrinthe	123 (2,9)	48 (4,4)	38 (2,8)	16 (4,7)
Psychiatriques	89 (2,1)	36 (3,3)	32 (2,4)	9 (2,6)
Système immunitaire	75 (1,8)	45 (4,2)	11 (0,8)	11 (3,2)
Ophthalmologiques	68 (1,6)	29 (2,7)	17 (1,3)	10 (2,9)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	67 (1,6)	21 (1,9)	15 (1,1)	6 (1,7)
Investigations	29 (0,7)	52 (4,8)	9 (0,7)	10 (2,9)
Métaboliques et de la nutrition	46 (1,1)	25 (2,3)	9 (0,7)	8 (2,3)
Rein et voies urinaires	12 (0,3)	8 (0,7)	3 (0,2)	2 (0,6)
Organes de reproduction et du sein	8 (0,2)	2 (0,2)	2 (0,1)	2 (0,6)
Hépatiques	1 (0,0)	8 (0,7)	0 (0,0)	3 (0,9)
Actes médicaux et chirurgicaux	0	3 (0,3)	0	0
Caractéristiques socio-environnementales	0	3 (0,3)	0	2 (0,6)
Anomalies congénitales	0	2 (0,2)	0	0
Endocriniennes	0	2 (0,2)	0	0
Problèmes de produit	2 (0,0)	0	0	0
Femmes enceintes ou période périnatale	0	1 (0,1)	0	1 (0,3)

* 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*

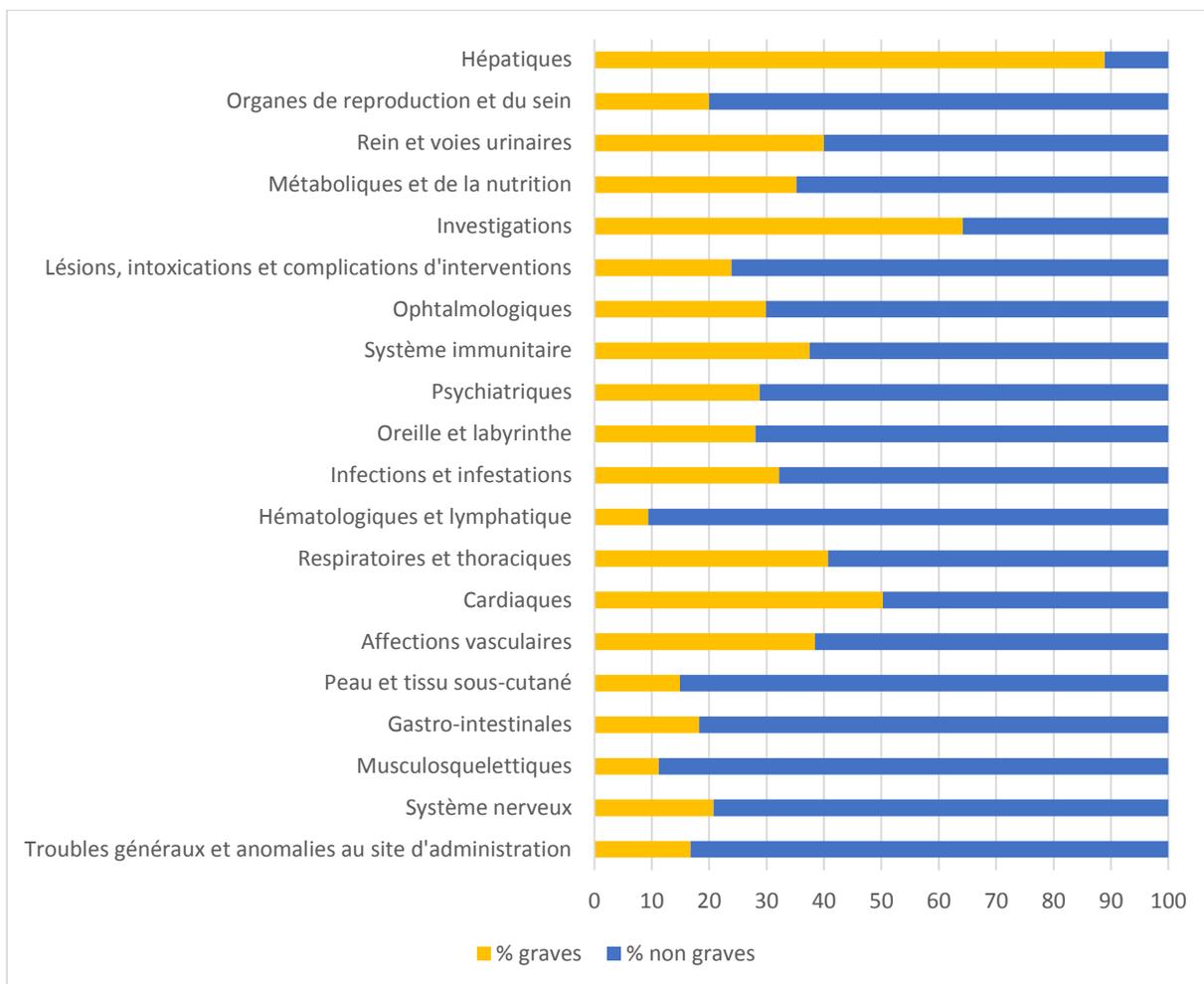


Figure 3. Proportion représentée par les effets graves parmi l'ensemble des effets rapportés en France au 18/02/2021, par System Organ Class (avec au moins 5 cas).

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

Effets indésirables de réactogénicité et réactogénicité retardée (n=3609, dont 1 205 cas sur la période hebdomadaire d'analyse ; 499 cas graves)

Sur les 5 331 cas rapportés, 3 609 (67,7 %) comprenaient des effets à type de réactogénicité, pour un total de 7 590 effets. Un total de 499 cas de réactogénicité grave a été rapporté, ce qui représente 13,8 % sur le nombre total des cas de réactogénicité.

Parmi ces cas, 3 090 (85,6 %) étaient en rapport avec au moins une manifestation systémique. Les manifestations les plus fréquemment rapportées étaient des manifestations à types de fatigue, céphalées, fièvre, nausées ou vomissements, et myalgies (Tableau 3).

Tableau 3. Détail des effets de réactogénicité dans les cas non graves et dans les cas graves rapportés en France jusqu'au 18/02/2021*.

	Cas cumulés		Cas hebdomadaires	
	Non graves, N = 4249 (%)*	Graves, N = 1082 (%)*	Non graves, N = 1353 (%)*	Graves, N = 344 (%)*
Cas présentant au moins un effet de réactogénicité	3110 (73,2)	499 (46,1)	1018 (75,2)	187 (54,4)
Réactogénicité locale uniquement	493 (11,6)	26 (2,4)	149 (11,0)	2 (0,6)
Réactogénicité systémique	2617 (61,6)	473 (43,7)	869 (64,2)	185 (53,8)
El systémiques				
<i>Asthénie/Fatigue/Malaise</i>	1089 (25,6)	221 (20,4)	340 (25,1)	76 (22,1)
<i>Céphalées</i>	890 (20,9)	137 (12,7)	277 (20,5)	49 (14,2)
<i>Fièvre</i>	689 (16,2)	129 (11,9)	213 (15,7)	44 (12,8)
<i>Myalgies</i>	637 (15,0)	66 (6,1)	203 (15,0)	21 (6,1)
<i>Syndrome grippal</i>	425 (10,0)	90 (8,3)	211 (15,6)	61 (17,7)
<i>Nausée/Vomissement</i>	541 (12,7)	118 (10,9)	159 (11,8)	40 (11,6)
<i>Frissons</i>	366 (8,6)	45 (4,2)	100 (7,4)	12 (3,5)
<i>Douleur articulaire</i>	237 (5,6)	26 (2,4)	75 (5,5)	10 (2,9)
<i>Diarrhée</i>	202 (4,8)	43 (4,0)	53 (3,9)	10 (2,9)
<i>Douleur et inconfort musculosquelettiques</i>	67 (1,6)	7 (0,6)	26 (1,9)	4 (1,2)
<i>Complications liées à une vaccination</i>	13 (0,3)	1 (0,1)	5 (0,4)	0

* La requête concernant les effets de réactogénicité a été actualisée pour intégrer le codage de « syndrome grippal » très utilisé pour les événements rapportés après la 2^{ème} dose.

Le délai de survenue médian était de un jour (IIQ : 0-1) ; 1 936 cas (53,6 %) renseignaient des effets résolus, avec un délai médian de résolution d'un jour (IIQ : 0-2). Un total de 499 cas (13,8 %) était considéré comme graves, soit 46,1 % de l'ensemble des cas graves. Les motifs de gravité associés à ces effets sont détaillés dans les tableaux de synthèse des cas graves (Section V.1.4).

Un nouveau cas de réactogénicité retardé grave a été transmis sur la période couverte par ce rapport, pour un total de 36 cas rapportés à ce jour ([Voir Rapport Hebdomadaire 4](#) pour les détails sur les autres 35 cas). Il s'agit d'un cas survenu chez un patient de plus de 70 ans qui, dix jours après la première injection du vaccin, a manifesté une asthénie avec ralentissement psychomoteur, confusion, tremblements des mains, alitement et posture debout difficile. Ce cas n'apporte pas d'élément marquant par rapport aux cas précédemment analysés, car un événement intercurrent (ex. virose symptomatique) ne peut pas être exclu.

A ce jour, **six cas de réactogénicité locales graves** et sans événements systémiques associés, ont été transmis.

Parmi ces cas, un cas était associé à une erreur médicamenteuse avérée avec injection du vaccin sur la tête humérale ayant causé une vive douleur pendant une durée de 4 jours.

Le deuxième concernait un sujet de moins de 60 ans qui, 4 heures après la 1^{ère} injection, a manifesté des douleurs au site d'injection gênant les activités de la vie quotidienne. A J3 les douleurs s'étaient améliorées mais persistaient et irradiaient dans l'avant-bras, entraînant une impotence fonctionnelle motivant un arrêt de travail.

Le troisième cas concernait un sujet de moins de 35 ans qui, le lendemain de la 2^{ème} injection, a présenté une impotence fonctionnelle de l'épaule gauche et une incapacité temporaire de travail. Aux dernières informations disponibles, l'effet indésirable est toujours en cours.

Le quatrième concernait un sujet de moins de 65 ans qui, le lendemain de la 1^{ère} injection présentait un œdème de l'avant-bras suivi, après quelques jours par un blocage complet de l'épaule avec douleurs invalidantes ayant duré jusqu'à l'injection de corticoïdes.

Le cinquième cas concernait un sujet de moins de 70 ans qui, 4 jours après la 1^{ère} injection, a présenté un abcès au site de vaccination traité par antibiotiques.

Le dernier cas concernait un sujet de moins de 60 ans qui, le lendemain de la 2^{ème} injection, a présenté une cellulite au site de vaccination de 10 cm de diamètre nécessitant une consultation médicale. Aux dernières informations disponibles, la guérison est en cours.

Au total, en l'état actuel, l'analyse des données confirme que les effets réactogènes sont survenus presque exclusivement au cours de la première semaine après la vaccination. Des cas graves de réactogénicité uniquement locale ont aussi été rapportés. Ces événements continueront donc à faire l'objet d'un suivi spécifique.

Par ailleurs, la réactogénicité rapportée après la 2^{ème} injection représente à ce jour 87 % des tous les cas notifiés suite à la deuxième injection. Ces réactions sont traitées dans le chapitre « IV.1.5 Analyse et expertise des situations particulières ».

Réactions d'hypersensibilité / anaphylaxie graves (n=94, dont 26 cas sur la période hebdomadaire d'analyse)

Les effets sont ici considérés comme graves au regard des définitions internationales de pharmacovigilance. Ils ne correspondent pas de ce fait systématiquement à des hypersensibilités/anaphylaxies graves au sens médical. La distribution du grade des 94 cas de réactions d'hypersensibilité/anaphylaxie graves est détaillée dans le Tableau 4, en appliquant la classification de Ring et Messmer (Annexe 1) aux cas d'hypersensibilité immédiate (avec délais de survenue ≤ 24 h) et aux cas d'hypersensibilité retardée (tout autre cas).

Un total de 94 cas d'hypersensibilité/anaphylaxie a été rapporté, dont 8 de Grade III ; aucun cas d'hypersensibilité de grade III n'a été transmis sur la période hebdomadaire de l'analyse. Au total douze cas d'hypersensibilité, dont 9 de grade I et 3 de grade II, ont été rapporté après la 2^{ème} injection.

Un total de 15 cas, dont 7 transmis sur la période hebdomadaire de l'analyse, concernaient des hypersensibilités retardées, soit survenus avec un délai supérieur à 24h après l'injection : 9 cas survenus entre J2 et J4, et six survenus entre J5 et J7, essentiellement en rapport avec des manifestations dermatologiques et urticariennes. Trois cas d'hypersensibilités retardées ont été rapportés après la 2^{ème} dose. Cinq cas étaient résolus, six en cours de résolution, et quatre non encore résolus au moment de la notification.

Tableau 4. Grades des effets d'hypersensibilité / anaphylaxie graves rapportés en France jusqu'au 18/02/2021.

	Cas graves - Cumulé N = 1082 (%)	Cas graves - Hebdomadaire N = 344 (%)
<i>Hypersensibilité immédiate</i>	79 (7,3)	19 (5,5)
Grade I	47 (4,3)	13 (3,8)
Grade II	24 (2,2)	6 (1,7)
Grade III	8 (0,7)	0
Grade IV	0	0
<i>Hypersensibilité retardée</i>	15 (1,4)	7 (2,0)
Total hypersensibilité	94 (8,7)	26 (7,6)

Analyse et expertise des cas d'exacerbation d'asthme (n=7 dont 5 cas graves, aucun nouveau cas grave sur la période)

Les éléments sont insuffisants pour classer formellement ces cas parmi les réactions d'hypersensibilité / anaphylaxie. Depuis le début du suivi, 7 cas d'exacerbation d'asthme chez des sujets asthmatiques ont été rapportés. Ils comprennent deux cas non graves, dont un transmis sur la période. Aucun nouveau cas grave n'a été transmis sur la période.

Au total, les cas présentés, ainsi que la capacité avérée du vaccin Comirnaty de déclencher des réactions d'hypersensibilité, peuvent suggérer un rôle du vaccin dans l'exacerbation d'asthme chez des sujets avec une pathologie asthmatique sous-jacente. Les éléments sont limités à ce stade mais justifient qu'un suivi particulier de ces événements soit réalisé dans les rapports ultérieurs. A noter le faible nombre de réactions rapportées après la 2^{ème} dose.

Événements indésirables d'intérêt spécifique (*Adverse events of specific interest* ; n= 684 dont 196 sur la période ; 417 cas graves)

Sur les 5 331 cas rapportés, 684 comprennent des événements / effets indésirables considérés comme d'intérêt particulier ; 196 ont été déclarés sur la nouvelle période de suivi.

Sur ces 684 cas d'événements / effets indésirables d'intérêt spécifique rapportés depuis le début de la campagne vaccinale, 417 étaient considérés comme graves (61,0 %), incluant 109 cas graves déclarés sur cette nouvelle période de suivi (Tableau 5).

Tableau 5. Description des événements / effets d'intérêt spécifiques (AESI) identifiés, hors hypersensibilités/anaphylaxies, dans les cas rapportés en France jusqu'au 18/02/2021*.

	Cas cumulés		Cas hebdomadaires	
	Non graves, N = 4249 (%)*	Graves, N = 1082 (%)*	Non graves, N = 1353 (%)*	Graves, N = 344 (%)*
Cas avec au moins un AESI	267 (6,3)	417 (38,5)	87 (6,4)	109 (31,7)
Cardiaques	171 (4,0)	165 (15,2)	53 (3,9)	42 (12,2)
Troubles du rythme cardiaque	170 (4,0)	134 (12,4)	53 (3,9)	29 (8,4)
Insuffisance cardiaque	2 (0,0)	35 (3,2)	1 (0,1)	15 (4,4)
Myocardite	0	2 (0,2)	0	1 (0,3)
Cutanés	5 (0,1)	4 (0,4)	2 (0,1)	0
Erythème polymorphe	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0
Lésions type engelures	2 (0,0)	0	0	0
Vascularite	2 (0,0)	4 (0,4)	1 (0,1)	0
Hématologiques	7 (0,2)	21 (1,9)	3 (0,2)	7 (2,0)
Embolie pulmonaire	0	12 (1,1)	0	3 (0,9)
Ischémie des membres	7 (0,2)	5 (0,5)	3 (0,2)	2 (0,6)
Thrombocytopénie	0	3 (0,3)	0	1 (0,3)
Thrombose veineuse profonde	0	17 (1,6)	0	5 (1,5)
Immunologiques	14 (0,3)	17 (1,6)	6 (0,4)	6 (1,7)
Arthrite	8 (0,2)	10 (0,9)	3 (0,2)	4 (1,2)
Diabète tout confondu	6 (0,1)	7 (0,6)	3 (0,2)	2 (0,6)
Neurologiques	16 (0,4)	51 (4,7)	5 (0,4)	19 (5,5)
Anosmie ou agueusie	13 (0,3)	2 (0,2)	4 (0,3)	0
Convulsions généralisées	0	21 (1,9)	0	7 (2,0)
Cérébellite	0	1 (0,1)	0	0
Syndrome méningé	0	1 (0,1)	0	1 (0,3)
Paralysie faciale	3 (0,1)	25 (2,3)	1 (0,1)	10 (2,9)
Syndrome de Guillain-Barré	0	1 (0,1)	0	1 (0,3)
Rénaux	0	6 (0,6)	0	2 (0,6)
Insuffisance rénale aiguë	0	6 (0,6)	0	2 (0,6)
Respiratoires	0	3 (0,3)	0	0
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	0	3 (0,3)	0	0
Autres	54 (1,3)	194 (17,9)	18 (1,3)	43 (12,5)
Décès	0	169 (15,6)	0	37 (10,8)
COVID-19	54 (1,3)	35 (3,2)	18 (1,3)	7 (2,0)

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

Effets indésirables inattendus, hors AESI et hypersensibilités / anaphylaxies

Parmi les 5 331 cas rapportés en France au 18/02/2021, 1 103 (20,7 %) ont été classés comme inattendus au regard de l'évaluation des CRPV ayant analysé ces cas (imputabilité bibliographique en B0 ou B1 ou B2). Le délai de survenue médian était d'un jour (IIQ : 0-3). A la date de transmission des données (18/02/2021), 532 (48,2 %) de ces cas étaient résolus dans un délai médian inférieur à un jour (IIQ : 0-2).

Parmi ces cas, 392 (35,5 %) correspondaient à des cas graves où l'effet inattendu n'était pas associé à un événement d'intérêt spécifique.

Ces cas concernaient principalement des cas avec :

- hypertension artérielle
- AVC hémorragique
- AVC ischémique
- AIT
- zona
- troubles vestibulaires
- asthme
- péridardite
- syndrome coronaire aigu

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

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

Pour rappel, le nombre total de cas graves rapportés depuis le début de la campagne de vaccination est de 1 082, dont 344 transmis sur la période hebdomadaire et un cas reclassé en grave sur la période au vu des éléments de suivi obtenus par les CRPV.

Neuf cas supplémentaires ont en outre été transmis par la procédure des cas marquants. Cinq correspondaient à des décès survenus chez des patients de plus de 85 ans, dont quatre de survenue très rapide après l'injection (≤ 24 h). Pour deux d'entre eux, aucun signe constaté après le décès ne permettait d'orienter vers une cause particulière de décès. Le troisième est survenu dans un contexte d'infarctus du myocarde, et le quatrième dans un contexte infectieux. Pour aucun cas il n'était mentionné d'effet de réactogénicité constaté depuis la vaccination. Le dernier est survenu à J5 dans un contexte de douleur thoracique ; la personne s'était uniquement plainte de courbature dans l'après-midi de la vaccination, résolutive en moins de 24h.

Les quatre autres cas correspondaient à une récurrence d'infection herpétique survenue à J5, un malaise associé à une tachycardie survenue deux heures après l'injection (l'expertise réalisée a conclu à une FA paroxystique dans un contexte anxieux lié à la vaccination mais sans rôle du vaccin), une récurrence de péricardite survenue à J6 de la deuxième injection après que la personne a également présenté des effets de réactogénicité pendant les premières 48h à type de syndrome grippal, et un cas d'occlusion de l'artère centrale de la rétine survenu à J15 de la vaccination. Ce dernier cas est en cours de documentation.

Par ailleurs, deux cas paraissaient devoir être individualisés pour information.

- Un cas d'acroscindrome chez une personne d'une quarantaine d'année, qui à J11 de sa 1^{ère} injection de vaccin, manifeste sur ces 2 mains (P1 et P2) de façon permanente et non douloureuse. Pas d'ATCD médicaux en particulier COVID, de syndrome de Raynaud, ni d'acroscindrome, ni de pathologie cardio-vasculaire ni auto-immune ; pas de prise de médicament, pas de consommation de tabac. Persistance de cet acroscindrome à 14 jours avec nécessité de mettre les mains dans l'eau chaude. Les bilans auto-immuns (anticorps anti-ADN, anti Sm RNP, anti-U1 RNP, anti-Sm, anti-SSA/Ro 52, Anticorps anti-SSA/Ro 60, Anticorps anti-SSB La, Anticorps anti-Scl 70, Anticorps anti-Jo 1, Anticorps anti-centromère, etc.) et biologique exhaustifs sont totalement normaux. Depuis quelques jours amélioration progressive.
- Un cas de fausse-couche spontanée chez une femme de 30 à 40 ans : à J3 après la réalisation de la 2^{ème} injection, la patiente présente des métrorragies conduisant au diagnostic de la fausse-couche à la 4^{ème} semaine d'aménorrhée. Le cas est en cours de documentation.

Analyse et expertise des cas de décès (n=169, dont 37 sur la période et deux reclassés au vu des éléments de suivi obtenus par les CRPV)

5 cas supplémentaires transmis selon la procédure des cas marquants (détaillés ci-avant)

Trente-huit nouveaux cas de décès ont été transmis sur la période, et un cas a été mis à jour pour apporter cette information dans l'évolution de l'état de santé de la personne. Ceci porte à 169 le nombre total de décès déclarés à la date du 18/02/2021.

Parmi eux, 35 cas sont survenus dans des conditions superposables aux décès discutés dans [le rapport précédent](#), n'apportant donc aucun élément nouveau au profil de sécurité du vaccin Comirnaty.

Parmi les cas expertisés pour ce sixième rapport, 3 ont fait l'objet d'une analyse détaillée.

Le premier cas concernait une personne de 80 à 90 ans, vivant en EHPAD. Le décès est survenu 48h après la réalisation de la 2^{ème} injection dans un contexte de décompensation d'insuffisance cardiaque authentifié dans les 24h suivant la réalisation de l'injection, dans un contexte de syndrome inflammatoire d'origine non identifiée au moment de la déclaration. La personne présentait des antécédents lourds, en particulier cardiovasculaires ; le notificateur précise que seule la concordance temporelle à motiver la déclaration. Les recherches d'infection à COVID-19 réalisées lors de l'hospitalisation sont en faveur d'une infection ancienne.

Le second est survenu chez une personne de 90 à 100 ans, également avec de très lourds antécédents cardiovasculaires, et ayant présenté, dans les 2 à 6 heures suivant la réalisation de la 2^{ème} injection, une décompensation d'une insuffisance cardiaque connue et grave. La personne est décédée rapidement après son transfert aux urgences.

Le troisième est survenu chez une personne de 90 à 100 ans le jour de la réalisation de la seconde injection. Dans le quart d'heure suivant l'injection, la personne a présenté un malaise avec hypotension artérielle. Après quelques minutes, la pression artérielle est mesurée à 80/44 sans brady ou tachycardie associée. Après une surveillance d'une heure, la pression artérielle est normalisée et stable ; la personne regagne sa chambre. Deux heures après le repas, le décès est constaté sans point d'appel particulier. La personne n'avait présenté aucun effet indésirable après la 1^{ère} injection, aucun problème de santé particulier les jours précédents, et aucun symptôme n'avait été identifié en dehors de ce malaise hypotensif.

Les nouveaux cas analysés sont survenus pour la quasi-totalité chez des patients très âgés ou présentant de lourds antécédents. Aucun nouveau cas n'a été rapporté qui serait survenu dans un contexte de réactogénicité précoce (un cas de ce type avait été présenté dans le rapport 4). Les deux décès survenus dans des contextes d'insuffisance cardiaque/de décompensation cardiaque n'apporte pas, dans leurs caractéristiques, d'élément en faveur d'un signal potentiel. Dans le contexte du suivi des événements de décès, ces cas et les données correspondantes continueront à faire l'objet d'un suivi attentif.

Analyse et expertise des cas de troubles du rythme cardiaque graves (ex. tachycardie, fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, bradycardie ; n=56, dont 14 cas sur la période de suivi)

1 cas supplémentaire transmis selon la procédure des cas marquants (cf. paragraphe d'introduction)

L'analyse des cas de cette période de suivi retrouve différents types de troubles du rythme cardiaque dont 2 sont survenus en post-vaccinal immédiat qui ont été, pour la plupart, rapidement résolutifs. Les autres cas sont survenus de façon retardée. L'ensemble de ces cas sont décrits dans le Tableau 6. Dans l'expertise cardiologique de ces cas par le CRPV de Nice, la grille des effets utilisée est celle définie par l'Organisation Mondiale de la Santé :

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

Pour les 14 cas de la période, à noter 4 cas en particulier :

- Patiente jeune d'une trentaine d'années, sujette aux ESV (absence d'épisodes aussi longs dans ses ATCDS), a présenté à J2, des ESV et tachycardie de repos, durant 2 semaines après sa première injection par le Comirnaty®, d'évolution favorable sous bêta-bloquants.
- Patiente d'une cinquantaine d'années (absence d'épisodes aussi symptomatiques dans ses antécédents) a présenté une FA paroxystique avec malaise, nausées et palpitations le lendemain de sa deuxième injection par le Comirnaty®, d'évolution favorable sous amiodarone.
- Deux patientes de plus de 90 ans dont une aux antécédents de rétrécissement aortique calcifié, qui a présenté dans le cadre d'une réactivité vaccinale importante (hyperthermie avec désaturation) des troubles du rythme le lendemain de sa deuxième injection par le Comirnaty® et une avec antécédents rénaux, vasculaires, cardiaques et respiratoires présente un malaise vagal avec ACFA le lendemain de la première dose de Comirnaty®.

Tableau 6. Description des cas de troubles du rythme graves rapportés au cours de la période hebdomadaire (14 cas)

Trouble du rythme	Délai	Evolution	Commentaires	Expertise cardio
<i>Survenue en post-vaccinal immédiat</i>				
Tachycardie sinusale	15 min		TS a 123 asymptomatique. Persistance 8 jours	Réaction 4
Tachycardie	2H		FC à 198 associée à douleur et oppression thoracique. Durée 15h	Réaction 4
<i>Survenue en retardé</i>				
Tachycardie supra-ventriculaire	J2	Résolu	Bas débit avec une tachycardie à complexes larges vraisemblablement supra-ventriculaires, avec bloc de conduction (sensibilité à la Striadine), mais mal tolérés	Réaction 4 ou 5
Tachycardie jonctionnelle	J2	Résolu	Rythme cardiaque à 220	Réaction 4
Tachycardie sinusale	J6	Résolu	TS a 95-100 avec lypothymie et douleurs précordiales Bilan cardio normal	Réaction 5
TDR SAI	J5		Troubles du rythme persistants plutôt en fin de journée, de quelques secondes. Traitement débuté par flécaïne	Réaction 4 ou Réaction 1
Arythmie supra-ventriculaire	J10		FA à 113. OG dilatée. Adaptation bisoprolol et introduction hemogoxine	Réaction 5
Fibrillation auriculaire	J6	Résolu	Apparition d'une FA d'une durée de 4 jours	Réaction 5
Fibrillation auriculaire	J1		Episode syncopal inaugural d'une FA paroystique résolutive. Dilatation de l'OG. Mis sous cordarone	Réaction 1
Extrasystoles ventriculaires	J2	Résolu	Tachycardie au repos suivi d'ESV durant 2 semaines nécessitant la mise sous propranolol. ATC d'ESV	Réaction 1
TDR SAI	J1		TDR dans un contexte d'hyperthermie et de désaturation. Hospitalisation	Réaction 1
Fibrillation auriculaire	J5		OAP sur FA	Réaction 5
Tachycardie	J5		Asthénie, sensation de malaise et tachycardie. Hospitalisation : trouble de la conduction du faisceau de His	Réaction 1
Fibrillation atriale	J1		Sensation de malaise, nausées, FC à 150-170. Cardioversion médicamenteuse par Cordarone + mis sous apixaban. Pas d'ATCDs similaires	Réaction 1

L'analyse de ces cas conduit ainsi à identifier majoritairement la survenue de troubles du rythme en rapport avec l'acte vaccinal. Quelques troubles du rythme sont également survenus à distance de la vaccination, certains particulièrement graves dans une population très âgée qui n'a pas été incluse dans les essais cliniques. Ces événements continueront donc à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports avec expertise cardiologique par le CRPV référent.

Analyse et expertise des cas graves d'élévation de la pression artérielle (n=75 dont 20 cas graves sur la période de suivi)

A la date de ce rapport, le nombre total de cas d'élévation de la pression artérielle cotés graves est de 75 dont 20 supplémentaires sur la période de suivi. L'analyse des valeurs disponibles pour 17 de ces 20 cas montre qu'il s'agit, selon les recommandations de l'ESC/ESH 2018¹, d'HTA de Grade 3 (systolique supérieure ou égale à 180 mm d'Hg et/ou diastolique supérieure ou égale à 110) dans 13 cas et de Grade 2 (systolique entre 160-179 et/ou diastolique entre 100-109) dans 4 cas. Les trois autres cas déclarés par des professionnels de santé font mention uniquement d'une élévation de la pression artérielle, sans rapporter les valeurs tensionnelles. Comme dans les précédents rapports, deux grands contextes de survenue ont été identifiés en fonction du délai de survenue (soit en post-vaccinal soit de façon retardée par rapport à la vaccination). Les mêmes caractéristiques déjà précédemment décrites (cf rapports précédents), ont été retrouvés à savoir une augmentation marquée et transitoires (quelques heures ou quelques jours) des chiffres tensionnels, avec des signes associés (céphalées, sensation de malaise, etc.) chez des patients sans antécédents d'hypertension ou déjà hypertendus bien équilibrés.

Au-delà du contexte vaccinal propice à la décharge noradrénergique, la durée de ces poussées hypertensives à des valeurs très élevées ou encore leur survenue retardée par rapport à l'acte vaccinal suggèrent des mécanismes d'actions plus spécifiques liés au vaccin lui-même (puissance de la stimulation immunitaire induite par le vaccin à ARNm via les cytokines, protéine spike et enzyme de conversion de l'angiotensine 2)^{2 3 4}.

Le nombre de cas graves encore observé sur cette période de suivi et leur analyse confirme le signal relatif à des poussées hypertensives symptomatiques signalé dans les rapports précédents.

¹ Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement D, Coca A, De Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen S, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder R, Shlyakhto E, Tsioufis K, Aboyans V, Desormais I; List of authors/Task Force members: 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2018 Dec;36(12):2284-2309. doi: 10.1097/HJH.0000000000001961. Erratum in: *J Hypertens.* 2019 Feb;37(2):456. PMID: 30379783

² Zhang J, Crowley SD. Role of T lymphocytes in hypertension. *Curr Opin Pharmacol.* 2015;21:14-19.

³ Ferreira NS, Tostes RC, Paradis P, Schiffrin EL. Aldosterone, Inflammation, Immune System and Hypertension. *Am J Hypertens.* 2020 Aug 21:hpaa137. doi: 10.1093/ajh/hpaa137

⁴ Costa LB, Perez LG, Palmeira VA, Macedo E Cordeiro T, Ribeiro VT, Lanza K, Simões E Silva AC. Insights on SARS-CoV-2 Molecular Interactions With the Renin-Angiotensin System. *Front Cell Dev Biol.* 2020 Sep 16;8:559841.

Analyse et expertise des cas de syndrome coronaire aigu (n=13 cas, dont 4 dans la période)

Un total de 13 cas graves correspondant à des syndromes coronariens aigus (IDM, SCA non ST+, IDM à coronaires normale, etc.) ont été analysés dont 4 sur la période de suivi. Parmi ces 13 cas, 5 sont survenus chez des sujets âgés entre 80 et 100 ans, avec un délai entre J3 et J15, et d'évolution défavorable et rapide vers le décès. Deux autres cas sont survenus, à J2 et J8 ; chez des femmes de la cinquantaine qui ont présenté un IDM à coronaires normales (MINOCA) sans précision étiologique mentionnée, d'évolution favorable. Les autres cas ne présentent pas d'information marquante.

L'ensemble des éléments analysés sur ces 13 cas (ATCDS, éléments d'anamnèse) ne permet pas d'évoquer un rôle direct du vaccin dans la survenue de ces syndromes coronariens aigus. Ces événements continueront cependant à être suivis et analysés dans les prochains rapports.

Analyse et expertise des cas d'insuffisance cardiaque grave (n=24 cas, dont 8 dans la période)

Depuis le début du suivi, 24 cas d'insuffisance cardiaque graves ont été notifiés, dont 8 pour ce suivi hebdomadaire. Vingt cas concernaient des femmes, et l'âge moyen était de 87,7 ans. Le délai de survenue était ≤ 24 h pour neuf cas, compris entre 1 et 4 jours pour 11 cas, et supérieur à 4 jours pour 4 cas. Deux cas sont survenus dans un contexte de réactogénicité, notamment de la fièvre et asthénie pour un cas, et deux cas dans un contexte de réaction d'hypersensibilité, notamment avec œdème des lèvres et prurit. Six cas ont eu une évolution favorable, 8 étaient en cours de rétablissement aux dernières informations disponibles, 4 étaient non rétabli, et 6 sont décédés. Deux de ces décès ont été rapportés au cours de la période ; ils ont été détaillés précédemment dans la section d'analyse des cas de décès.

Les données supplémentaires recueillies pour ce rapport n'apportent pas d'information qui modifient la conclusion précédente : au total, les cas rapportés d'insuffisance cardiaque, survenus pour la plupart chez des sujets très âgés et avec de lourds antécédents médicaux, ne montrent pas de spécificité particulière en faveur d'un rôle du vaccin. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.

Analyse et expertise des cas graves de péricardite et myopéricardite (n=6 cas, dont 2 dans la période)

1 cas supplémentaire transmis selon la procédure des cas marquants (cf. paragraphe d'introduction)

Au cours de cette nouvelle période de suivi, deux nouveaux cas de péricardites ont été rapportés, tous deux chez des femmes jeunes (moins de 30 ans et moins de 50 ans).

Le premier, de survenue précoce, concernait une personne avec antécédent de péricardite. Le second a été diagnostiqué à J7 chez une personne ayant présenté, en post-vaccinal immédiat (<=15 minutes), une sensation de douleur rétrosternale et de malaise vagale ayant motivé une surveillance aux urgences (conclusion médicale : trouble d'anxiété généralisé). Aucun autre symptôme durant la semaine avant douleurs amenant à reconsulter aux urgences à J7 où le diagnostic de péricardite est posé, sans mise en évidence de liquide à l'échographie. Une PCR avait été réalisée dans la semaine qui était négative.

A ce jour, les péricardites / myopéricardites ont été reconnues comme des effets indésirables de la vaccination contre la variole, en particulier dans le cadre de la vaccinations des personnels des armées aux Etats-Unis^{5,6}. En dehors de cette vaccination, la littérature conclut, en l'état actuel, même pour les vaccins vivants, à une relation très incertaine entre vaccination et péricardites / myopéricardites pour un risque qui au vu du nombre de cas rapportés, serait négligeable^{7,8}. Aucun événement de ce type n'a été observé dans l'essai de phase III concernant le Comirnaty.

Les éléments analysés au cours de cette nouvelle période de suivi n'apportent pas de modification à la conclusion du rapport précédent : les informations existantes ne conduisent pas à ce jour à identifier un signal de sécurité pour cet événement ; ces événements continueront néanmoins à faire l'objet d'un suivi spécifique dans les rapports ultérieurs.

⁵ Sarkisian SA, Hand G, Rivera VM, Smith M, Miller JA. A Case Series of Smallpox Vaccination-Associated Myopericarditis: Effects on Safety and Readiness of the Active Duty Soldier. *Mil Med.* 2019;184:e280-e283.

⁶ Halsell JS, Riddle JR, Atwood JE, Gardner P, Shope R, Poland GA, Gray GC, Ostroff S, Eckart RE, Hospenhal DR, Gibson RL, Grabenstein JD, Arness MK, Tornberg DN; Department of Defense Smallpox Vaccination Clinical Evaluation Team.

Myopericarditis following smallpox vaccination among vaccinia-naïve US military personnel. *JAMA.* 2003;289:3283-9.

⁷ Mei R, Raschi E, Forcesi E, Diemberger I, De Ponti F, Poluzzi E. Myocarditis and pericarditis after immunization: Gaining insights through the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Int J Cardiol.* 2018;273:183-6.

⁸ Kuntz J, Crane B, Weinmann S, Naleway AL; Vaccine Safety Datalink Investigator Team. Myocarditis and pericarditis are rare following live viral vaccinations in adults. *Vaccine.* 2018;36:1524-7.

Analyse et expertise des cas d'événements thromboemboliques veineux graves (n=15 cas, dont 4 dans la période ; un cas de décès a été complété depuis le rapport précédent pour mentionner l'origine d'embolie pulmonaire)

Depuis le début du suivi, 15 cas d'événements thromboemboliques ont été notifiés, dont 11 embolies pulmonaires (une avec thrombose veineuse identifiée, une avec symptomatologie compatible avec une thrombose veineuse dans les 15 jours précédant la vaccination) et 4 thromboses veineuses sans complication embolique, trois concernant les membres inférieurs et une de localisation jugulaire*. Dix cas concernaient des femmes ; trois cas sur les 15 étaient rapportés après une 2^{ème} injection.

Parmi les 4 cas de la période de suivi, 3 présentaient des caractéristiques similaires à celles des cas déjà décrits dans le rapport précédent.

Le dernier concernait une personne de 40 à 50 ans chez laquelle le diagnostic a été posé devant des symptômes de douleurs thoraciques au lendemain de la 2^{ème} injection, sans signe de réactogénicité ou d'allergie observé au décours de l'injection. La personne ne présentait pas d'antécédent notable en dehors d'une infection à COVID-19 ; elle n'avait pas présenté d'effet indésirable après la 1^{ère} injection. Le bilan d'exploration des anomalies de la coagulation et de l'agrégation plaquettaire est en cours.

Aucun cas ne détaillait de symptômes évocateurs d'une réactogénicité. On ne retrouvait d'information en faveur de réactogénicité observée depuis la vaccination pour aucun cas.

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

* Un 12^{ème} cas mentionnant une embolie pulmonaire a été rapporté : il s'agit en fait d'un cas en rapport avec une infection à COVID-19 ; l'embolie pulmonaire y constitue une complication de l'infection.

Analyse et expertise des cas graves de troubles vestibulaires (vertiges rotatoires, vertige paroxystique positionnel bénin, névrite vestibulaire ; n=22, dont 7 sur la période)

Parmi les 7 cas graves de la période de suivi à noter deux cas survenus chez des patients à l'occasion de leur deuxième dose, dans des délais courts comme ceux déjà décrits à l'occasion de la première dose. **Pas d'informations marquantes nouvelles.**

Analyse et expertise des cas graves de paralysie faciale (total=25, dont 10 sur la période)

Parmi les 10 cas graves rapportés comme des cas de paralysies faciales au cours de cette période de suivi, neuf ont été confirmés après expertise. Le 10^{ème} cas est en attente de données complémentaires pour pouvoir être évalué et confirmer le type d'atteinte.

Parmi les neuf cas confirmés après expertise, à noter les caractéristiques marquantes suivantes :

- Une survenue d'une paralysie faciale périphérique typique 2 heures après le vaccin, donc dans un délai très court (pour rappel dans le précédent rapport survenue d'une PF périphérique 30 minutes)
- Une survenue de PF périphérique à la deuxième dose de la vaccination (premier cas D2 dans le cadre de ce rapport de Pharmacovigilance)
- 2 cas survenus chez des patients avec ATCD de COVID-19
- 2 cas d'une durée courte de 8 et 15 jours

Les données demeurent limitées à ce stade, même s'il est intéressant de souligner les délais courts et que, pour l'instant, la majorité de ces PF périphériques sont survenus après la 1^{ère} dose de vaccin (dans l'essai clinique de phase III, sur les 4 cas décrits 3 avaient été observés après la deuxième dose ; données en attente sur leur évolution). Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique avec rendu détaillé dans les prochains rapports afin de caractériser précisément ces paralysies faciales notamment en termes de tableau clinique et d'évolution.

Anosmie et agueusie (15 cas, dont 2 graves ; 4 cas sur la période de suivi)

Un total de 15 cas, d'anosmie/agueusie, dont 2 graves, ont été rapportés depuis le début du suivi, dont 4 pendant la période couverte par ce rapport. Sept cas présentaient les deux symptômes, 4 présentaient seulement une agueusie, et 4 seulement une anosmie.

Les deux cas graves sont survenus dans un contexte de COVID-19 après la vaccination. Quatre cas ne sont pas informatifs sur la présence d'une infection à COVID-19. Deux cas sont survenus trois semaines après la vaccination. Un cas était survenu dans un contexte de bronchite virale, un cas est trop succinct pour avoir des informations pertinentes.

Les 5 cas restants, tous non graves, se sont manifestés entre J0 et J4 après la première injection du vaccin ; deux cas à évolution rapidement favorable (un cas après 72h et un cas après 8 jours), et trois non encore rétablis au moment de la notification.

Au total, parmi les cas d'anosmie/agueusie transmis, 5 pourraient être évocateurs d'un rôle du vaccin. Il s'agit de cas non graves, avec survenue post-vaccinale et résolution beaucoup plus rapide que les anosmies/agueusies liés à l'infection à COVID-19.

Les informations sont encore très limitées à ce stade ; les cas d'anosmie et agueusie continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.

Analyse et expertise des cas graves de troubles auditifs (n=5 dont un sur la période)

Sur la période de suivi, 1 seul cas décrit d'une surdité brutale unilatérale, associée à des vertiges et se caractérisant par un délai de survenue de 21 jours, contre un délai majoritairement plus court (J1-J2) décrit jusqu'à présent dans les précédents rapports. **Pas d'autre élément marquant.**

Analyse et expertise des cas graves d'infections à COVID-19 (n=35, dont 7 sur la période de suivi)

Parmi les sept cas analysés cette semaine, 1 cas de décès survenu à J5 chez un patient très âgé, testé positif à J3 (dossier succinct). Les cas analysés sont, comme dans les rapports précédents le fait de contamination pré ou post-vaccinale, et sont survenus majoritairement dans un contexte de cluster (4 cas sur 7 sur cette période de suivi). **Aucun fait marquant sur cette période de suivi.**

Analyse et expertise des cas graves d'accidents ischémiques transitoires (n=8 dont 3 cas sur la période de suivi)

Ces 3 AIT sont survenus pour 2 cas à J3 et J5 de leur deuxième dose sans éléments particuliers en post-vaccinal immédiat. Les sujets ont plus de 65 ans pour deux entre d'eux et une patiente a une cinquantaine d'année avec notion d'ATCDs d'épisodes évocateurs d'AIT. **Pas d'élément en faveur du rôle du vaccin sur l'ensemble des cas transmis.**

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

Le Tableau 7 récapitule la distribution des 1082 cas graves déclarés au 18 février 2021 par type et par gravité depuis le début de la campagne vaccinale.

Le Tableau 8 récapitule la distribution des 344 cas graves déclarés entre le 12 février 2021 et le 18 février 2021, par type et par gravité pour la période hebdomadaire.

Les cas marquants transmis après le 18 février 2021 ne sont pas pris en compte dans ces tableaux.

Tableau 7. Récapitulatif des 1082 cas graves rapportés en France jusqu'au 18/02/2021 par type et par motif de gravité.

Type	Total N = 1 082 (%)	Décès N = 169 (%)	Hospitalisation / prolongation N = 222 (%)	Incapacité ou invalidité N = 11 (%)	Mise en jeu du pronostic vital N = 64 (%)	Médicalement significatifs N = 616 (%)
AIT	8 (0,7)	0 (0,0)	3 (1,4)	0 (0,0)	1 (1,6)	4 (0,6)
AVC hémorragique	10 (0,9)	3 (1,8)	5 (2,3)	0 (0,0)	2 (3,1)	0 (0,0)
AVC ischémique	25 (2,3)	2 (1,2)	17 (7,7)	1 (9,1)	5 (7,8)	0 (0,0)
Acrosyndrome	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Anémie	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Arrêt cardiaque	5 (0,5)	3 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,1)	0 (0,0)
Arthrite	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Asthme	5 (0,5)	0 (0,0)	2 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,5)
Autres	50 (4,6)	2 (1,2)	13 (5,9)	1 (9,1)	1 (1,6)	33 (5,4)
BPCO	2 (0,2)	0 (0,0)	2 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Choriorétinite	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Chute	3 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)	2 (0,3)
Coma	2 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (1,6)	0 (0,0)
Confusion	4 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,3)
Convulsions	25 (2,3)	0 (0,0)	7 (3,2)	0 (0,0)	7 (10,9)	11 (1,8)
Cérébellite	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dermatose bulleuse	2 (0,2)	0 (0,0)	2 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dissection aortique	2 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,1)	0 (0,0)
Douleurs thoraciques	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspnée	6 (0,6)	0 (0,0)	3 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,5)
Décompensation de diabète	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Décès (non liés aux autres événements détaillés)	116 (10,7)	116 (68,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Déficit moteur	2 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Détresse respiratoire	8 (0,7)	3 (1,8)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (0,6)
Eczéma	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Embolie pulmonaire	11 (0,9)	1 (0,6)	8 (3,6)	0 (0,0)	1 (1,6)	1 (0,2)
Encéphalite	1 (0,1)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Etat de mal migraineux	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fausse-couche spontanée	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Herpès	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Hyperglycémie	7 (0,6)	0 (0,0)	3 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (0,6)
Hypersensibilité / Anaphylaxie	94 (8,7)	0 (0,0)	16 (7,2)	0 (0,0)	14 (21,9)	64 (10,4)
Hypertension artérielle	75 (6,9)	0 (0,0)	12 (5,4)	0 (0,0)	2 (3,1)	61 (9,9)
Hyperthyroïdie	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Hypotension	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Hématémèse	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Hématome extra dural	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hémiplégie	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Hémiplégie	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Ictus amnésique	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ictère	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Impotence fonctionnelle membre injecté	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)

Tableau 7. Récapitulatif des 1082 cas graves rapportés en France jusqu'au 18/02/2021 par type et par motif de gravité (suite).

Type	Total N = 1 082 (%)	Décès N = 169 (%)	Hospitalisation / prolongation N = 222 (%)	Incapacité ou invalidité N = 11 (%)	Mise en jeu du pronostic vital N = 64 (%)	Médicalement significatifs N = 616 (%)
Infection (non COVID-19, non Zona)	28 (2,6)	10 (5,9)	9 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (1,5)
Infection à COVID-19	35 (3,2)	9 (5,3)	8 (3,6)	0 (0,0)	2 (3,1)	16 (2,6)
Insuffisance cardiaque	24 (2,2)	8 (4,7)	11 (5,0)	0 (0,0)	5 (7,8)	0 (0,0)
Insuffisance rénale	2 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)	1 (0,2)
Lupus	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Lymphadénopathie	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Maladie de Crohn	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Malaise post-vaccinal	34 (3,1)	0 (0,0)	8 (3,6)	0 (0,0)	5 (7,8)	21 (3,4)
Myélite	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Métrorragies	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Névrite du III	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Névralgie	2 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,3)
Occlusion de l'artère rétinienne	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Occlusion veine centrale de la rétine	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Pancréatite	3 (0,3)	0 (0,0)	3 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pancytopénie	2 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Paralysie faciale	25 (2,3)	1 (0,6)	6 (2,7)	2 (18,2)	0 (0,0)	16 (2,6)
Paresthésies	8 (0,7)	0 (0,0)	2 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (1,0)
Pneumopathie d'inhalation	1 (0,1)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Polyarthrite rhumatoïde	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Priapisme	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Purpura	3 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,5)
Péricardite	6 (0,6)	0 (0,0)	3 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,5)
Réactogénicité	277 (25,6)	3 (1,8)	27 (12,2)	4 (36,4)	2 (3,1)	241 (39,1)
Spondylarthrite ankylosante	3 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,5)
Syndrome coronaire aigu	13 (1,2)	5 (3,0)	5 (2,3)	0 (0,0)	2 (3,1)	1 (0,2)
Syndrome d'activation macrophagique	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Syndrome de Guillain-Barré	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Syndrome méningé	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Syndrome sub-occlusif	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tendinopathie	2 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,3)
Thrombopénie	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Thrombose veineuse	4 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,3)
Thyroïdite de Hashimoto	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Troubles de l'audition	5 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (18,2)	0 (0,0)	3 (0,5)
Troubles du rythme	56 (5,2)	0 (0,0)	18 (8,1)	0 (0,0)	7 (10,9)	31 (5,0)
Troubles généraux non étiquetés	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Troubles vestibulaires	22 (2,0)	0 (0,0)	3 (1,4)	0 (0,0)	1 (1,6)	18 (2,9)
Uvéite	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Vascularite	3 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,5)
Zona	21 (1,9)	0 (0,0)	3 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	18 (2,9)
Œdème angioneurotique	2 (0,2)	1 (0,6)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Tableau 8. Récapitulatif des 344 cas graves rapportés en France entre le 12/02/2021 et le 18/02/2021 par type et par motif de gravité.

Type	Total N = 344 (%)	Décès N = 37 (%)	Hospitalisation /prolongation N = 61 (%)	Incapacité ou invalidité N = 1 (%)	Mise en jeu du pronostic vital N = 15 (%)	Médicalement significatifs N = 230 (%)
AIT	3 (0,9)	0 (0,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,9)
AVC hémorragique	3 (0,9)	1 (2,7)	2 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AVC ischémique	6 (1,7)	0 (0,0)	4 (6,6)	0 (0,0)	2 (13,3)	0 (0,0)
Acrosyndrome	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Anémie	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Arthrite	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Autres	25 (7,3)	0 (0,0)	6 (9,8)	0 (0,0)	1 (6,7)	18 (7,8)
Coma	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Confusion	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Convulsions	7 (2,0)	0 (0,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	2 (13,3)	4 (1,7)
Dyspnée	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Décès (non liés aux autres événements détaillés)	30 (8,7)	30 (81,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Détresse respiratoire	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Eczéma	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Embolie pulmonaire	3 (0,9)	0 (0,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (0,4)
Etat de mal migraineux	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fausse-couche spontanée	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Herpès	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Hyperglycémie	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,9)
Hypersensibilité / Anaphylaxie	26 (7,6)	0 (0,0)	2 (3,3)	0 (0,0)	2 (13,3)	22 (9,6)
Hypertension artérielle	20 (5,8)	0 (0,0)	2 (3,3)	0 (0,0)	2 (13,3)	16 (7,0)
Hématémèse	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Impotence fonctionnelle membre injecté	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Infection (non COVID-19, non Zona)	5 (1,5)	0 (0,0)	2 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,3)
Infection à COVID-19	6 (1,7)	1 (2,7)	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,7)
Insuffisance cardiaque	8 (2,3)	2 (5,4)	6 (9,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Insuffisance rénale	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)
Lymphadénopathie	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Maladie de Crohn	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Malaise post-vaccinal	10 (2,9)	0 (0,0)	3 (4,9)	0 (0,0)	1 (6,7)	6 (2,6)
Métrorragies	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Névralgie	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,9)
Occlusion veine centrale de la rétine	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Paralysie faciale	10 (2,9)	0 (0,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (3,9)
Paresthésies	2 (0,6)	0 (0,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Pneumopathie d'inhalation	1 (0,3)	1 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Priapisme	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Péricardite	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Réactogénicité	116 (33,7)	1 (2,7)	10 (16,4)	1 (100,0)	0 (0,0)	104 (45,2)
Spondylarthrite ankylosante	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Syndrome coronaire aigu	4 (1,2)	1 (2,7)	3 (4,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Tableau 8. Récapitulatif des 344 cas graves rapportés en France entre le 12/02/2021 et le 18/02/2021 par type et par motif de gravité (suite).

Type	Total N = 344 (%)	Décès N = 37 (%)	Hospitalisation / prolongation N = 61 (%)	Incapacité ou invalidité N = 1 (%)	Mise en jeu du pronostic vital N = 15 (%)	Médicalement significatifs N = 230 (%)
Syndrome d'activation macrophagique	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Syndrome de Guillain-Barré	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Syndrome méningé	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tendinopathie	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Thrombose veineuse	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles de l'audition	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Troubles du rythme	14 (4,1)	0 (0,0)	5 (8,2)	0 (0,0)	3 (20,0)	6 (2,6)
Troubles vestibulaires	7 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (3,0)
Zona	6 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (2,6)

Analyse et expertise des autres événements présentés dans les rapports précédents

Cas graves de dissection aortique (n=2)

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

Cas graves d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques (n=25, dont 6 sur la période)

Parmi les six nouveaux cas reçus pour ce sixième rapport, aucun cas ne montrait de spécificité par rapport aux cas déjà analysés ([rapport précédent 3](#), [rapport précédent 4](#), [rapport précédent 5](#)).

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

Cas graves d'accidents vasculaires cérébraux hémorragiques (n=10, dont 3 sur la période)

Parmi les trois nouveaux cas reçus pour ce sixième rapport, aucun ne présentait de caractéristique évocatrice d'une contribution possible du rôle du vaccin ni de spécificité par rapport aux cas déjà analysés. Pour deux cas, il était précisé qu'aucune notion d'élévation de la pression artérielle n'avait été notée depuis l'injection.

Les éléments analysés au cours de cette nouvelle période de suivi n'apportent pas de modification à la conclusion du rapport précédent : les informations existantes ne conduisent pas à ce jour à identifier un signal de sécurité pour cet événement ; ces événements continueront néanmoins à faire l'objet d'un suivi spécifique dans les rapports ultérieurs.

Analyse et expertise des cas de zona (61 cas de zona, dont 26 sur la période ; 21 cas graves, dont 6 sur la période)

Soixante-un cas de zona, dont 21 renseignés comme médicalement graves, ont été transmis au 18 février. Concernant les caractéristiques des patients, les cas de zona se sont manifestés majoritairement chez des femmes (60,7%, 37 cas) ; 33 cas (54,1%) sont survenus chez des patients de plus de 65 ans. Cette distribution correspond à l'attendu concernant le zona, pour lequel le sexe féminin et l'âge sont des facteurs de risques reconnus ⁹.

Concernant la localisation, 5 cas, dont un grave, sont survenus dans le bras dans lequel le sujet a été vacciné ont été rapportés. Pour 8 cas, la localisation était indéterminée, et pour 48 cas la localisation était variée (ophtalmique, intercostale, dorsale). Parmi les nouveaux cas, un cas non grave de zona brachial le lendemain de la vaccination a été rapporté.

Au vu de l'incidence du zona estimé à 3,2 cas pour mille habitants en France ¹⁰, le nombre de cas notifié n'apparaît pas à ce jour évocateur d'un potentiel signal. De plus aucune caractéristique particulière en terme d'âge et sexe n'a été retrouvée lors de cette nouvelle analyse par rapport à l'attendu. Néanmoins, la notification d'un nombre relativement élevé de cas, notamment pour des cas survenus dans le bras vacciné, justifie la poursuite d'un suivi spécifique dans les prochains rapports, en particulier pour identifier d'éventuels zona qui surviendraient dans un contexte réactogénicité.

Cas graves de convulsions (n=25, dont 7 sur la période de suivi) *

Au cours de ce suivi, 4 cas analysés ont les mêmes caractéristiques que celles déjà décrites dans les précédents rapports avec une survenue chez des patients épileptiques connues. Les trois autres cas concernent un patient ayant présenté à J11, un malaise d'étiologie indéterminée avec notion de convulsion per critique et les deux autres cas dont un état de mal épileptique partiel impliquent des médicaments associés abaissant le seuil épileptogène.

Pas d'éléments cliniques et d'anamnèse en faveur du rôle du vaccin.

* Un cas précédemment classé comme convulsion a fait l'objet d'un complément d'information et a été reclassé : les convulsions étaient survenues dans un contexte de déséquilibre diabétique.

⁹ Marra F, Parhar K, Huang B, Vadlamudi N. Risk Factors for Herpes Zoster Infection: A Meta-Analysis. Open Forum Infect Dis. 2020;7(1):ofaa005. Published 2020 Jan 9. doi:10.1093/ofid/ofaa005

¹⁰ Czernichow S, Dupuy A, Flahault A, Chosidow O. [Herpes zoster: incidence study among "sentinel" general practitioners]. Ann Dermatol Venereol. 2001; 128(4): 497-501

IV.1.5. Analyse et expertise des situations particulières

Événements indésirables en lien avec la deuxième dose

A ce jour, 1 257 cas concernent un effet survenu à la 2^{ème} injection. L'augmentation du nombre de cas enregistré dans ce rapport est cohérente avec l'augmentation du nombre de deuxièmes doses administrées lors de cette période.

Parmi ces cas, un total de 216 cas graves a été rapporté (17,1 %) ; parmi eux, le 79,1 % était considéré comme « médicalement significatifs ». La distribution en âge est différente par rapport à la 1^{ère} dose, avec, pour la 2^{ème} injection, 58 % des cas rapportés survenus chez des patients de 50-64 ans, contre 41 % pour la 1^{ère} dose (Tableau 9). Par ailleurs, l'âge moyen des personnes pour lesquelles un événement indésirable a été rapporté apparaît plus faible concernant les événements rapportés après la 2^{ème} dose (55,3 ans vs 61,5 ans ; Tableau 9).

Les cas rapportés après la 2^{ème} dose concernaient dans la très grande majorité des réactions de réactogénicité (87,0 % de l'ensemble des cas, vs 61,7 % pour la 1^{ère} dose) et de réactogénicité systémique en particulier (82,4 % de l'ensemble des cas, vs 50,4% des cas associés à la 1^{ère} dose), avec un délai de survenue inférieur ou égal à 24h.

Le profil des cas rapporté de réactogénicité systémique associés à la 2^{ème} dose est différent par rapport à la 1^{ère} dose :

- Fréquence nettement plus élevée pour :
 - Syndrome grippal : 27,0 % vs 4,3 %, soit 6,3 fois plus élevée ;
 - Frissons : 15,6 % vs 5,3 %, soit 2,9 fois plus élevée ;
 - Myalgie : 24,3 % vs 9,8 %, soit 2,5 fois plus élevée ;
 - Fièvre : 26,7 % vs 11,8 %, soit 2,3 fois plus élevée ;
- Fréquence légèrement plus élevée pour :
 - Céphalées : 27,0 % vs 16,9%, soit 1,6 fois plus élevée ;
 - Asthénie/Fatigue/Malaise : 30,9 % vs 22,6 %, soit 1,4 fois plus élevée ;

L'analyse effectuée a permis de caractériser la réactogénicité rapportée après 2^{ème} dose comme associée à un nombre élevé d'effets de réactogénicité à type de syndrome grippal ou de symptômes apparentés (fièvre, myalgies, frissons), qui concernait majoritairement des sujets jeunes. Ces éléments sont en ligne avec l'attendu et conformes aux observations issues des données d'essai clinique du vaccin Comirnaty. Ils doivent néanmoins conduire à rappeler le caractère plus marqué et attendu des effets de réactogénicité survenant après la 2^{ème} injection.

Tableau 9. Caractéristiques générales des cas rapportés d'événements indésirables survenus pour le vaccin Comirnaty en France au 18/02/2021, selon le rang d'injection (2^{ème} dose vs. 1^{ère} dose).

	Cas cumulés - 2 ^{ème} dose N = 1 257 (%)	Cas cumulés - 1 ^{ère} dose N = 4 074 (%)
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV		
Cas déclarés par les professionnels de santé	877 (69,8)	3224 (79,1)
Cas déclarés par les patients/usagers	380 (30,2)	850 (20,9)
Évolution, N (%)		
En cours de rétablissement/résolution	355 (28,2)	773 (19,0)
Rétabli/résolu	614 (48,8)	2099 (51,5)
Rétabli/résolu avec séquelles	1 (0,1)	23 (0,6)
Non rétabli/non résolu	248 (19,7)	895 (22,0)
Décès	12 (1,0)	157 (3,9)
Inconnu	27 (2,1)	127 (3,1)
Sexe		
Masculin	292 (23,2)	1055 (25,9)
Féminin	964 (76,7)	2996 (73,5)
Inconnu	1 (0,1)	23 (0,6)
Tranches d'âge, N (%)		
16-49	323 (25,7)	893 (21,9)
50-64	726 (57,8)	1655 (40,6)
65-74	68 (5,4)	311 (7,6)
75-84	53 (4,2)	579 (14,2)
≥ 85	71 (5,6)	586 (14,4)
Inconnu	16 (1,3)	50 (1,2)
Cas graves, N (%)	216 (17,2)	866 (21,3)
Critère de gravité		
Décès	12 (1,0)	157 (3,9)
Mise en jeu du pronostic vital	7 (0,6)	57 (1,4)
Hospitalisation	23 (1,8)	199 (4,9)
Invalidité ou incapacité	3 (0,2)	8 (0,2)
Médicalement significatif	171 (13,6)	445 (10,9)
Réactogénicité, N (%)	1094 (87,0)	2515 (61,7)
Réactogénicité locale uniquement	58 (4,6)	461 (11,3)
Réactogénicité systémique	1036 (82,4)	2054 (50,4)
El systémiques		
<i>Asthénie/Fatigue/Malaise</i>	389 (30,9)	921 (22,6)
<i>Syndrome grippal</i>	340 (27,0)	175 (4,3)
<i>Céphalées</i>	339 (27,0)	688 (16,9)
<i>Fièvre</i>	336 (26,7)	482 (11,8)
<i>Myalgies</i>	305 (24,3)	398 (9,8)
<i>Frissons</i>	196 (15,6)	215 (5,3)
<i>Nausée/Vomissement</i>	193 (15,4)	466 (11,4)
<i>Diarrhée</i>	45 (3,6)	200 (4,9)
<i>Douleur articulaire</i>	99 (7,9)	164 (4,0)
<i>Douleur et inconfort musculosquelettiques</i>	22 (1,8)	52 (1,3)
<i>Complications liées à une vaccination</i>	2 (0,2)	12 (0,3)

Patients avec antécédent d'infection à COVID-19

Depuis le début de l'enquête, 340 cas d'effets indésirables chez des personnes avec un antécédent d'infection à COVID-19 ont été recueillis. Les résultats sont en ligne avec les rapports précédents, avec des déclarations qui ne paraissent pas présenter de caractéristiques particulières, soit en termes de gravité ou de typologie des déclarations.

Comme dans les précédents rapports, la proportion de patients ayant développé des effets réactogènes systémiques continue à être plus élevée en cas d'antécédent de COVID-19 (63,2 % vs 50,8 %) avec cependant une gravité moindre.

Erreurs médicamenteuses

Parmi les cas rapportés en France au 18/02/2021, 34 (0,6 %) correspondaient à des erreurs d'administration, seuls 5 cas ont été transmis entre le 12/02/2021 et le 18/02/2021, sans effet indésirable associé (Tableau 10).

Tableau 10. Description des erreurs identifiées dans les cas rapportés en France jusqu'au 18/02/2021.

Erreur	Cas cumulés d'erreur, N= 34 (%)	Cas avec EI graves, N = 2 (%)
Administration d'une dose incorrecte	21 (61,8)	0
Schéma d'administration inapproprié	5 (14,7)	0
Problème de préparation du produit	3 (8,8)	
Site/voie d'administration inapproprié	3 (8,8)	2 (100,0)
Autres circonstances	2 (5,9)	0
Erreur sans effet indésirable	28 (82,4)	0
Erreur avec effet indésirable	6 (17,6)	2 (100,0)

Les deux cas d'effets indésirables graves concernaient des patients ayant reçu l'injection dans un site vaccinal inapproprié : un sur la tête de l'humérus et un autre signalé comme plus bas que le deltoïde et « trop en latéral ». Les deux sujets ont manifesté une douleur vive et immédiate au site d'injection. Un sujet a manifesté des nausées associées et une impotence fonctionnelle, résolue en 4 jours sans traitement. L'autre sujet a manifesté une anesthésie au niveau axillaire, au moignon de l'épaule et au cou. Il a consulté un neurologue qui a diagnostiqué une probable atteinte d'une branche sensitive avec bloc et a prescrit une corticothérapie pour 7-10 jours.

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

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

Période hebdomadaire :

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

La transmission de données effectuées le 19/02/2021 par le laboratoire Pfizer rapportait des informations pour 40 cas d'effets indésirables graves déclarés en France (29 déclarations initiales et 11 informations de suivi de déclaration). Parmi eux, 36 sont déjà inclus dans ce rapport car provenant du réseau français des CRPV.

Les informations concernant les 4 autres cas (3 déclarations initiales, 1 informations de suivi) correspondaient à :

- Le premier cas concernait un décès survenu chez une personne de 76 ans et déclaré par un médecin. L'information est très succincte ; le délai entre la vaccination et la survenue du décès n'est pas précisé, ni l'existence d'effets de réactogénicité ou d'allergie. Il n'y a pas non plus d'antécédent renseigné pour la personne. Il est noté que le déclarant ne suspecte pas un lien entre la vaccination et la survenue du décès ;
- Le second cas, apparemment déclaré par le même médecin, est également un cas de décès ; les informations sont encore plus succinctes ; l'âge de la personne n'est pas renseigné.
- Le troisième cas concerne une infection à COVID-19 diagnostiquée à J8 de l'injection de la première dose de vaccin.
- La première déclaration concernant une information de suivi pour un cas d'embolie pulmonaire survenue chez un professionnel de santé d'âge inconnu qui, probablement la nuit après la vaccination, a présenté une douleur thoracique. Hospitalisé le lendemain, une embolie pulmonaire a été diagnostiquée. Le complément d'information concerne l'estimation du risque d'embolie pulmonaire évalué au regard des antécédents médicaux de la personne (non détaillés) et estimé à 1 %.

V. Conclusion

Depuis le début de la campagne vaccinale, 5 331 cas d'effets indésirables potentiels ont été déclarés et analysés pour le vaccin Comirnaty par le réseau français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, dont 1 082 cas graves. Parmi ces cas, 1 353 dont 344 graves ont été rapportés au cours de la nouvelle période couverte par ce sixième rapport.

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

Les données supplémentaires recueillies entre le 12/02/2021 et le 18/02/2021 n'apportent pas d'élément nouveau concernant le suivi des cas de :

- élévation de la pression artérielle ;
- Troubles du rythme ;
- Accidents vasculaires cérébraux ischémiques ;
- Accidents vasculaires cérébraux hémorragiques ;
- Accidents ischémiques transitoires ;
- Événements thromboemboliques veineux ;
- Péricardite ;
- Dissection aortique ;
- Convulsions ;
- Infection à COVID-19 et sujets avec antécédent connu d'infection à COVID-19 ;
- Hypersensibilité / anaphylaxie et asthme ;
- Anosmie / agueusie ;
- Troubles vestibulaires ;
- Troubles auditifs ;
- Vascularites
- Zona

L'élément d'information le plus marquant concerne les événements rapportés après réalisation de la 2^{ème} injection, et en particulier les effets de réactogénicité rapportés dans ce contexte. L'analyse effectuée a permis de caractériser la réactogénicité rapportée après 2^{ème} dose comme associée à un nombre élevé d'effets de réactogénicité à type de syndrome grippal ou de symptômes apparentés (fièvre, myalgies, frissons), qui concernait majoritairement des sujets jeunes. Ces éléments sont en ligne avec l'attendu et conformes aux observations issues des données d'essai clinique du vaccin Comirnaty. Ils doivent néanmoins conduire à rappeler le caractère plus marqué et attendu des effets de réactogénicité survenant après la 2^{ème} injection.

Le nombre total de décès rapportés s'élève à 169 à l'issue de cette nouvelle période de suivi. Les nouveaux cas analysés sont survenus pour la quasi-totalité chez des patients très âgés ou présentant de lourds antécédents. Aucun nouveau cas qui serait survenu dans un contexte de réactogénicité précoce n'a été rapporté (un cas de ce type avait été présenté dans le rapport 4). Les deux décès survenus dans des contextes d'insuffisance cardiaque/de décompensation cardiaque n'apporte pas, dans leurs caractéristiques, d'élément en faveur d'un signal potentiel. Dans le contexte du suivi des événements de décès, ces cas et les données correspondantes continueront à faire l'objet d'un suivi attentif.

Concernant en général les événements rapportés d'insuffisance cardiaque, par ailleurs, les données supplémentaires recueillies pour ce rapport n'apportent pas d'information qui modifient la conclusion précédente. Au total, les cas rapportés d'insuffisance cardiaque, survenus pour la plupart chez des sujets très âgés et avec de lourds antécédents médicaux, ne montrent pas de spécificité particulière en faveur d'un rôle du vaccin. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.

L'analyse des événements rapportés de syndrome coronaire aigu a été détaillée dans ce sixième rapport. Les éléments analysés ne permettent pas d'évoquer un rôle direct du vaccin dans la survenue de ces syndromes coronaires aigus. Ces événements continueront cependant à être suivi et analysé dans les prochains rapports.

Concernant les paralysies faciales, les données demeurent limitées à ce stade, même s'il est intéressant de souligner les délais courts et que pour l'instant la majorité de ces PF périphériques sont survenus à la première dose de vaccins (dans l'essai clinique de phase III, sur les 4 cas décrits 3 avaient été observés après la deuxième dose ; données en attente sur leur évolution). Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.

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

Enfin, il convient de noter le faible nombre de cas d'événements d'hypersensibilité / d'anaphylaxie immédiate rapportés après la 2^{ème} dose (12 cas au total dont aucun de grade III après plus d'un million d'injections réalisées).

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

Grade I

Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire avec ou sans angioedème

Grade II

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

Grade III

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

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

Grade IV

Arrêt circulatoire et/ou respiratoire.

Annexe 2. Distribution détaillées des effets renseignés dans les cas enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance au 18/02/2021, par System Organ Class (SOC) et par High Level Terms (HLT) de la classification MedDRA.

