

**Enquête de pharmacovigilance du vaccin VAXZEVRIA®
(Covid-19 Vaccine AstraZeneca)**

Rapport n°7 : période du 19 mars 2021 au 25 mars 2021

CRPV d'Amiens - CRPV de Rouen



Centre régional de
pharmacovigilance
Amiens
Hauts-de-France



CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE
ET D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT
DE ROUEN



Déclarations d'intérêts

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

Consultation des déclarations publiques d'intérêts :

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

Table des matières

I. Contexte	4
II. Périmètre et vaccin concerné.....	4
III. Organisation et calendrier	4
IV. Méthodes	4
V. Résultats.....	4
V.1 Données générales sur les cas issus de la BNPV	4
V.1.1 Evolution du nombre de doses injectées.....	5
V.1.2 Evolution du nombre de cas notifiés	5
V.2 Analyse et expertise des effets indésirables avec focus sur les cas graves de la période (n= 960)	9
V.2.1 Analyse des cas graves.....	9
V.2.2.1 Analyse des cas de décès.....	9
V.2.2.2 Analyse des cas graves de réactogénicité (Tableau 5).....	11
V.2.2.3. Analyse des cas graves par SOC (hors effets liés à une réactogénicité)	12
Effets indésirables thromboemboliques artériels.....	12
Effets indésirables thromboemboliques veineux.....	13
Synthèse de tous les cas d'évènements thromboemboliques	15
Effets cardiaques (hors évènements thromboemboliques).....	16
Effets vasculaires (hors effets thromboemboliques)	18
Effets cutanés.....	18
Effets neurologiques (hors effets thromboemboliques).....	19
Effets hématologiques	21
Effets oculaires.....	22
Effets immuns	22
Effets respiratoires, thoraciques et médiastinaux	23
Effets infectieux	24
Effets digestifs	24
V.2.3 Analyse des cas d'intérêt	25
V.3 Analyse et expertise des effets indésirables inattendus (non listés) non graves	25
V.4 Analyse et expertise des situations particulières.....	26
V.5 Données générales sur les cas graves survenus en France issus des laboratoires	26
VI. Conclusion	26
VII. Annexes	28
VII.1 Annexe 1	28
VII.2 Annexe 2	29
VII.3 Annexe 3	29

I. Contexte

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

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) d'Amiens et le CRPV de Rouen assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin Covid-19 Vaccine AstraZeneca.

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

Les résultats de cette évaluation et de ce suivi sont présentés et discutés 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.

II. Périmètre et vaccin concerné

[Voir rapport précédent](#)

III. Organisation et calendrier

[Voir rapport précédent](#)

IV. Méthodes

[Voir rapport précédent](#)

V. Résultats

V.1 Données générales sur les cas issus de la BNPV

V.1.1 Evolution du nombre de doses injectées

dates d'injections	Vaccin	Nb 1res Injections
Période du 19/03/2021 au 25/03/2021*	Astrazeneca	484 039
Depuis le début de la vaccination au 25/03/2021	Astrazeneca	1 923 580

Tranches d'âge	Cas cumulés						Vaccinés			
	Total	%	Grave	%	Non Grave	%	Total	%	Période*	%
<16 ans	1	0,01			1	0,02				
16-49 ans	5285	71,04	1398	71,15	3887	71,01	346069	17,99	11613	2,40
50-64 ans	1756	23,61	452	23,00	1304	23,82	822973	42,78	164422	33,97
65-74 ans	266	3,58	72	3,66	194	3,54	620134	32,23	253040	52,28
75-84 ans	36	0,48	17	0,87	19	0,35	98115	5,10	39488	8,16
85 et +	11	0,15	7	0,36	4	0,07	36289	1,89	15476	3,20
NR	84	1,13	19	0,97	65	1,19				
Sexe										
Femmes	5523	74,24	1487	75,67	4036	73,73	989749	51,45	234398	48,43
Hommes	1901	25,55	475	24,17	1426	26,05	930524	48,37	248077	51,25
NR	15	0,20	3	0,15	12	0,22	3307	0,17	1564	0,32
Total général	7439	100,00	1965	100,00	5474	100,00	1923580	100,00	484039	100,00

Comme dans les précédents rapports, on note une proportion de notifications plus importante concernant les sujets jeunes et majoritairement des femmes.

Disposant des données de distribution par sexe, on constate que cette disproportion n'est pas liée à un déséquilibre marqué du nombre de femmes vaccinées. Contrairement aux données globales de la BNPV où la proportion de femmes est de 57% des cas et 55% des cas graves, elles représentent ici près de 75% des cas et près de 76% des cas graves. Cela pourrait témoigner d'une plus grande réactogénicité chez les femmes comme évoqué dans de précédentes études avec notamment les vaccins de la grippe (*Engler RJM. Half- vs full-dose trivalent inactivated influenza vaccine (2004–2005): age, dose, and sex effects on immune responses. Arch Intern Med 2008; 168: 2405*).

Néanmoins, ne disposant pas encore des données démographiques, on ne peut exclure le rôle de l'âge dans cette distribution. En effet, on note une disproportion importante en fonction des classes d'âge, la tranche des 16-49 ans représentant 71% des cas alors qu'elle concerne 18% des vaccinés.

V.1.2 Evolution du nombre de cas notifiés

Ce rapport est le septième réalisé dans le cadre du suivi de pharmacovigilance renforcé du vaccin Covid-19 Vaccine AstraZeneca. Il concerne l'ensemble des cas d'effets/événements indésirables (EI) potentiels déclarés au Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance pour la période du 06/02/2021 au 25/03/2021 inclus.

La nouvelle période couverte par ce rapport s'étend du 19/03/2021 au jeudi 25/03/2021 inclus. A noter que de nombreux effets graves survenus sur cette période ont été vus dans le rapport précédent dans la procédure des cas marquants.

A la date du 25/03/2021 et depuis le début de la campagne vaccinale, 7439 cas d'effets/événements indésirables potentiellement liés au vaccin Covid-19 Vaccine AstraZeneca et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 15698 effets / événements. Il s'agit de 5523 femmes et 1901 hommes (inconnu pour 15 personnes), âgés en moyenne de $41,36 \pm 13,5$ ans (médiane 40 ans et extrêmes 10 à 95 ans (non renseigné dans 84 cas).

Sur la période d'étude (19/03/2021 au 25/03/2021), 1756 cas ont été validés (3650 effets/événements indésirables) et transmis aux CRPV rapporteurs. Il s'agit de 1236 femmes et de 513 hommes, (inconnus 7) âgés en moyenne de $47,85 \pm 14,89$ ans (médiane 49 ans et extrêmes 18 à 95 ans (non renseigné dans 15 cas). Parmi ces cas, 24% sont graves avec 11 décès, 22 mises en jeu du pronostic vital, 63 hospitalisations, 11 incapacités et 315 médicalement significatifs (tableau 1). On note une progression importante du nombre de cas graves transmis, peut-être à mettre en lien avec la priorisation de l'analyse des cas graves par les centres ainsi que la médiatisation autour de ce vaccin des effets thromboemboliques.

Tableau 1 : Caractéristiques générales des cas

	Nombre de cas cumulés		Nombre de cas hebdomadaires*	
N=Nombre de cas enregistrés dans la BNPV	N =7439	%	N = 1756	%
Cas déclarés par les professionnels de santé	4306	57,88%	951	54,16%
Cas déclarés par les patients/usagers	3133	42,12%	805	45,84%
<i>Cas confirmés médicalement</i>	4614	62,02%	1076	61,28%
Cas non graves	5474	73,59%	1334	75,97%
Sexe n (%)				
Masculin	1426	26,05%	390	29,24%
Féminin	4036	73,73%	938	70,31%
Inconnu	12	0,22%	6	0,45%
Tranches d'âge, n (%)				
< 16	1	0,02%		0,00%
18-49	3887	71,01%	678	50,82%
50-64	1304	23,82%	493	36,96%
65 - 74	194	3,54%	134	10,04%
75 – 84	19	0,35%	13	0,97%
85 et plus	4	0,07%	4	0,30%
Inconnue	65	1,19%	12	0,90%
cas graves, n	1965	26,41%	422	24,03%
Critère de gravité				
Décès	27	0,36%	11	0,63%

Mise en jeu du pronostic vital	44	0,59%	22	1,25%
Hospitalisation	137	1,84%	63	3,59%
Invalidité ou incapacité	57	0,77%	11	0,63%
Médicalement significatif	1700	22,85%	315	17,94%
Sexe n (%)				
Masculin	475	24,17%	123	29,15%
Féminin	1487	75,67%	298	70,62%
NR	3	0,15%	1	0,24%
Tranches d'âge, n (%)				
18-49	1398	71,15%	197	46,68%
50-64	452	23,00%	160	37,91%
65 - 74	72	3,66%	47	11,14%
75 -84	17	0,87%	10	2,37%
85 et plus	7	0,36%	5	1,18%
Inconnue	19	0,97%	3	0,71%

*période 19.03.2021 au 25.03.2021

La répartition par SOC des effets sur l'ensemble du suivi est présentée dans la figure 1. Le SOC « troubles généraux » rassemble près de 58% des effets indésirables décrits et 52% des effets graves. Le tableau 2 reprend le détail des effets/événements indésirables graves et non graves rapportés en France au 25/03/2021 par *System Organ Class*.

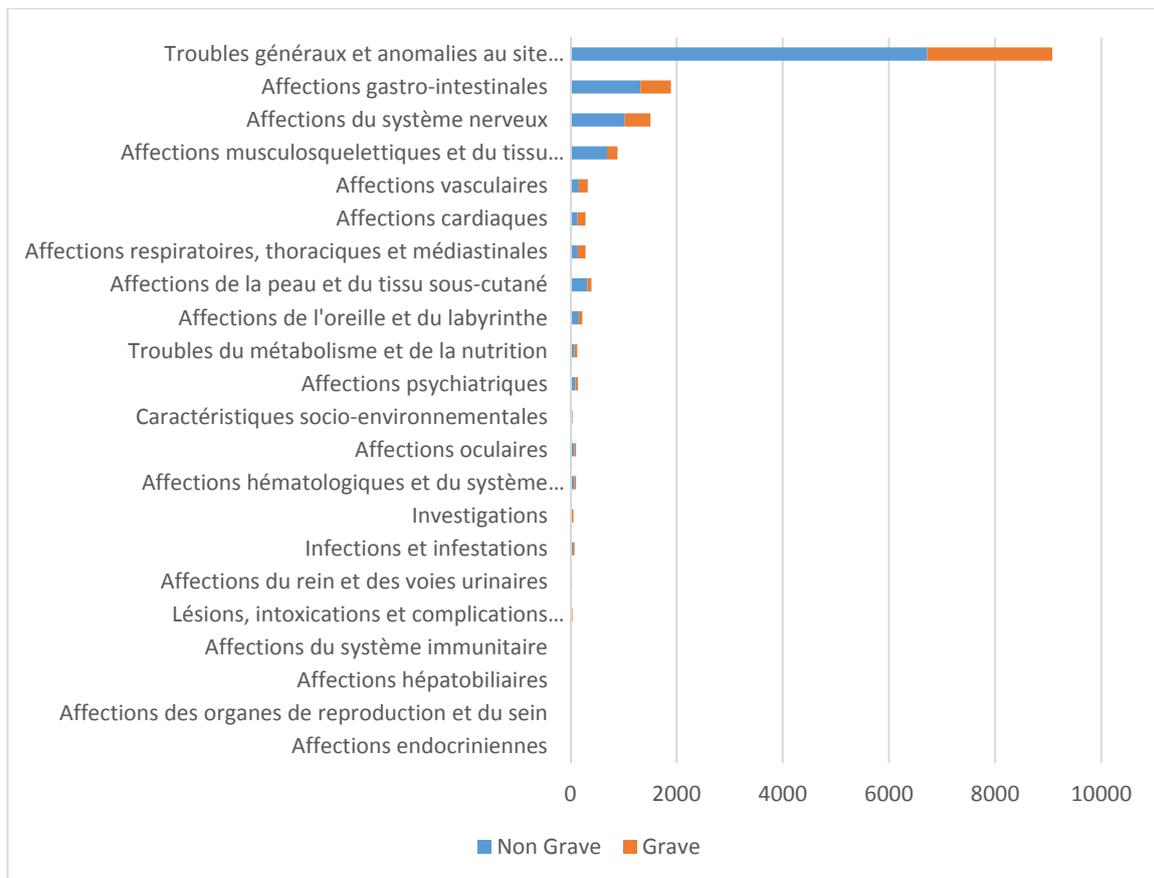


Figure 1 : Répartition des 15698 effets indésirables par *System Organ Class* (SOC)

Tableau 2 : Détail des effets/événements indésirables (EI) rapportés dans les cas graves et non graves en France jusqu'au 25/03/2021, par SOC.

SOC Long	EI cumulés (N=15698)				EI période (N=3650)			
	Non Grave N=11145	%	Grave N=4553	%	Non Grave N=2690	%	Grave N=960	%
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	6722	60,31	2353	51,68	1484	55,17	366	38,13
Affections gastro-intestinales	1322	11,86	573	12,59	305	11,34	115	11,98
Affections du système nerveux	1024	9,19	486	10,67	273	10,15	127	13,23
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	691	6,20	198	4,35	166	6,17	38	3,96
Affections vasculaires	159	1,43	169	3,71	56	2,0	76	7,92
Affections cardiaques	134	1,20	152	3,34	37	1,38	49	5,10
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	139	1,25	147	3,23	48	1,78	56	5,83
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	323	2,90	75	1,65	124	4,61	22	2,29
Affections de l'oreille et du labyrinthe	158	1,42	68	1,49	53	1,97	16	1,67
Troubles du métabolisme et de la nutrition	78	0,70	52	1,14	16	0,59	17	1,77
Affections psychiatriques	94	0,84	49	1,08	18	0,67	9	0,94
Caractéristiques socio-environnementales	1	0,01	39	0,86			4	0,42
Affections hématologiques et du système lymphatique	73	0,66	33	0,72	25	0,93	12	1,25
Affections oculaires	75	0,67	33	0,72	30	1,12	11	1,15
Infections et infestations	49	0,44	30	0,66	25	0,93	8	0,83
Investigations	28	0,25	30	0,66	11	0,41	12	1,25
Affections du rein et des voies urinaires	12	0,11	18	0,40	2	0,07	6	0,63
Affections du système immunitaire	10	0,09	16	0,35	2	0,07	4	0,42
Lésions, intoxications et complications d'interventions	25	0,22	16	0,35	3	0,11	7	0,73
Affections hépatobiliaires	4	0,04	8	0,18	4	0,15	3	0,31
Affections des organes de reproduction et du sein	23	0,21	6	0,13	8	0,30	1	0,10
Affections endocriniennes	1	0,01	2	0,04			1	0,10

*période 19.03.2021 au 25.03.2021

Les effets indésirables surviennent très rapidement après l'injection du vaccin, en moins de 24h dans près de 47% des cas (tableau 3).

Tableau 3 : délais de survenue

Délai de survenue, N (%)	Cas cumulés N=7439		Cas hebdomadaires* N=1756	
	N	%	N	%
J0	4390	59,01%	835	47,55%
J1	2485	33,41%	615	35,02%
J2	164	2,20%	80	4,56%
J3-J7	233	3,13%	131	7,46%
J8 – J15	78	1,05%	53	3,02%
16 - 35	18	0,24%	11	0,63%
inconnu	71	0,95%	31	1,77%

*période 19.03.2021 au 25.03.2021

L'évolution était rétablie ou en cours de rétablissement dans plus de 75% des cas au moment de la notification (tableau 4).

Tableau 4 : évolution des cas

Évolution, N (%)	Cas cumulés N=7439	%	Cas hebdomadaires* N=1756	%
Effet ayant pu entraîner le décès	27	0,36%	11	0,63%
Inconnu	170	2,29%	47	2,68%
Non rétabli/non résolu	1178	15,84%	346	19,70%
Rétabli/résolu avec séquelles	15	0,20%	3	0,17%
En cours de rétablissement/résolution	2467	33,16%	534	30,41%
Rétabli/résolu	3582	48,15%	815	46,41%

*période 19.03.2021 au 25.03.2021

V.2 Analyse et expertise des effets indésirables avec focus sur les cas graves de la période (n=960)

Il y a 422 cas graves rapportés sur la période et 28 cas graves transmis selon la procédure des cas marquants.

Il y a eu 14 décès rapportés sur la période et la procédure des cas marquants.

V.2.1 Analyse des cas graves

V.2.2.1 Analyse des cas de décès

SUR LA PERIODE ET CELLE DE LA PROCEDURE DES CAS MARQUANTS :

Il y a sur la période et celle de la procédure des cas marquants, **14 cas de décès** rapportés dont 7 de cause inconnue. Il s'agit de 7 femmes et 7 hommes de moyenne d'âge 66,3 ans ± 17,3 (médiane 70,5, extrêmes 36 à 95 ans).

- ⇒ Quadragénaire avec antécédent de polyarthrite rhumatoïde compliquée d'une alvéolite macrophagique aiguë traité par Methotrexate et Cortancyl. A J7 de sa vaccination apparition de céphalées brutales, vomissements et hémiplégie gauche. Mise en évidence d'un **Accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique droit complet sur dissection carotidienne** dans un contexte de **thrombopénie** (pl. 26 G/L). Craniectomie impossible impliquant une majoration de l'œdème cérébrale avec effet de masse et HTIC réfractaire.
- ⇒ Trentenaire sous contraception oestroprogestative, céphalées apparues à J8 post-vaccination avec découverte d'une **thrombophlébite cérébrale profonde extensive** touchant notamment les veines cérébrales profondes, compliquée d'un hématome capsulo-thalamique droit avec saignement actif et d'hémorragie sous-arachnoïdienne. Également thrombose de la veine-sus-hépatique droite (deux thrombus visualisés). **Signes de CIVD** (thrombopénie (pl 35G/L), fibrinogène 1,5, Facteur V 38%, TP 54%, TQ à 20,5, DDimères > 4000). Anticorps anti-PF4 négatifs. PCR-Covid négatif.

- ⇒ Personne septuagénaire (HTA, dyslipidémie) qui présente à J12 post-vaccination une hémiparésie gauche brutale faisant découvrir **une thrombophlébite cérébrale extensive** responsable d'un hématome aigu fronto-pariéto-occipital droit avec inondation tétraventriculaire. **Thrombopénie isolée** (pl 64 G/L), fibrinogène 2.6, TP 84%, D-Dimères > 4000, anticorps anti-PF4 négatifs. Evacuation chirurgicale de l'hématome.
- ⇒ Trentenaire aux antécédents lourds : grabataire avec retard intellectuel profond, tétraparésie spastique, cyphose, scoliose, alimenté par GEP. Déjà opéré au moins à 2 reprises d'une occlusion intestinale. Hospitalisé à J10 post-vaccination pour **occlusion intestinale**. Contexte de pneumopathie d'inhalation. Amélioration de la symptomatologie intestinale avec reprise du transit. Dégradation de la fonction respiratoire conduisant au décès du patient.
- ⇒ Personne de plus de 70 ans (ATCD de cancer du sein, polyarthrite rhumatoïde, Diabète non insulino-dépendant (DNID), syndrome d'apnée du sommeil) ayant présenté un **infarctus du myocarde** semi-récemment récupéré à J2 post-vaccination, puis nouvel arrêt cardiaque ; l'ETT objective une rupture cardiaque avec hémopéricarde massif. Décès à J4.
- ⇒ Personne de plus de 70 ans (FA cardiopathie ischémique, phlébite, BPCO) **retrouvé mort** à J3 post-vaccinal
- ⇒ Personne de plus de 90 ans (ATCD de cardiopathie rythmique et coronarienne, AVC ischémique sur AC/FA, endartériectomie carotidienne droite, angioplastie sur l'IVA, pose de 2 stents). A J5 post-vaccination, survenue d'un malaise bref d'allure hypotensive avec récupération secondaire. **Décès** à J8 de **cause inconnue**.
- ⇒ Personne de plus de 70 ans (ATCD d'AVC sylvien, HTA, DNID, insuffisance rénale) retrouvée **décédée au domicile** à J2 post-vaccination.
- ⇒ Personne de près de 80 ans (ATCD non connu) ayant présenté un **arrêt cardiorespiratoire** 3 jours après vaccination. A la coronarographie : lésions tritrunculaires. Le déclarant considère qu'il n'y a probablement pas de lien avec le vaccin.
- ⇒ Personne de plus de 70 ans ayant un diabète depuis 30 ans (non équilibré malgré un traitement), HTA (bien équilibré sous traitement), épisodes d'incontinence anale d'étiologie inconnue. **Décès inexplicable** survenu environ 44 heures après la vaccination. La personne avait présenté de la fièvre (40°C) et un épisode de diarrhée environ 20 heures après la vaccination mais ces manifestations avaient disparu plusieurs heures avant le décès.
- ⇒ Soixantenaire (sans antécédent précisé) **mort subite** 12 heures après la vaccination.
- ⇒ Soixantenaire (HTA, néphrectomie sur néoplasie en rémission complète, obésité, TVP fémorale), **mort subite** à J1 à son domicile.
- ⇒ Personne de plus de 70 ans (dépression, fibromyalgie, HTA, obésité, SAS) **mort subite** à J1 post-vaccination. Pas d'autopsie.
- ⇒ **Soixantenaire décédé de cause naturelle à l'autopsie** par une défaillance poly viscérale en rapport direct avec un état néoplasique envahissant. Aucune thrombose veineuse ou artérielle n'a été mise en évidence. La vaccination 7 jours auparavant n'a vraisemblablement pas joué de rôle dans la genèse du décès.

3 autres cas sont déjà décrits dans le précédent rapport par la procédure des cas marquants.

Parmi les 14 nouveaux cas de décès rapportés sur la période, 8 concernent des personnes âgées poly-pathologiques, toutes ayant des facteurs de risque cardiovasculaire, suivies en ambulatoires pour la plupart et semblant bien équilibrées, et décédées sans cause établie dans la semaine suivant l'injection. Pour les 6 autres personnes, il y a, 2 thrombophlébites cérébrales (avec associées dans 1 cas à une thrombopénie isolée et dans l'autre 1 CIVD, cas déjà évoqués dans le rapport précédent), 1 cas d'AVC sur dissection carotidienne (avec thrombopénie), 1 cas d'infarctus du myocarde, 1 cas d'occlusion intestinale et 1 cas dû à une néoplasie envahissante.

SYNTHESE DES CAS DE DECES :

Période + cas marquants	Nbre	Délai										Périodes antérieures	Total suivi
		J0	J1	J2	J3	J4	J7	J8	J10	J12			
Décès	14	1	2	2	2	1	2	2	1	1		20	34

Depuis le début du suivi, il y a **34 cas de décès** dont 23 survenus dans la semaine suivant la vaccination, sans prodrome, chez des patients ambulatoires âgés ayant des facteurs de risque cardiovasculaires avérés mais, *a priori*, contrôlés. On note 6 cas chez des personnes de moins de 55 ans.

Dans ces circonstances, il n'est pas possible d'établir un lien physiopathologique avec le vaccin. Néanmoins, il y a 4 cas associant une thrombopénie, dont un cas avec CIVD avérée, suivis dans le cadre du signal européen.

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

Tableau 5 : cas de réactogénicité (Cf. Annexe2)

PT	Cas cumulés				Cas hebdomadaires*			
	Grave N=1965	%	Total N=7439	%	Grave N=422	%	Total N=1756	%
Effets liés à une réactogénicité	1695	86,26	6888	92,60	267	63,27	1452	82,69

*période 19.03.2021 au 25.03.2021

Sur la période, près de 83% des cas présentent des signes de réactogénicité seuls ou associés à d'autres effets, cohérents avec les précédents bilans. On retrouve ainsi associés sur la période :

⇒ **Des décompensations de maladies préexistantes :**

- ⇒ 1 cas de **décompensation diabétique acido-cétosique** de son DNID
- ⇒ 5 cas de **crises d'épilepsie** chez des patients épileptiques
- ⇒ 1 cas de **crise de fibromyalgie** chez une personne stable depuis 8 ans.
- ⇒ 1 cas de **poussée de pseudo- polyarthrite rhizomélisque** non traitée depuis 3 ans et nécessitant la reprise de cortisone.
- ⇒ 1 cas de poussée de **rhumatisme psoriasique** jusqu'alors équilibré depuis plus de 12 mois avec reprise de corticoïdes.
- ⇒ 1 cas de réactivation de sclérose en plaques.
- ⇒ 1 cas d'**épisode de tachycardie ventriculaire** concomitant des pics fébriles objectivés par le défibrillateur
- ⇒ 1 cas d'arythmie paroxystique survenue le soir de l'injection chez une personne aux antécédents de troubles du rythme supra-ventriculaire

⇒ **Des délires/hallucinations : 4 cas**

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

Effets indésirables thromboemboliques artériels

INFARCTUS DU MYOCARDE/SCA

Rapportés sur la période et selon la procédure des cas marquants : 3 nouveaux cas sont rapportés

- ⇒ **IDM à J4** de l'injection du vaccin chez une personne septuagénaire aux antécédents de cancer du sein, diabète sucré de type 2, polyarthrite rhumatoïde, d'allergie aux produits de contraste iodés et syndrome d'apnée obstructive du sommeil qui est décédée (Cf. V.2.2.1)
- ⇒ **IDM à J2** chez une personne septuagénaire aux antécédents d'adénocarcinome du côlon et du rein, d'asthme, de diabète sucré de type 2, d'hypertension artérielle et d'obésité.
- ⇒ **IDM à J3** chez une personne octogénaire aux antécédents d'HTA.

Ces cas s'ajoutent aux 5 cas vus dans les précédents rapports

Synthèse des cas d'IDM	Rapports 1 à 7
Nombre	8
Age moyen +/- EC (méd []) ans	63,7 ans +/- 14 (67 [46 – 86 ans])
Délai médian []	3 jours
Facteurs de risque cardiovasculaire	7/ 8
IMC moy (médian =+/- [])	32+/- 9 (30 [24 – 47]) (renseigné pour 5 patients)

Par ailleurs, 1 cas de syndrome coronarien aigu, à J2 de la première injection vaccinale, poussées hypertensives mal supportées conduisant à une hospitalisation. PAS à domicile à 270 mm Hg. Acouphènes. Poussée hypertensive confirmée aux urgences. Hospitalisation. Elévation progressive de la troponine à 1200, sans douleur thoracique associée, sans modification électrique. Diagnostic de SCA de type 2. Augmentation posologie du Coveram : 1 cp de Coveram 10/10 au lieu de 1 cp de Coveram 5/5 Examens complémentaires : TDM cérébral : normal ECG : normal. Pas de récurrence de FA coronarographie : retrouve une sténose de l'IVA moyenne ne nécessitant pas d'angioplastie. Evolution : équilibration de la PA et retour à domicile.

ACCIDENTS VASCULAIRES ISCHEMIQUES

- ⇒ Quinquagénaire obèse, aux antécédents de DNID, fibrillation et flutter auriculaire (sous rivaroxaban), HTA, hypothyroïdie ayant présenté à J4 post-vaccination **un AVC sylvien profond**. Hospitalisation avec objectivation d'une FA rapide à 120-140 bpm. Echocardiogramme transthoracique sans anomalie particulière (pas de végétation, pas de prise de contraste, pas d'embolie). Mise en place d'un traitement par anti-agrégant, pas de modification des autres médicaments.
- ⇒ Quadragénaire, avec à J7 mise en évidence d'un **Accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique droit complet sur dissection carotidienne** dans un contexte de **thrombopénie** (pl. 26 G/L) (Cf. V.2.2.1).

1 Cas est déjà décrit dans le précédent rapport par la procédure des cas marquants.

ACCIDENT ISCHEMIQUE TRANSITOIRE

- ⇒ Quinquagénaire présentant le jour de la vaccination un probable **accident ischémique transitoire (AIT)** avec perte de la vision de l'œil droit pendant une heure. Pas de consultation médicale. Guérison sans séquelles.
- ⇒ Quinquagénaire ayant présenté à J11 post-vaccination une **hémiparésie transitoire** pendant 30 secondes sur terrain favorisant (AVC, diabète mal équilibré, rétinite pigmentaire).
- ⇒ Soixantenaire ayant présenté à J15 post-vaccination, une cécité monoculaire brutale transitoire gauche secondaire à un probable accident ischémique transitoire rétinien d'étiologie à ce jour indéterminée (Bilans ophtalmologique, cardiologique, angio-IRM cérébrale normaux).
- ⇒ Soixantenaire ayant présenté au réveil, le lendemain de la vaccination, un gonflement de la paupière droite avec ptosis et à J5 une perte de vision totale brutale de l'œil droit pendant 20 minutes, avec récupération visuelle complète progressive avec céphalées hémi-crâniennes droites. IRM cérébrale et examen ophtalmologique normaux. Suspicion **d'accident ischémique transitoire du territoire rétinien droit (dissection carotidienne ?)**

AUTRES THROMBOSES ARTERIELLES

- ⇒ Personne de plus de 70 ans (DNID, HTA, hypothyroïdie) qui présente le lendemain de sa vaccination des fourmillements au niveau de l'oreille avec à l'IRM une **thrombose complète de la carotide interne droite**. Probable découverte fortuite d'un événement ancien en raison du tableau peu bruyant et de l'étendue de l'atteinte.
- ⇒ **1 cas de thrombose artérielle périphérique** survenue à J13 de l'injection vaccinale chez un Quinquagénaire aux antécédents d'HTA et obésité.

Effets indésirables thromboemboliques veineux

THROMBOPHLEBITE CEREBRALE (TVC)

Quatre cas survenus sur la période, ont déjà été pris en compte dans la synthèse présenté dans le rapport précédent.

- ⇒ Quadragénaire, migraineuse, sous contraception oestroprogestative, qui présente à J7 post-vaccination des céphalées inhabituelles avec découverte à J9 d'une **thrombophlébite cérébrale (TVC) associée à une hémorragie sous arachnoïdienne** bi-frontale dans un contexte de **thrombopénie profonde** (9G/L). Evolution vers un état de mal épileptique. D-dimères > 20 (N < 0.42 µg/ml), monomères de fibrines à 132 (N < 6 µg/ml), recherche d'IgG anti-PF4 négative. Myélogramme en faveur d'une origine périphérique. Transfusions itératives, corticothérapie et Immunoglobuline. Non rétabli.
- ⇒ Quinquagénaire, notion de céphalées depuis 2-3 mois. A J18 post-vaccination intensification des céphalées, faisant découvrir au TDM, **une thrombophlébite du sinus transverse droit** contenant un thrombus suspendu. Pas de bilan d'hémostase, ni de bilan de thrombophilie. L'expert neurologue ayant relu le cas suspect un processus thromboembolique préexistant à la vaccination du fait des céphalées préalables à celle-ci.
- ⇒ 2 cas de thrombophlébites cérébrales associées dans un cas à une thrombopénie isolée et dans l'autre à une CIVD ayant entraîné le décès (Cf. V.2.2.1)

Deux cas supplémentaires nous sont parvenus par la procédure des cas marquants

- ⇒ Personne âgée entre 20 et 30 ans qui fait une thrombose veineuse cérébrale et jugulaire diagnostiquée à J15 mais avec des céphalées depuis J10. Anticorps anti-PF4 positifs.
- ⇒ Personne âgée entre 20 et 30 ans qui fait une TVC sur une CIVD à J12 post-vaccination. Anticorps anti-PF4 négatifs.

Synthèse des cas de TVC	Rapports 1 à 7
Nombre	9
Age moyen +/- EC (méd []) ans	43 ans +/- 18 (44 [21 – 70 ans])
Délai médian []	11 jours
Facteurs de risque cardiovasculaire	7/9

EMBOLIE PULMONAIRE

Rapportés sur la période et selon la procédure des cas marquants : 8 nouveaux cas sont rapportés

- ⇒ **embolie pulmonaire** survenue à j3 chez une personne de près de 70 ans, aux antécédents non spécifiés.
- ⇒ **embolie pulmonaire** survenue à j5 chez une personne sexagénaire, aux antécédents non spécifiés.
- ⇒ **embolie pulmonaire** survenue chez une personne sexagénaire, aux antécédents d'amnésie globale transitoire, de chirurgie bariatrique, de dyslipidémie, ex consommateur de tabac, d'hypertension artérielle, d'hypothyroïdie, d'opération de varice, de sclérothérapie, de thyroïdectomie à J4 de l'injection vaccinale.
- ⇒ **embolie pulmonaire** survenue chez une personne quinquagénaire, aux antécédents d'HTA et d'obésité, à J8 de l'injection vaccinale.
- ⇒ **embolie pulmonaire** survenue chez une sexagénaire, aux antécédents d'accident vasculaire cérébral, de colite ischémique aiguë, de diabète, de syndrome coronarien et d'allergie médicamenteuse, à J13 de l'injection vaccinale.
- ⇒ **embolie pulmonaire** survenue chez une personne de près de 70 ans, aux antécédents d'appendicectomie, de cholécystectomie, de curiethérapie, d'hypercholestérolémie, de néoplasie de la prostate, de chirurgie de cataracte et de surcharge pondérale à J8 de l'injection vaccinale.
- ⇒ **embolie pulmonaire** chez un Quinquagénaire ex-fumeur, aux antécédents de rectosigmoïdectomie pour tumeur maligne du rectum survenue à J3 de l'injection vaccinale.
- ⇒ **embolie pulmonaire** chez une personne sexagénaire, ex-fumeur, aux antécédents de carcinome à cellules rénales, néphrectomie partielle et embolie pulmonaire, survenue à J7 de l'injection vaccinale.

Synthèse des cas d'embolie pulmonaire	Rapports 1 à 7
Nombre	18
Age moyen +/- EC (méd []) ans	59.3 +/- 12.43 (méd 63 [26 – 71])
Délai médian []	6,5 jours [1 - 15]
Co-morbidités	Tous (sauf 1 et RN)
Avec TVP mentionnée	5

THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES SANS EMBOLIE PULMONAIRE

- ⇒ 17 cas de thromboses veineuses profondes non compliquées d'embolie pulmonaire chez des patients d'âge médian de 52 ans [25 – 72] avec un délai de survenue médian de 10 jours [entre 1 et 21 jours. Seuls deux ne mentionnent pas de facteurs de risque.

AUTRES THROMBOSES VEINEUSES

- ⇒ Soixantenaire qui présente à J3 post-vaccination **un tableau qui évoque une thrombose de la veine mésentérique** compliquée d'une souffrance digestive secondaire plutôt qu'une colite infectieuse responsable d'une pyléphlébite.
- ⇒ Quinquagénaire (DNID, tabagisme sévère, dyslipidémie, AOMI, angioplastie artère fémorale avec pose de stent) A J2 post-vaccination **occlusion du stent fémoral puis multiples thromboses des membres inférieurs** évocateur d'une pathologie thrombotique. NFS normale. Bilan d'hémostase normal. PCR antiCovid négative.
- ⇒ Quinquagénaire (infarctus du myocarde pose de stent sur artère coronaire) qui a présenté à J13 douleurs thoraciques en rapport avec **un volumineux thrombus qui englobe l'entrée du stent**. Patient décrit comme peu observant avec prise très sporadique du Kardégic.
- ⇒ 12 cas de **thromboses veineuses superficielles** sont également rapportés (dont 4 non graves) sur cette période.

Synthèse de tous les cas d'évènements thromboemboliques

Période + cas marquants	Nbre	Délai													Bilans antérieurs	Total suivi
		J0	J1	J2	J3	J4	J5	J7	J8	J11	J12	J13	J15	J18		
IDM	3			1	1	1									5	8
Thrombus intracardiaque															1	1
AVC ischémique	2					1		1							6	8
AIT	4	1					1			1			1		1	5
Thrombose veineuse cérébrale	6							1	1		2		1	1	3	9
Thrombose artérielle autres	2	1	1								1				1	3
Thrombose veineuse périphérique sans EP	17														4	21
Embolie pulmonaire (EP)	8				2	1	1	1	2			1			10	18
Thrombose veineuse superficielle	12														2	14

Thrombose splanchnique	1				1									2	3
Thrombose veineuse autres	2			1								1		1	3
TOTAL	57													36	93

FOCUS SUR LES CAS D'ÉVÈNEMENTS THROMBOEMBOLIQUES SEVERES DE FORMES ATYPIQUES

Au cours des précédents bilans, nous avons été interpellés par la survenue de cas de thromboses atypiques (thromboses veineuses et artérielles) survenues chez des jeunes gens, sans antécédent particulier identifié dans un contexte de thrombopénie ou de CIVD, signal partagé au niveau européen, analysé dans le cadre du signal émis par d'autres pays (Danemark, Allemagne) et en cours d'investigation. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-update-ongoing-evaluation-blood-clot-cases>

Dans ce 7^e bilan, nous retrouvons deux cas supplémentaires de TVC et 1 cas évoquant une thrombose de la veine mésentérique en plus des 9 présentés *en addendum* dans le précédent rapport. Ces thromboses atypiques très sévères font partie d'un ensemble de notifications d'évènements thromboemboliques apparus avec une chronologie évocatrice sans que l'on puisse affirmer à ce jour le lien causal avec le vaccin, pour lesquels des explorations physiopathologiques sont en cours.

On peut, peut-être, en rapprocher certaines manifestations ischémiques distales ou encore des cas de pathologies rétinienne telles que le cas de neurorétinopathie maculaire aiguë, pathologie rare, dont le mécanisme physiopathologique est mal connu mais pour laquelle une hypothèse ischémique est avancée et dont on trouve 3 cas associés au vaccin d'AstraZeneca dans VigiBase.

Effets cardiaques (hors évènements thromboemboliques)

Sur la période, il y a un total de 81 cas mentionnant un effet entrant dans ce SOC dont **46 jugés graves**.

Parmi eux, 3 correspondent à des infarctus du myocarde déjà vus (V.2.2.3) et, non vu ailleurs :

- ⇒ **21 cas de tachycardies sinusales ou palpitations dans un contexte de réactogénicité pour 16 et pour 4 hors contexte de réactogénicité et persistantes à distance.**
- ⇒ **1 cas d'arythmie sans précision pour 4 cas (J0, J1, J5, J6 post-vaccination), hors contexte de réactogénicité dans 3 cas.**
- ⇒ **1 cas d'AC/FA** à J3 post-vaccination chez un Quinquagénaire (ATCD de syndrome d'apnée du sommeil, HTA traitée, intolérance hydrate de carbone et obésité).
- ⇒ **2 cas d'extrasystoles :**
 - ✓ persistant 5 jours chez un patient aux antécédents d'infarctus du myocarde, à J 12 de la première injection vaccinale et précédées à J 5 d'une gêne respiratoire non précisée
 - ✓ 1 cas d'extrasystoles/palpitations avec des douleurs au thorax dans la salle de vaccination puis à J4 pas de syndrome grippal, mais palpitations toujours en cours, douleur dans le haut du thorax vers la gorge, pas d'hypertension artérielle, vérifié avec un tensiomètre. Consultation en cardiologie: ECG montrant quelques extrasystoles, mais examen rassurant, avis cardio en faveur d'un petit état Inflammatoire. A J12, disparition des douleurs sternales.

⇒ **Pour 2 une tachycardie ventriculaire**

- ✓ Soixantenaire (HTA, IDM stenté, DNID) qui à J3 présente une sensation de malaise, à J5 une sensation d'oppression thoracique, à J6 des difficultés à respirer : tachycardie ventriculaire mise en évidence ; le patient est hypokaliémique (pas de chiffres), la FEVG est conservée, il n'y a pas de resténoses des coronaires ; récurrence de TV le jour même quelques heures plus tard traitée par amiodarone, lidocaïne, majoration du traitement bêtabloquant et recharge potassique. Pas de récurrence ensuite. Implantation de défibrillateur en prévention secondaire.
- ✓ Diabétique - insuffisant cardiaque - rétinopathie diabétique - porteur d'un défibrillateur – obésité qui 10 heures après l'injection vaccinale présente un syndrome pseudo-grippal avec élévation de la température jusqu'à 39,4 degrés : la lecture du défibrillateur quelques jours plus tard met en évidence un épisode d'arythmie et de tachycardie ventriculaire d'une dizaine de minutes au moment des faits.

⇒ Un cas mentionne **une bradycardie** dans un contexte de syndrome pseudo-grippal très important avec nausées, vomissements à l'origine d'une déshydratation

⇒ **7 rapportent une péricardite** : 3 chez qui un syndrome pseudo-grippal est mentionné, 5 sans précision.

- ✓ Quinquagénaire avec pour ATCD une HTA et de l'asthme sans ATCD de COVID 19 qui dans les 48h suivant l'injection vaccinale présente une fièvre à 40°C, puis à 72h des douleurs thoraciques brutales. Consultation chez son cardiologue à J6 : CRP 45 mg/l, troponine normale, D dimères un peu élevés, angioscanner pulmonaire normal. L'échographie montre une réaction péricardique inféro postérieure avec léger décollement et rectitude du feuillet externe du péricarde en faveur d'une péricardite aigüe bénigne. Introduction d'un traitement par Aspégic à dose dégressive et de Colchicine
- ✓ Quinquagénaire, qui présente à J1 de l'injection vaccinale un syndrome pseudo-grippal nécessitant un arrêt de travail pendant 2 jours, d'évolution favorable sous antipyrétique. A j8, épanchement péricardique de faible abondance, asymptomatique diagnostiqué lors d'un examen cardiologique de routine.
- ✓ Trentenaire qui présente des douleurs des membres à J1, une diarrhée à J2, une oppression thoracique à J3 et chez qui un diagnostic de péricardite est posé à J4 de la vaccination sans autre information ni évolution rapportée.
- ✓ La personne est hospitalisée pour une péricardite sans aucune autre précision le jour de la première injection vaccinale. Pas d'autre information disponible.
- ✓ 12 heures après l'injection : syndrome grippal (frissons, fièvre, courbatures et céphalées) pendant 24h. A j 11, douleur thoracique importante irradiant au bras gauche. Diagnostic de péricardite secondaire au vaccin après radio thoracique, bilans sanguins et échographie cardiaque et test PCR (négatif).
- ✓ Trentenaire, à J3 post-vaccinal : survenue d'une douleur thoracique modérée, essoufflement, asthénie et céphalées frontales, à J6 : consultation cardiologique diagnostic de péricardite aigüe sans signe de gravité échographique. Pas d'autre étiologie retrouvée. Traitement par AINS
- ✓ Personne septuagénaire. A j9 de la première injection vaccinale, apparition d'un essoufflement, d'une oppression thoracique, D-Dimères à 940. L'angiotensidométrie ne montre pas d'embolie pulmonaire mais un épanchement péricardique de faible abondance.

Au total,

21 cas de tachycardie sans précision dont 4 hors réactogénicité, 4 cas d'arythmie non spécifiée dont 3 hors réactogénicité, 1 AC/FA, 2 cas d'extrasystoles à distance de l'injection vaccinale, 2 cas de tachycardie ventriculaire dont un avéré en cours de syndrome pseudo-grippal, 1 cas de bradycardie dans un contexte de syndrome pseudo-grippal marqué.

Les troubles du rythme et de conduction doivent continuer à être surveillés de manière attentive, ce d'autant que certains cas surviennent à distance de l'injection, peu compatibles avec une réaction anxieuse ; à mettre en parallèle avec les effets constatés avec les autres vaccins anticovid.

7 cas de péricardite sur cette période, dont 3 mentionnant un syndrome pseudo-grippal dans les jours précédents et concomitant de l'administration vaccinale, surveillance à poursuivre.

Effets vasculaires (hors effets thromboemboliques)

Sur la période avec les cas marquants et les cas rapprochés d'autres SOC :

- ⇒ **48 cas d'hypertension artérielle/élévation de pression artérielle** dont 26 jugés graves sont survenus sur la période pour un total sur tout le suivi de 135 cas dont 73 jugés graves.
 - ✓ Sur la période, 31 cas (15 graves) sont survenus dans un contexte de réactogénicité pour un total de 95 cas (48 graves).

Sur l'ensemble du suivi, on retrouve 8 cas compliqués : 4 de troubles neurologiques, 1 de dysesthésies de l'hémicorps, 1 d'infarctus du myocarde, 1 de syndrome coronaire et 1 d'une épistaxis.

- ⇒ **19 cas d'hypotension/ diminution de la pression artérielle** sont rapportés sur la période dont 11 jugés graves, dix survenus dans un contexte de réactogénicité.
- ⇒ Parmi les effets vasculaires, on note, sur la période **8 cas de « Vasoconstriction, nécrose et insuffisance vasculaire périphérique » (10 sur l'ensemble du suivi) dont 3 graves sur la période.**
 - ✓ Cyanose périphérique, Paresthésie de la main, mains froides chez une personne sexagénaire Apparition à J1 de l'injection vaccinale d'une cyanose au niveau d'une première main -doigts froids et paresthésie- motivant l'introduction d'HBMP puis le même jour apparition d'une cyanose à la deuxième main régressive. Pas d'antécédents de maladie de Raynaud.
 - ✓ Quadragénaire avec tableau évocateur d'une ischémie du petit orteil gauche et zone cutanée adjacente à J14 de l'injection vaccinale.
 - ✓ Associé à un syndrome pseudo-grippal dans un 3^e cas rapportant des extrémités froides nécessitant la prise d'aspirine chez une personne dans la 50aine.
 - ✓ Les 7 cas non graves décrivent des acrocyanoses/phénomènes de Raynaud dont 4 survenus en dehors de syndrome pseudo-grippaux.

Au total,

On observe de nouveaux cas d'hypertension et d'hypotension compliquées qui justifient la poursuite de la surveillance. Poursuite du suivi.

Les acrosyndromes/ischémies distales sont à surveiller, ce d'autant que parmi les effets indésirables d'intérêt particulier, les lupus engelures sont listés.

Effets cutanés

On retrouve sur la période 125 cas **dont 19 graves** :

- ⇒ Avec réactogénicité : 3 cas de rash/ rash maculo-papuleux, 3 cas d'urticaire, 2 cas de prurit, 1 ecchymose, 1 érythème.
- ⇒ Sans réactogénicité mentionnée : 1 rash maculo-papuleux, 1 rash, 2 érythèmes, 1 cas d'ecchymose et 4 cas d'intérêt :
 - 1 cas de purpura vasculaire chez une soixantenaire, avec apparition d'une éruption purpurique à J2 de l'injection vaccinale, hospitalisée à J7 avec plaquettes normales, hémostase normale, biopsie cutanée en faveur d'une vascularite leucocytoclasique dont le bilan est négatif.
 - 1 PEAG chez un Quadragénaire, séropositif VIH avec syndrome de Kaposi il y a quelques années. Diagnostic posé devant la survenue à J3 de l'injection vaccinale d'un EMP diffus touchant 70% de la surface corporelle avec pustules axillaires et desquamation post-pustuleuse renforcée aux plis, cocardes vraies initiales sans atteinte acrale de disparition spontanée laissant place à des plaques maculopapuleuses puis desquamation superficielle d'allure post-pustuleuse diffuse. Eruption polymorphe, évoquant un DRESS pustuleux ou une PEAG.
 - 1 urticaire du dos des flancs et du cou dans la nuit qui a suivi l'injection vaccinale chez une trentenaire, associée à des courbatures importantes et des céphalées ; évolution favorable dès le lendemain sans traitement spécifique.
 - 1 urticaire géante chez un Quinquagénaire, survenue à J5 de l'injection vaccinale, d'une urticaire géante, extensive et diffuse, non améliorée par antihistaminiques et corticoïdes *per os*, régressive sous adrénaline 0.3 mg en sc.
 - A ce dernier cas, viennent s'ajouter les 8 cas (7 non graves, 1 grave dont deux déjà vus) adressés par la procédure des cas marquants et qui rapportent la survenue d'urticaires géantes entre J1 et J5 de l'injection vaccinale. Sur l'ensemble du suivi, on retrouve 64 cas mentionnant une urticaire retardée, survenue entre J1 et J7, non graves dans la majorité des cas (54 cas) dont 19 rapportées sur la période (3 graves)

Pas de signal à ce jour mais les cas d'urticaire restent à suivre. Ils ne figurent actuellement pas au RCP en 4.8 alors que la notice les mentionne. Signal potentiel des urticaires retardées.

Effets neurologiques (hors effets thromboemboliques)

ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL HEMORRAGIQUE

- ⇒ Soixantenaire aux nombreuses co-morbidités (Cardiopathie ischémique, implantation de stents cardiaque et fémoral, diabète, dyslipidémie, HTA, apnée du sommeil, pontage de la carotide droite sur thrombus). A J3 post-vaccination, **AVC hémorragique**. NFS normale, bilan de coagulation normal. PCR COVID négative. Hypertension intracrânienne sévère avec nécessité d'une dérivation ventriculo péritonéal.
- ⇒ Personne de plus de 70 ans (migraineuse, en surpoids, hernie cervicale, extrasystoles dans un contexte de surmenage) qui a eu, à J4 désorientation temporo-spatiale. Aux urgences, l'examen clinique, les constantes et le bilan biologique sont normaux. Un TDM cérébral objective **une hémorragie intra-parenchymateuse** temporale postérieure gauche et une lésion temporale droite.

- ⇒ Personne d'environ 70 ans qui a présenté à J5 post-vaccinal, **une hémorragie méningée temporale**. TA à 190mmHg en systolique. Notion de chute sur le poignet la veille de la vaccination.

ENCEPHALITE

- ⇒ Trentenaire ayant présenté 8 jours après l'injection, **une encéphalite limbique** et un syndrome de tachycardie en posture orthostatique, nécessitant son hospitalisation. Evolution inconnue, cas très peu documenté.
- ⇒ Soixantenaire (VIH positif, toxoplasmose cérébrale, zona) a présenté à J10 environ de sa vaccination, **une encéphalite** d'étiologie inconnue notamment sans point d'appel infectieux. Possible encéphalite auto-immune (recherche d'anticorps anti-neuronaux en cours).

CRISE CONVULSIVE

- ⇒ Quinquagénaire (Epilepsie, AVC sur embolisation d'un anévrysme sylvien) qui présente à J1 d'une **crise convulsive dans un contexte d'hyperthermie** avec un déficit moteur d'un membre inférieur dans les suites. Scanner cérébral injecté sans particularité. Persistance d'une boiterie.
- ⇒ Quinquagénaire (méningiome du jugum sphénoïde opéré, DNID, cécité, surpoids) ayant présenté les jours de sa vaccination **un état de mal épileptique**, inaugural, sur foyer frontal gauche infra-clinique à l'EEG, sans anomalie aiguë au scanner cérébral injecté.
- ⇒ Trentenaire, épileptique avec retard psychomoteur ayant présenté la nuit de sa vaccination **une crise d'épilepsie**.
- ⇒ Quinquagénaire, épileptique avec infirmité motrice cérébrale ayant eu **une crise d'épilepsie** le lendemain de sa vaccination.
- ⇒ Personne de plus de 80 ans aux antécédents d'épilepsie secondaire à un kyste arachnoïdien, ayant eu **une crise d'épilepsie** à J2 post-vaccinal.

PARALYSIE FACIALE

- ⇒ Soixantenaire, tabagique, hypercholestérolémique, ayant présenté à J13 post-vaccination, une **paralysie faciale**. A noter un syndrome grippal une semaine avant la vaccination.
- ⇒ Quinquagénaire qui a présenté quelques heures après sa vaccination une **paralysie faciale périphérique**, diagnostic de retenu par le spécialiste.
- ⇒ Quinquagénaire Quinquagénaire aux antécédents de paralysie faciale, diplopie, céphalées ayant présenté à J10 post-vaccination, **une paralysie faciale périphérique** avec signe de Charles Bell et signe de Souque.
- ⇒ Nous avons eu confirmation du diagnostic de paralysie faciale périphérique pour un précédent cas, qui sera comptabilisé sur cette période parmi les cas d'intérêt.

PERTE DE CONNAISSANCE

- ⇒ Personne âgée entre 20 et 30 ans qui présente, le lendemain de sa vaccination, environ une heure après s'être levée, **une perte de connaissance** ayant entraîné la perte de l'usage de ses jambes (codé en faiblesse musculaire) pendant 2 heures, dans un contexte de syndrome grippal.
- ⇒ Quinquagénaire, sans antécédent particulier, a présenté le lendemain de la vaccination, un syndrome grippal associé à un malaise avec **perte de connaissance**, chute ayant nécessité des points de suture.

- ⇒ **Perte de connaissance** d'environ 2 minutes, 8 Heures après l'injection, chez une trentenaire, puis, à J3, palpitations pendant quelques jours. Pas d'hospitalisation.
- ⇒ Soixantenaire ayant présenté le lendemain de sa vaccination dans un contexte de syndrome pseudo-grippal, **une perte de connaissance** précédée de sensation de vertiges avec chute traumatique.
- ⇒ Personne âgée entre 20 et 30 ans ayant présenté un malaise avec **perte de connaissance** 45mn après l'injection et le lendemain, frissons et courbatures.

AUTRES TROUBLES

- ⇒ Personne de plus de 75 ans (HTA, hypercholestérolémie) ayant présenté à J3 post-vaccination **un ictus amnésique**. EEG, scanner normaux.
- ⇒ Personne de plus de 75 ans ayant une ostéoporose, prise d'alcool régulière qui présente le lendemain de sa vaccination d'une gêne plus ou moins douloureuse en région occipitale, et à J4 un épisode confusionnel d'environ 45 minutes, spontanément résolutif. A J6 hospitalisation pour paresthésies des membres avec à l'IRM cérébrale est normale. L'angioIRM retrouve des lésions sténotiques au niveau des artères cérébrales suspectant un **syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible**.
- ⇒ Soixantenaire ayant une sclérose en plaques qui a présenté 7 heures après l'injection **une quadriplégie** dans un contexte de syndrome grippal avec fièvre à 41°C, récupération lente et complète en une semaine.
- ⇒ Soixantenaire ayant présenté environ 12 heures après sa vaccination, **une paralysie du VI gauche** d'origine microvasculaire chez ce patient hypertendu et diabétique dont la tension et la glycémie sont difficiles à équilibrer.
- ⇒ Personne âgée entre 20 et 30 ans (sous contraception oestroprogestative) ayant présenté **une neurorétinite maculaire aiguë** précédée d'un syndrome pseudo-grippal à J2 post-vaccination.
- ⇒ Quinquagénaire (VIH positif) ayant présenté un tableau codé comme crises convulsives toniques 1 semaine après vaccination mais qui est pour l'expert neurologue à la lecture du cas, comme **une dyskinésie**. EEG sans particularité. PCR Covid négative. Ionogramme et glycémie normale. Bilan complémentaire en cours.

Au total,

Sur la période avec les cas marquants, on retrouve 3 AVC hémorragiques, 5 cas de convulsion, 5 cas de pertes de connaissance/syncopes sans mécanisme physiopathologique avéré et à distance de l'injection vaccinale, 1 cas de dyskinésie et 2 nouveaux cas d'encéphalites.

4 nouveaux cas de paralysie faciale périphérique, effet mentionné au RCP des vaccins ARNm mais qui ne figure pas dans la monographie d'AstraZeneca et fait partie des effets d'intérêt, signal surveillé.

Effets hématologiques

Sur la période, 11 cas sont jugés graves.

- ⇒ 4 cas de **lymphadénopathie**,
- ⇒ **1 agranulocytose** qui correspond en fait à une neutropénie (0,27G/L) à J3 de la vaccination, rapidement régressive
- ⇒ **On retrouve également 6 cas de thrombopénie :**

- **Associés à des troubles de l'hémostase :**
- ✓ avec coagulation intravasculaire disséminée, anticorps antiPF4 positifs chez une personne septuagénaire.
- ✓ avec cytolysse hépatique D-Dimère augmenté Troponine augmentée et **thrombophlébite de la veine cérébrale** (signes de CIVD (d-dimères > 4000 ng/l et monomères de fibrine > 150 µg/l) (vu dans le précédent rapport)
- ✓ Reçu par la procédure des cas marquants, chez une personne âgée entre 20 et 30 ans, compliquée **de thrombose veineuse cérébrale** (CIVD , TVC, anticorps antiPF4 négatifs) (cas cités avec les accidents thromboemboliques veineux).
- ✓ Personne âgée entre 20 et 30 ans, migraineuse, fumeuse, sous contraception oestro-progestative, hospitalisée à J 15 de la première injection vaccinale pour céphalées perdurant depuis 5 jours. Mise en évidence d'une **thrombose veineuse cérébrale et thrombose de la veine jugulaire interne** gauche associée à une thrombopénie à 61G/L, hémostase normale. Dégradation nécessitant une prise neurochirurgicale. Choc hémorragique, **Anticorps anti PF4 positifs**. Bilan complémentaire en cours (cas cité avec les accidents thromboemboliques veineux).
- **Sans troubles de l'hémostase**
- Avec **thrombose du sinus** chez une personne dans la quarantaine (cité dans *l'addendum* post-période du précédent rapport) plq 9G/L noté sans trouble de l'hémostase contraception orale oestroprogestative.
- **Dans 1 cas à** un accident ischémique cérébral sur dissection de l'artère carotide d'évolution fatale chez une personne dans la quarantaine (cf V.2.2.1) avec suspicion de PTI.

Au total,

Sur la période et avec les cas marquants, on retrouve **6 cas de thrombopénies dont 4 associées à des troubles de l'hémostase** et pour 3 à une TVC (dont 1 évoqué dans le précédent bilan) et **deux mentionnant l'absence de trouble de l'hémostase** et compliquées pour l'un de TVC pour l'autre d'AVC ischémique sur dissection carotidienne ; signal en cours d'évaluation au niveau européen et qui fait actuellement l'objet d'investigations mécanistiques.

Effets oculaires

- ⇒ Personne de près de vingt ans (avec antécédents d'hypothyroïdie et de maladie de Willebrand) ayant présenté à J2 post-vaccination **une épithéliopathie en plaques**. Bilan en cours.

- ⇒ Pas de signal à ce jour, cependant, il s'agit d'une affection rare décrite après certains vaccins (varicelle, hépatite B)

Effets immuns

- ⇒ Trentenaire ayant présenté 5 minutes après sa vaccination, un malaise avec tachycardie à 166bpm et hypotension (non chiffrée) nécessitant l'injection d'adrénaline. Bilan allergologique prévu. **Codage choc anaphylactoïde. Probable grade II.**
- ⇒ Quinquagénaire ayant eu **une réaction d'hypersensibilité** 30 minutes post-vaccinale nécessitant administration d'antihistaminique (sensation de gorge serrée), puis de corticoïde devant des difficultés

respiratoire. Régression complète de la symptomatologie environ 8h30 après le début des symptômes.
Possible grade II.

- ⇒ Quadragénaire ayant présentée **une réaction anaphylactique de grade II** dont les premières manifestations ont débuté trois quarts d'heure après une 1ère injection de vaccin COVID-19 Vaccine, d'évolution favorable après administration de corticoïdes, adrénaline, antihistaminique.
- ⇒ **Réaction anaphylactoïde** 5h après l'injection avec vomissements, hypotension, puis malaise avec perte de connaissance.
- ⇒ Quinquagénaire qui a présenté quelques heures après sa vaccination, **un œdème de la langue** d'évolution favorable après administration d'antihistaminique et de corticoïde.
- ⇒ Personne de plus de 75 ans aux antécédents d'allergie au polyéthylène glycol qui a présenté 10 heures après la vaccination, **un œdème et érythème lèvres et œdème de la langue.**
- ⇒ 20 Minutes après l'injection, réaction à type d'urticaire ayant débuté par les lèvres et le visage et picotement du pharynx ayant perduré 72h avec extension et rebond à 4 reprises malgré des doses importantes de corticoïdes et d'anti histaminiques.

⇒ Pas de signal à ce jour ; « hypersensibilité/anaphylaxie » en 4.4 du RCP, ajout en 4.8 du RCP prévu.

Effets respiratoires, thoraciques et médiastinaux

52 cas graves mentionnant un effet entrant dans ce SOC sont retrouvés pour cette période dont 17 des événements thrombo-emboliques.

Parmi les 35 autres cas, on retrouve :

- **24 cas avec signes de réactogénicité** qui rapportent une symptomatologie dyspnéique : **14 dyspnée + 2 cas d'asthme**, 1 toux, 2 épistaxis, 1 sécheresse nasale et des douleurs / paresthésies oropharyngées.
- **Rapportés sans mention de réactogénicité et non vus ailleurs :**

Age	Antécédents	Délai	LLT	
50-64 ans	Bronchite asthmatiforme Obésité morbide	12 h	Gêne respiratoire Crise d'asthme	
50-64 ans	Asthme Leucémie myéloïde chronique Obésité	5	Dyspnée d'effort Douleur thoracique	EP écartée
50-64 ans	Bronchite chronique obstructive Insuffisance respiratoire chronique	0	Saturation en oxygène basse Bronchospasme	Courbatures et bronchospasmes (sensation de dyspnée, d'oppression thoracique avec sibilants) et désaturation à 71% ayant nécessité la mise sous oxygène à domicile, puis un peu de fièvre à 38.5 mise sous corticoïdes et bronchodilatateurs en inhalation, en cours d'amélioration à partir de 36h après la vaccination
50-64 ans	Asthme allergique	1	Crise d'asthme	
16-49 ans	Asthmatique	1	Tachycardie Crise d'asthme	hospitalisée 5 jours pour traiter cette crise d'Asthme

- **Concernant les asthmes** : sur l'ensemble du suivi, il y a 16 cas de crise d'asthme, 12 survenues dans un contexte de réactogénicité. 8 des patients ont des antécédents d'asthme, 2 autres d'allergie (saisonnaire et alimentaire) et 1 de bronchite asthmatiforme.
- **Concernant les épistaxis** :

Sur l'ensemble du suivi, 35 cas mentionnent une épistaxis dont 9 cas jugés graves parmi **lesquels 19 nouveaux cas (4 graves) survenus sur la période** isolée dans un cas, associant pour un une hypertension, dans un contexte de réactogénicité pour deux.

Au total,

On retrouve sur ce suivi de nouveaux cas de dyspnées, de dyspnées asthmatiformes, voire de décompensation respiratoire dans des contextes de réactogénicité.

Poursuite de la surveillance de ces effets.

Effets infectieux

⇒ **3 zonas** :

- ✓ Trentenaire avec à J2 post-vaccinal apparition d'une éruption vésiculeuse sur hémithorax droite évoquant un zona intercostal.
 - ✓ Personne proche de la trentaine présentant à J1 post-vaccinal, un syndrome pseudo-grippal et à J2, une éruption cutanée au niveau d'un métamère costal droit, correspondant à un zona après avis spécialisé.
 - ✓ Personne proche de la soixantaine présentant le lendemain de sa vaccination un bouquet de vésicules avec diagnostic de Zona.
- ⇒ Soixantenaire ayant présenté à J1 de sa vaccination, un syndrome pseudo-grippal et à J6 au bilan biologique, une lymphopénie (0,78G/L), une thrombopénie (73 G/L), une CRP augmentée et un bilan hépatique légèrement perturbé concluant à une probable **réactivation EBV** (PCR EBV positive). En cours de guérison.
- ⇒ Personne de plus de 80 ans ayant présenté une confusion fébrile, avec céphalées, phonophobie, dyspnée, désaturation le lendemain de la vaccination Réalisation de différents examens permettant d'éliminer une encéphalite herpétique ou autre cause infectieuse. Possible **encéphalite**. Découverte par ailleurs **d'une réactivation virale EBV** pouvant expliquer le tableau clinique. Personne en cours de rétablissement.

⇒ Au total sur l'ensemble du suivi, il y a, 6 cas de zona et 5 cas de réactivation herpétique à rapprocher des cas observés avec les vaccins ARNm qui font l'objet d'une surveillance. Egalement 2 cas de réactivation EBV sur cette période. Le suivi des réactivations virales est nécessaire.

Effets digestifs

- ⇒ Douleurs abdominales et **rectorragies** apparues 5H après la première injection chez un soixantenaire.

- ⇒ Quadragénaire, syndrome pseudo-grippal à J1 avec douleurs abdominales avec crampes importantes et une diarrhée, puis à J2 survenue d'une rectorragie, le spécialiste évoque **une colite hémorragique** liée à la vaccination.
- ⇒ Personne de plus de 70 ans (dyslipidémie et une cardiopathie ischémique), qui a présenté à J4 post-vaccination **une colite ischémique** sans critère de gravité. Diagnostic confirmé (TDM, coloscopie).

⇒ Pas de signal à ce jour

V.2.3 Analyse des cas d'intérêt

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

	Nombre d'effets sur la période avec les cas marquants (n=54)	Nombre d'effets cumulés (n=136)
AVC	5	14
-Ischémique	2	8
-Hémorragique	3	6
Thrombocytopénie :	6	12
- PTI		4
- CIVD	3	5
Thrombopénie ss précision	3	3
Troubles du rythme cardiaque :	5	19
- Tachycardie ventriculaire	2	4
- ACFA	1	7
- Extrasystoles	2	4
- Flutter		4
Embolie pulmonaire	8	18
Infarctus du myocarde	3	8
Thrombus intra-cardiaque		1
Myo-péricardite		1
Méningoencéphalite		2
Convulsions	5	8
Paralysie faciale périphérique	4	6
Réaction anaphylactique de grade II	3	5
Anosmie/agueusie	1	6
Schéma d'administration inapproprié		2
Décès	14	34

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

⇒ Parmi les cas non graves on relève :

- ✓ 5 cas de zona
- ✓ 8 cas d'Herpès

V.4 Analyse et expertise des situations particulières

Durant la période de l'enquête, aucun cas d'erreur médicamenteuse, d'exposition chez la femme enceinte, de mésusage, de surdosage ou d'inefficacité n'a été rapporté. Pour ce rapport, nous avons analysé 28 cas marquants dont 16 sur la période.

V.5 Données générales sur les cas graves survenus en France issus des laboratoires

Sur la période de l'enquête, le laboratoire AstraZeneca en France, rapporte n'avoir reçu aucun cas grave impliquant sa spécialité Covid-19 Vaccine AstraZeneca survenu sur le territoire national.

VI. Conclusion

⇒ **Signal confirmé et suivi par l'EMA (11.03.2021)**

Au cours des précédents bilans, nous avons été interpellés par la survenue de cas de thromboses atypiques (thromboses veineuses, notamment cérébrales, et artérielles) survenu chez des jeunes gens, sans antécédent particulier souvent identifié dans un contexte de thrombopénie ou de CIVD. Ce signal partagé au niveau européen, est en cours d'investigation par l'EMA. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-update-ongoing-evaluation-blood-clot-cases>

Ces thromboses atypiques interpellent par leur sévérité et font partie d'un ensemble de notifications d'évènements thromboemboliques apparus avec une chronologie évocatrice après la vaccination pour lesquels des explorations mécanistiques sont en cours aux niveaux français et européen.

Dans ce contexte, dans l'attente des conclusions européennes, l'EMA ayant confirmée le rapport bénéfice/risque positif du vaccin, il est nécessaire que patients et professionnels soient vigilants à tout signe évocateur de thrombo-embolie ou thrombopénie.

⇒ **Signal potentiel :**

- ✓ On observe toujours un grand nombre de cas de syndromes pseudo-grippaux chez des sujets jeunes, même si l'âge médian progresse, majoritairement des femmes pouvant faire évoquer une plus grande réactogénicité chez celles-ci. Comme dans les précédents rapports ces syndromes sont parfois sévères et associent notamment des décompensations de pathologies préexistantes.
- ✓ Il y a 64 cas d'urticaire retardée (J1 à J7) qui constituent un signal potentiel.

⇒ **Nécessitant une surveillance particulière**

- ✓ Les décès inexplicables
- ✓ Les hypertensions artérielles

- ✓ Les exacerbations de dyspnées et d'asthmes
- ✓ Les cas d'encéphalites non infectieuses
- ✓ Les troubles du rythme et de conduction
- ✓ Les réactions anaphylactiques / les urticaires
- ✓ Les hypotensions
- ✓ Les déséquilibres diabétiques
- ✓ Les myo-péricardites/péricardites
- ✓ Décompensations de pathologies préexistantes
- ✓ Les zones et réactivations virales
- ✓ Les acrosyndromes
- ✓ Les paralysies faciales

VII. Annexes

VII.1 Annexe 1

HARMONISATION CODAGE GRAVITE



Problématique :

L'information du critère de gravité des cas patients tel qu'apparent sur le portail des signalements des événements indésirables du ministère de la santé ne reprend pas les termes ci-dessus.

Par ailleurs, certains cas actuellement codés en « médicalement significatif » n'ont pas une « gravité » clinique avérée et peut conduire à surestimer la sévérité des effets indésirables rapportés avec les vaccins.

Critères de gravité en pharmacovigilance, rappel¹

- Décès
- Mise en jeu (immédiate) du pronostic vital
- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
- Incapacité / invalidité
- Anomalie congénitale
- Médicalement significatif

Définition du critère « médicalement significatif »²

"Medical and scientific judgment should be exercised in deciding whether other situations should be considered serious such as important medical events that might not be immediately life-threatening or result in death or hospitalisation but might jeopardise the patient or might require intervention to prevent one of the other outcomes listed in the definition above. Examples of such events are intensive treatment in an emergency room or at home for allergic bronchospasm, blood dyscrasias or convulsions that do not result in hospitalization, or development of drug dependency or drug abuse. "

Critères de sévérité des EI³

- Grade 1 : Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement
- Grade 2 : Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne (cf ci-dessous)
- Grade 3 : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne (cf ci-dessous)
- Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
- Grade 5 : Décès lié à l'EI

Activités de la vie quotidienne :

- **Les activités instrumentales** de la vie quotidienne font référence à la capacité à préparer ses repas, faire les courses (alimentation, vêtements), utiliser un téléphone, gérer son argent...
- **Les activités élémentaires** de la vie quotidienne font référence à la capacité de faire sa toilette, de s'habiller et se déshabiller, manger seul, aller aux toilettes, prendre ses médicaments et ne pas rester alité.

Propositions

Les critères de gravité suivants seront codés dans la BNPV si l'information est clairement apparente dans les précisions apportées dans la déclaration ou au cours de la documentation du cas :

- Décès
- Mise en jeu (immédiate) du pronostic vital
- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation pour l'EI
- Incapacité / invalidité (importante ou durable)
- Anomalie congénitale

VII.2 Annexe 2

Effet	HLGT	HLT	PT
Locaux			
<i>Réactions au site d'administration</i>	10001316		
Généraux			
<i>Complications liées à une vaccination</i>		10068755	
<i>Fièvre</i>		10016286	
<i>Céphalées</i>	10019231		
<i>Diarrhée</i>		10012736	
<i>Douleur articulaire</i>			10003239
<i>Asthénie/Fatigue/Malaise</i>		10003550	
<i>Frissons</i>			10008531
<i>Douleur et inconfort musculosquelettiques et du tissu conjonctif</i>		10068757	
<i>Myalgies</i>			
<i>Nausée/Vomissement</i>		10028817	

VII.3 Annexe 3

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
Cardiaque					
Arythmie	20000051				
Cardiomyopathie provoquée par le stress		10066286			
Maladie coronarienne (Cardiopathie ischémique)	20000043				
Insuffisance cardiaque	20000004				
Microangiopathie		10054044 10067466 10062198 10043645	OU OU OU		
Myocardite			10029548		
Cutanée					
Erythème polymorphe		10015218			
Lésions type engelures		10022119 10081993	OU		
Vasculite	20000174				
Gastro-intestinale					

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
Affections hépatiques aiguës	20000006				
Hématologie/Circulation					
AVC	20000061				
Embolie Pulmonaire		10037377			
Maladie hémorragique	20000038				
Ischémie des membres			10034640 OU 10034572		
Thrombocytopénie			10043555		
Thrombose veineuse profonde	20000084				
Immunologie					
Arthrite	20000216				
Réaction anaphylactique	20000021				
Choc anaphylactique	20000071				
Syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant		10023320; 10084767			
Diabète tout confondu	20000041				
Neurologie					
Anosmie ou agueusie		10002653; 10001480			
Convulsions généralisées	20000212				
Narcolepsie		10028714			
Encéphalomyélite disséminée aiguë		10012302			
Méningoencéphalite		10014581			
Méningite aseptique		10027201			
Myélite transverse		10028527			
Paralysie faciale		10016062			
Syndrome de Guillain-Barré	20000131				
Rein					
Insuffisance rénale aiguë	20000003				
Respiratoire					
Syndrome de détresse respiratoire aiguë		10001052			
Autres effets d'intérêt					

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
Mortalité toute cause*				10053 172	DECES dans champs évolution OU gravité
Mort subite		10042434			
COVID-19	20000237				