

Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty

Rapport n°9 : période du 05 mars 2021 au 11 mars 2021

CRPV de Bordeaux, CRPV de Marseille

Version définitive



## 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

<b>I. Périmètre et vaccin concerné</b> .....	<b>4</b>
<b>II. Organisation et calendrier</b> .....	<b>4</b>
<b>III. Méthodes</b> .....	<b>5</b>
<b>IV. Résultats</b> .....	<b>5</b>
<i>IV.1. Données sur les cas issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance</i> .....	<i>5</i>
IV.1.1. Analyse quantitative .....	5
Données générales.....	5
IV.1.2. Revue globale des cas graves d'événements thromboemboliques artériels et veineux .....	11
IV.1.3. Analyse qualitative : décès et cas marquants.....	21
IV.1.4. Analyse qualitative : effets de réactogénicité, hypersensibilité / anaphylaxie, événements indésirables d'intérêt spécifique, effets inattendus .....	24
IV.1.4. Analyse qualitative : autres effets faisant l'objet d'un suivi spécifique .....	28
IV.1.5. Synthèse concernant les cas graves rapportés depuis le début de la campagne vaccinale.....	36
IV.1.6. Analyse et expertise des situations particulières .....	43
<i>IV.2. Données générales sur les cas graves survenus en France issus des laboratoires</i> ...	<i>47</i>
<b>V. Conclusion</b> .....	<b>49</b>
Annexe 1. Classification des réactions allergiques par grade (classification de Ring et Messmer).....	<b>51</b>
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.....	<b>52</b>

## 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 termes de nouveauté ou de gravité) afin d'émettre des signaux en vue de prendre des mesures de réduction du risque pertinentes, ce qui explique sa périodicité rapprochée.

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

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

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

### I. Périmètre et vaccin concerné

[Voir rapport précédent](#)

### II. Organisation et calendrier

[Voir rapport précédent](#)

### III. Méthodes

[Voir rapport précédent](#)

#### **Modification apportée**

Après huit rapports de suivi de pharmacovigilance, l'analyse des cas et des cas graves rapportés pour le vaccin Comirnaty n'apporte pas d'éléments nouveaux pour la majorité des événements, soit déjà considérés comme signaux (hypertension artérielle, troubles du rythme, zona, purpura thrombopénique idiopathique), soit continuant à faire l'objet d'un suivi spécifique (réactogénicité, hypersensibilité / anaphylaxie, décès, dissection aortique, syndrome coronaire aigu, AIT, AVC ischémique, AVC hémorragique, péricardite & myocardite, insuffisance cardiaque, paralysie faciale, troubles visuels, troubles de l'audition, infection à COVID-19, événements rapportés chez des patients avec antécédents d'infection à COVID-19, événements rapportés après réalisation d'une 2ème injection, Erreurs d'administration).

Dans ce contexte et dans le contexte d'un signal potentiel récent concernant des événements thrombotiques graves et rares rapportés dans le cadre de la vaccination avec le vaccin Astra-Zeneca, l'analyse qualitative des cas réalisée dans ce rapport a consisté en une réévaluation globale et une synthèse de l'ensemble des effets thromboemboliques artériels et veineux graves rapportés avec le vaccin Comirnaty.

En dehors des éléments de cette réévaluation, seules les informations marquantes identifiées lors de l'analyse réalisée pour cette nouvelle période hebdomadaire seront détaillées dans ce rapport.

### IV. Résultats

#### IV.1. Données sur les cas issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance

##### IV.1.1. Analyse quantitative

#### **Données générales**

Ce rapport est le huitième 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 11/03/2021 inclus.

La nouvelle période couverte par ce rapport s'étend du 05/03/2021 au jeudi 11/03/2021 inclus. Le nombre d'injections réalisé depuis le début de la campagne de vaccination et au cours de la période hebdomadaire est détaillé dans le Tableau 1.

**Tableau 1. Nombre d'injections réalisées avec le vaccin Pfizer-BioNTech Comirnaty depuis le début de la campagne vaccinal et au cours de la période hebdomadaire (Source VACSI).**

	Nombre cumulé N = 5 372 206		Nombre hebdomadaire N = 767 602	
	1 <sup>ère</sup> injection N = 3 304 670	2 <sup>ème</sup> injection N = 2 067 536	1 <sup>ère</sup> injection N = 521 197	2 <sup>ème</sup> injection N = 246 405
<b>Sexe</b>				
<b>Femmes</b>	1 955 205	1 245 828	295 933	140 014
<b>Hommes</b>	1 347 533	820 731	224 906	106 247
<b>Non renseigné</b>	1932	977	358	144
<b>Age</b>				
<b>16-49 ans</b>	303 962	214 752	27 950	18 670
<b>50-64 ans</b>	541 786	422 267	42 752	24 083
<b>65-74 ans</b>	414 432	211 958	97 061	28 939
<b>75-84 ans</b>	1 297 908	745 225	246 700	120 286
<b>85 et + ans</b>	746 582	473 334	106 734	54 427

\* Le nombre de 2<sup>ème</sup> injection correspond au nombre de patients avec schéma vaccinal complété depuis le début de la campagne vaccinal et au cours de la période hebdomadaire.

A la date du 11/03/2021 et depuis le début de la campagne vaccinale, 9 841 cas d'effets / événements indésirables potentiellement liés au vaccin Comirnaty et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 22 749 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) ; 5 300 (53,9 %) cas étaient renseignés comme résolus avec un délai médian de résolution d'un jour (IIQ : 0-2).

Parmi les 9 841 cas pris en compte et déclarés entre le 27/12/2020 et le 11/03/2021, 5 300 (53,9 %) au total étaient renseignés comme résolus, dont 47 résolus avec séquelle.

Les caractéristiques de ces cas sont présentées dans le Tableau 2.

La distribution des délais de survenue est détaillée dans la Figure 1.

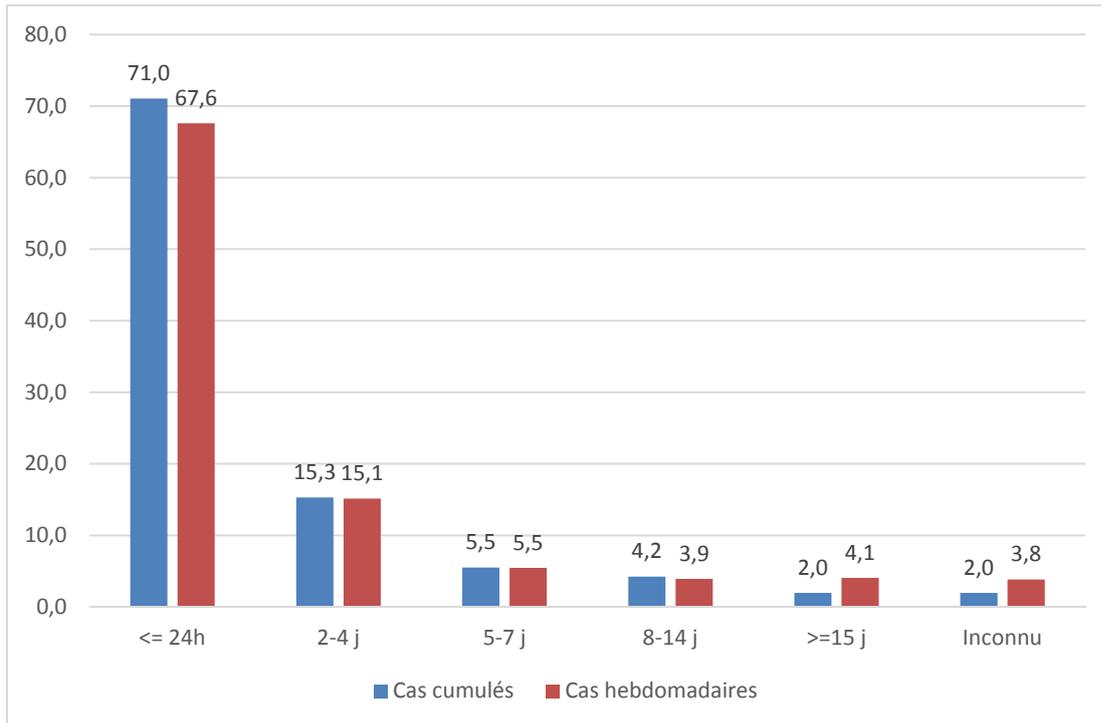
La distribution des délais de résolution est détaillée dans la Figure 2.

Par ailleurs, l'information de 17 cas supplémentaires a été transmise par le circuit dédié des Cas Marquants (analyse présentée dans la section *Analyse Qualitative*).

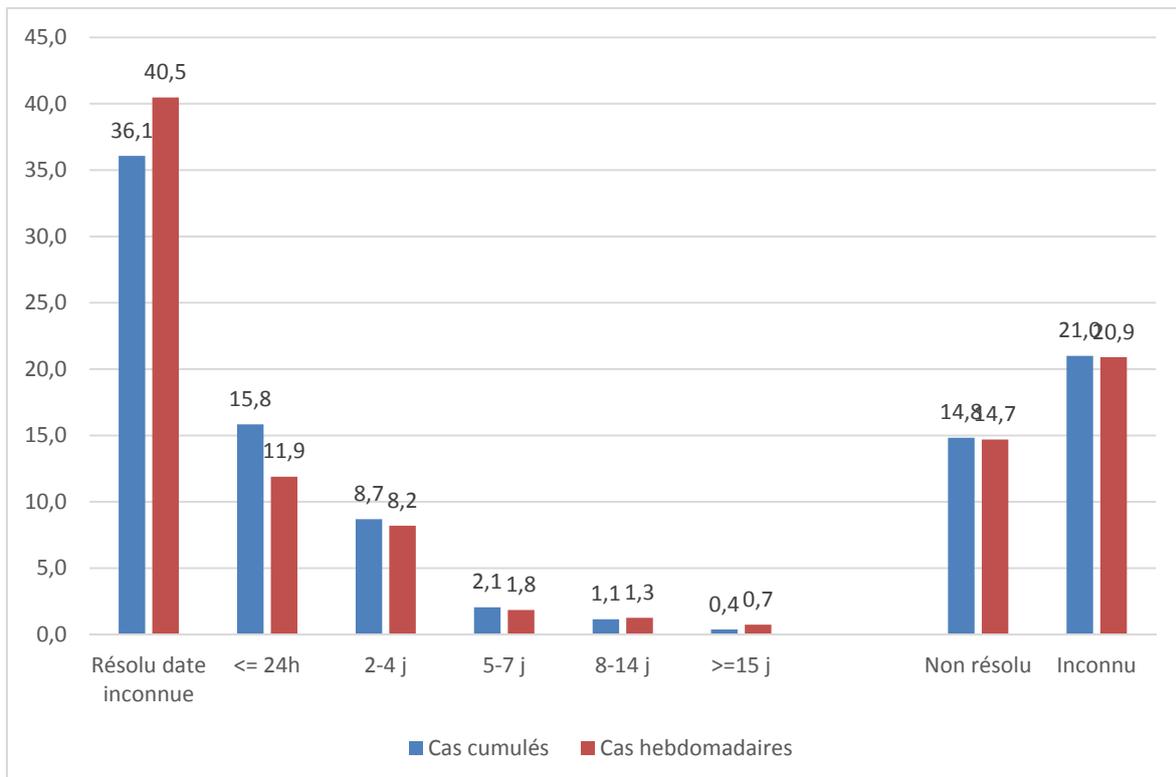
**Tableau 2. Caractéristiques générales des cas**

	Nombre de cas cumulés, N = 9 841 (%)	Nombre de cas hebdomadaires N = 1 354 (%)*
<b>Nombre de cas enregistrés dans la BNPV</b>		
Cas déclarés par les professionnels de santé	7575 (77,0)	1032 (76,2)
Cas déclarés par les patients/usagers	2266 (23,0)	322 (23,8)
<b>Évolution, N (%)</b>		
En cours de rétablissement/résolution	2056 (20,9)	278 (20,5)
Rétabli/résolu	5253 (53,4)	756 (55,8)
Rétabli/résolu avec séquelles	47 (0,5)	10 (0,7)
Non rétabli/non résolu	1919 (19,5)	244 (18,0)
Décès	279 (2,8)	27 (2,0)
Inconnu	287 (2,9)	39 (2,9)
<b>Sexe</b>		
Masculin	2481 (25,2)	328 (24,2)
Féminin	7324 (74,4)	1022 (75,5)
Inconnu	36 (0,4)	4 (0,3)
<b>Tranches d'âge, N (%)</b>		
16-49	2261 (23,0)	311 (23,0)
50-64	4101 (41,7)	436 (32,2)
65-74	731 (7,4)	117 (8,6)
75-84	1458 (14,8)	290 (21,4)
≥ 85	1172 (11,9)	178 (13,1)
Inconnu	118 (1,2)	22 (1,6)
<b>Cas graves, N (%)</b>	<b>2140 (21,7)</b>	<b>254 (18,8)</b>
<b>Critère de gravité</b>		
Décès	279 (2,8)	27 (2,0)
Mise en jeu du pronostic vital	107 (1,1)	12 (0,9)
Hospitalisation	424 (4,3)	49 (3,6)
Invalidité ou incapacité	36 (0,4)	5 (0,4)
Médicalement significatif	1294 (13,1)	161 (11,9)
<b>Sexe, N (%)</b>		
Masculin	630 (6,4)	84 (6,2)
Féminin	1502 (15,3)	170 (12,6)
Inconnu	8 (0,1)	0 (0,0)
<b>Tranches d'âge, N (%)</b>		
16-49	428 (4,3)	54 (4,0)
50-64	680 (6,9)	63 (4,7)
65-74	157 (1,6)	30 (2,2)
75-84	379 (3,9)	55 (4,1)
≥ 85	477 (4,8)	49 (3,6)
Inconnu	19 (0,2)	3 (0,2)
<b>Évolution, N (%)</b>		
En cours de rétablissement/résolution	455 (4,6)	55 (4,1)
Rétabli/résolu	781 (7,9)	83 (6,1)
Rétabli/résolu avec séquelles	32 (0,3)	6 (0,4)
Non rétabli/non résolu	547 (5,6)	71 (5,2)
Décès	279 (2,8)	27 (2,0)
Inconnu	46 (0,5)	12 (0,9)

\* Cas hebdomadaires : nouveaux cas déclarés pendant la période du 5 mars 2021 au 11 mars 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 11 mars 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 11 mars 2021.**

## Description générale des cas graves et non graves

Au total, sur les 9 841 cas rapportés, 7 701 (78,3 %) correspondaient à des cas non graves et 2 140 (21,7 %) à des cas graves au regard des définitions réglementaires internationales de pharmacovigilance. Depuis le précédent rapport, 1 354 nouveaux cas ont été transmis, dont 254 graves (18,8 %).

Le Tableau 3 détaille les types d'effets indésirables rapportés par *System Organ Class* et selon la gravité, en cumulé et pour la période hebdomadaire d'analyse.

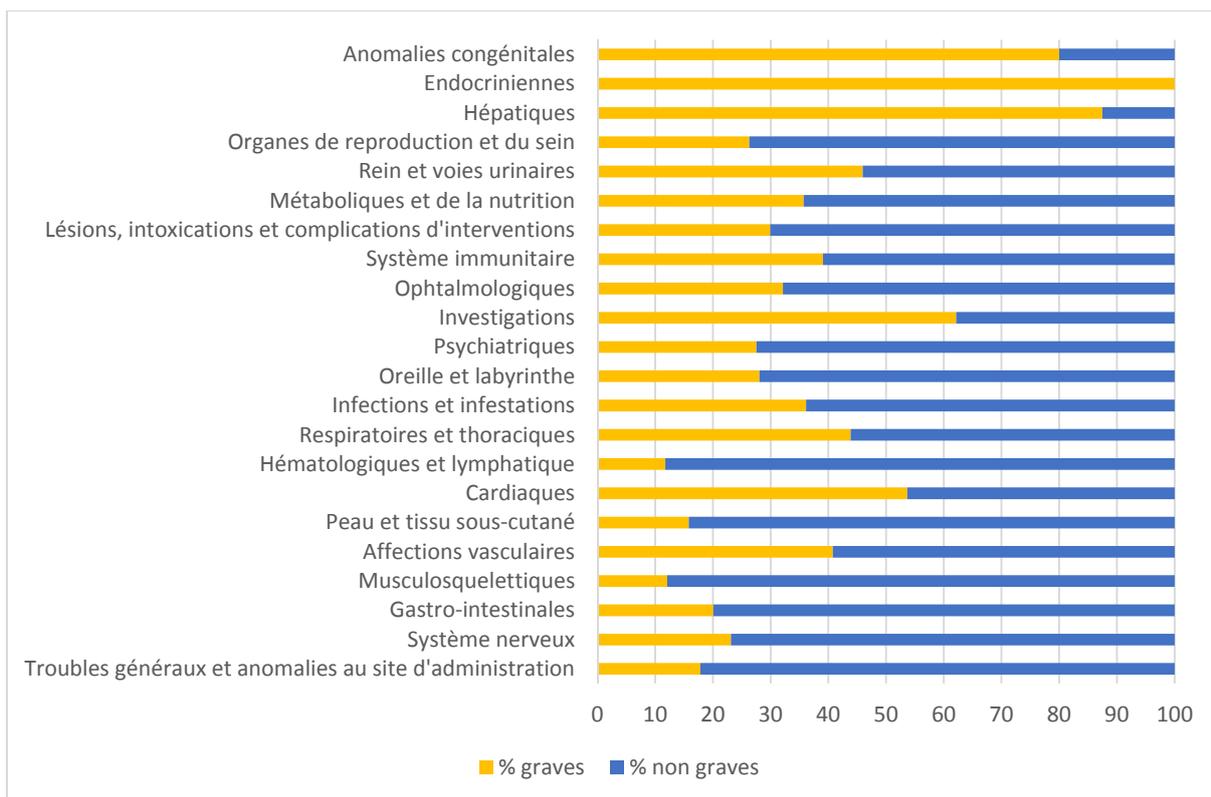
La Figure 3 détaille, par *System Organ Class*, la proportion des effets graves parmi l'ensemble des effets rapportés.

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

**Tableau 3. Détail des effets rapportés dans les cas non graves et dans les cas graves rapportés en France jusqu'au 11/03/2021, par *System Organ Class*\*.**

Effet (SOC)	Cas cumulés		Cas hebdomadaires	
	Non graves, N = 7701 (%)*	Graves, N = 2140 (%)*	Non graves, N = 1100 (%)*	Graves, N = 254 (%)*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	5102 (66,3)	1107 (51,7)	737 (67,0)	117 (46,1)
Système nerveux	2045 (26,6)	615 (28,7)	221 (20,1)	64 (25,2)
Gastro-intestinales	1439 (18,7)	361 (16,9)	178 (16,2)	35 (13,8)
Musculosquelettiques	1541 (20,0)	212 (9,9)	173 (15,7)	26 (10,2)
Affections vasculaires	577 (7,5)	397 (18,6)	96 (8,7)	35 (13,8)
Peau et tissu sous-cutané	771 (10,0)	145 (6,8)	87 (7,9)	20 (7,9)
Cardiaques	302 (3,9)	350 (16,4)	36 (3,3)	32 (12,6)
Hématologiques et lymphatique	540 (7,0)	72 (3,4)	81 (7,4)	9 (3,5)
Respiratoires et thoraciques	343 (4,5)	268 (12,5)	41 (3,7)	24 (9,4)
Infections et infestations	295 (3,8)	167 (7,8)	40 (3,6)	18 (7,1)
Oreille et labyrinthe	236 (3,1)	92 (4,3)	40 (3,6)	7 (2,8)
Psychiatriques	179 (2,3)	68 (3,2)	31 (2,8)	12 (4,7)
Investigations	67 (0,9)	110 (5,1)	11 (1,0)	11 (4,3)
Ophthalmologiques	114 (1,5)	54 (2,5)	13 (1,2)	6 (2,4)
Système immunitaire	92 (1,2)	59 (2,8)	3 (0,3)	7 (2,8)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	96 (1,2)	41 (1,9)	8 (0,7)	6 (2,4)
Métaboliques et de la nutrition	81 (1,1)	45 (2,1)	7 (0,6)	5 (2,0)
Rein et voies urinaires	20 (0,3)	17 (0,8)	2 (0,2)	2 (0,8)
Organes de reproduction et du sein	14 (0,2)	5 (0,2)	4 (0,4)	0 (0,0)
Hépatiques	2 (0,0)	14 (0,7)	1 (0,1)	4 (1,6)
Endocriniennes	0 (0,0)	7 (0,3)	0 (0,0)	2 (0,8)
Anomalies congénitales	1 (0,0)	4 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Actes médicaux et chirurgicaux	0 (0,0)	3 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Problèmes de produit	3 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)
Femmes enceintes ou période périnatale	0 (0,0)	2 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)

\* Les proportions renseignées correspondent à la proportion des cas mentionnant au moins un effet appartenant à la catégorie correspondante de la classification en *System Organ Class*



**Figure 3. Proportion représentée par les effets graves parmi l'ensemble des effets rapportés en France au 11/03/2021, par System Organ Class (avec au moins 5 cas).**

#### **IV.1.2. Revue globale des cas graves d'événements thromboemboliques artériels et veineux**

##### **Analyse et expertise des cas de syndrome coronaire aigu (n=31 cas, dont 3 dans la période)**

A la date de ce rapport, un total de 31 cas graves de syndrome coronarien aigu (SCA) a été rapporté (IDM, SCA non ST+, Crise d'angor, etc.) (Tableau 4). Parmi ces 31 cas, 8 ont été d'évolution fatale et concernent des IDM pour 7 cas et 1 cas de Tako-Tsubo. Hormis les 2 MINOCA (IDM sans maladie coronaire obstructive), ces cas sont survenus chez des patients avec mention de FDR cardiovasculaires et/ou objectivant, lors du bilan de cet évènement, des lésions coronariennes anciennes. Durant cette période de suivi, 3 cas ont été analysés dont 2 cas de SCA non ST+ chez des patients coronariens connus et sans autres éléments cliniques intercurrents possiblement en lien avec la vaccination. Le 3<sup>ème</sup> cas est également un cas de SCA non ST+, avec possible intrication d'un Tako-Tsubo d'après les résultats de l'IRM cardiaque. Pas d'élément nouveau à ce jour ni d'éléments en faveur du rôle du vaccin dans les cas transmis.

**L'ensemble des éléments d'anamnèse et les données actuelles sur ces cas de syndrome coronaire aigu ne conduisent pas à identifier à ce jour un signal potentiel pour cet évènement.**

**Tableau 4. Caractéristiques des cas graves de syndrome coronaires aigus rapportés en France jusqu'au 11/03/2021.**

		N = 31 (%)
<b>Evènements</b>		
	Infarctus du myocarde	16 (51,6)
	SCA non ST+	5 (16,1)
	Crise d'angor	4 (12,9)
	Tako-Tsubo	2 (6,4)
	MINOCA (IDM sans maladie coronaire obstructive)	2 (6,4)
	SCA avec ST+	1 (3,2)
	Angor instable	1 (3,2)
<b>Injection</b>		
	1 <sup>ère</sup> dose	24 (77,4)
	2 <sup>ème</sup> dose	7 (22,6)
<b>Sexe</b>		
	Femmes	17 (54,8)
	Hommes	14 (45,2)
<b>Age</b>		
	<30 ans	0
	30-39 ans	0
	40-49	2 (6,4)
	50-59	4 (12,9)
	60-69	5 (16,1)
	70-79	5 (16,1)
	80-89	5 (16,1)
	90 et plus	10 (32,2)
<b>Délai de survenue</b>		
	<24h	0
	1-2j	10 (32,2)
	3-4j	7 (22,5)
	5-7j	5 (16,1)
	>7j	9 (29,1)
<b>Antécédents renseignés</b>		30 (96,7)
<b>Types d'antécédents</b>		
	Accidents cardiovasculaires ischémiques	5 (16,1)
	Facteurs de risque cardiovasculaires (hors âge et sexe)	18 (58,1)
	Infection à COVID-19	1 (3,2)
<b>Autres Signes présents</b>		0

***Analyse et expertise des cas graves d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques (n=45, dont 8 sur la période) \****

Depuis le début du suivi, 45 cas d'événements d'accidents vasculaires ischémiques ont été notifiés, dont 8 au cours de la nouvelle période couverte par ce rapport.

L'analyse des cas de cette nouvelle période ne fournissait pas d'information supplémentaire par rapport aux cas précédemment examinés.

Dans le contexte de la réévaluation globale de l'ensemble des cas graves d'accidents thromboemboliques artériels et veineux réalisée à l'occasion de ce neuvième rapport, les caractéristiques de l'ensemble des cas graves d'accident vasculaire systémique analysés depuis le début du suivi ont été détaillées dans le Tableau 5.

La grande majorité des cas concernait des personnes âgées de 80 ans et plus (66,6% des cas). Au total, près de neuf personnes sur 10 étaient âgées de 70 ans ou plus. Ces personnes présentaient, pour la plupart, des facteurs de risque cardiovasculaire et, également, des antécédents d'accidents cardiovasculaires ischémiques (cardiopathie ischémique, accidents vasculaires cérébraux ischémiques, accidents ischémiques transitoires) ou de troubles du rythme cardiaque chez près de 40 % d'entre elles.

Parmi les personnes âgées de moins de 80 ans, trois étaient âgés de moins de 60 ans. Ces personnes présentaient des antécédents de cancer traité par des médicaments associés à un risque cardiovasculaire pour l'une, et des antécédents très lourds justifiant d'une prise en charge en unité de longue durée depuis près de 10 ans pour une deuxième. Pour le dernier cas, rapporté au cours de la période hebdomadaire, aucun facteur de risque spécifique d'AVC ischémique n'était renseigné (pas de renseignements concernant le mode de vie), ni aucun traitement concomitant potentiellement à risque d'accidents cardiovasculaires ischémiques. La personne n'avait pas présenté d'effet après la réalisation de l'injection ; le délai de survenue de l'événement chez cette personne était supérieur à trois semaines.

Dix autres personnes étaient âgées de 70 à 79 ans. Comme les personnes plus âgées, la plupart présentaient des comorbidités importantes associées à des risques augmentés d'accident vasculaire cérébral ischémique (antécédent d'AVC ischémique, de cardiopathie ischémique, de cancer, de troubles du rythme, de facteur de risque cardiovasculaire, anomalie prothrombotique de la coagulation). Aucun antécédent à risque accru d'AVC ischémique ou traitement concomitant à risque de thrombose artérielle n'était renseigné pour deux personnes (habitudes de vie non connues). Ces personnes ont présenté des AVC ischémiques respectivement à J2 de la réalisation d'une 1<sup>ère</sup> injection pour la première et le jour de la réalisation de la 2<sup>ème</sup> injection pour la seconde ; il n'était pas renseigné d'autre effet en lien avec la vaccination pour ces deux personnes (en particulier pas de réactogénicité précoce, troubles du rythme, hypertension). Le délai exact écoulé entre la réalisation de l'injection et la survenue des premiers symptômes n'est pas connu pour ce dernier cas, rapporté au cours de la nouvelle période couverte par ce rapport. Par ailleurs, ces deux cas ne présentaient pas

de caractéristique particulière ; les personnes n'avaient pas présenté de réaction spécifique après la vaccination.

Les trois cas pour lesquels des signes associés potentiels ont été renseignés concernent trois personnes de 80 à 89 ans chez lesquelles des troubles du rythme ont été découverts lors de la prise en charge de l'AVC ischémique (deux à type d'ACFA, un non précisé). Il n'y avait pas d'autre effet en lien avec la vaccination renseigné pour ces personnes (réactogénicité, hypertension artérielle, palpitations) ; l'une d'entre elles présentait déjà un antécédent d'AVC ischémique.

La gravité associée à ces cas est détaillée dans le Tableau 12. Au total, 4 cas ont conduit un décès, dont un parmi les cas rapportés sur la période ; deux des personnes décédées étaient âgées de 80 à 89 ans ; les deux autres étaient âgées de plus de 90 ans.

En synthèse, après analyse approfondie et devant les informations disponibles, ces cas n'apportaient d'argument faisant suspecter un rôle du vaccin. Pour rappel, les AVC ischémiques représentent 80 à 85% des 110 000 accidents vasculaires cérébraux qui surviennent chaque année en France, soit environ 90 000 événements. Parmi ceux-ci, 90% concernent des personnes de 50 ans et plus. Le nombre d'AVC ischémiques attendus chaque année dans cette population est donc de l'ordre de 80 000 <sup>1</sup>. La distribution de l'âge des personnes pour lesquelles des événements ont été rapportés apparaît cohérente avec ces données ; le nombre rapporté d'événements paraît également compatible avec l'attendu dans la population des personnes vaccinées avec le vaccin Pfizer-BioNTech Comirnaty. Au vu des informations disponibles, ces cas paraissent donc rattachables à des événements coïncidentaux.

**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.**

\* Par ailleurs deux cas d'AVC possibles ont été rapportés, sans précision à ce stade concernant le type d'AVC.

---

<sup>1</sup> <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/accident-vasculaire-cerebral/le-scan/#tabs>

**Tableau 5. Caractéristiques des cas graves d'AVC ischémiques rapportés en France jusqu'au 11/03/2021.**

		N =45 (%)
<b>Injection</b>		
	1ère dose	35 (77,8)
	2ème dose	8 (17,8)
	Inconnue	2 (4,4)
<b>Sexe</b>		
	Femmes	25 (55,5)
	Hommes	20 (45,5)
<b>Age</b>		
	<30 ans	0
	30-39 ans	0
	40-49	2 (4,4)
	50-59	1 (2,2)
	60-69	2 (4,4)
	70-79	10 (22,2)
	80-89	19 (42,2)
	90 et plus	11 (24,4)
<b>Délai de survenue</b>		
	<24h	12 (26,7)
	1-2j	12 (26,7)
	3-4j	3 (6,7)
	5-7j	7 (15,6)
	>7j*	11 (24,4)
<b>Antécédents renseignés</b>		40 (88,9)
<b>Types d'antécédents</b>		
	Accidents cardiovasculaires ischémiques	9 (20)
	Troubles du rythme	8 (17,8)
	Insuffisance cardiaque	5 (11,1)
	Thrombo-emboliques	5 (11,1)
	Facteurs de risque cardiovasculaires et de thrombose (hors âge et sexe)	31 (68,9)
	Cancer	6 (13,3)
	Infection à COVID-19	3 (6,7)
	Autres traitements à risque	2 (4,4)
<b>Signes associés</b>		
	Réactogénicité	0
	HTA	0
	Troubles du rythme*	3 (6,7)
	Autres	0

\* Trois ACFA découvertes lors de la prise en charge

***Analyse et expertise des cas graves d'accidents ischémiques transitoires (n=16, dont 4 cas sur la période de suivi)***

Après analyse médicale et pharmacologique et avis du Comité de suivi ANSM/CRPV du 11 mars 2021, 1 cas sur les 16 ne répond pas aux critères cliniques de l'AIT. La synthèse ci-dessous (tableau 6) porte donc sur 15 cas incluant ceux de la période de suivi. Parmi les 4 AIT de cette période de suivi, 2 concernent des femmes plus jeunes que les tranches d'âge observés jusqu'ici (femme d'une quarantaine d'année et femme d'une trentaine d'année), dont des bilans de thrombophilie ont été demandés compte tenu de leur âge inférieur à 45 ans (résultats en attente).

**Les éléments d'anamnèse et les données actuelles sur ces 15 cas d'AIT ne conduisent pas à identifier à ce jour un signal potentiel pour cet évènement.**

**Tableau 6 Caractéristiques des cas graves d'AIT rapportés en France jusqu'au 11/03/2021.**

		N = 15 (%)
<b>Injection</b>		
	1 <sup>ère</sup> dose	10 (66)
	2 <sup>ème</sup> dose	5 (33,3)
<b>Sexe</b>		
	Femmes	13 (86,6)
	Hommes	2 (13,3)
<b>Age</b>		
	<30 ans	0
	30-39 ans	1 (6,6)
	40-49	1 (6,6)
	50-59	3 (20)
	60-69	1 (6,6)
	70-79	1 (6,6)
	80-89	2 (13,3)
	90 et plus	6 (40)
<b>Délai de survenue</b>		
	<24h	4 (26,6)
	1-2j	6 (40)
	3-5j	3 (20)
	5-7j	1 (6,6)
	>7j	1 (6,6)
<b>Antécédents renseignés</b>		15 (100)
<b>Types d'antécédents</b>		
	Accidents cardiovasculaires ischémiques*	4 (26,6)
	HTA	3 (20)
	Troubles du rythme	2 (13,3)
	Insuffisance cardiaque	0
	Thrombo-emboliques	0
	Facteurs de risque cardiovasculaires (hors âge et sexe)	2 (13,3)
	Infection à COVID-19	0
	Contraceptifs oraux / traitements à risque	0
<b>Autres Signes présents</b>		
	Réactogénicité	0
	HTA	1 (6,6)
	Troubles du rythme	1 (6,6)
	Autres	0

\* dont 3 AIT

**Analyse et expertise des cas graves d'événements thromboemboliques veineux (n=36 cas, dont 5 dans la période)**

**Les Occlusions de Veine Centrale de la Rétine ont été intégrées à ce groupe d'événements**

Depuis le début du suivi, 36 cas d'événements thromboemboliques ont été notifiés, dont 5 au cours de la nouvelle période couverte par ce rapport (3 cas d'embolie pulmonaire ; un cas de 1 cas de thrombose veineuse profonde ; 1 cas d'occlusion de la veine centrale de la rétine, OVCR). L'analyse des cas de cette nouvelle période ne fournissait pas d'information supplémentaire par rapport aux cas précédemment examinés.

Dans le contexte de la réévaluation globale de l'ensemble des cas graves d'accidents thromboemboliques artériels et veineux réalisée à l'occasion de ce neuvième rapport, les caractéristiques de l'ensemble des cas graves analysés depuis le début du suivi ont été détaillées dans le Tableau 7.

Pour cinq cas, le délai de survenue apparaissait non suggestif ou très peu en faveur d'un rôle du vaccin (symptômes précédant la vaccination (1 cas), délai de survenue inférieur à 2 heures (2 cas), délai de trois semaines ou plus (2 cas). Pour cinq autres, une autre étiologie était retrouvée (cancer : 3 cas dont un cas de cancer métastatique et un cas de thrombose veineuse à proximité de chambre implantable ; cotraitements à risques de thrombose : 1 cas ; découverte d'une maladie pro-thrombotique : 1 cas).

Pour dix autres cas, le délai de survenue était compatible avec un rôle du vaccin et aucune autre cause n'était spécifiquement identifiée ; il n'était renseigné, pour aucune des personnes concernées, d'autre effet observé depuis la vaccination (ni réactogénicité, ni symptômes compatibles avec une élévation de la pression artérielle, ni symptôme compatible avec des troubles du rythme cardiaque). Parmi ces cas, 3 étaient survenus chez des personnes de moins de 80 ans (3 cas d'embolie pulmonaire), et sept autres chez des personnes âgées de 80 ans et plus. Après analyse approfondie, devant les informations disponibles, il n'y avait pas pour ces cas d'argument permettant de faire suspecter un rôle du vaccin. Ces cas paraissent donc rattachables à des événements coïncidentaux. Pour rappel, la maladie veineuse thromboembolique est responsable chaque année en France d'environ 130 000 hospitalisations et de 12 000 décès par embolie pulmonaire <sup>2</sup>.

Finalement, pour un cas, la prise en charge de l'événement ait permis la découverte d'une fibrillation atriale <sup>3</sup>, événement associé au signal soulevé de troubles du rythme. Il concernait une personne de 80 à 89 ans ayant présenté une embolie pulmonaire à J2 de la réalisation d'une injection. Cette personne ne présentait pas d'antécédent renseigné de facteur de risque d'accident thromboembolique veineux à type d'antécédent thromboembolique, de surpoids, de chirurgie récente, ou d'immobilisation ou diminution de la mobilité. On notait cependant

---

<sup>2</sup> <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/maladie-thromboembolique-veineuse>

<sup>3</sup> Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020; 41:543-603.

des antécédents d'AVC, de syndrome d'apnée du sommeil et de diabète de type 2. Aucun traitement associé à un sur-risque d'événement de ce type n'était renseigné. La fibrillation atriale, inconnue auparavant, a été identifiée lors de la prise en charge. La personne n'avait pas présenté, depuis l'injection, de palpitations ni d'autre effet potentiellement en lien avec la vaccination. Après analyse approfondie, devant les informations disponibles en termes d'antécédents et l'âge de la personne et devant l'impossibilité d'attester du caractère incident de la fibrillation atriale, les arguments sont faibles qui conduiraient à considérer ce cas comme rattachable à un effet du vaccin.

**A ce stade, les cas rapportés d'événements 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 dans les rapports ultérieurs.**

**Tableau 7. Caractéristiques des cas graves d'événements thromboemboliques veineux rapportés en France jusqu'au 11/03/2021.**

		N =36 (%)
<b>Evénement</b>		
	Embolie pulmonaire	26 (72,2)
	Thrombose veineuse profonde	7 (19,4)
	Thrombose veineuse autre (une thrombose jugulaire, deux OVCR)	3 (8,3)
<b>Injection</b>		
	1ère dose	25 (69,4)
	2ème dose	11 (30,6)
<b>Sexe</b>		
	Femmes	27 (75)
	Hommes	9 (25)
<b>Age</b>		
	<30 ans	0
	30-39 ans	2 (5,6)
	40-49	3 (8,3)
	50-59	1 (2,8)
	60-69	7 (19,4)
	70-79	6 (16,7)
	80-89	13 (36,1)
	90 et plus	3 (8,3)
	Non renseigné	1 (2,8)
<b>Délai de survenue</b>		
	<24h	7 (19,4)
	1-2j	8 (22,2)
	3-4j	3 (8,3)
	5-7j	7 (19,4)
	>7j*	10 (27,8)
	Non renseigné	1 (2,8)
<b>Antécédents renseignés</b>		28 (77,8)
<b>Types d'antécédents</b>		
	Accidents cardiovasculaires ischémiques	5 (13,9)
	Troubles du rythme	0
	Insuffisance cardiaque	2 (5,6)
	Accidents thrombo-emboliques veineux	4 (11,1)
	Facteurs de risque cardiovasculaires et de thrombose (hors âge et sexe)	21 (58,3)
	Cancer	7 (19,4)
	Infection à COVID-19	2 (5,6)
	Contraceptifs oraux / traitements à risque	3 (8,3)
<b>Signes associés</b>		
	Réactogénicité	3 (8,3)
	HTA	1 (2,8)
	Troubles du rythme	2 (5,6)
	Autres	1 (2,8)

### IV.1.3. Analyse qualitative : décès et cas marquants

Pour rappel, le nombre total de cas graves rapportés depuis le début de la campagne de vaccination est de 2 140, dont 254 transmis sur la période hebdomadaire et un cas reclassé en grave sur la période au vu des éléments de suivi obtenus par les CRPV.

Dix-sept cas supplémentaires ont en outre été transmis par la procédure des cas marquants.

Pour 13 cas, il n'y avait pas d'élément pour évoquer un rôle du vaccin, notamment :

- Personne de 70 à 79 ans chez laquelle a été diagnostiquée, trois semaines après la réalisation d'une 1<sup>ère</sup> injection, une leucémie aiguë myéloïde. La personne présentait, entre autres, un antécédent de cancer du col de l'utérus traité par radiothérapie. Une numération sanguine réalisée quelques mois auparavant avait mis en évidence la présence d'une monocytose à 2,13G/L.
- Personne de 70 à 79 ans avec lourds antécédents décédée à J5 de la réalisation d'une 1<sup>ère</sup> injection. Le médecin du SAMU a conclu à une mort naturelle avec suspicion de détresse respiratoire sous opiacés compte tenu de la présence de plusieurs boîtes entamées de dihydrocodéine. Le déclarant précise qu'il a lui-même vu la patiente décédée avec des cavités oculaires bleues, une cyanose importante, un visage oedématié l'ayant amené à suspecter une possible embolie pulmonaire. Le déclarant mentionne qu'il signale cet effet indésirable afin qu'il soit enregistré sans relier de façon certaine ce décès à la vaccination. La déclaration est effectuée dans le contexte médiatique d'embolie pulmonaire sous vaccin Covid19 Astra Zeneca que le patient avait compris comme des problèmes d'embolie pulmonaire sous COMIRNATY. La cause du décès codée est celle établie par le médecin du SAMU ayant signé l'acte de décès.
- Personne de 50 à 59 ans ayant présenté à J11 de la réalisation d'une 2<sup>ème</sup> injection un psoriasis éruptif sans facteur déclenchant identifié. Dossier succinct
- Personne de plus de 90 ans décédée des suites d'un coma diabétique 3 jours après la réalisation d'une 2<sup>ème</sup> injection. Lors de la 1<sup>ère</sup> injection, la glycémie le matin de l'injection était à 1,41 g/L et à 4,85 g/L le soir, sans autre manifestation renseignée. Le déséquilibre glycémique avait perduré pendant au moins cinq jours. Une glycémie normalisée est rapportée au matin la veille de la 2<sup>ème</sup> injection. Le matin de celle-ci cependant, la glycémie est mesurée à 2,38 g/L ; elle sera mesurée à 3,49 g/L le soir. A J2, la personne a présenté un coma diabétique et est décédée.
- Personne de 40 à 49 ans avec pancréatite aiguë à J19 de la réalisation d'une 1<sup>ère</sup> injection. Le bilan étiologique ne retrouve pas d'origine lithiasique mais la présence d'un polype vésiculaire et une stéatose hépatique. La triglycéridémie est normale. Pas de bilan auto-immun ou de sérologie virale renseignés.
- Personne de 70 à 79 ans ayant développé quelques jours après la 2<sup>ème</sup> injection une symptomatologie typique de maladie de Horton confirmée par une biopsie de l'artère temporale. La recherche d'ANCA était négative.
- Personne de 80 à 89 ans qui présente, à J2 de la réalisation d'une 1<sup>ère</sup> injection, malaise avec troubles de la conscience associés à une dyspnée et une douleur thoracique puis très rapidement un arrêt cardio-respiratoire qui conduira au décès.

- Personne de 40 à 49 ans ayant présenté, à J1 de la réalisation d'une 2ème injection, paresthésies descendantes dans le territoire C5-C6 et perte de force musculaire du biceps, avec abolition du réflexe bicipital du membre supérieur gauche (côté vacciné). L'IRM médullaire était normale. Le diagnostic évoqué est celui d'une probable névrite inflammatoire. Le dossier ne renseigne pas d'autres éléments.
- Un cluster de 4 cas d'aggravation de la pathologie psychiatrique chez 4 personnes d'une unité Alzheimer, vaccinées par COMIRNATY, deuxième injection. Chacune des personnes a présenté des symptômes de type agitation, hallucinations 24 heures après la D2, nécessitant une majoration du traitement neuroleptiques/ anxiolytiques. Un retour à l'état antérieur a été observé au bout de 5 jours. (Personnes bien équilibrées depuis des années sans accès récent de décompensation. Pas d'angoisse particulière vis-à-vis de la vaccination)

Pour autres 2 cas, un rôle du vaccin n'a pas été exclu au vu des informations disponibles, notamment :

- Personne de 70 à 79 ans avec survenue à J16 survenue de la réalisation d'une 2<sup>ème</sup> injection d'un tableau de maladie sérique avec purpura, polyarthrite, effondrement du complément et facteur rhumatoïde très élevé. Dossier en cours de documentation. Le délai de survenue est compatible avec un effet du vaccin pour ce tableau d'hypersensibilité retardé.
- Personne de plus de 90 ans décédée le lendemain de la réalisation d'une 2<sup>ème</sup> injection. La surveillance post-vaccinale durant 20/30 minutes est sans particularité, et sans réaction après la réalisation de la 1<sup>ère</sup> injection. Environ 20 heures après l'injection, la personne est retrouvée avec une fièvre à 38,5°C, un œdème de la face et du bras vacciné, une hypotension à 9/5 et une tachycardie. Elle décèdera dans l'heure.

Pour deux cas, il s'agissait infections COVID-19 qui ont été intégré dans le paragraphe correspondant de ce rapport.

Enfin, le dernier cas est un syndrome de Guillain-Barré actuellement en cours de documentation et dont les derniers éléments reçus sont en faveur d'une étiologie infectieuse d'origine virale, rendant moins probable le rôle du vaccin :

- Personne de 60 à 69 ans, greffé hépatique de moins de d'1 an, sous immunosuppresseurs, ayant présenté, à J15 de la réalisation d'une 1ère injection, un syndrome de Guillain-Barré typique d'aggravation rapide sur le plan respiratoire. Les sérologies de borréliose et de syphilis sont négatives ; d'autres sérologies virales sont en cours ; la recherche d'anticorps antigangliosides est négative. La sérologie CMV est revenue positive avec charge virale à 3.10 log et le patient mis sous ganciclovir.

***Analyse et expertise des cas de décès (n=279, dont 27 sur la période et un cas reclassé au vu des éléments de suivi obtenus par les CRPV)***

Vingt-sept 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 279 le nombre total de décès déclarés à la date du 04/03/2021.

Parmi les nouveaux cas, 23 cas sont survenus dans des conditions superposables aux décès discutés dans les rapports précédents, n'apportant donc aucun élément nouveau au profil de sécurité du vaccin Comirnaty. Les quatre autres sont présentés ci-après :

- Personne de 70 à 79 ans sans antécédent renseigné décédée à J6 de la réalisation d'une injection (rang non précisé). La personne est décédée brutalement durant une séance d'exercice physique d'intensité forte mais habituelle pour elle. Elle n'avait présenté aucun signe préalable d'effet potentiellement dû au vaccin (pas de réactogénicité, de signes d'hypertension artérielle, ou de signes de troubles du rythme) ;
- Personne de 80 à 89 ans, présentant des antécédents importants et décédée le lendemain de la réalisation d'une 2<sup>ème</sup> injection, sans signe préalable d'effet potentiellement dû au vaccin (pas de réactogénicité, de signes d'hypertension artérielle, ou de signes de troubles du rythme), sans effet rapporté après la 1<sup>ère</sup> injection ;
- Personne de 70 à 79 ans sans antécédent particulier renseigné décédée cinq semaines environ après la réalisation d'une 1<sup>ère</sup> injection des suites d'une pemphigoïde bulleuse. Les troubles se sont aggravés trois semaines après la réalisation de l'injection ; les premiers signes d'atteinte cutanée sont eux apparus avant la vaccination. Le cas, analysé au titre des cas rapportés durant la nouvelle période d'analyse, a été transmis pour expertise spécialisée dermatologique. L'expertise conclut également à un début des signes avant la vaccination.
- Personne de 80 à 89 ans décédée le lendemain de la réalisation d'une 2<sup>ème</sup> injection. L'autopsie a permis la mise en évidence d'une rupture d'anévrisme aortique. La personne n'avait présenté aucun signe préalable d'effet potentiellement dû au vaccin (pas de réactogénicité, de signes d'hypertension artérielle, ou de signes de troubles du rythme), ni aucun effet après la 1<sup>ère</sup> injection.

**Les nouveaux cas analysés présentent pour la grande majorité des caractéristiques similaires au cas déjà analysés. Dans le contexte du suivi des événements de décès, ces cas et les données correspondantes continueront à faire l'objet d'un suivi attentif.**

#### **IV.1.4. Analyse qualitative : effets de réactogénicité, hypersensibilité / anaphylaxie, événements indésirables d'intérêt spécifique, effets inattendus**

##### ***Effets indésirables de réactogénicité et réactogénicité retardée (n=6830, dont 952 cas sur la période hebdomadaire d'analyse ; 1047 cas graves)***

Sur les 9 841 cas rapportés, 6 830 (69,4 %) comprenaient des effets à type de réactogénicité, pour un total de 13 384 effets. Un total de 1047 cas de réactogénicité grave a été rapporté, ce qui représente 15,3 % sur le nombre total des cas de réactogénicité.

Parmi ces cas, 5 952 (87,1 %) 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 8).

**Tableau 8. Détail des effets de réactogénicité dans les cas non graves et dans les cas graves rapportés en France jusqu'au 11/03/2021.**

	Cas cumulés		Cas hebdomadaires	
	Non graves, N = 7701 (%)*	Graves, N = 2140 (%)*	Non graves, N = 1100 (%)*	Graves, N = 254 (%)*
<b>Cas avec au moins un effet de réactogénicité</b>	5783 (75,1)	1047 (48,9)	836 (76,0)	116 (45,7)
<b>Réactogénicité locale uniquement</b>	832 (10,8)	46 (2,1)	109 (9,9)	6 (2,4)
<b>Réactogénicité systémique</b>	4951 (64,3)	1001 (46,8)	727 (66,1)	110 (43,3)
El systémiques				
<i>Asthénie/Fatigue/Malaise</i>	1795 (23,3)	411 (19,2)	209 (19,0)	45 (17,7)
<i>Céphalées</i>	1420 (18,4)	246 (11,5)	140 (12,7)	21 (8,3)
<i>Fièvre</i>	1018 (13,2)	188 (8,8)	88 (8,0)	11 (4,3)
<i>Myalgies</i>	1034 (13,4)	106 (5,0)	110 (10,0)	7 (2,8)
<i>Syndrome grippal</i>	1296 (16,8)	309 (14,4)	291 (26,5)	43 (16,9)
<i>Nausée/Vomissement</i>	947 (12,3)	235 (11,0)	124 (11,3)	25 (9,8)
<i>Frissons</i>	510 (6,6)	66 (3,1)	24 (2,2)	3 (1,2)
<i>Douleur articulaire</i>	393 (5,1)	52 (2,4)	38 (3,5)	9 (3,5)
<i>Diarrhée</i>	346 (4,5)	88 (4,1)	50 (4,5)	10 (3,9)
<i>Douleur et inconfort musculosquelettiques</i>	135 (1,8)	16 (0,7)	23 (2,1)	1 (0,4)
<i>Complications liées à une vaccination</i>	23 (0,3)	3 (0,1)	1 (0,1)	0

Le délai de survenue médian était de un jour (IIQ : 0-1) ; 3 904 cas (57,1 %) renseignaient des effets résolus, avec un délai médian de résolution d'un jour (IIQ : 1-2). Un total de 1 047 cas (15,3 %) étaient considérés comme graves, soit 48,9 % de l'ensemble des cas graves. Les motifs de gravité associés à ces effets sont détaillés dans les Tableaux 12 et 13.

Aucun cas réactogénicité retardée grave ni de réactogénicité locale grave et sans événements systémiques n'a été transmis sur la période couverte par ce rapport.

**L'analyse hebdomadaire des cas de réactogénicité n'a pas apporté d'éléments nouveaux. La réactogénicité rapportée après la 2ème injection est traitée dans le chapitre « IV.1.6 Analyse et expertise des situations particulières ».**

### Réactions d'hypersensibilité / anaphylaxie graves (n=143 dont 13 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 130 cas de réactions d'hypersensibilité/anaphylaxie graves est détaillée dans le Tableau 9, en appliquant la classification de Ring et Messmer (Annexe 1) aux cas d'hypersensibilité immédiate (avec délais de survenue <=24h).

Un total de 143 cas d'hypersensibilité/anaphylaxie a été rapporté, dont 13 cas sur la période hebdomadaire d'analyse, correspondant à 11 cas d'hypersensibilité immédiate (10 de grade I, 1 de grade III) et 2 événements d'hypersensibilité retardée. Le cas d'hypersensibilité de Grade III était survenu après la réalisation d'une 1<sup>ère</sup> injection chez une personne avec antécédent renseigné d'allergie aux piqûres d'hyménoptères.

**Tableau 9. Grades des effets d'hypersensibilité / anaphylaxie graves rapportés en France jusqu'au 11/03/2021.**

	Cas graves - Cumulé N = 2140 (%)	Cas graves - Hebdomadaire N = 254 (%)
<b><i>Hypersensibilité immédiate</i></b>		
Grade I	74 (3,5)	10 (3,9)
Grade II	35 (1,6)	0
Grade III	11 (5,1)	1 (0,4)
Grade IV	0	0
<b>Total - hypersensibilité immédiate</b>	120 (5,6)	11 (4,3)
<b><i>Hypersensibilité retardée</i></b>	23 (1,1)	2 (0,8)
<b>Total hypersensibilité</b>	143 (6,7)	13 (5,1)

### **Analyse et expertise des cas graves d'exacerbation d'asthme (6 cas graves ; 0 sur la période)**

Aucun nouveau cas grave d'exacerbation d'asthme n'a été rapporté durant la période couverte par ce neuvième rapport. **Conclusion inchangée**

### Événements indésirables d'intérêt spécifique (*Adverse events of specific interest* ; n= 1399 dont 161 sur la période ; 868 cas graves)

Sur les 9 841 cas rapportés, 1 399 comprennent des événements / effets indésirables considérés comme d'intérêt particulier ; 161 ont été déclarés sur la nouvelle période de suivi.

Sur ces 9 841 cas d'événements / effets indésirables d'intérêt spécifique rapportés depuis le début de la campagne vaccinale, 868 étaient considérés comme graves (62,0 %), incluant 97 cas graves déclarés sur cette nouvelle période de suivi (Tableau 10).

**Tableau 10. Description des événements / effets d'intérêt spécifiques identifiés, hors hypersensibilités/anaphylaxies, dans les cas rapportés en France jusqu'au 11/03/2021\*.**

	Cas cumulés		Cas hebdomadaires	
	Non graves, N = 7701 (%)*	Graves, N = 2140 (%)*	Non graves, N = 1100 (%)*	Graves, N = 254 (%)*
<b>Cas avec au moins un effet indésirable d'intérêt spécifique</b>	531 (6,9)	868 (40,6)	64 (5,8)	97 (38,2)
<b>Cardiaques</b>	277 (3,6)	340 (15,9)	32 (2,9)	33 (13,0)
Cardiomyopathie de stress	0	2 (0,1)	0	1 (0,4)
Maladie coronaire	2 (0,0)	38 (1,8)	0	3 (1,2)
Troubles du rythme cardiaque	275 (3,6)	253 (11,8)	32 (2,9)	22 (8,7)
Insuffisance cardiaque	2 (0,0)	60 (2,8)	0	7 (2,8)
Myocardite	0	5 (0,2)	0	1 (0,4)
<b>Cutanés</b>	7 (0,1)	9 (0,4)	0	0
Érythème polymorphe	1 (0,0)	1 (0,0)	0	0
Lésions type engelures	2 (0,0)	0	0	0
Vascularite	4 (0,1)	8 (0,4)	0	0
<b>Gastro-intestinaux</b>	4 (0,1)	14 (0,7)	1 (0,1)	3 (1,2)
Affections hépatiques aiguës	4 (0,1)	14 (0,7)	1 (0,1)	3 (1,2)
<b>Hématologiques</b>	121 (1,6)	181 (8,5)	21 (1,9)	28 (11,0)
AVC	1 (0,0)	88 (4,1)	0	15 (5,9)
Embolie pulmonaire	0	28 (1,3)	0	4 (1,6)
Maladie hémorragique	104 (1,4)	68 (3,2)	18 (1,6)	9 (3,5)
Ischémie des membres	16 (0,2)	11 (0,5)	3 (0,3)	1 (0,4)
Thrombopénie	0	9 (0,4)	0	1 (0,4)
Thrombose veineuse profonde	0	37 (1,7)	0	6 (2,4)
<b>Immunologiques</b>	32 (0,4)	28 (1,3)	4 (0,4)	2 (0,8)
Arthrite	20 (0,3)	18 (0,8)	2 (0,2)	1 (0,4)
Diabète tout confondu	12 (0,2)	10 (0,5)	2 (0,2)	1 (0,4)
<b>Neurologiques</b>	31 (0,4)	84 (3,9)	4 (0,4)	9 (3,5)
Anosmie ou agueusie	22 (0,3)	4 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,4)
Convulsions généralisées	1 (0,0)	35 (1,6)	0	3 (1,2)
Cérébellite	0	1 (0,0)	0	0
Méningite aseptique	0	1 (0,0)	0	0
Paralysie faciale	8 (0,1)	42 (2,0)	1 (0,1)	5 (2,0)
Syndrome de Guillain-Barré	0	1 (0,0)	0	0
<b>Rénaux</b>	0	9 (0,4)	0	1 (0,4)
Insuffisance rénale aiguë	0	9 (0,4)	0	1 (0,4)
<b>Respiratoires</b>	0	4 (0,2)	0	0
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	0	4 (0,2)	0	0
<b>Autres</b>	65 (0,8)	317 (14,8)	2 (0,2)	31 (12,2)
Décès	0	279 (13,0)	0	27 (10,6)
COVID-19	65 (0,8)	71 (3,3)	2 (0,2)	8 (3,1)

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

## Effets indésirables inattendus, hors AESI et hypersensibilités / anaphylaxies

Parmi les 9 841 cas rapportés en France au 11/03/2021, 2 137 (21,7 %) 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 : 0-4). A la date de transmission des données (11/03/2021), 1 052 (49,2 %) de ces cas étaient résolus dans un délai médian d'un jour (IIQ : 0-2).

Parmi ces cas, 827 (38,7 %) 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
- AIT
- zona
- troubles vestibulaires
- troubles auditifs
- asthme
- péridardite

Ces cas sont discutés en section IV.1.4.

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

#### *Analyse et expertise des cas graves de troubles du rythme cardiaque (ex. tachycardie, fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, bradycardie ; n=110, dont 12 cas sur la période)*

Dans l'expertise cardiologique de ces cas par le CRPV de Nice, la grille des effets utilisée est celle définie par l'Organisation Mondiale de la Santé :

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

Parmi les 12 cas supplémentaires analysés sur la période, à noter les 4 cas suivants (Cas R4 vraisemblablement mais R1 possible ; cas de Type R1 ou possiblement R4) :

- Patient diabétique de plus de 70 ans se plaignant de dyspnée d'effort à la suite de la deuxième vaccination suivie de lipothymies contemporaines d'une bradycardie sévère (35/min). La dyspnée est vraisemblablement contemporaine de l'installation de la bradycardie. Les lipothymies à répétition la rendent symptomatique. La présence d'un syndrome vagal, déjà observé chez d'autres patients, d'une telle intensité et durée est anormale en post vaccination. Cela la qualifierait de réaction de type 1. Si on considère la réactivité au vaccin elle pourrait aussi être classée 4 mais à nouveau, cette intensité n'est pas décrite et est atypique et la relation temporelle avec la vaccination évocatrice.

- Professionnel de santé de plus de 50 ans observant des ESSV 5 heures après primovaccination par Comirnaty®, puis passage en FA paroxystique réduite médicalement après la deuxième injection. La rapidité de la symptomatologie, la rapidité de l'évolution des ESV déclenchées (et perçues ce qui laisse penser que le professionnel de santé n'en avait pas perçu auparavant) vers une FA (qui peut être considérée comme un rechallenge positif) et la temporalité vis-à-vis de la vaccination laissent penser à une réactivité à cette vaccination, mais cette progression rapide du stade ESSV à FA et l'incidence relativement faible à cet âge sans cause définie (à vérifier taille de l'oreillette, thyroïde etc..) pourrait qualifier aussi cette réaction de R1.
- Personne de plus de 90 ans, aux antécédents de Covid 19, présentant une hyperexcitabilité myocardique (ESV) après la D2 Comirnaty®. Si la temporalité (J1) évoque une réactivité à la vaccination, le caractère polymorphe de l'hyperexcitabilité est étonnant (ESV puis FA) et pourrait évoquer un rôle du vaccin (R1)
- Personne d'une trentaine d'année avec FA paroxystique, de 18 heures, deux jours après D2. Si la chronologie de l'épisode évoque une réaction de type R4, la rareté de la FA à cet âge ne peut faire écarter la responsabilité des conséquences biologiques du produit vaccin, surtout après la deuxième dose.

**L'analyse cumulée de ces cas conduit ainsi à identifier majoritairement la survenue de troubles du rythme en rapport avec l'acte vaccinal. Certains cas sont également, après analyse pharmacologique et cardiologique évocateur d'un rôle du vaccin. De plus, quelques troubles du rythme sont également survenus de façon différée par rapport à la vaccination, mais leur intensité atypique ou leur progression rapide, ou encore des tableaux particulièrement graves notamment dans une population très âgée qui n'a pas été incluse dans les essais cliniques, peuvent faire évoquer le rôle du vaccin.**

**Ces troubles du rythme sont déjà signalés dans les rapports précédents et partagés au niveau européen, au même titre que les élévations de la pression artérielle.**

**Ces évènements 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=207 dont 24 cas graves sur la période de suivi)***

Durant cette période de suivi, 24 cas supplémentaires d'augmentation de la pression artérielle ont été déclarés sur la période de suivi. Ces effets correspondaient, selon les recommandations de l'ESC/ESH 2018, à des d'HTA de Grade 3 dans 13 cas, de Grade 2 dans 4 cas, et de grade 1 dans 1 cas. Les valeurs n'étaient pas précisées pour les 3 autres cas.

Comme dans les précédents rapports, deux grands contextes de survenue ont été identifiés en fonction du délai de survenue (soit en post-vaccinal soit de façon retardée par rapport à la vaccination). Les mêmes caractéristiques déjà précédemment décrites ont été retrouvées, à savoir une augmentation marquée et transitoire (quelques heures ou quelques jours) des

chiffres tensionnels, avec des signes associés (céphalées, sensation de malaise, etc.) chez des patients sans antécédents d'hypertension ou déjà hypertendus bien équilibrés.

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

### ***Analyse et expertise des cas graves d'insuffisance cardiaque (n=42 cas, dont 5 dans la période)***

A la date de ce rapport, 42 cas d'insuffisance cardiaque graves ont été notifiés, dont 5 durant la période couverte par ce neuvième rapport.

Parmi ceux-ci, trois présentaient des caractéristiques similaires à ceux précédemment analysés et décrits. Les deux derniers sont détaillés ci-après :

- Personne de 60 à 69 ans avec antécédents lourds dont insuffisance rénale chronique dialysée ayant présenté, à J2 de la réalisation d'une 1<sup>ère</sup> injection, une insuffisance cardiaque aiguë dans un contexte d'élévation de la pression artérielle (250/70 durant la prise en charge) ; la personne avait déjà présenté une poussée hypertensive durant sa prise en charge le jour de la vaccination ; il n'est pas précisé si ce pic tensionnel a précédé ou suivi la réalisation de l'injection. Aucun élément en faveur d'un effet préalable du vaccin (réactogénicité symptômes d'hypertension, symptômes de troubles du rythme) n'était renseigné ;
- Personne de 70 à 79 ans avec antécédents cardiaques lourds a ayant présenté, à J2 de la réalisation d'une 1<sup>ère</sup> injection, une insuffisance cardiaque aiguë dans un contexte d'élévation de la pression artérielle (210/75 durant la prise en charge). Aucun élément en faveur d'un effet préalable du vaccin (réactogénicité symptômes d'hypertension, symptômes de troubles du rythme) n'était renseigné.

**Au total, les cas rapportés d'insuffisance cardiaque sont survenus pour la plupart chez des sujets très âgés et avec de lourds antécédents médicaux. Parmi les 42 cas analysés, quatre, dont deux analysés cette semaine, sont survenus dans des contextes d'élévation importante de la pression artérielle. L'élévation de la pression artérielle pourrait avoir précédé la vaccination pour un cas, et la préexistence de cette élévation sur la survenue de l'événement ne peut formellement être attestée pour les 3 autres. Les informations issues de ces cas ne permettent donc pas de conclure à un rôle possible du vaccin.**

Dans le contexte du signal existant d'élévation de la pression artérielle et de signal existant de troubles du rythme cardiaque, un rôle éventuel de la vaccination dans la décompensation d'une pathologie cardiaque sévère stable ou inconnue, ne peut cependant être écarté. 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=14 cas, dont 1 dans la période)***

A la date de ce rapport, 14 cas de péricardites et myopéricardite ont été notifiés, dont 1 pour ce suivi hebdomadaire. La péricardite a été précédée d'un syndrome pseudo-grippal d'une durée de 48 heures. Aucune exploration étiologique n'était renseignée pour ce dossier en cours de documentation. A noter que la personne avait été en contact avec un sujet présentant des symptômes pseudo-grippaux au cours des jours précédents (test COVID en cours).

**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 évènements continueront à faire l'objet d'un suivi spécifique dans les rapports ultérieurs.**

### ***Cas graves de dissection aortique (n=2, pas de nouveau cas sur la période)***

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

### ***Cas graves d'accidents vasculaires cérébraux hémorragiques (n=19 ; 2 cas sur la période ; 2 reclassés grâce aux informations complémentaires obtenues par les CRPV)***

Les événements rapportés et analysés au cours de cette nouvelle période de suivi, survenus chez une personne de plus de 90 ans et chez une personne de 70 à 79 ans avec antécédent de cancer métastatique présentaient des caractéristiques similaires à ceux précédemment analysés et décrits, sans renseignement en faveur d'une potentielle élévation de la pression artérielle.

La conclusion concernant ces événements demeure donc inchangée : si l'hypothèse d'un effet secondaire à une poussée hypertensive ne peut être éliminée, un seul cas a pour l'instant été observé dont les caractéristiques seraient compatibles avec cette hypothèse. Les caractéristiques de l'ensemble des cas analysés depuis le début du suivi sont présentées dans le Tableau 11.

**Les informations existantes ne conduisent pas à ce jour à identifier un signal de sécurité pour cet événement ; ces évènements continueront à faire l'objet d'un suivi spécifique dans les rapports ultérieurs.**

**Tableau 11. Caractéristiques des cas graves d'AVC hémorragique rapportés en France jusqu'au 11/03/2021.**

		N =19 (%)
<b>Injection</b>		
	1ère dose	16 (84,2)
	2ème dose	2 (10,5)
	Inconnue	1 (5,3)
<b>Sexe</b>		
	Femmes	12 (63,2)
	Hommes	7 (36,8)
<b>Age</b>		
	<30 ans	0
	30-39 ans	0
	40-49	0
	50-59	0
	60-69	1 (5,3)
	70-79	2 (10,6)
	80-89	9 (47,4)
	90 et plus	7 (36,8)
<b>Délai de survenue</b>		
	<24h	7 (36,8)
	1-2j	4 (21,1)
	3-4j	3 (15,8)
	5-7j	3 (15,8)
	>7j*	2 (10,6)
<b>Antécédents renseignés</b>		15 (78,9)
<b>Types d'antécédents</b>		
	Cardiopathie ischémique / AVC ischémique	6 (31,6)
	Troubles du rythme	3 (15,8)
	Insuffisance cardiaque	1 (5,3)
	Thrombo-emboliques	1 (5,3)
	Facteurs de risque cardiovasculaires et de thrombose (hors âge et sexe)	8 (42,1)
	Cancer	3 (15,8)
	Infection à COVID-19	1 (5,3)
	Contraceptifs oraux / traitements à risque	0
<b>Signes associés</b>		
	Réactogénicité	0
	HTA	1 (5,3)
	Troubles du rythme*	0
	Autres	0

\* Trois ACFA découvertes lors de la prise en charge

### **Analyse et expertise des cas graves de thrombopénie / thrombopénie immunologique / (n=8 dont 1 cas sur la période de suivi)**

Un seul nouveau cas a été reçu sur la période qui correspondait au cas avec réadministration positive analysé dans le rapport précédent dans le contexte des cas transmis par la procédure des cas marquants. Pour rappel, ce cas concernait une personne octogénaire ayant présenté des rectorragies 21 jours après la réalisation de la 1<sup>ère</sup> injection. Le bilan retrouvait une thrombopénie à 5000/mm<sup>3</sup> sans autre anomalie de la formule sanguine. A l'entrée en hospitalisation, la personne présentait également un purpura. Le myélogramme était normal avec présence de mégacaryocytes nombreux, en faveur d'une thrombopénie périphérique. Le bilan étiologique retrouvait comme seule anomalie des antinucléaires positifs à 1/160 (fluorescence mouchetée). La prise en charge thérapeutique permettait d'obtenir une amélioration sans normalisation de la formule plaquettaire à J28 (environ 120 000/mm<sup>3</sup>). La 2<sup>ème</sup> injection a été réalisée à J32 sans réalisation préalable de bilan sanguin renseigné. Quatre jours plus tard, il était constaté une récurrence de la thrombopénie à 38000/mm<sup>3</sup>. La conclusion était donc celle d'un PTI de novo à J21 de la 1<sup>ère</sup> injection avec récurrence de la thrombopénie à la 2<sup>ème</sup> injection.

**En synthèse, un cas de purpura thrombopénique immunologique a été rapporté. Ce cas est le seul à ce stade pour lequel le bilan documenté atteste du caractère immunologique de l'événement. Le rechallenge positif, même s'il a été constaté avant normalisation de la formule plaquettaire est un élément fort en faveur d'une possible responsabilité du vaccin. Les autres événements rapportés avec thrombopénie profonde, en dehors du cas d'aggravation de PTI pré-existant pour lequel la réalisation de la 2<sup>ème</sup> injection n'a pas entraîné de récurrence, doivent être complétés, en particulier le second cas de purpura thrombopénique rapporté qui correspond vraisemblablement également à un purpura thrombopénique immunologique.**

**Au total, la notification d'un cas avec ré-introduction positive peut faire évoquer un potentiel signal de sécurité. Les informations sont cependant parcellaires à ce stade et l'existence d'un cas avec ré-introduction négative est également un fait important à considérer. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.**

### **Analyse et expertise des cas graves de déséquilibre de diabète / d'hyperglycémie chez des patients diabétiques (n=13 ; 3 cas sur la période de suivi)**

**+ 1 cas supplémentaire transmis selon la procédure des cas marquants (cf. section correspondante)**

Parmi les nouveaux cas, deux étaient survenus chez des personnes présentant un diabète de type I :

- Un cas d'hyperglycémie à 3,5 g/L survenant le lendemain de la réalisation d'une 2<sup>ème</sup> injection dans un contexte de réactogénicité avec fièvre à 39°, arthralgies, cervicalgies, chez une personne de 30 à 39 ans avec diabète antérieurement équilibré
- Un cas d'hypoglycémies sévères à moins de 0,3 g/L persistant pendant plusieurs heures dans les 12h suivant la 1<sup>ère</sup> injection chez patiente traitée par pompe à insuline dans un contexte de réactogénicité locale. Ce cas avait été présenté dans le rapport précédent suite à une transmission par la procédure des cas marquants.

Le dernier concernait une personne diabétique de type II âgée de 80 à 89 ans ayant présenté, à J2 de la réalisation d'une 2<sup>ème</sup> injection, une hyperthermie à 38.2°C avec asthénie sévère, nausées, douleurs épigastriques et des épisodes d'hypoglycémie dans la matinée (0,95 ; 0,75 ; 0,69 g/L) avant retour à la normale. Le professionnel de santé consulté évoque la possibilité d'un début d'hypoglycémie sur manque d'alimentation en lien avec les épigastralgies.

- **Au total, les informations restent limitées. Cependant, la survenue de plusieurs cas de déséquilibre diabétiques dans des contextes de réactogénicité pose question. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.**

### ***Analyse et expertise des cas graves de convulsions (n=39, dont 5 sur la période de suivi)***

Analyse et expertise des cas graves de convulsions (n=39, dont 5 sur la période de suivi)

L'analyse de 4 des 5 cas de cette période de suivi présente les mêmes caractéristiques de survenue que dans ces crises convulsives montrent qu'elles surviennent majoritairement chez des patients épileptiques ou chez des patients avec ATCD d'AVC. Un seul cas typique dans sa présentation clinique (crise partielle complexe temporale) est plus atypique dans son délai (27 jours après la première injection) et en est attendue d'examen complémentaires (ponction lombaire). **Pas d'autres éléments nouveaux.**

**Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique avec analyse des circonstances de survenue de ces convulsions.**

### ***Analyse et expertise des cas graves de troubles vestibulaires (vertiges rotatoires, vertige paroxystique positionnel bénin, névrite vestibulaire ; n=33, dont 3 sur la période)***

Un total de 33 cas de troubles vestibulaires graves a été transmis depuis le début du suivi, dont 3 sur la période hebdomadaire, sans caractéristiques particulières par rapport aux précédents suivis de pharmacovigilance. **Pas d'éléments nouveaux.**

**Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique avec rendu détaillé dans les prochains rapports, notamment en cas de présentation clinique ou d'évolution atypiques.**

#### ***Analyse et expertise des cas graves de paralysie faciale (total=37, dont 3 sur la période)***

Parmi les 3 cas graves rapportés comme des cas de paralysies faciales au cours de cette période de suivi, aucun élément marquant n'est à signaler.

**Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique avec mention des éléments marquants dans les prochains rapports afin de caractériser précisément ces paralysies faciales, notamment en termes de tableau clinique et d'évolution**

#### ***Analyse et expertise des cas graves de troubles auditifs (n=14, dont 2 sur la période)***

Parmi les 2 cas de cette période, 1 cas d'aggravation des acouphènes chez un patient avec ATCD d'acouphènes, 3 jours après la deuxième injection. **Pas d'autres éléments nouveaux**

#### ***Analyse et expertise des cas graves de paresthésie (14 cas, dont 1 sur la période de suivi)***

Le cas supplémentaire rapporté concernait une personne âgée de 50 à 59 ans ayant présenté, 24h après la 2ème injection syndrome pseudo-grippal une fébricule, myalgies des membres supérieurs, asthénie puis, une semaine après des paresthésies des 2 mains avec extension aux membres supérieurs et parésie, puis extension aux membres inférieurs. A J10, la personne présentait des paresthésies des joues et une atteinte des quatre membres. Ce cas a été transmis pour expertise spécialisée neurologique. Aucun élément d'exploration n'était rapporté dans ce dossier transmis via le portail de signalement.

**Ces caractéristiques ne sont pas similaires à celles des cas de paresthésies simples analysés lors du dernier rapport et pour lesquelles la conclusion reste inchangée. Au total, les cas rapportés indiquent un possible rôle de l'acte vaccinal ou du vaccin dans la survenus des paresthésies, qui ont été pour la quasi-totalité considérés comme non graves.**

**L'analyse de ce nouveau cas sera mise à jour dès obtention du résultat de l'expertise.**

#### ***Analyse et expertise des cas graves d'infections à COVID-19 (n=71, dont 8 sur la période de suivi)***

**+ 7 cas supplémentaires transmis selon la procédure des cas marquants**

Depuis le début de ce suivi, 71 cas d'infections à COVID-19 ont été notifiés, incluant les 8 cas déclarés sur cette période de suivi. Sur ces 8 cas, 2 sont survenus après la 2<sup>ème</sup> injection réalisée respectivement 3 semaines et 4 semaines de la première injection. La COVID-19 (symptomatique dans 1 cas, et asymptomatique pour l'autre cas) confirmée par tests PCR est survenue dans un délai inférieur à 14 jours, donc non compatible avec un échec vaccinal mais compatible avec une contamination post-vaccinale.

L'analyse des 7 cas supplémentaires conduit :

- Pour 2 d'entre eux, à cette même conclusion de contamination post-vaccinale.
- Pour les 5 autres cas survenus dans un contexte de cluster en EHPAD, à la conclusion d'une inefficacité vaccinale face à une contamination par le variant Sud-Africain ou brésilien (PCR+ et criblage positif à ce variant), dans des délais supérieurs à 14 jours par rapport à la deuxième injection. Sur ces 5 cas, 4 sont symptomatiques et 1 présente une aggravation de ces troubles cognitifs dont on ne peut dire à ce stade s'ils sont en lien avec l'infection ou avec son hospitalisation.

**Les rapports hebdomadaires de pharmacovigilance avaient jusqu'à présent identifié, après analyse de l'anamnèse et de la chronologie, des infections à COVID-19 pré ou post-vaccination car survenant soit après la première injection soit dans un délai inférieur à 14j jours après la deuxième injection. Dans cette actualisation, 5 cas relèvent d'une inefficacité vaccinale, chez des résidents d'EHPAD ayant suivi le schéma vaccinal, et ayant tous eu un criblage positif au variant Sud-africain ou Brésilien. Pour rappel, l'efficacité évaluée du vaccin, même extrêmement importante, n'est pas de 100%. Ces cas continueront de faire l'objet d'un suivi spécifique.**

#### *Analyse et expertise des cas de zona (46 cas graves, dont 6 sur la période)*

Les six cas rapportés sur la période présentaient des caractéristiques similaires à ceux déjà présentés. L'un d'entre eux, survenu à J10 après la réalisation de la 1<sup>ère</sup> injection, ne s'est pas accompagné d'une récurrence ou d'une progression des symptômes après réalisation de la 2<sup>ème</sup> injection, effectuée sous traitement par valaciclovir.

**Le signal potentiel de zona continué d'être suivi.**

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

Le Tableau 12 récapitule la distribution des 1 884 cas graves déclarés au 4 mars 2021 par type et par gravité depuis le début de la campagne vaccinale.

Le Tableau 13 récapitule la distribution des 367 cas graves déclarés entre le 26 février et le 4 mars 2021, par type et par gravité pour la période hebdomadaire.

Les cas marquants transmis après le 4 mars 2021 ne sont pas pris en compte dans ces tableaux.

**Tableau 12. Récapitulatif des 2140 cas graves rapportés en France jusqu'au 11/03/2021 par type et motif de gravité.**

Type	Total N = 2 140 (%)	Décès N = 279 (%)	Hospitalisation / prolongation N = 424 (%)	Incapacité N = 36 (%)	Mise en jeu pronostic vital N = 107 (%)	Médicalement significatifs N = 1 294 (%)
AIT	16 (0,7)	0	8 (1,9)	0	2 (1,9)	6 (0,5)
AVC	4 (0,2)	2 (0,7)	2 (0,5)	0	0	0
AVC hémorragique	19 (0,9)	7 (2,5)	9 (2,1)	0	2 (1,9)	1 (0,1)
AVC ischémique	45 (2,1)	4 (1,4)	32 (7,5)	3 (8,3)	5 (4,7)	1 (0,1)
Acrosyndrome	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Agranulocytose	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Algodystrophie	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,2)
Allergie	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,2)
Anémie	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Anémie hémolytique auto-immune	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Aplasie	1 (0,0)	1 (0,4)	0	0	0	0
Appendicite	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Arrêt cardiaque	9 (0,4)	5 (1,8)	0	0	4 (3,7)	0
Arthrite	3 (0,1)	0	0	0	0	3 (0,2)
Asthme	6 (0,3)	0	2 (0,5)	0	0	4 (0,3)
Autres	103 (4,8)	2 (0,7)	28 (6,6)	2 (5,6)	4 (3,7)	67 (5,2)
BPCO	2 (0,1)	0	2 (0,5)	0	0	0
Bronchospasme	1 (0,0)	0	0	0	1 (0,9)	0
Choriorétinite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Chute	3 (0,1)	0	0	0	1 (0,9)	2 (0,2)
Colique néphrétique	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Coma	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Confusion	7 (0,3)	0	4 (0,9)	0	0	3 (0,2)
Conjonctivite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Convulsions	39 (1,8)	1 (0,4)	14 (3,3)	0	8 (7,5)	16 (1,2)
Cytolyse hépatique	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Céphalées	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Cérébellite	2 (0,1)	0	2 (0,5)	0	0	0
Dermatopolymyosite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Dermatose bulleuse	4 (0,2)	0	2 (0,5)	0	0	2 (0,2)
Diarrhée	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,2)
Dissection aortique	2 (0,1)	0	0	0	2 (1,9)	0
Douleur neuropathique	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Douleur thoracique	9 (0,4)	0	4 (0,9)	0	0	5 (0,4)

**Tableau 12. Récapitulatif des 2140 cas graves rapportés en France jusqu'au 11/03/2021 par type et motif de gravité (suite).**

Type	Total N = 2 140 (%)	Décès N = 279 (%)	Hospitalisation / prolongation N = 424 (%)	Incapacité N = 36 (%)	Mise en jeu pronostic vital N = 107 (%)	Médicalement significatifs N = 1 294 (%)
Dyspnée	7 (0,3)	0	3 (0,7)	0	0	4 (0,3)
Décompensation de diabète	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Décès	171 (8,0)	168 (60,2)	1 (0,2)	0	0	2 (0,2)
Déficit moteur	2 (0,1)	0	1 (0,2)	0	0	1 (0,1)
Désaturation	5 (0,2)	1 (0,4)	0	0	0	4 (0,3)
Détresse respiratoire	8 (0,4)	3 (1,1)	1 (0,2)	0	0	4 (0,3)
Eczéma	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Embolie pulmonaire	26 (1,2)	3 (1,1)	19 (4,5)	0	3 (2,8)	1 (0,1)
Emphysème	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Encéphalite	1 (0,0)	1 (0,4)	0	0	0	0
Epistaxis	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Epithélioma	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Erythème noueux	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Erythème polymorphe	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Fausse-couche spontanée	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,2)
Hallucinations	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Herpès	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,2)
Hyperglycémie	9 (0,4)	0	3 (0,7)	0	0	6 (0,5)
Hypersensibilité / Anaphylaxie	143 (6,7)	0	26 (6,1)	0	22 (20,6)	95 (7,3)
Hypertension artérielle	207 (9,7)	0	26 (6,1)	3 (8,3)	5 (4,7)	173 (13,4)
Hyperthyroïdie	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Hypoglycémie	3 (0,1)	0	0	0	0	3 (0,2)
Hypotension artérielle	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Hématémèse	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Hématome du foie	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Hémi-parésie	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Hémiplégie	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Hémorragie	5 (0,2)	0	3 (0,7)	0	0	2 (0,2)
Ictus amnésique	3 (0,1)	0	2 (0,5)	0	0	1 (0,1)
Ictère	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Impotence fonctionnelle membre injecté	4 (0,2)	0	0	2 (5,6)	0	2 (0,2)
Infection (non COVID-19, non Zona)	44 (2,1)	19 (6,8)	14 (3,3)	0	1 (0,9)	10 (0,8)
Infection à COVID-19	71 (3,3)	31 (11,1)	16 (3,8)	0	2 (1,9)	22 (1,7)
Insuffisance cardiaque	42 (2,0)	10 (3,6)	22 (5,2)	0	8 (7,5)	2 (0,2)
Insuffisance corticosurrénalienne aiguë	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)

**Tableau 12. Récapitulatif des 2140 cas graves rapportés en France jusqu'au 11/03/2021 par type et motif de gravité (suite).**

Type	Total N = 2 140 (%)	Décès N = 279 (%)	Hospitalisation / prolongation N = 424 (%)	Incapacité N = 36 (%)	Mise en jeu pronostic vital N = 107 (%)	Médicalement significatifs N = 1 294 (%)
Insuffisance respiratoire aiguë	4 (0,2)	1 (0,4)	1 (0,2)	0	1 (0,9)	1 (0,1)
Insuffisance rénale	3 (0,1)	0	0	0	1 (0,9)	2 (0,2)
Lupus	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Lymphadénopathies	10 (0,5)	0	0	0	0	10 (0,8)
Maladie de Crohn	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Maladie de Horton	2 (0,1)	0	2 (0,5)	0	0	0
Malaise	5 (0,2)	0	1 (0,2)	0	0	4 (0,3)
Malaise post-vaccinal	52 (2,4)	0	12 (2,8)	0	7 (6,5)	33 (2,6)
Migraine	3 (0,1)	0	1 (0,2)	0	0	2 (0,2)
Myasthénie	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Myélite cervicale postérieure aiguë	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Myocardite	1 (0,0)	0	0	0	1 (0,9)	0
Métrorragies	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Neurologique non étiqueté	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Névrite du III	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Névralgie	5 (0,2)	0	0	0	0	5 (0,4)
Occlusion de l'artère rétinienne	2 (0,1)	0	1 (0,2)	1 (2,8)	0	0
Occlusion veine centrale de la rétine	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,2)
Œdème du bras	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
PTI	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Pancréatite	5 (0,2)	0	5 (1,2)	0	0	0
Pancytopénie	2 (0,1)	0	1 (0,2)	0	0	1 (0,1)
Paralysie faciale	37 (1,7)	1 (0,4)	9 (2,1)	2 (5,6)	0	25 (1,9)
Paresthésies	14 (0,7)	0	2 (0,5)	0	0	12 (0,9)
Pemphigoïde bulleuse	1 (0,0)	1 (0,4)	0	0	0	0
Pneumopathie	5 (0,2)	2 (0,7)	1 (0,2)	0	1 (0,9)	1 (0,1)
Polyarthrite rhumatoïde	4 (0,2)	0	0	0	0	4 (0,3)
Polyradiculopathie	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Priapisme	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Purpura	3 (0,1)	0	0	0	0	3 (0,2)
Purpura vasculaire	2 (0,1)	0	1 (0,2)	0	0	1 (0,1)
Péricardite	13 (0,6)	0	6 (1,4)	0	0	7 (0,5)
Rhumatisme psoriasique	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Rupture d'anévrisme	1 (0,0)	1 (0,4)	0	0	0	0
Réactogénicité	608 (28,4)	3 (1,1)	49 (11,6)	20 (55,6)	4 (3,7)	532 (41,1)

**Tableau 12. Récapitulatif des 2140 cas graves rapportés en France jusqu'au 11/03/2021 par type et motif de gravité (fin).**

Type	Total N = 2 140 (%)	Décès N = 279 (%)	Hospitalisation / prolongation N = 424 (%)	Incapacité N = 36 (%)	Mise en jeu pronostic vital N = 107 (%)	Médicalement significatifs N = 1 294 (%)
Sclérite antérieure	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Spondylarthrite ankylosante	4 (0,2)	0	0	0	0	4 (0,3)
Syncope	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Syndrome coronaire aigu	31 (1,4)	8 (2,9)	11 (2,6)	0	9 (8,4)	3 (0,2)
Syndrome d'activation macrophagique	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Syndrome de Guillain-Barré	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Syndrome méningé	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Syndrome subocclusif	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Tendinopathie	3 (0,1)	0	0	0	0	3 (0,2)
Thrombopénie	5 (0,2)	0	3 (0,7)	0	0	2 (0,2)
Thrombose veineuse	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	1 (0,1)
Thrombose veineuse profonde	7 (0,3)	0	1 (0,2)	0	0	6 (0,5)
Thyroïdite	3 (0,1)	0	1 (0,2)	0	0	2 (0,2)
Troubles bipolaires	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Troubles de l'audition	14 (0,7)	0	1 (0,2)	3 (8,3)	0	10 (0,8)
Troubles du comportement	3 (0,1)	0	1 (0,2)	0	0	2 (0,2)
Troubles du rythme	110 (5,1)	3 (1,1)	38 (9,0)	0	11 (10,3)	58 (4,5)
Troubles généraux non étiquetés	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Troubles vestibulaires	33 (1,5)	0	4 (0,9)	0	1 (0,9)	28 (2,2)
Troubles visuels	3 (0,1)	0	2 (0,5)	0	0	1 (0,1)
Uvéïte	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Vascularite	4 (0,2)	0	1 (0,2)	0	0	3 (0,2)
Zona	46 (2,1)	0	4 (0,9)	0	0	42 (3,2)
Œdème angioneurotique	3 (0,1)	1 (0,4)	1 (0,2)	0	1 (0,9)	0

**Tableau 13. Récapitulatif des 254 cas graves rapportés en France entre le 05/03/2021 et le 11/03/2021 par type et motif de gravité.**

Type	Total N = 254 (%)	Décès N = 27 (%)	Hospitalisation /prolongation N = 49 (%)	Incapacité ou invalidité N = 5 (%)	Mise en jeu du pronostic vital N = 12 (%)	Médicalement significatifs N = 161 (%)
AIT	4 (1,6)	0	2 (4,1)	0	0	2 (1,2)
AVC	1 (0,4)	0	1 (2,0)	0	0	0
AVC hémorragique	2 (0,8)	0	2 (4,1)	0	0	0
AVC ischémique	8 (3,1)	1 (3,7)	6 (12,2)	0	0	1 (0,6)
Allergie	2 (0,8)	0	0	0	0	2 (1,2)
Arthrite	1 (0,4)	0	0	0	0	1 (0,6)
Autres	13 (5,1)	0	4 (8,2)	0	2 (16,7)	7 (4,3)
Colique néphrétique	1 (0,4)	0	1 (2,0)	0	0	0
Confusion	2 (0,8)	0	1 (2,0)	0	0	1 (0,6)
Convulsions	5 (2,0)	0	2 (4,1)	0	0	3 (1,9)
Cytolyse hépatique	1 (0,4)	0	0	0	0	1 (0,6)
Céphalées	1 (0,4)	0	0	0	0	1 (0,6)
Dermatopolymyosite	1 (0,4)	0	0	0	0	1 (0,6)
Dermatose bulleuse	2 (0,8)	0	0	0	0	2 (1,2)
Diarrhée	1 (0,4)	0	0	0	0	1 (0,6)
Douleur thoracique	2 (0,8)	0	0	0	0	2 (1,2)
Décès	19 (7,5)	17 (63,0)	1 (2,0)	0	0	1 (0,6)
Embolie pulmonaire	3 (1,2)	0	3 (6,1)	0	0	0
Erythème noueux	1 (0,4)	0	0	0	0	1 (0,6)
Hallucinations	1 (0,4)	0	0	0	0	1 (0,6)
Hyperglycémie	1 (0,4)	0	0	0	0	1 (0,6)
Hypersensibilité / Anaphylaxie	13 (5,1)	0	1 (2,0)	0	2 (16,7)	10 (6,2)
Hypertension artérielle	24 (9,4)	0	2 (4,1)	0	0	22 (13,7)
Hypoglycémie	2 (0,8)	0	0	0	0	2 (1,2)
Hématome du foie	1 (0,4)	0	1 (2,0)	0	0	0
Hémorragie	1 (0,4)	0	1 (2,0)	0	0	0
Impotence fonctionnelle membre injecté	2 (0,8)	0	0	1 (20,0)	0	1 (0,6)
Infection (non COVID-19, non Zona)	5 (2,0)	3 (11,1)	1 (2,0)	0	0	1 (0,6)
Infection à COVID-19	8 (3,1)	4 (14,8)	3 (6,1)	0	0	1 (0,6)
Insuffisance cardiaque	5 (2,0)	0	4 (8,2)	0	1 (8,3)	0
Insuffisance rénale	1 (0,4)	0	0	0	0	1 (0,6)
Lymphadénopathies	2 (0,8)	0	0	0	0	2 (1,2)
Malaise	1 (0,4)	0	0	0	0	1 (0,6)
Malaise post-vaccinal	1 (0,4)	0	0	0	0	1 (0,6)
Migraine	1 (0,4)	0	0	0	0	1 (0,6)

**Tableau 13. Récapitulatif des 254 cas graves rapportés en France entre le 05/03/2021 et le 11/03/2021 par type et motif de gravité (fin).**

Type	Total N = 254 (%)	Décès N = 27 (%)	Hospitalisation /prolongation N = 49 (%)	Incapacité ou invalidité N = 5 (%)	Mise en jeu du pronostic vital N = 12 (%)	Médicalement significatifs N = 161 (%)
Myocardite	1 (0,4)	0	0	0	1 (8,3)	0
Occlusion veine centrale de la rétine	1 (0,4)	0	0	0	0	1 (0,6)
Cœdème du bras	1 (0,4)	0	0	0	0	1 (0,6)
Pancréatite	1 (0,4)	0	1 (2,0)	0	0	0
Paralysie faciale	3 (1,2)	0	0	0	0	3 (1,9)
Paresthésies	1 (0,4)	0	0	0	0	1 (0,6)
Pemphigoïde	1 (0,4)	1 (3,7)	0	0	0	0
Pneumopathie	1 (0,4)	0	0	0	1 (8,3)	0
Rhumatisme psoriasique	1 (0,4)	0	0	0	0	1 (0,6)
Rupture d'anévrisme	1 (0,4)	1 (3,7)	0	0	0	0
Réactogénicité	71 (28,0)	0	4 (8,2)	3 (60,0)	1 (8,3)	63 (39,1)
Syndrome coronaire aigu	3 (1,2)	0	0	0	3 (25,0)	0
Tendinopathie	1 (0,4)	0	0	0	0	1 (0,6)
Thrombopénie	1 (0,4)	0	1 (2,0)	0	0	0
Thrombose veineuse profonde	1 (0,4)	0	0	0	0	1 (0,6)
Troubles de l'audition	2 (0,8)	0	0	1 (20,0)	0	1 (0,6)
Troubles du comportement	2 (0,8)	0	0	0	0	2 (1,2)
Troubles du rythme	12 (4,7)	0	5 (10,2)	0	1 (8,3)	6 (3,7)
Troubles vestibulaires	3 (1,2)	0	0	0	0	3 (1,9)
Troubles visuels	1 (0,4)	0	1 (2,0)	0	0	0
Zona	6 (2,4)	0	1 (2,0)	0	0	5 (3,1)

#### IV.1.6. Analyse et expertise des situations particulières

##### *Événements indésirables en lien avec la deuxième dose*

A ce jour, 3 673 cas concernent un effet survenu à la 2<sup>ème</sup> injection, dont 768 reçus sur la période. 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 770 cas graves a été rapporté (21, %), proportion comparable à celle retrouvée pour les cas rapportés après une 1<sup>ère</sup> injection (22,2 %). Les proportions de cas associés à un décès et ou une hospitalisation sont en revanche plus faibles que celles observées dans les événements rapportés après une 1<sup>ère</sup> injection (1,4 % vs. 3,7 % ; 2,8 % vs. 5,2 %, respectivement). La distribution en âge est différente par rapport aux cas rapportés après une 1<sup>ère</sup> injection, avec 74 % des cas rapportés concernant des personnes de moins de 65 ans contre 59 % (Tableau 14).

La plupart des cas rapportés concernaient des effets de réactogénicité (3 007 cas, 81,9 % vs. 62 % des cas rapportés après une 1<sup>ère</sup> injection), majoritairement systémique (2 798 cas, 76,2 % vs. 51,1 %).

Comme souligné dans les rapports précédents, le profil des cas de réactogénicité systémique rapportés après une 2<sup>ème</sup> injection paraît différent de celui des effets de réactogénicité rapporté après une 1<sup>ère</sup> injection. La différence la plus marquée concerne les cas saisis comme correspondants à un syndrome grippal (32,1 % vs. 6,9 %).

Concernant les événements d'intérêt (cf. Tableau1), aucune différence notable n'est à ce jour à signaler.

**L'analyse effectuée pour ce rapport confirme globalement les données des deux rapports précédents, sans information marquante.**

**Tableau 14. Caractéristiques générales des cas rapportés d'événements indésirables survenus pour le vaccin Comirnaty en France au 11/03/2021, selon le rang d'injection.**

	Cas cumulés - 2 <sup>ème</sup> dose N = 3 673 (%)	Cas cumulés - 1 <sup>ère</sup> dose N = 6 168 (%)
<b>Nombre de cas enregistrés dans la BNPV</b>		
Cas déclarés par les professionnels de santé	2666 (72,6)	4909 (79,6)
Cas déclarés par les patients/usagers	1007 (27,4)	1259 (20,4)
<b>Évolution, N (%)</b>		
En cours de rétablissement/résolution	904 (24,6)	1152 (18,7)
Rétabli/résolu	1915 (52,1)	3338 (54,1)
Rétabli/résolu avec séquelles	11 (0,3)	36 (0,6)
Non rétabli/non résolu	682 (18,6)	1237 (20,1)
Décès	51 (1,4)	228 (3,7)
Inconnu	110 (3,0)	177 (2,9)
<b>Sexe</b>		
Masculin	841 (22,9)	1640 (26,6)
Féminin	2824 (76,9)	4500 (73,0)
Inconnu	8 (0,2)	28 (0,5)
<b>Âge moyen</b>		
	57,6	62,4
<b>Tranches d'âge, N (%)</b>		
16-49	958 (26,1)	1303 (21,1)
50-64	1761 (47,9)	2340 (37,9)
65-74	248 (6,8)	483 (7,8)
75-84	353 (9,6)	1105 (17,9)
≥ 85	308 (8,4)	864 (14,0)
Inconnu	45 (1,2)	73 (1,2)
<b>Cas graves, N (%)</b>		
	770 (21,0)	1370 (22,2)
<b>Critère de gravité</b>		
Décès	51 (1,4)	228 (3,7)
Mise en jeu du pronostic vital	25 (0,7)	82 (1,3)
Hospitalisation	102 (2,8)	322 (5,2)
Invalidité ou incapacité	16 (0,4)	20 (0,3)
Médicalement significatif	576 (15,7)	718 (11,6)
<b>Réactogénicité, N (%)</b>		
<b>Réactogénicité locale uniquement</b>	209 (5,7)	669 (10,8)
<b>Réactogénicité systémique</b>	2798 (76,2)	3154 (51,1)
<b>El systémiques</b>		
<i>Asthénie/Fatigue/Malaise</i>	895 (24,4)	1311 (21,3)
<i>Syndrome grippal</i>	1178 (32,1)	427 (6,9)
<i>Céphalées</i>	696 (18,9)	970 (15,7)
<i>Fièvre</i>	600 (16,3)	606 (9,8)
<i>Myalgies</i>	572 (15,6)	568 (9,2)
<i>Frissons</i>	311 (8,5)	265 (4,3)
<i>Nausée/Vomissement</i>	516 (14,0)	666 (10,8)
<i>Diarrhée</i>	143 (3,9)	291 (4,7)
<i>Douleur articulaire</i>	201 (5,5)	244 (4,0)
<i>Douleur et inconfort musculosquelettiques</i>	61 (1,7)	90 (1,5)
<i>Complications liées à une vaccination</i>	8 (0,2)	18 (0,3)

### ***Patients avec antécédent d'infection à COVID-19***

Depuis le début de l'enquête, 574 cas d'effets indésirables chez des personnes avec un antécédent d'infection à COVID-19 ont été recueillis, dont 108 cas graves (18,8 %). Il s'agissait pour la grande majorité de cas de réactogénicité systémique (419 cas, 73,0 %).

Parmi ces cas, 157 concernaient des effets survenus après la 2<sup>ème</sup> injection, dont 32 cas graves (20,4 %). La comparaison des cas notifiés après 2<sup>ème</sup> injection, en fonction de l'existence d'antécédent d'infection à COVID-19 mettait en évidence une fréquence plus importante de cas chez les sujets de 85 ans et plus a été retrouvé (20,4 % vs 7,2 %), associée logiquement à une fréquence plus élevée de cas ayant conduit à décès, mise en jeu du pronostic vital ou hospitalisation (7,6 % vs. 4,7 % ; Tableau 15).

Parmi les cas transmis et analysés pour cette nouvelle période hebdomadaire, seul un était en rapport avec une 2<sup>ème</sup> injection effectuée après le 02/03/2021 chez une personne de 50 à 60 ans sans antécédent connu d'immunodépression. Ce cas non grave concernant des effets de réactogénicité constitue le seul nouveau cas d'événement indésirable pour laquelle la réalisation de l'injection ne respecte pas la recommandation transmise officiellement par le ministère de la santé de ne pas réaliser une 2<sup>ème</sup> injection chez les patients jeunes, avec antécédents d'infection à COVID-19, et sans antécédent d'immunodépression connu. Il n'y a donc pas d'élément supplémentaire issu des informations de pharmacovigilance qui ferait suspecter un manque de connaissance de cette recommandation.

**Au total, le profil des effets rapporté chez les patients avec antécédents de COVID-19 est compatible avec les rapports précédents. Les recommandations de non réalisation d'une 2<sup>ème</sup> injection chez les patients avec antécédents d'infection à COVID-19, en dehors de certaines populations particulières semblent être dorénavant bien intégrées au regard des informations de pharmacovigilance analysées à ce jour.**

**Tableau 15 Caractéristiques générales des cas rapportés d'événements indésirables survenus après une deuxième injection du vaccin Comirnaty en France au 11/03/2021, chez des patients avec ou sans antécédent de COVID-19.**

	Cas avec antécédents de COVID-19 - 2 <sup>ème</sup> dose N = 157 (%)	Cas sans antécédents de COVID-19 - 2 <sup>ème</sup> dose N = 3 516 (%)
<b>Nombre de cas enregistrés dans la BNPV</b>		
Cas déclarés par les professionnels de santé	129 (82,2)	2537 (72,2)
Cas déclarés par les patients/usagers	28 (17,8)	979 (27,8)
<b>Évolution, N (%)</b>		
En cours de rétablissement/résolution	35 (22,3)	869 (24,7)
Rétabli/résolu	91 (58,0)	1824 (51,9)
Rétabli/résolu avec séquelles	2 (1,3)	9 (0,3)
Non rétabli/non résolu	20 (12,7)	662 (18,8)
Décès	4 (2,5)	47 (1,3)
Inconnu	5 (3,2)	105 (3,0)
<b>Sexe</b>		
Masculin	41 (26,1)	800 (22,8)
Féminin	116 (73,9)	2708 (77,0)
Inconnu	0 (0,0)	8 (0,2)
<b>Âge moyen</b>	63,9	57,3
<b>Tranches d'âge, N (%)</b>		
16-49	29 (18,5)	929 (26,4)
50-64	67 (42,7)	1694 (48,2)
65-74	13 (8,3)	235 (6,7)
75-84	14 (8,9)	339 (9,6)
≥ 85	32 (20,4)	276 (7,8)
Inconnu	2 (1,3)	43 (1,2)
<b>Cas graves, N (%)</b>	32 (20,4)	738 (21,0)
<b>Critère de gravité</b>		
Décès	4 (2,5)	47 (1,3)
Mise en jeu du pronostic vital	3 (1,9)	22 (0,6)
Hospitalisation	5 (3,2)	97 (2,8)
Invalidité ou incapacité	1 (0,6)	15 (0,4)
Médicalement significatif	19 (12,1)	557 (15,8)
<b>Réactogénicité, N (%)</b>	135 (86,0)	2872 (81,7)

## Erreurs médicamenteuses

Parmi les cas rapportés en France au 11/03/2021, 42 (0,4 %) correspondaient à des erreurs d'administration, 4 cas ont été transmis entre le 05/03/2021 et le 11/03/2021, sans effet indésirable associé (Tableau 16). Deux cas précédemment classifié comme « autres circonstances » ont fait l'objet d'une mise à jour qui a conduit à les réclassifier comme problème de préparation du produit et schéma d'administration inapproprié.

**Tableau 16. Description des erreurs identifiées dans les cas rapportés en France jusqu'au 11/03/2021.**

Erreur	Cas cumulés d'erreur, N= 42 (%)	Cas avec EI graves, N = 3 (%)
Administration d'une dose incorrecte	25 (59,5)	0
Schéma d'administration inapproprié	6 (14,3)	1 (33,3)
Problème de préparation du produit	5 (11,9)	0
Site/voie d'administration inappropriée	5 (11,9)	2 (66,7)
Autres circonstances	1 (2,4)	0
Erreur sans effet indésirable	29 (69,0)	0
Erreur avec effet indésirable	13 (31,0)	3 (100,0)

Aucun élément de nouveauté n'a été transmis dans la période couverte par ce rapport.

**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 05/03/2021 par le laboratoire Pfizer rapportait des informations pour 291 cas d'effets indésirables graves déclarés en France (211 déclarations initiales et 80 informations de suivi de déclaration). Sur celles-ci, 207 des 211 cas de déclaration initiale et 72 des 80 cas de déclaration de suivi étaient issus du Réseau Français des Centre de Pharmacovigilance. Les autres cas sont décrits ci-dessous :

- Déclarations initiales :

- Personne de 70 à 79 ans sans antécédent particulier en dehors d'une infection à légionnelle (date non précisée) et de la réalisation récente d'injection d'acide hyaluronique dans les articulations des genoux. La déclaration rapporte la survenue, sans délai précisé, de phlébite (sans localisation renseignée) et de « sang dans les yeux ». Selon le laboratoire, le rôle du vaccin dans la survenue du cas ne peut pas être exclu.
  - Personne de 80 à 89 ans sans antécédent renseigné ayant été hospitalisé trois jours après la réalisation d'une 1ère injection, puis admise en réanimation avant de décéder une semaine après la vaccination. Ni le motif médical d'hospitalisation ni la cause de décès ne sont renseignés. Selon le laboratoire, le rôle du vaccin dans la survenue du cas ne peut pas être évalué.
  - Personne de 30 à 40 ans ayant présenté, 8 heures après une 2ème injection des myalgies importantes suivies pendant 4 jours d'une faiblesse musculaire des membres inférieurs avec sensation d'étau et de crampes. Aucune mesure thérapeutique n'a été prise. Selon le laboratoire, le rôle du vaccin dans la survenue du cas est possible.
  - Personne de 60 à 69 ans ayant reçu une première injection et ayant contracté une infection à COVID-19 après celle-ci avec PCR positive à J21 sans symptomatologie associée.
- Déclarations de suivi :
- Déclarations concernant deux patients ayant reçu une 1ère injection et déclarés positifs au test antigénique effectué par écouvillonnage à J16. Le médecin demandait si cette positivité était liée au vaccin,
  - Personne de 70 à 79 ans hospitalisée à J1 pour défaillance multi-organique a été signalée. La prise en charge permettra d'établir un diagnostic d'infection à COVID-19.
  - Personne de plus de 90 ans avec infection à COVID-19 diagnostiquée sur PCR positive à J8 de la réalisation d'une 1ère injection
  - Personne d'âge non précisé avec infection à COVID-19 survenue après un délai non précisé après une injection de Comirnaty de rang non renseigné
  - Personne de 50 à 59 ans ayant présenté, après réalisation d'une 1ère injection, une IgG lambda monoclonale à 2,5 g sur électrophorèse des protéines sériques. Le cas n'est pas documenté en dehors de la déclaration de l'événement. Le médecin déclarant s'est demandé si ce résultat anormal pouvait être lié à la bnt162b2. L'issue de l'événement était inconnue. Commentaire sur le cas : Sur la base des informations limitées fournies, la relation de causalité ne peut être clairement établie et ne peut être exclue.
  - Personne de 70 à 79 ans ayant présenté, au soir d'une 1ère injection, des douleurs musculaires (sans gravité) et des jambes lourdes (sans gravité) pendant 2 jours à une date non précisée. Le patient a également présenté une hémorragie oculaire (tache rouge dans l'œil). La consultation par un ophtalmologue n'a pas détecté de glaucome ni d'autre problème. Elle a également présenté une asthénie importante avec une

baisse de la tension artérielle. Les événements douleurs musculaires et jambes lourdes se sont résolus à une date non précisée ; l'évolution des autres troubles n'est pas connue. Le laboratoire conclut que l'information limitée fournie ne permet pas une évaluation clinique complète du cas. Par mesure de précaution et à des fins de déclaration. Au vu de l'association temporelle médicament-événement, la société ne peut pas exclure complètement une association causale entre l'hémorragie oculaire rapportée

**Au total, ces éléments n'apportent pas d'information supplémentaire par rapport aux données analysées issues de la Base Nationale de Pharmacovigilance.**

## V. Conclusion

Depuis le début de la campagne vaccinale, 9 841 cas d'effets indésirables potentiels ont été déclarés et analysés pour le vaccin Comirnaty par le réseau français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, dont 2 140 cas graves. Parmi ces cas, 1 354 dont 254 graves ont été rapportés au cours de la nouvelle période couverte par ce neuvième 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.

Les données supplémentaires recueillies entre le 5 mars et le 11 mars 2021 n'apportent pas d'élément nouveau concernant le suivi des cas de :

- élévation de la pression artérielle ;
- Troubles du rythme ;
- Péricardite ;
- Dissection aortique ;
- Convulsions ;
- Sujets avec antécédent connu d'infection à COVID-19 ;
- Hypersensibilité / anaphylaxie et asthme ;
- Paralysie faciale ;
- Anosmie / agueusie ;
- Troubles vestibulaires ;
- Troubles auditifs ;
- Vascularites ;
- Zona

Dans le contexte d'un signal potentiel récent concernant des événements thrombotiques graves et rares rapportés dans le cadre de la vaccination avec le vaccin Astra-Zeneca, l'analyse qualitative des cas réalisée dans ce rapport a consisté en une réévaluation globale et une synthèse de l'ensemble des effets cardiovasculaires et thromboemboliques graves rapportés

avec le vaccin Comirnaty. 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 du rôle du vaccin dans la survenue de ce type d'évènements. **La conclusion concernant ces événements demeure donc inchangée et ne conduit pas à identifier des spécificités particulières en faveur du rôle du vaccin et donc ne conduit pas à identifier à ce jour un signal potentiel pour ces événements.**

**Parmi les faits marquants on relève :**

- **Les infections à COVID-19 chez des patients ayant suivi le schéma vaccinal : Les rapports hebdomadaires de pharmacovigilance avaient jusqu'à présent identifié, après analyse de l'anamnèse et de la chronologie, des infections à COVID-19 pré ou post vaccination car survenant soit après la première injection soit dans un délai inférieur à 14j jours après la deuxième injection. Dans cette actualisation, 5 cas relèvent d'une inefficacité vaccinale, chez des résidents d'EHPAD ayant suivi le schéma vaccinal, et ayant tous eu un criblage positif au variant Sud-africain ou Brésilien. Pour rappel, l'efficacité évaluée du vaccin, même extrêmement importante, n'est pas de 100%. Ces cas continueront de faire l'objet d'un suivi spécifique.**
- **La survenue de plusieurs cas de déséquilibre diabétiques dans des contextes de réactogénicité conduit à évoquer un rôle potentiel du vaccin. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.**

**Par ailleurs, la réévaluation globale et la synthèse de l'ensemble des effets thromboemboliques graves rapportés avec le vaccin Comirnaty réalisée à l'occasion de ce neuvième rapport ne met pas en évidence, au vu des données analysées à ce jour, d'élément en faveur d'un effet du vaccin.**

## 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  $\leq 90$  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.

Annexe 2. Distribution détaillées des effets renseignés dans les cas enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance au 11/03/2021, par System Organ Class (SOC) et par High Level Terms (HLT) de la classification MedDRA.

