

Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty

Rapport n°10 : période du 12 mars 2021 au 18 mars 2021

CRPV de Bordeaux, CRPV de Marseille

Version finale



Déclarations d'intérêt

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

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

Sommaire

I. Périmètre et vaccin concerné	4
II. Organisation et calendrier	4
III. Méthodes	4
IV. Résultats	5
<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. Analyse qualitative : effets de réactogénicité, hypersensibilité / anaphylaxie, événements indésirables d'intérêt spécifique, effets inattendus	11
IV.1.3. Analyse qualitative : décès et cas marquants	14
IV.1.4. Analyse qualitative : autres effets faisant l'objet d'un suivi spécifique	16
IV.1.5. Synthèse concernant les cas graves rapportés depuis le début de la campagne vaccinale	26
IV.1.6. Analyse et expertise des situations particulières	33
<i>IV.2. Données générales sur les cas graves survenus en France issus des laboratoires</i> ...	<i>38</i>
V. Conclusion	40
Annexe 1. Classification des réactions allergiques par grade (classification de Ring et Messmer)	42
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.	43

Contexte

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

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

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

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

I. Périmètre et vaccin concerné

[Voir rapport précédent](#)

II. Organisation et calendrier

[Voir rapport précédent](#)

III. Méthodes

[Voir rapport précédent](#)

Modification apportée

Après un neuvième rapport de suivi centré sur une réévaluation globale et une synthèse de l'ensemble des effets thromboemboliques ou ischémiques artériels et veineux graves rapportés avec le vaccin Comirnaty, ce dixième rapport reprend les méthodes et le plan classiquement utilisé depuis le début du suivi.

En dehors de la mise à jour des données, seules les informations marquantes identifiées lors de l'analyse réalisée pour cette nouvelle période hebdomadaire sont détaillées dans ce rapport, ainsi que les nouvelles conclusions que ces faits ont pu apporter.

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 dixième réalisé dans le cadre de l'enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer-BioNTech Comirnaty. Il concerne l'ensemble des cas d'effets/événements indésirables potentiels déclarés au Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance pour la période du 27/12/2020 au 18/03/2021 inclus.

La nouvelle période couverte par ce rapport s'étend du 12/03/2021 au jeudi 18/03/2021 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 = 6 282 094		Nombre hebdomadaire N = 859 840	
	1 ^{ère} injection N = 4 014 195	2 ^{ème} injection N = 2 267 899	1 ^{ère} injection N = 682 647	2 ^{ème} injection N = 177 193
Sexe				
Femmes	2 360 693	1 361 257	389 754	101 139
Hommes	1 649 892	905 361	291 549	75 894
Non renseigné	3 610	1 281	1 344	160
Age				
16-49 ans	353 447	234 504	45 281	16 190
50-64 ans	616 600	445 035	69 696	18 176
65-74 ans	572 021	240 682	152 838	25 837
75-84 ans	1 593 117	829 538	288 006	78 429
85 et + ans	879 010	518 140	126 826	38 561

* Le nombre de 2^{ème} injection correspond au nombre de patients avec schéma vaccinal complété depuis le début de la campagne vaccinal et au cours de la période hebdomadaire.

A la date du 18/03/2021 et depuis le début de la campagne vaccinale, 10 963 cas d'effets / événements indésirables potentiellement liés au vaccin Comirnaty et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 25 081 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) ; 5 932 (54,1 %) cas étaient renseignés comme résolus avec un délai médian de résolution d'un jour (IIQ : 0-2).

Parmi les 10 963 cas pris en compte et déclarés entre le 27/12/2020 et le 18/03/2021, 5 932 (54,1 %) au total étaient renseignés comme résolus, dont 63 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 18 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 = 10 963 (%)	Nombre de cas hebdomadaires N = 1 123 (%)*
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV		
Cas déclarés par les professionnels de santé	8422 (76,8)	847 (75,4)
Cas déclarés par les patients/usagers	2541 (23,2)	276 (24,6)
Évolution, N (%)		
En cours de rétablissement/résolution	2265 (20,7)	215 (19,1)
Rétabli/résolu	5869 (53,5)	594 (52,9)
Rétabli/résolu avec séquelles	63 (0,6)	14 (1,2)
Non rétabli/non résolu	2140 (19,5)	238 (21,2)
Décès	311 (2,8)	30 (2,7)
Inconnu	315 (2,9)	32 (2,8)
Sexe		
Masculin	2803 (25,6)	322 (28,7)
Féminin	8120 (74,1)	797 (71,0)
Inconnu	40 (0,4)	4 (0,4)
Tranches d'âge, N (%)		
16-49	2494 (22,7)	233 (20,7)
50-64	4427 (40,4)	326 (29,0)
65-74	845 (7,7)	114 (10,2)
75-84	1721 (15,7)	263 (23,4)
≥ 85	1341 (12,2)	170 (15,1)
Inconnu	135 (1,2)	17 (1,5)
Cas graves, N (%)	2451 (22,4)	303 (27,0)
Critère de gravité		
Décès	311 (2,8)	30 (2,7)
Mise en jeu du pronostic vital	124 (1,1)	16 (1,4)
Hospitalisation	501 (4,6)	79 (7,0)
Invalidité ou incapacité	44 (0,4)	8 (0,7)
Médicalement significatif	1471 (13,4)	170 (15,1)
Sexe, N (%)		
Masculin	734 (6,7)	102 (9,1)
Féminin	1707 (15,6)	199 (17,7)
Inconnu	10 (0,1)	2 (0,2)
Tranches d'âge, N (%)		
16-49	482 (4,4)	54 (4,8)
50-64	748 (6,8)	61 (5,4)
65-74	198 (1,8)	41 (3,7)
75-84	452 (4,1)	72 (6,4)
≥ 85	550 (5,0)	73 (6,5)
Inconnu	21 (0,2)	2 (0,2)
Évolution, N (%)		
En cours de rétablissement/résolution	526 (4,8)	69 (6,1)
Rétabli/résolu	894 (8,2)	104 (9,3)
Rétabli/résolu avec séquelles	44 (0,4)	10 (0,9)
Non rétabli/non résolu	622 (5,7)	81 (7,2)
Décès	311 (2,8)	30 (2,7)
Inconnu	54 (0,5)	9 (0,8)

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

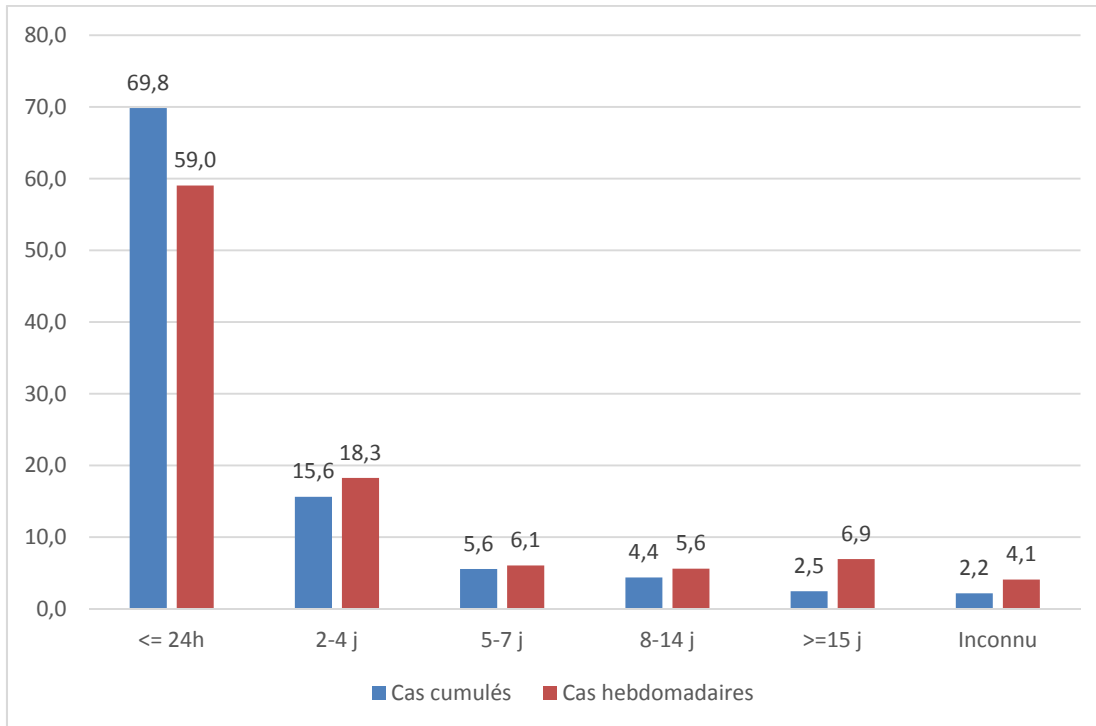


Figure 1. Distribution des délais de survenue des effets pour les cas rapportés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance pour le vaccin Comirnaty au 18 mars 2021.

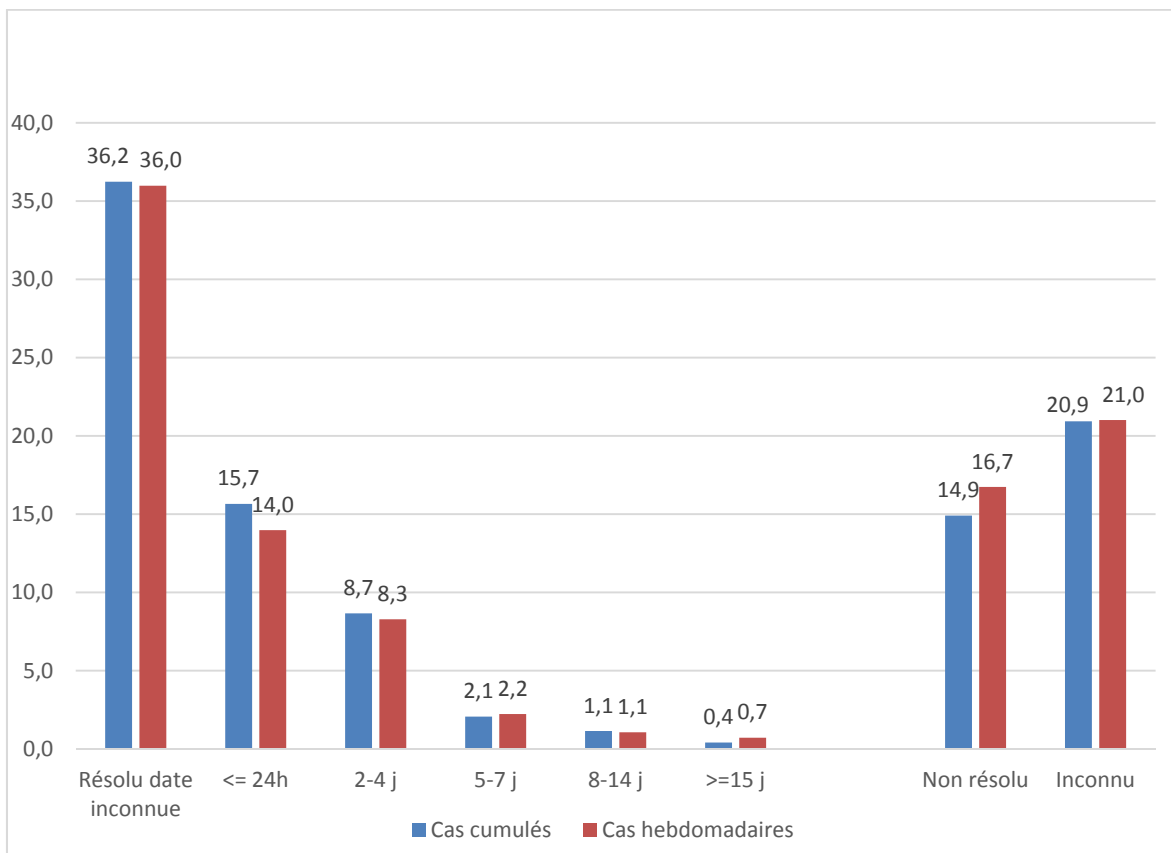


Figure 2. Distribution des délais de résolution des effets pour les cas rapportés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance pour le vaccin Comirnaty au 18 mars 2021.

Description générale des cas graves et non graves

Au total, sur les 10 963 cas rapportés, 8 512 (77,6 %) correspondaient à des cas non graves et 2 451 (22,4 %) à des cas graves au regard des définitions réglementaires internationales de pharmacovigilance. Depuis le précédent rapport, **1 123 nouveaux cas** ont été transmis, **dont 303 graves (27,0 %)**.

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 18/03/2021, par *System Organ Class.**

Effet (SOC)	Cas cumulés		Cas hebdomadaires	
	Non graves, N = 8512 (%)*	Graves, N = 2451 (%)*	Non graves, N = 820 (%)*	Graves, N = 303 (%)*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	5582 (65,6)	1235 (50,4)	489 (59,6)	119 (39,3)
Système nerveux	2224 (26,1)	701 (28,6)	183 (22,3)	84 (27,7)
Gastro-intestinales	1592 (18,7)	398 (16,2)	153 (18,7)	36 (11,9)
Musculosquelettiques	1664 (19,5)	242 (9,9)	127 (15,5)	28 (9,2)
Affections vasculaires	679 (8,0)	466 (19,0)	102 (12,4)	68 (22,4)
Peau et tissu sous-cutané	852 (10,0)	166 (6,8)	81 (9,9)	20 (6,6)
Cardiaques	332 (3,9)	385 (15,7)	31 (3,8)	34 (11,2)
Respiratoires et thoraciques	380 (4,5)	301 (12,3)	39 (4,8)	31 (10,2)
Hématologiques et lymphatique	590 (6,9)	82 (3,3)	50 (6,1)	10 (3,3)
Infections et infestations	334 (3,9)	185 (7,5)	39 (4,8)	16 (5,3)
Oreille et labyrinthe	275 (3,2)	105 (4,3)	39 (4,8)	12 (4,0)
Psychiatriques	193 (2,3)	80 (3,3)	14 (1,7)	11 (3,6)
Investigations	82 (1,0)	130 (5,3)	15 (1,8)	19 (6,3)
Ophthalmologiques	126 (1,5)	64 (2,6)	12 (1,5)	10 (3,3)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	109 (1,3)	62 (2,5)	13 (1,6)	21 (6,9)
Système immunitaire	98 (1,2)	63 (2,6)	6 (0,7)	3 (1,0)
Métaboliques et de la nutrition	95 (1,1)	51 (2,1)	15 (1,8)	5 (1,7)
Rein et voies urinaires	22 (0,3)	20 (0,8)	2 (0,2)	3 (1,0)
Organes de reproduction et du sein	21 (0,2)	5 (0,2)	7 (0,9)	0
Hépatiques	3 (0,0)	18 (0,7)	1 (0,1)	3 (1,0)
Endocriniennes	0	8 (0,3)	0	1 (0,3)
Anomalies congénitales	1 (0,0)	4 (0,2)	0	0
Actes médicaux et chirurgicaux	1 (0,0)	3 (0,1)	1 (0,1)	0
Femmes enceintes ou période périnatale	0	4 (0,2)	0	2 (0,7)
Problèmes de produit	3 (0,0)	0	0	0

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

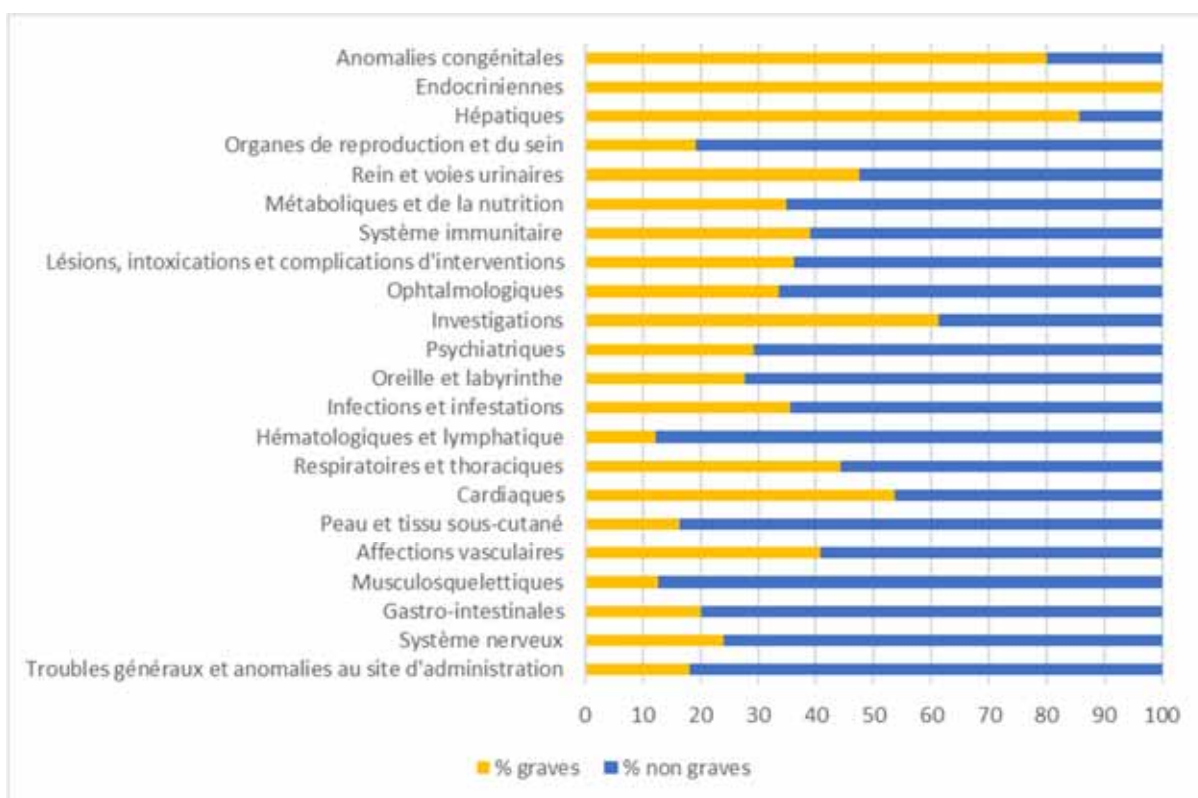


Figure 3. Proportion représentée par les effets graves parmi l'ensemble des effets rapportés en France au 18/03/2021, par *System Organ Class* (avec au moins 5 cas).

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

Effets indésirables de réactogénicité et réactogénicité retardée (n=7 522, dont 691 cas sur la période hebdomadaire d'analyse ; 1 182 cas graves)

Sur les 10 963 cas rapportés, 7 522 (68,6 %) comprenaient des effets à type de réactogénicité, pour un total de 14 552 effets. Un total de 1 182 cas de réactogénicité grave a été rapporté, ce qui représente 15,7 % sur le nombre total des cas de réactogénicité.

Parmi ces cas, 6 576 (87,4 %) 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 4).

Tableau 4. Détail des effets de réactogénicité dans les cas non graves et dans les cas graves rapportés en France jusqu'au 18/03/2021.

	Cas cumulés		Cas hebdomadaires	
	Non graves, N = 8512 (%)*	Graves, N = 2451 (%)*	Non graves, N = 820 (%)*	Graves, N = 303 (%)*
Cas avec au moins un effet de réactogénicité	6340 (74,5)	1182 (48,2)	565 (68,9)	126 (41,6)
Réactogénicité locale uniquement	893 (10,5)	53 (2,2)	61 (7,4)	7 (2,3)
Réactogénicité systémique	5447 (64,0)	1129 (46,1)	504 (61,5)	119 (39,3)
El systémiques				
<i>Asthénie/Fatigue/Malaise</i>	1942 (22,8)	446 (18,2)	152 (18,5)	1942 (22,8)
<i>Céphalées</i>	1518 (17,8)	267 (10,9)	102 (12,4)	1518 (17,8)
<i>Fièvre</i>	1078 (12,7)	209 (8,5)	65 (7,9)	1078 (12,7)
<i>Myalgies</i>	1085 (12,7)	119 (4,9)	56 (6,8)	1085 (12,7)
<i>Syndrome grippal</i>	1472 (17,3)	347 (14,2)	177 (21,6)	1472 (17,3)
<i>Nausée/Vomissement</i>	1045 (12,3)	262 (10,7)	98 (12,0)	1045 (12,3)
<i>Frissons</i>	526 (6,2)	72 (2,9)	18 (2,2)	526 (6,2)
<i>Douleur articulaire</i>	421 (4,9)	60 (2,4)	29 (3,5)	421 (4,9)
<i>Diarrhée</i>	389 (4,6)	99 (4,0)	43 (5,2)	389 (4,6)
<i>Douleur et inconfort musculosquelettiques</i>	157 (1,8)	17 (0,7)	22 (2,7)	157 (1,8)
<i>Complications liées à une vaccination</i>	25 (0,3)	16 (0,7)	2 (0,2)	25 (0,3)

Le délai de survenue médian était de un jour (IIQ : 0-1) ; 4 342 cas (57,7 %) renseignaient des effets résolus, avec un délai médian de résolution d'un jour (IIQ : 1-2). Un total de 1 182 cas (15,7 %) étaient considérés comme graves, soit 48,2 % de l'ensemble des cas graves. Les motifs de gravité associés à ces effets sont détaillés dans les Tableaux 7 et 8.

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=159 dont 14 cas sur la période hebdomadaire d'analyse et 2 cas ayant fait l'objet d'un recodage)

Les effets sont ici considérés comme graves au regard des définitions internationales de pharmacovigilance. Ils ne correspondent pas de ce fait systématiquement à des hypersensibilités/anaphylaxies graves au sens médical.

Un total de 159 cas d'hypersensibilité/anaphylaxie a été rapporté, dont 14 cas sur la période hebdomadaire d'analyse, correspondant à 6 cas d'hypersensibilité immédiate i.e. avec délais de survenue ≤ 24 h (tous de grade I ou II selon la classification de Ring et Messmer détaillée en Annexe 1) et 8 événements d'hypersensibilité retardée sans caractéristique particulière.

L'analyse hebdomadaire des cas n'a pas apporté d'éléments nouveaux.

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 dixième rapport **L'analyse hebdomadaire des cas n'a pas apporté d'éléments nouveaux.**

Cependant, un cas de bronchite à éosinophiles a été rapporté pendant la période, survenue chez une personne de 40 à 49 ans sans antécédent notoire en dehors d'une infection à COVID-19. Quelques heures après la vaccination la patiente avait présenté une toux sèche, puis des crises d'asthme à J9 et J12 avant que le diagnostic de bronchite à éosinophiles ne soit posé à J15. Le dossier ne contient pas d'éléments de bilan, en particulier de bilan étiologique à ce stade.

Événements indésirables d'intérêt spécifique (*Adverse events of specific interest* ; n= 1610 dont 206 sur la période ; 1000 cas graves)

Sur les 10 963 cas rapportés, 1 610 comprennent des événements / effets indésirables considérés comme d'intérêt particulier ; 206 ont été déclarés sur la nouvelle période de suivi.

Sur ces 10 963 cas d'événements / effets indésirables d'intérêt spécifique rapportés depuis le début de la campagne vaccinale, 1 000 étaient considérés comme graves (62,1 %), incluant 128 cas graves déclarés sur cette nouvelle période de suivi (Tableau 5).

Tableau 5. Description des événements / effets d'intérêt spécifiques identifiés (AESI), hors hypersensibilités/anaphylaxies, dans les cas rapportés en France jusqu'au 18/03/2021*.

	Cas cumulés		Cas hebdomadaires	
	Non graves, N = 8512 (%)*	Graves, N = 2451 (%)*	Non graves, N = 820 (%)*	Graves, N = 303 (%)*
Cas avec au moins un AESI	610 (7,2)	1000 (40,8)	78 (9,5)	128 (42,2)
Cardiaques	306 (3,6)	371 (15,1)	29 (3,5)	30 (9,9)
Cardiomyopathie de stress	0	2 (0,1)	0	0
Maladie coronaire	2 (0,0)	42 (1,7)	0	4 (1,3)
Troubles du rythme cardiaque	304 (3,6)	274 (11,2)	29 (3,5)	20 (6,6)
Insuffisance cardiaque	2 (0,0)	65 (2,7)	0	5 (1,7)
Myocardite	0	6 (0,2)	0	1 (0,3)
Cutanés	7 (0,1)	13 (0,5)	0	4 (1,3)
Érythème polymorphe	1 (0,0)	1 (0,0)	0	0
Lésions type engelures	2 (0,0)	0	0	0
Vascularite	4 (0,0)	12 (0,5)	0	4 (1,3)
Gastro-intestinaux	6 (0,1)	18 (0,7)	2 (0,2)	3 (1,0)
Affections hépatiques aiguës	6 (0,1)	18 (0,7)	2 (0,2)	3 (1,0)
Hématologiques	141 (1,7)	216 (8,8)	20 (2,4)	34 (11,2)
AVC	1 (0,0)	101 (4,1)	0	13 (4,3)
Embolie pulmonaire	0	41 (1,7)	0	11(3,6)
Maladie hémorragique	121 (1,4)	75 (3,1)	17 (2,1)	7 (2,3)
Ischémie des membres	19 (0,2)	17 (0,7)	3 (0,4)	6 (2,0)
Thrombopénie	0	11 (0,4)	0	2 (0,7)
Thrombose veineuse profonde	3 (0,0)	53 (2,2)	3 (0,4)	15 (5,0)
Immunologiques	44 (0,5)	34 (1,4)	11 (1,3)	5 (1,7)
Arthrite	27 (0,3)	20 (0,8)	6 (0,7)	1 (0,3)
Diabète tout confondu	17 (0,2)	14 (0,6)	5 (0,6)	4 (1,3)
Neurologiques	41 (0,5)	95 (3,9)	10 (1,2)	11 (3,6)
Anosmie ou agueusie	29 (0,3)	5 (0,2)	7 (0,9)	1 (0,3)
Convulsions généralisées	2 (0,0)	37 (1,5)	1 (0,1)	2 (0,7)
Cérébellite	0	1 (0,0)	0	0
Méningite aseptique	0	2 (0,1)	0	1 (0,3)
Paralysie faciale	10 (0,1)	48 (2,0)	2 (0,2)	6 (2,0)
Syndrome de Guillain-Barré	0	2 (0,1)	0	1 (0,3)
Rénaux	0	12 (0,5)	0	3 (1,0)
Insuffisance rénale aiguë	0	12 (0,5)	0	3 (1,0)
Respiratoires	0	6 (0,2)	0	2 (0,7)
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	0	6 (0,2)	0	2 (0,7)
Autres	74 (0,9)	369 (15,1)	9 (1,1)	50 (16,5)
Décès	0	311 (12,7)	0	30 (9,9)
COVID-19	74 (0,9)	93 (3,8)	9 (1,1)	22 (7,3)

* 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 10 963 cas rapportés en France au 18/03/2021, 2 471 (22,5 %) 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 (18/03/2021), 1 205 (48,8 %) de ces cas étaient résolus dans un délai médian d'un jour (IIQ : 0-2).

Parmi ces cas, 949 (38,4 %) 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.1.3. 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 2 451, dont 303 nouvellement transmis et huit reclassés en grave au cours de la période hebdomadaire au vu des éléments de suivi obtenus par les CRPV.

Dix-huit cas supplémentaires ont en outre été transmis par la procédure des cas marquants :

- quatre cas de décès dits inexplicables et cinq autres cas de décès (dont un lié à un échec vaccinal), discutés dans la section correspondantes ;
- quatre autres cas d'échecs vaccinaux, discutés dans la section concernant les infections à COVID-19 ;
- deux cas d'embolie pulmonaire, discutés dans la section concernant les cas graves d'accidents thromboemboliques veineux.

Les trois autres cas concernaient :

- un cas d'occlusion de l'artère rétinienne : le cas est survenu dans les 3 heures suivant la réalisation d'une 1^{ère} injection chez une personne de 70 à 79 ans avec antécédents cardiovasculaires ;
- un cas de méningoencéphalite à VZV, survenu chez une personne de 70 à 79 ans à J8 de la réalisation d'une 2^{ème} injection, sans manifestation dans l'intervalle. Tableau de trouble de la conscience avec hypothermie et déficit de l'hémicorps gauche. L'imagerie montre

une absence d'AVC et une prise de contraste leptoméningée postérieure bilatérale. La PCR est faiblement positive à VZV ; l'EEG montre un tracé d'encéphalopathie légère.

- un cas de méningoradiculite à VZV, survenu chez une personne de 90 à 99 ans et plus avec antécédents de gammopathie monoclonale et de rectocolite hémorragique, ayant présenté une méningoradiculite à VZV à J19 d'une 2^{ème} injection, sans manifestation rapportée dans l'intervalle depuis la vaccination.

Analyse et expertise des cas de décès (n=311, dont 30 sur la période et deux cas reclassés au vu des éléments de suivi obtenus par les CRPV)

9 cas supplémentaires transmis par la procédure dites des cas marquants

Trente 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 18/03/2021.

Parmi les nouveaux cas, 26 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 avec lourds antécédents cardiovasculaires dont hypertension ayant présenté, à J12 de la réalisation d'une 1^{ère} injection, une poussée hypertensive de grade III. La prise en charge aux urgences retrouve les troubles du rythme déjà connu. Un scanner cérébral, réalisé devant la présence d'une symptomatologie à type de céphalées et troubles visuels, ne retrouve pas d'hémorragie intracrânienne. Le diagnostic de poussée aiguë hypertensive est retenu et la personne rentre à son domicile le lendemain. Deux semaines plus tard (soit à J28), elle décède brutalement ;
- Personne de 80 à 89 ans ayant présenté un syndrome coronaire aigu dans la nuit suivant la réalisation d'une 2^{ème} injection. Pas d'antécédent de cardiopathie ischémique connu. Pas de symptôme renseigné par la période comprise entre la réalisation de l'injection et la survenue de l'effet. Dossier en cours de documentation ;
- Personne de 80 à 89 ans décédée suite à un échec vaccinal confirmé. La personne a été hospitalisée à J32 de la 2^{ème} injection pour syndrome infectieux. Le test PCR Covid sera positif au variant anglais (présence des mutations N501Y et A570D du gène S). La personne est opposante aux soins et décèdera après 8 jours d'hospitalisation ;
- Personne de plus de 90 ans avec de lourds antécédents ayant présenté, à J5 de la réalisation d'une injection (rang non précisé), une fièvre ayant augmenté dans la journée puis une désaturation pour laquelle elle a été adressée aux urgences où elle décèdera dans la soirée.

Parmi les cas marquants figuraient 4 cas dits de décès inexplicables :

- Un cas survenu chez une personne de 80 à 89 ans avec de lourds antécédents dont troubles du rythme cardiaque décédée 48h après la réalisation d'une 1^{ère} injection, sans effet constaté durant la surveillance immédiate mais avec hypotonie des 4 membres

retrouvée à J1. Compte-tenu de son état de santé, le patient n'a pas été hospitalisé et est décédé le lendemain.

- Un cas survenu chez une personne de 80 à 89 ans avec antécédents de troubles du rythme, décédée brutalement à J3 après la réalisation d'une 1^{ère} injection, sans manifestation rapportée entre la vaccination et la survenue de l'événement.
- Un cas survenu chez une personne de 70 à 79 ans avec très lourds antécédents décédée à J2 de la réalisation d'une 2^{ème} injection, sans manifestation rapportée entre la vaccination et la survenue de l'événement.
- Un cas survenu chez une personne de 80 à 89 ans ayant présenté une probable crise convulsive dans les heures suivant la réalisation d'une 1^{ère} injection. Les suites sont simples et l'imagerie sans anomalie. La personne est transférée en unité de soins de longue durée ou elle présentera, à J5, un malaise hypotensif traité par remplissage simple. Elle décèdera dans la nuit sans signe orientant.

Ces cas marquants comprenaient également 5 autres cas correspondant à :

- Un échec de vaccination détaillé dans la section correspondante ;
- Un décès survenu chez une personne de 80 à 89 ans à J10 d'une 1^{ère} injection ; la personne avait chuté dans un contexte d'asthénie à J1 ;
- Un décès survenu dans un contexte d'infection pulmonaire bilatérale diagnostiquée à J1 de la réalisation d'une 2^{ème} injection chez une personne de plus de 90 ans ;
- Un décès survenu dans un contexte de détresse respiratoire chez une personne de 80 à 88 ans à J17 de la réalisation d'une 2^{ème} injection, sans manifestation rapportée entre la vaccination et la survenue de l'événement ;
- Un décès survenu à J14 d'une 2^{ème} injection dans un contexte associant dyspnée et rhabdomyolyse et d'insuffisance rénale apparu à J9 chez une personne de plus de 90 ans, sans manifestation rapportée entre la vaccination et la survenue de l'événement.

En dehors du cas d'échec vaccinal déjà discuté la semaine précédente, les nouveaux cas analysés présentent 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 : autres effets faisant l'objet d'un suivi spécifique

Analyse et expertise des cas de syndrome coronaire aigu (n=34 cas, dont 3 dans la période)

Durant cette période de suivi, 3 cas survenus chez des patients octogénaires ont été analysés, dont 2 cas d'IDM chez des patients avec FDR cardiovasculaires et 1 cas de suspicion de SCA (douleur du bras), d'évolution rapide et fatale (décès au domicile).

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

Analyse et expertise des cas graves d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques (n=53, dont 8 sur la période) *

Depuis le début du suivi, 53 cas d'événements d'accidents vasculaires ischémiques ont été notifiés, dont 8 au cours de la nouvelle période couverte par ce rapport.

Parmi ces nouveaux cas, on notait en particulier :

- Cas survenu chez une personne de 60 à 69 ans à J3 d'une 2^{ème} injection sans manifestation renseignée pour la période écoulée entre la réalisation de l'injection et la survenue de l'événement, sans manifestation renseignée après la 1^{ère} injection. Aucun antécédent cardiovasculaire n'était renseigné pour la personne. Un bilan étiologique est réalisé avec recherche de syndrome des anticorps antiphospholipides qui retrouve un anticoagulant circulant lupique ;
- Cas survenu chez une personne de 60 à 69 ans à J10 de la réalisation d'une 2^{ème} injection avec symptomatologie initiale à type de céphalée pulsatile. A J17, la survenue d'une cécité conduira en outre à mettre en évidence une occlusion de l'artère centrale de la rétine. A J10 de la 1^{ère} injection, la personne avait présenté des phosphènes ayant conduit à la prescription d'un échodoppler artériel qui n'a pas été réalisé.

Les autres cas survenus cette semaine présentaient des caractéristiques globalement similaires à celles des cas analysés précédemment.

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 cinq cas d'AVC possibles ont été rapportés, sans précision à ce stade concernant le type d'AVC.

Analyse et expertise des cas graves d'accidents ischémiques transitoires (n=19, dont 3 cas sur la période de suivi)

L'analyse médicale et pharmacologique des 3 cas d'AIT de cette période n'apporte pas d'éléments nouveaux.

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

Analyse et expertise des cas graves d'événements thromboemboliques veineux (n=52 cas, dont 15 dans la période)

2 cas supplémentaires transmis par la procédure dites des cas marquants

Depuis le début du suivi, 52 cas d'événements thromboemboliques ont été notifiés, dont 16 au cours de la nouvelle période couverte par ce rapport (11 cas d'embolie pulmonaire ; 4 cas de thrombose veineuse profonde. L'analyse des cas de cette nouvelle période ne fournissait pas d'information supplémentaire par rapport aux cas précédemment examinés.

Les 2 cas marquants correspondaient à :

- Un cas d'embolie pulmonaire survenu à J3 de la réalisation d'une 1^{ère} injection chez une personne de 70 à 79 ans avec antécédent de phlébite trois semaines auparavant, traitée par anticoagulant (traitement non précisé) ;
- Un cas d'embolie pulmonaire diagnostiqué à J5 de la réalisation d'une 2^{ème} injection (précordialgies à J1) chez une personne de 60 à 69 ans atteinte de cancer métastatique.

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.

Analyse et expertise des cas graves de troubles du rythme cardiaque (ex. tachycardie, fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, bradycardie ; n=124, dont 14 cas sur la période)

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

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

Parmi ces 14 cas, 9 cas sont de type R4 c'est-à-dire vraisemblablement des réactions à la vaccination. A noter la persistance de ces syndromes vagues post vaccinations, se manifestant par des bradycardies souvent symptomatiques, ou des tachycardies supra-ventriculaires, souvent à deux ou trois jours de la vaccination. Les 5 autres cas est de type R4 ou R5, dont 1 cas de tachycardie ventriculaire chez un patient aux lourds antécédents pro-arythmogènes (anévrisme, Entresto®...). Toutefois cette TV assez lente à 48 h de la vaccination peut aussi évoquer une mauvaise tolérance cardiaque de la deuxième dose de vaccin.

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

Analyse et expertise des cas graves d'élévation de la pression artérielle (n=247 dont 40 cas graves sur la période de suivi)

Durant cette période de suivi, 40 cas supplémentaires d'augmentation de la pression artérielle ont été déclarés. Ces effets correspondaient, selon les recommandations de l'ESC/ESH 2018, à des d'HTA de Grade 3 dans 28 cas, de Grade 2 dans 9 cas. Les valeurs des HTA (mentionnées comme tel dans les déclarations de Pharmacovigilance) 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 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.

A noter le cas d'une personne de plus de 75 ans, hypertendue, ayant présenté, à J12 de sa première injection une poussée hypertensive (HTA de grade 3 à 210/120 associée à des troubles visuels) prise en charge aux Urgences (Bilan normal dont TDM cérébral, regression des troubles visuels, retour à domicile). Puis 15 jours après, décès dont la documentation est en cours.

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=46 cas, dont 4 dans la période)

A la date de ce rapport, 46 cas d'insuffisance cardiaque graves ont été notifiés, dont 4 durant la période couverte par ce neuvième rapport.

Parmi ceux-ci, trois présentaient des caractéristiques similaires à ceux précédemment analysés et décrits. Le dernier est survenu chez une personne de 70 à 79 ans à J1 de la réalisation d'une 2^{ème} injection, dans un contexte de poussée hypertensive de grade III. La personne présentait de lourds antécédents cardiovasculaires, sans insuffisance cardiaque connue. Ce cas est le cinquième de ce type depuis le début du suivi. Il renforce la conclusion effectuée dans le rapport précédent.

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 46 cas analysés, cinq 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 4 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=17 cas, dont 3 dans la période)

A la date de ce rapport, 17 cas de péricardites et myopéricardite ont été notifiés, dont 3 pour ce suivi hebdomadaire. Un cas est survenu chez une personne d'une vingtaine d'année, dans la journée suivant la réalisation d'une 2^{ème} injection. La personne présentait des antécédents familiaux de dysimmunité. Le bilan étiologique n'est pas renseigné. Les deux autres cas présentaient des caractéristiques similaires aux cas déjà analysés.

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

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

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

Cas graves d'accidents vasculaires cérébraux hémorragiques (n=20 ; 1 cas sur la période)

L'événement rapporté, survenu chez une personne de 80 à 89 ans à J2 d'une 1^{ère} injection, présente des caractéristiques similaires aux cas déjà analysés. Aucun élément ne fait suspecter une survenue dans un contexte d'élévation de la pression artérielle ou d'autre effet potentiellement lié à la vaccination. La conclusion concernant ces événements demeure donc inchangée : si l'hypothèse d'un effet secondaire à une poussée hypertensive ne peut être éliminée, un seul cas a pour l'instant été observé dont les caractéristiques seraient compatibles avec cette hypothèse.

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

Analyse et expertise des cas graves de thrombopénie / thrombopénie immunologique / (n=10 dont 2 cas sur la période de suivi)

Deux nouveaux cas ont été reçus cette semaine : un cas de poussée d'un purpura thrombopénique immunologique déjà connu, survenu à J3 d'une 1^{ère} injection, dans un contexte de réactogénicité. Le second est survenu chez une patiente de 30 à 39 ans à J14 d'une 2^{ème} injection (NADIR à 76 000 plaquettes) avec des manifestations cutanées à type de lésions purpuriques. L'évolution a été rapidement favorable. Le bilan exploratoire étiologique n'est pas renseigné.

Conclusion : Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports. Un signal est en cours d'investigation au niveau européen sur la base du deuxième rapport mensuel de suivi remis à l'Europe par le laboratoire.

Analyse et expertise des cas graves de déséquilibre de diabète / d'hyperglycémie chez des patients diabétiques (n=16 ; 3 cas sur la période de suivi)

Parmi les nouveaux cas, un correspondait au cas marquant détaillé la semaine précédente. Les deux autres correspondaient à :

- Un cas concernant une personne de 60 à 69 ans avec diabète de type non précisé ayant présenté, à J3 d'une 1^{ère} injection, un déséquilibre de son diabète (non caractérisé) ayant duré pendant deux semaines ;
- Un cas survenu chez une personne de 70 à 79 ans ayant présenté, à J13 d'une 1^{ère} injection, des hyperglycémies ayant conduit à intensifier le traitement de son diabète de type II. La personne avait présenté, dans les jours suivant la réalisation de l'injection, une réactogénicité pseudo-grippale.

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

Analyse et expertise des cas graves de convulsions (n=43, dont 4 sur la période de suivi)

L'analyse des cas de cette période de suivi présente les mêmes caractéristiques de survenue que dans ces crises convulsives et montre qu'elles surviennent majoritairement chez des patients épileptiques ou chez des patients avec ATCD d'AVC. A noter le cas d'une personne atteinte de la Maladie Alzheimer (sous olanzapine et médicament anticholinergique) ayant présenté, 2 jours après la vaccination, 2 crises tonico-cloniques généralisées espacées de plusieurs heures conduisant à la mise sous antiépileptique. Le lendemain, un nouvel épisode est observé, dans un contexte de fièvre à 38°. Les éléments de contexte suggèrent une origine polyfactorielle (atrophie cérébrale, notion d'une suspicion d'un épisode antérieur à la vaccination, facteurs pharmacodynamiques avec des médicaments abaissant le seuil épileptogène, fièvre) dans l'attente d'un EEG à programmer. **Pas d'autres éléments nouveaux.**

Les éléments d'anamnèse et les données actuelles sur l'ensemble des cas de convulsions ne conduisent pas à identifier à ce jour un signal potentiel pour cet événement.

L'analyse hebdomadaire des cas n'a pas apporté d'éléments nouveaux.

Analyse et expertise des cas graves de troubles vestibulaires (vertiges rotatoires, vertige paroxystique positionnel bénin, névrite vestibulaire ; n=35, dont 2 sur la période)

Un total de 35 cas graves de troubles vestibulaires a été transmis depuis le début du suivi, dont 2 cas de névrite vestibulaire sur la période hebdomadaire, sans caractéristiques particulières par rapport aux précédents suivis de pharmacovigilance. **L'analyse hebdomadaire des cas n'a pas apporté d'éléments nouveaux.**

Analyse et expertise des cas graves de paralysie faciale (total=43, dont 6 sur la période)

Parmi les 6 cas graves rapportés comme des cas de paralysies faciales au cours de cette période de suivi, 3 sont des paralysies faciales périphériques. Les 3 autres sont associés à d'autres signes (œdème, diplopie, réactogénicité). 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=16, dont 1 sur la période)

Le seul cas de cette période est une surdité unilatérale chez une femme d'une trentaine d'année, apparu vers le 4^{ème} jour de la deuxième dose. **L'analyse hebdomadaire des cas n'a pas apporté d'éléments nouveaux.**

Analyse et expertise des cas d'artérites à cellules géantes (Maladie de Horton) (n=5 dont 3 sur la période)

Un total de 5 cas d'artérites à cellules géantes (ACG) a été déclaré dont 3 sur cette période de suivi amenant à leur analyse plus détaillée dans ce 10^{ème} rapport. Ils concernent 4 femmes et 1 homme octogénaire, les premiers signes (céphalées, troubles visuels,..) étant apparus quelques jours (J1-J3 ou J9) après l'injection (première injection pour 4 cas, deuxième injection pour 1 cas). Parmi ces 5 cas, 1 cas est une AAG révélée par une atteinte oculaire sévère avec une NOIAA (Neuropathie optique ischémique antérieure bilatérale) ayant conduit à une corticothérapie en bolus puis relai par voie orale.

Les caractéristiques de ces cas correspondent aux profils démographiques de cette vascularite granulomateuse qui est la plus fréquente des vascularites de l'adulte, survenant surtout à partir de 70 ans et touchant une femme 3 fois sur 4. A ce jour, la physiopathologie de l'ACG n'est pas complètement connue mais des progrès majeurs ont été réalisés ces dernières années. Si son facteur déclenchant, suspecté être d'origine infectieuse (rôle suggéré du virus varicelle zona), reste pour le moment inconnu, les mécanismes (en particulier immunologiques) conduisant à l'inflammation granulomateuse de la paroi vasculaire et à son remodelage progressif, source de complications ischémiques, sont de

mieux en mieux connus et ont permis l'émergence de nouvelles cibles thérapeutiques, en particulier le blocage de l'activation du lymphocyte T ou l'inhibition de la signalisation de l'interleukine-6 (IL-6), de l'IL-12/23 ou de l'IL-1¹. A ce jour, le seul vaccin pour lequel des cas d'ACG a été évoqué est le vaccin de la Grippe ².

Les éléments d'anamnèse et les données actuelles sur l'ensemble des cas d'artérite à cellules géantes ne conduisent pas à identifier à ce jour un signal potentiel pour cet évènement. Ces évènements continueront à faire l'objet d'un suivi spécifique dans les rapports ultérieurs.

Analyse et expertise des cas graves de paresthésie (20 cas, dont 6 sur la période de suivi)

Parmi les six cas nouvellement analysés, l'un avait une présentation particulière, renseigné par le déclarant comme des « paresthésies dans les membres supérieurs et inférieurs à type de Guillain Barré léger » ayant duré 15 jours et étant survenus à J3 d'une 1^{ère} injection. En l'absence d'élément supplémentaire, une expertise approfondie n'est pas possible.

Conclusion inchangée : Au total, les cas rapportés indiquent un possible rôle de l'acte vaccinal ou du vaccin dans la survenue des paresthésies, qui ont été pour la quasi-totalité considérés comme non graves.

Analyse et expertise des cas graves d'infections à COVID-19 (n=101, dont 30 sur la période de suivi)

+ 5 cas supplémentaires transmis selon la procédure des cas marquants

Sur ces 35 cas analysés, 7 correspondent aux cas supplémentaires déjà analysés dans le 9^{ème} rapport, qui pour rappel correspondaient à un cluster de 5 cas en EHPAD, correspondant à un échec vaccinal 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 étaient symptomatiques.

Les 28 autres cas ont été observés dans 4 régions différentes et majoritairement dans des EHPAD. Leur analyse retrouve :

- Pour 3 cas : un tableau d'infection à COVID19 (souche non précisée) après la première injection, dont 1 cas ayant conduit au décès chez un patient très âgé et avec de lourdes pathologies
- Pour 1 cas : un tableau d'infection à COVID19 (variant anglais) à J2 de la 2^{ème} injection d'évolution fatale chez un patient très âgé avec de lourdes pathologies

¹ Samson M, Bonnotte B. From pathogenesis of giant cell arteritis to new therapeutic targets. Rev Med Interne. 2017 Oct;38(10):670-678.).

² Soriano A, Manna R. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica after influenza vaccination: comparing different experiences. J Dermatol. 2012 Oct;39(10):888-9

- Pour 1 cas ayant complété le schéma vaccinal avec à moins de 14j (J12) : un tableau clinique d'infection à COVID19 dominé par des pics fébriles (variant Sud-Africain ou Brésilien)
- Pour 17 cas ayant complété le schéma vaccinal avec à plus de 14j : un dépistage PCR+ sans manifestation clinique, dont 11 cas avec le variant UK, 5 avec le variant Sud-Africain ou Brésilien et 1 cas avec la souche classique
- Pour 6 cas ayant complété le schéma vaccinal avec à plus de 14 j : un tableau d'infection à COVID19, 5 cas avec le variant Sud-Africain ou Brésilien et 1 cas avec le variant anglais. Parmi ces 6 cas, 2 ont été d'évolution fatale (1 cas avec le variant Sud-Africain ou Brésilien, 1 cas avec le variant anglais).

L'analyse des cas de cette nouvelle période de suivi montre que de façon prédominante, il s'agit de cas asymptomatiques ayant présenté uniquement un test PCR+ à l'occasion d'investigation de cluster dans des EHPAD. En plus des 5 cas du précédent rapport, 6 nouveaux cas relèvent d'un échec vaccinal, chez des résidents d'EHPAD ayant suivi le schéma vaccinal. Pour rappel, l'efficacité évaluée du vaccin, même extrêmement importante, n'est pas de 100%, *a fortiori* avec l'émergence de variants. Ces cas continueront de faire l'objet d'un suivi spécifique.

Analyse et expertise des cas de zona (156 cas de zona, dont 16 sur la période ; 47 cas graves, dont 1 sur la période)

Cent cinquante-six cas de zona, dont 49 renseignés comme médicalement graves, ont été transmis entre le début du suivi et le 18 mars 2021.

Concernant les caractéristiques des patients, les cas de zona se sont manifestés majoritairement chez des femmes (59,6%, 93 cas) et chez des sujets plus âgés, avec un âge moyen de 70,2 ans (Tableau 6) et un âge médian de 75 ans. Sexe féminin et âge sont parmi les facteurs de risques attendus³. Deux tiers des cas sont survenus au cours la première semaine après l'injection, et 18 cas (11,5 %) sont survenus dans un contexte de réactogénicité systémique.

³ Marra F, Parhar K, Huang B, Vadlamudi N. Risk Factors for Herpes Zoster Infection: A Meta-Analysis. Open Forum Infect Dis. 2020;7(1):ofaa005. Published 2020 Jan 9. doi:10.1093/ofid/ofaa005

Tableau 6. Caractéristiques générales des cas de zona rapportés pour le vaccin Comirnaty en France au 19/03/2021.

	Cas totaux, N = 156 (%)	Cas graves, N = 49 (%)	Cas non graves, N = 107 (%)
<i>Sexe</i>			
Femme	93 (59,6)	29 (59,2)	64 (59,8)
Homme	62 (39,7)	20 (40,8)	42 (39,3)
NR	1 (0,7)	0	1 (0,9)
<i>Age</i>			
Moyenne (écart type)	70,2 (16,3)	69,9 (16,9)	70,3 (16,2)
Médiane	75,0	77,5	73,0
<i>Tranche</i>			
16-49	15 (9,6)	7 (14,3)	8 (7,5)
50-64	42 (26,9)	11 (22,5)	31 (29,0)
65-74	18 (11,5)	3 (6,1)	15 (14,0)
75-84	45 (28,9)	17 (34,7)	28 (26,2)
>= 85	33 (21,2)	10 (20,4)	23 (21,5)
Inconnu	3 (1,9)	1 (2,0)	2 (1,8)
<i>Délais de survenue</i>			
<=24 h	22 (14,1)	9 (18,4)	13 (12,2)
1-3 j	35 (22,5)	12 (24,5)	23 (21,5)
4-7 j	37 (23,7)	10 (20,4)	27 (25,2)
8-15 j	30 (19,2)	10 (20,4)	20 (19,7)
>15 j	29 (18,6)	8 (16,3)	21 (19,6)
NR	3 (1,9)	0	3 (2,8)
Réactogénicité systémique associée	18 (11,5)	11 (22,4)	7 (6,5)

Par ailleurs, un cas supplémentaire a été transmis par la procédure des cas marquants. Il correspondait à un cas de zona survenu chez une personne de 80 à 90 ans à J5 de la 1ère injection, après manifestations à type de réactogénicité locale et de céphalées à partir de J1. L'éruption est localisée à la tempe et une consultation spécialisée est prévue pour rechercher une éventuelle atteinte ophtalmologique.

Conclusion inchangée : Au total, si aucune caractéristique particulière en termes d'âge et sexe n'a été retrouvée lors de cette nouvelle analyse, la notification d'un nombre élevé de cas, dont certains sont survenus dans un contexte de réactogénicité ou dans les suites d'effets de réactogénicité, est en faveur d'un signal potentiel.

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

Le Tableau 7 récapitule la distribution des 1 884 cas graves déclarés au 18 mars 2021 par type et par gravité depuis le début de la campagne vaccinale.

Le Tableau 8 récapitule la distribution des 367 cas graves déclarés entre le 26 février et le 18 mars 2021, par type et par gravité pour la période hebdomadaire.

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

Tableau 7. Récapitulatif des 2451 cas graves rapportés en France jusqu'au 18/03/2021 par type et motif de gravité.

Type	Total N = 2 451 (%)	Décès N = 311 (%)	Hospitalisation / prolongation N = 501 (%)	Incapacité N = 44 (%)	Mise en jeu pronostic vital N = 124 (%)	Médicalement significatifs N = 1 470 (%)
AIT	19 (0,8)	0	9 (1,8)	0	3 (2,4)	7 (0,5)
AVC	5 (0,2)	3 (1,0)	2 (0,4)	0	0	0
AVC Hémorragique	20 (0,8)	8 (2,6)	9 (1,8)	0	2 (1,6)	1 (0,1)
AVC Ischémique	53 (2,2)	5 (1,6)	36 (7,2)	4 (9,1)	7 (5,6)	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 (0,1)
Anémie	2 (0,1)	0	1 (0,2)	0	0	1 (0,1)
Anémie Hémolytique Auto-Immune	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Aplasie	1 (0,0)	1 (0,3)	0	0	0	0
Appendicite	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Arrêt cardiaque	11 (0,4)	7 (2,3)	0	0	4 (3,2)	0
Arthrite	3 (0,1)	0	0	0	0	3 (0,2)
Asthme	6 (0,2)	0	2 (0,4)	0	0	4 (0,3)
Autres	118 (4,8)	2 (0,6)	33 (6,6)	4 (9,1)	4 (3,2)	75 (5,1)
BPCO	2 (0,1)	0	2 (0,4)	0	0	0
Bronchite à éosinophiles	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Bronchospasme	1 (0,0)	0	0	0	1 (0,8)	0
Bursite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Choriorétinite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Chute	3 (0,1)	0	0	0	1 (0,8)	2 (0,1)
Colique néphrétique	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Colite	2 (0,1)	0	1 (0,2)	0	1 (0,8)	0
Coma	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Confusion	8 (0,3)	0	4 (0,8)	0	0	4 (0,3)
Conjonctivite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Convulsions	43 (1,8)	1 (0,3)	18 (3,6)	0	8 (6,5)	16 (1,1)
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 (0,4)	0	0	0
Dermatopolymyosite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Dermatose bulleuse	4 (0,2)	0	1 (0,2)	0	1 (0,8)	2 (0,1)
Diarrhée	3 (0,1)	0	1 (0,2)	0	0	2 (0,1)
Dissection aortique	2 (0,1)	0	0	0	2 (1,6)	0
Douleur neuropathique	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Douleur thoracique	10 (0,4)	0	5 (1,0)	0	0	5 (0,3)
Dyspnée	7 (0,3)	0	3 (0,6)	0	0	4 (0,3)
Décompensation de diabète	2 (0,1)	0	1 (0,2)	0	0	1 (0,1)
Décès	188 (7,7)	185 (59,5)	1 (0,2)	0	0	2 (0,1)

Tableau 7. Récapitulatif des 2451 cas graves rapportés en France jusqu'au 18/03/2021 par type et motif de gravité (suite).

Type	Total N = 2 451 (%)	Décès N = 311 (%)	Hospitalisation / prolongation N = 501 (%)	Incapacité N = 44 (%)	Mise en jeu pronostic vital N = 124 (%)	Médicalement significatifs N = 1 470 (%)
Déficit moteur	3 (0,1)	0	1 (0,2)	0	0	2 (0,1)
Désaturation	6 (0,2)	1 (0,3)	0	0	0	5 (0,3)
Détresse respiratoire	9 (0,4)	3 (1,0)	1 (0,2)	0	1 (0,8)	4 (0,3)
Eczéma	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Embolie pulmonaire	38 (1,6)	4 (1,3)	27 (5,4)	0	5 (4,0)	2 (0,1)
Emphysème	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Encéphalite	1 (0,0)	1 (0,3)	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)
Erreur d'administration	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Erreurs de prescription	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Erythrodermie	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Erythème noueux	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Erythème polymorphe	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Exacerbation de BPCO	1 (0,0)	0	0	0	1 (0,8)	0
Fausse-Couche Spontanée	4 (0,2)	0	1 (0,2)	0	0	3 (0,2)
Hallucinations	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Herpès	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)
Hyperglycémie	11 (0,4)	1 (0,3)	3 (0,6)	0	0	7 (0,5)
Hypersensibilité / Anaphylaxie	159 (6,5)	0	27 (5,4)	1 (2,3)	23 (18,5)	108 (7,3)
Hypertension artérielle	247 (10,1)	1 (0,3)	36 (7,2)	4 (9,1)	7 (5,6)	199 (13,5)
Hyperthyroïdie	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Hypoglycémie	3 (0,1)	0	0	0	0	3 (0,2)
Hypotension artérielle	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)
Hématémèse	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Hématome hépatique	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Hémiparésie	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 (0,6)	0	0	2 (0,1)
Hémorragie alvéolaire	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Hépatite Auto-immune	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
INR augmenté	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Ictus amnésique	3 (0,1)	0	2 (0,4)	0	0	1 (0,1)
Ictère	2 (0,1)	0	1 (0,2)	0	0	1 (0,1)
Impotence fonctionnelle du membre injecté	6 (0,2)	0	0	2 (4,5)	0	4 (0,3)
Infection (Non Covid-19, Non Zona)	48 (2,0)	19 (6,1)	16 (3,2)	0	1 (0,8)	12 (0,8)
Infection à Covid-19	101 (4,1)	35 (11,3)	23 (4,6)	0	2 (1,6)	41 (2,8)
Insuffisance cardiaque	46 (1,9)	10 (3,2)	23 (4,6)	0	10 (8,1)	3 (0,2)
Insuffisance corticosurrénalienne aiguë	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)

Tableau 7. Récapitulatif des 2451 cas graves rapportés en France jusqu'au 18/03/2021 par type et motif de gravité (suite).

Type	Total N = 2 451 (%)	Décès N = 311 (%)	Hospitalisation / prolongation N = 501 (%)	Incapacité N = 44 (%)	Mise en jeu pronostic vital N = 124 (%)	Médicalement significatifs N = 1 470 (%)
Insuffisance respiratoire aiguë	4 (0,2)	1 (0,3)	1 (0,2)	0	1 (0,8)	1 (0,1)
Insuffisance rénale	3 (0,1)	0	0	0	1 (0,8)	2 (0,1)
Leucémie aiguë myéloïde	1 (0,0)	0	0	0	1 (0,8)	0
Lupus	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Lymphadénopathies	13 (0,5)	0	1 (0,2)	0	0	12 (0,8)
Lymphangite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Maladie de Crohn	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Maladie de Horton	5 (0,2)	0	5 (1,0)	0	0	0
Maladie sérique	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Malaise	7 (0,3)	0	3 (0,6)	0	0	4 (0,3)
Malaise Post-Vaccinal	58 (2,4)	0	15 (3,0)	0	7 (5,6)	36 (2,4)
Migraine	3 (0,1)	0	1 (0,2)	0	0	2 (0,1)
Myasthénie	2 (0,1)	0	1 (0,2)	0	0	1 (0,1)
Myélite cervicale postérieure aiguë	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Myocardite	2 (0,1)	0	0	0	2 (1,6)	0
Méningite aseptique	1 (0,0)	0	0	0	1 (0,8)	0
Métrorragies	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Neurologique autre	2 (0,1)	0	2 (0,4)	0	0	0
Neurologique non étiqueté	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Neutropénie	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Névrite du III	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Névrалgie	5 (0,2)	0	0	0	0	5 (0,3)
Névrалgie d'Arnold	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Névrite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Occlusion de l'artère rétinienne	2 (0,1)	0	1 (0,2)	1 (2,3)	0	0
Occlusion veine centrale de la rétine	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)
Orbitopathie	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Pancréatite	6 (0,2)	0	6 (1,2)	0	0	0
Pancytopénie	2 (0,1)	0	1 (0,2)	0	0	1 (0,1)
Paralysie faciale	43 (1,8)	1 (0,3)	9 (1,8)	3 (6,8)	0	30 (2,0)
Paresthésies	20 (0,8)	0	2 (0,4)	0	0	18 (1,2)
Pemphigoïde	1 (0,0)	1 (0,3)	0	0	0	0
Pneumopathie	5 (0,2)	2 (0,6)	1 (0,2)	0	1 (0,8)	1 (0,1)
Polyarthrite rhumatoïde	4 (0,2)	0	0	0	0	4 (0,3)
Polyradiculonévrite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Polyradiculopathie	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Priapisme	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Pseudopolyarthrite rhizomélique	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Purpura	3 (0,1)	0	0	0	0	3 (0,2)

Tableau 7. Récapitulatif des 2451 cas graves rapportés en France jusqu'au 18/03/2021 par type et motif de gravité (fin).

Type	Total N = 2 451 (%)	Décès N = 311 (%)	Hospitalisation / prolongation N = 501 (%)	Incapacité N = 44 (%)	Mise en jeu pronostic vital N = 124 (%)	Médicalement significatifs N = 1 470 (%)
Purpura thrombopénique idiopathique	3 (0,1)	0	1 (0,2)	0	0	2 (0,1)
Purpura vasculaire	2 (0,1)	0	1 (0,2)	0	0	1 (0,1)
Péricardite	15 (0,6)	0	7 (1,4)	0	0	8 (0,5)
Rectocolite hémorragique	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Rhumatisme psoriasique	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Rupture d'anévrisme	1 (0,0)	1 (0,3)	0	0	0	0
Réactogénicité	656 (26,8)	3 (1,0)	50 (10,0)	22 (50,0)	4 (3,2)	577 (39,3)
Sclérite antérieure	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Spondylarthrite ankylosante	4 (0,2)	0	0	0	0	4 (0,3)
Suspicion de zona	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Syncope	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Syndrome coronaire aigu	34 (1,4)	10 (3,2)	13 (2,6)	0	8 (6,5)	3 (0,2)
Syndrome d'activation macrophagique	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Syndrome de Gougerot-Sjögren	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Syndrome de Guillain-Barré	2 (0,1)	0	2 (0,4)	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 (0,6)	0	0	2 (0,1)
Thrombose veineuse	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Thrombose veineuse profonde	11 (0,4)	0	1 (0,2)	0	0	10 (0,7)
Thyroïdite	3 (0,1)	0	1 (0,2)	0	0	2 (0,1)
Thyroïdite auto-immune	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Tremblement de repos	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Troubles bipolaires	1 (0,0)	0	1 (0,2)	0	0	0
Troubles de l'audition	16 (0,7)	0	1 (0,2)	3 (6,8)	0	12 (0,8)
Troubles du comportement	4 (0,2)	0	2 (0,4)	0	0	2 (0,1)
Troubles du rythme	124 (5,1)	4 (1,3)	42 (8,4)	0	12 (9,7)	66 (4,5)
Troubles généraux non étiquetés	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Troubles vestibulaires	35 (1,4)	0	5 (1,0)	0	1 (0,8)	29 (2,0)
Troubles visuels	6 (0,2)	0	2 (0,4)	0	0	4 (0,3)
Uvéite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Vascularite	4 (0,2)	0	1 (0,2)	0	0	3 (0,2)
Zona	47 (1,9)	0	5 (1,0)	0	0	42 (2,9)
Œdème angioneurotique	3 (0,1)	1 (0,3)	1 (0,2)	0	1 (0,8)	0
Œdème du bras	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)

Tableau 8. Récapitulatif des 303 cas graves rapportés en France entre le 11/03/2021 et le 18/03/2021 par type et motif de gravité.

Type	Total N = 303 (%)	Décès N = 30 (%)	Hospitalisation /prolongation N = 79 (%)	Incapacité ou invalidité N = 8 (%)	Mise en jeu du pronostic vital, N = 16 (%)	Médicalement significatifs, N = 169 (%)
AIT	3 (1,0)	0	1 (1,3)	0	1 (6,3)	1 (0,6)
AVC	1 (0,3)	1 (3,3)	0	0	0	0
AVC hémorragique	1 (0,3)	1 (3,3)	0	0	0	0
AVC ischémique	8 (2,6)	1 (3,3)	4 (5,1)	1 (12,5)	2 (12,5)	0
Anémie	1 (0,3)	0	1 (1,3)	0	0	0
Arrêt cardiaque	2 (0,7)	2 (6,7)	0	0	0	0
Autres	14 (4,6)	0	5 (6,3)	2 (25,0)	0	7 (4,1)
Bronchite à éosinophiles	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Bursite	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Colite	2 (0,7)	0	1 (1,3)	0	1 (6,3)	0
Confusion	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Convulsions	4 (1,3)	0	4 (5,1)	0	0	0
Diarrhée	1 (0,3)	0	1 (1,3)	0	0	0
Douleur thoracique	1 (0,3)	0	1 (1,3)	0	0	0
Décompensation de diabète	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Décès	17 (5,6)	17 (56,7)	0	0	0	0
Déficit moteur	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Désaturation	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Détresse respiratoire	1 (0,3)	0	0	0	1 (6,3)	0
Embolie pulmonaire	11 (3,6)	0	9 (11,4)	0	1 (6,3)	1 (0,6)
Erreur d'administration	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Erreurs de prescription	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Erythrodermie	1 (0,3)	0	1 (1,3)	0	0	0
Exacerbation de BPCO	1 (0,3)	0	0	0	1 (6,3)	0
Fausse-couche spontanée	2 (0,7)	0	1 (1,3)	0	0	1 (0,6)
Hyperglycémie	2 (0,7)	1 (3,3)	0	0	0	1 (0,6)
Hypersensibilité / anaphylaxie	14 (4,6)	0	1 (1,3)	1 (12,5)	1 (6,3)	11 (6,5)
Hypertension artérielle	40 (13,2)	1 (3,3)	10 (12,7)	1 (12,5)	2 (12,5)	26 (15,4)
Hypotension artérielle	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Hémorragie alvéolaire	1 (0,3)	0	1 (1,3)	0	0	0
Hépatite auto-immune	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
INR augmenté	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Ictère	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Impotence fonctionnelle du membre injecté	2 (0,7)	0	0	0	0	2 (1,2)
Infection (non covid-19, non zona)	3 (1,0)	0	2 (2,5)	0	0	1 (0,6)
Infection à covid-19	30 (9,9)	4 (13,3)	7 (8,9)	0	0	19 (11,2)
Insuffisance cardiaque	4 (1,3)	0	1 (1,3)	0	2 (12,5)	1 (0,6)
Leucémie aiguë myéloïde	1 (0,3)	0	0	0	1 (6,3)	0
Lymphadénopathies	3 (1,0)	0	1 (1,3)	0	0	2 (1,2)

Tableau 8. Récapitulatif des 303 cas graves rapportés en France entre le 11/03/2021 et le 18/03/2021 par type et motif de gravité (suite).

Type	Total N = 303 (%)	Décès N = 30 (%)	Hospitalisation /prolongation N = 79 (%)	Incapacité ou invalidité N = 8 (%)	Mise en jeu du pronostic vital, N = 16 (%)	Médicalement significatifs, N = 169 (%)
Lymphangite	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Maladie de Horton	3 (1,0)	0	3 (3,8)	0	0	0
Maladie sérique	1 (0,3)	0	1 (1,3)	0	0	0
Malaise	2 (0,7)	0	2 (2,5)	0	0	0
Malaise post-vaccinal	6 (2,0)	0	3 (3,8)	0	0	3 (1,8)
Myasthénie	1 (0,3)	0	1 (1,3)	0	0	0
Myocardite	1 (0,3)	0	0	0	1 (6,3)	0
Méningite aseptique	1 (0,3)	0	0	0	1 (6,3)	0
Neurologique autre	2 (0,7)	0	2 (2,5)	0	0	0
Neutropénie	1 (0,3)	0	1 (1,3)	0	0	0
Névralgie d'Arnold	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Névrite	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Orbitopathie	1 (0,3)	0	1 (1,3)	0	0	0
Pancréatite	1 (0,3)	0	1 (1,3)	0	0	0
Paralysie faciale	6 (2,0)	0	0	1 (12,5)	0	5 (3,0)
Paresthésies	6 (2,0)	0	0	0	0	6 (3,6)
Polyradiculonévrite	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Pseudopolyarthrite rhizomélique	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Purpura thrombopénique idiopathique	2 (0,7)	0	0	0	0	2 (1,2)
Péricardite	2 (0,7)	0	1 (1,3)	0	0	1 (0,6)
Rectocolite hémorragique	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Réactogénicité	44 (14,5)	0	1 (1,3)	2 (25,0)	0	41 (24,3)
Suspicion de zona	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Syndrome coronaire aigu	3 (1,0)	1 (3,3)	2 (2,5)	0	0	0
Syndrome de Gougerot-Sjögren	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Syndrome de Guillain-Barré	1 (0,3)	0	1 (1,3)	0	0	0
Thrombose veineuse profonde	4 (1,3)	0	0	0	0	4 (2,4)
Thyroïdite auto-immune	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Tremblement de repos	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Troubles de l'audition	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Troubles du comportement	1 (0,3)	0	1 (1,3)	0	0	0
Troubles du rythme	14 (4,6)	1 (3,3)	4 (5,1)	0	1 (6,3)	8 (4,7)
Troubles vestibulaires	2 (0,7)	0	1 (1,3)	0	0	1 (0,6)
Troubles visuels	3 (1,0)	0	0	0	0	3 (1,8)
Zona	1 (0,3)	0	1 (1,3)	0	0	0

IV.1.6. Analyse et expertise des situations particulières

Événements indésirables en lien avec la deuxième dose

A ce jour, 4 239 cas concernent un effet survenu à la 2^{ème} injection, dont 566 reçus sur la période.

Parmi ces cas, un total de 928 cas graves a été rapporté (21,9 %), proportion comparable à celle retrouvée pour les cas rapportés après une 1^{ère} injection (22,7 %). 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^{ère} injection (1,5 % vs. 3,7 % ; 3,3 % vs. 5,3 %, respectivement). La distribution en âge est différente par rapport aux cas rapportés après une 1^{ère} injection, avec 71,5 % des cas rapportés concernant des personnes de moins de 65 ans contre 57,8 % (Tableau 9).

La plupart des cas rapportés concernaient des effets de réactogénicité (3 385 cas ; 79,9 % vs. 61,5 % des cas rapportés après une 1^{ère} injection), majoritairement systémique (3 150 cas, 74,3 % vs. 51,0 %).

L'analyse effectuée pour ce rapport confirme globalement les données des deux rapports précédents, sans information marquante. L'analyse hebdomadaire des cas n'a pas apporté d'éléments nouveaux.

Tableau 9. Caractéristiques générales des cas rapportés d'événements indésirables survenus pour le vaccin Comirnaty en France au 18/03/2021, selon le rang d'injection.

	Cas cumulés - 2 ^{ème} dose N = 4 239 (%)	Cas cumulés - 1 ^{ère} dose N = 6 724 (%)
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV		
Cas déclarés par les professionnels de santé	3084 (72,8)	5338 (79,4)
Cas déclarés par les patients/usagers	1155 (27,2)	1386 (20,6)
Évolution, N (%)		
En cours de rétablissement/résolution	1018 (24,0)	1247 (18,5)
Rétabli/résolu	2222 (52,4)	3647 (54,2)
Rétabli/résolu avec séquelles	17 (0,4)	46 (0,7)
Non rétabli/non résolu	793 (18,7)	1347 (20,0)
Décès	63 (1,5)	248 (3,7)
Inconnu	126 (3,0)	189 (2,8)
Sexe		
Masculin	982 (23,2)	1821 (27,1)
Féminin	3246 (76,6)	4874 (72,5)
Inconnu	11 (0,3)	29 (0,4)
Âge moyen	58,3	62,7
Tranches d'âge, N (%)		
16-49	1095 (25,8)	1399 (20,8)
50-64	1937 (45,7)	2490 (37,0)
65-74	298 (7,0)	547 (8,1)
75-84	458 (10,8)	1263 (18,8)
≥ 85	398 (9,4)	943 (14,0)
Inconnu	53 (1,3)	82 (1,2)
Cas graves, N (%)	928 (21,9)	1523 (22,7)
Critère de gravité		
Décès	63 (1,5)	248 (3,7)
Mise en jeu du pronostic vital	30 (0,7)	94 (1,4)
Hospitalisation	142 (3,3)	359 (5,3)
Invalidité ou incapacité	22 (0,5)	22 (0,3)
Médicalement significatif	671 (15,8)	800 (11,9)
Réactogénicité, N (%)	3385 (79,9)	4137 (61,5)
Réactogénicité locale uniquement	235 (5,5)	711 (10,6)
Réactogénicité systémique	3150 (74,3)	3426 (51,0)
El systémiques		
Syndrome grippal, n (%)	1338 (31,6)	481 (7,2)
Asthénie/Fatigue/Malaise, n (%)	984 (23,2)	1404 (20,9)
Céphalées, n (%)	757 (17,9)	1028 (15,3)
Fièvre, n (%)	643 (15,2)	644 (9,6)
Myalgies, n (%)	610 (14,4)	594 (8,8)
Nausée/Vomissement, n (%)	589 (13,9)	718 (10,7)
Frissons, n (%)	322 (7,6)	276 (4,1)
Douleur articulaire, n (%)	212 (5,0)	269 (4,0)
Diarrhée, n (%)	169 (4,0)	319 (4,7)
Douleur et inconfort musculosquelettiques et du tissu, n (%)	72 (1,7)	102 (1,5)
Complications liées à une vaccination, n (%)	22 (0,5)	19 (0,3)

Patients avec antécédent d'infection à COVID-19

Depuis le début de l'enquête, 631 cas d'effets indésirables chez des personnes avec un antécédent d'infection à COVID-19 ont été recueillis, dont 64 cas graves (12,8 %). Il s'agissait pour la grande majorité de cas de réactogénicité systémique (457 cas, 72,4 %).

Parmi ces cas, 180 concernaient des effets survenus après la 2^{ème} injection, dont 36 cas graves (20 %). La comparaison des cas notifiés après 2^{ème} injection, en fonction de l'existence d'antécédent d'infection à COVID-19 mettait en évidence une fréquence plus importante de cas chez les sujets de 85 ans et plus (20,2 % vs 10,2 %), associée logiquement à une fréquence plus élevée de cas ayant conduit à décès, mise en jeu du pronostic vital ou hospitalisation (8,3 % vs. 5,5 % ; Tableau 10).

Au total, le profil des effets rapporté chez les patients avec antécédents de COVID-19 est compatible avec les rapports précédents.

Tableau 10. Caractéristiques générales des cas rapportés d'événements indésirables survenus après une deuxième injection du vaccin Comirnaty en France au 18/03/2021, chez des patients avec ou sans antécédent de COVID-19.

	Cas avec antécédents de COVID-19 - 2 ^{ème} dose N = 180 (%)	Cas sans antécédents de COVID-19 - 2 ^{ème} dose N = 4 059 (%)
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV		
Cas déclarés par les professionnels de santé	147 (81,7)	2937 (72,4)
Cas déclarés par les patients/usagers	33 (18,3)	1122 (27,6)
Évolution, N (%)		
En cours de rétablissement/résolution	41 (22,8)	977 (24,1)
Rétabli/résolu	100 (55,6)	2122 (52,3)
Rétabli/résolu avec séquelles	2 (1,1)	15 (0,4)
Non rétabli/non résolu	24 (13,3)	769 (18,9)
Décès	6 (3,3)	57 (1,4)
Inconnu	7 (3,9)	119 (2,9)
Sexe		
Masculin	46 (25,6)	936 (23,1)
Féminin	134 (74,4)	3112 (76,7)
Inconnu	0	11 (0,3)
Âge moyen	64,1	58,0
Tranches d'âge, N (%)		
16-49	35 (19,4)	1060 (26,1)
50-64	74 (41,1)	1863 (45,9)
65-74	14 (7,8)	284 (7,0)
75-84	17 (9,4)	441 (10,9)
≥ 85	38 (21,1)	360 (8,9)
Inconnu	2 (1,1)	51 (1,3)
Cas graves, N (%)	36 (20,0)	892 (22,0)
Critère de gravité		
Décès	6 (3,3)	57 (1,4)
Mise en jeu du pronostic vital	3 (1,7)	27 (0,7)
Hospitalisation	6 (3,3)	136 (3,4)
Invalidité ou incapacité	1 (0,6)	21 (0,5)
Médicalement significatif	20 (11,1)	651 (16,0)
Réactogénicité, N (%)	151 (83,9)	3234 (79,7)

Erreurs médicamenteuses

Parmi les cas rapportés en France au 18/03/2021, 49 (0,4 %) correspondaient à des erreurs d'administration, 7 cas ont été transmis entre le 12/03/2021 et le 18/03/2021. Parmi les nouveaux cas d'erreurs, trois étaient associés à un effet indésirable (1 EI non grave et 2 EI graves : i) une lésion de l'épaule après une injection trop proche de l'articulation, en cours de guérison ; ii) un sepsis qualifié de sévère, sans précision, survenue le lendemain d'une injection avec erreur de préparation de produit).

Tableau 11. Description des erreurs identifiées dans les cas rapportés en France jusqu'au 18/03/2021.

Erreur	Cas cumulés d'erreur, N= 49 (%)	Cas avec EI graves, N = 5 (%)
Administration d'une dose incorrecte	27 (55,1)	0
Schéma d'administration inapproprié	7 (14,3)	1 (20,0)
Problème de préparation du produit	7 (14,3)	1 (20,0)
Site/voie d'administration inappropriée	7 (14,3)	3 (60,0)
Autres circonstances	1 (2,0)	0
Erreur sans effet indésirable	33 (67,3)	0
Erreur avec effet indésirable	16 (32,7)	5 (83,3)

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 19/03/2021 par le laboratoire Pfizer rapportait des informations pour 392 cas d'effets indésirables graves déclarés en France (280 déclarations initiales et 112 informations de suivi de déclaration).

Parmi les 280 déclarations initiales, seules 7 n'étaient pas issues du Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance :

- Un cas d'infection à COVID-19 survenu à J16 d'une 1^{ère} injection ;
- Deux cas d'infection à COVID-19 avec PCR positive survenus à J20 d'une 2^{ème} injection, en faveur d'un échec vaccinal ;
- Un cas d'élévation de pression artérielle de grade III survenue chez une personne de 80 à 89 ans à J1 d'une 1^{ère} injection, et associée à une épistaxis et des céphalées ;
- Un cas de zona ophtalmique survenu dans un délai non précisé après la réalisation d'une 1^{ère} injection. Il est spécifié qu'une éruption du front préexistait à la vaccination
- Un cas de surdité brusque survenue après un délai non renseigné après une 1^{ère} injection ; un avis spécialiste a conclu à une cause virale sans précision
- Un cas de syndrome pseudogrippal associé à une thrombopénie (non détaillée), une élévation des LDH à 3 fois la normale, et une augmentation légère de la beta-2 microglobuline survenue chez une personne de 80 à 89 ans à J7 de la réalisation d'une 2^{ème} injection. L'évolution des troubles biologique est inconnue.

Parmi les 112 déclarations de suivi, seules 3 n'émanaient pas du Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance :

- Un cas ayant débuté par une réaction d'hypersensibilité à type d'éruption érythémateuse prurigineuse survenue à J1 d'une 1^{ère} injection. Après résolution de celle-ci, à J9 de l'injection, la personne a présenté une thrombophlébite étendue du membre inférieur. Les résultats des examens complémentaires ne sont pas connus ;
- Un cas de douleurs musculaires, nausées, troubles du sommeil et asthénie survenu à J17 de la réalisation d'une 1^{ère} injection chez une personne de 60 à 69 ans et ayant duré 4 jours. Tous les examens réalisés (ECG, nfs, CRP, CPK, VS, PCR COVID) étaient normaux ;
- Un cas de gammopathie monoclonale à IgG lambda découvert fortuitement chez une personne de 50 à 59 ans sur un bilan réalisé dans un délai non précisé après la réalisation d'une première injection.

V. Conclusion

Depuis le début de la campagne vaccinale, 10 963 cas d'effets indésirables potentiels ont été déclarés et analysés pour le vaccin Comirnaty par le réseau français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, dont 2 451 cas graves. Parmi ces cas, 1 123 dont 303 graves ont été rapportés au cours de la nouvelle période couverte par ce dixième 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 12 mars et le 18 mars 2021 n'apportent pas d'élément nouveau concernant le suivi des cas de :

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

Pas d'éléments nouveaux concernant les événements cardiovasculaires et thromboemboliques graves. **La conclusion concernant ces événements demeure donc inchangée et ne conduit pas à identifier des spécificités particulières en faveur du rôle du vaccin.**

Un total de 5 cas d'artérites à cellules géantes (ACG) (Maladie de Horton) déclarés dont 3 sur cette période de suivi a amené à leur analyse plus détaillée dans ce 10ème rapport. **Les éléments d'anamnèse et les données actuelles sur l'ensemble des cas d'ACG ne conduisent pas à identifier à ce jour un signal potentiel pour cet événement. Ces événements continueront à faire l'objet d'un suivi spécifique dans les rapports ultérieurs.**

Parmi les faits notables on relève :

- **Les cas d'infections à COVID19 : L'analyse des cas de cette nouvelle période de suivi montre que de façon prédominante ces infections sont des cas asymptomatiques ayant présenté uniquement un test PCR+ à l'occasion d'investigation de cluster dans des EHPAD. En plus des 5 cas du précédent rapport, 6 nouveaux cas relèvent d'un échec vaccinal, chez des résidents d'EHPAD ayant suivi le schéma vaccinal. Pour**

rappel, l'efficacité évaluée du vaccin, même extrêmement importante, n'est pas de 100%, *a fortiori* avec l'émergence de variants. Ces cas continueront de faire l'objet d'un suivi spécifique

- **Les cas de zona : si aucune caractéristique particulière en terme d'âge et sexe n'a été retrouvée lors de cette nouvelle analyse, la notification d'un nombre relativement élevé de cas, dont certains sont survenus dans un contexte de réactogénicité ou dans les suites d'effets de réactogénicité, est en faveur d'un signal potentiel.**

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

Grade I

Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire avec ou sans angioedème

Grade II

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

Grade III

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

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

Grade IV

Arrêt circulatoire et/ou respiratoire.

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

