

# Enquête de pharmacovigilance du vaccin VAXZEVRIA®

Rapport n°10 : période du 09 avril 2021 au 22 avril 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 (n=3631) avec focus sur les cas graves de la période (n=561) ..	10
V.2.1 Analyse des cas graves.....	10
V.2.2.1 Analyse des cas de décès.....	10
V.2.2.2 Analyse des cas graves de réactogénicité (Tableau 5).....	12
V.2.2.3. Analyse des cas graves par SOC (hors effets liés à une réactogénicité) .....	12
Focus sur les effets indésirables thromboemboliques artériels .....	12
Focus sur les effets indésirables thromboemboliques veineux.....	16
Focus sur les cas d’hypertensions artérielles.....	18
Focus sur les cas de syndromes hémorragiques mineurs.....	20
Focus sur les cas de réactivations virales.....	21
Autres Effets d’intérêts particuliers .....	22
V.2.3 Analyse des effets d’intérêt .....	26
V.3 Analyse et expertise des effets indésirables inattendus (non listés) non graves .....	27
V.4 Analyse et expertise des situations particulières .....	27
V.5 Données générales sur les cas graves survenus en France issus des laboratoires .....	28
VI. Conclusion.....	28
VII. Annexes.....	30
VII.1 Annexe 1 .....	30
VII.2 Annexe 2 .....	31
VII.3 Annexe 3 .....	31

## 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 VaxZevria.

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 D1	Nb D2	Nb Doses totales
Période du 09/04/2021 au 22/04/2021	Astrazeneca	330 742	2 681	333 423
Depuis le début de la vaccination au 22/04/2021	Astrazeneca	3 599 923	5 542	3 605 465

Tranches d'âge	Cas Cumulés										Vaccinés				
	Total					Grave					Total		% F	%H	%NR
	N	%	%F	%H	%NR	N	%	%F	%H	%NR		%			
<16 ans	1	0,01		0,01											
16-49 ans	7081	56,93	44,08	12,78	0,06	1676	54,22	43,22	10,90	0,1	367 402	10,19	6,60	3,55	0,03
50-64 ans	3701	29,75	19,23	10,50	0,02	872	28,21	16,50	11,71		1 549 143	42,97	20,31	22,54	0,11
65-74 ans	1321	10,62	6,33	4,28	0,01	416	13,46	6,50	6,96		1 374 603	38,13	18,41	19,64	0,08
75-84 ans	150	1,21	0,75	0,46		68	2,20	1,29	0,91		220 121	6,11	3,22	2,87	0,01
85 et +	60	0,48	0,28	0,20		33	1,07	0,55	0,52		94 196	2,61	1,64	0,97	0,00
NR	125	1,00	0,69	0,21	0,06	26	0,84	0,55	0,26	0,03					
<b>Total</b>	<b>12439</b>	<b>100,00</b>	<b>71,36</b>	<b>28,44</b>	<b>0,20</b>	<b>3091</b>	<b>100,0</b>	<b>68,62</b>	<b>31,25</b>	<b>0,13</b>	<b>3605465</b>	<b>100,00</b>	<b>50,18</b>	<b>49,58</b>	<b>0,23</b>

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 71,4% des cas et 68,6% 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*).

Il y a une disproportion importante en fonction des classes d'âge, la tranche des 16-49 ans représentant près de 57% des cas alors qu'elle concerne un peu plus 10% des vaccinés ; de plus, les femmes sont également près de deux fois plus vaccinées que les hommes dans cette tranche d'âge. On constate que des personnes sont vaccinées dans cette tranche d'âge, 1 mois après la recommandation de la HAS de réserver ce vaccin aux plus de 55 ans. On constate également des vaccinations de secondes doses (vaccination débutée le 06 février chez les moins de 55 ans qui ne sont plus éligibles à une D2 par ce vaccin réservé au plus de 55 ans depuis le 19/03 avec une D2 recommandée à 12 semaines donc à partir du mois de juin).

## V.1.2 Evolution du nombre de cas notifiés

Ce rapport est le dixième réalisé dans le cadre du suivi de pharmacovigilance renforcé du vaccin VaxZevria. 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 22/04/2021 inclus.

La nouvelle période couverte par ce rapport s'étend du 09/04/2021 au 22/04/2021 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 22/04/2021 et depuis le début de la campagne vaccinale, 12439 cas d'effets/événements indésirables potentiellement liés au vaccin VaxZevria et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 25474 effets / événements. Il s'agit de 8876 femmes et 3538 hommes (inconnu pour 25 personnes), âgés en moyenne de  $46,0 \pm 14,6$  ans (médiane 46 ans et extrêmes 10 à 97 ans (non renseigné dans 125 cas).

Sur la période d'étude (09/04/2021 au 22/04/2021), 2019 cas ont été validés (3631 effets/événements indésirables) et transmis aux CRPV rapporteurs. Il s'agit de 1268 femmes et de 747 hommes, (inconnus 4) âgés en moyenne de  $56,5 \pm 14,4$  ans (médiane 59 ans et extrêmes 19 à 96 ans (non renseigné dans 20 cas). Parmi ces cas, 27,8% sont graves avec 40 décès, 38 mises en jeu du pronostic vital, 184 hospitalisations, 13 incapacités et 286 médicalement significatifs (tableau 1).

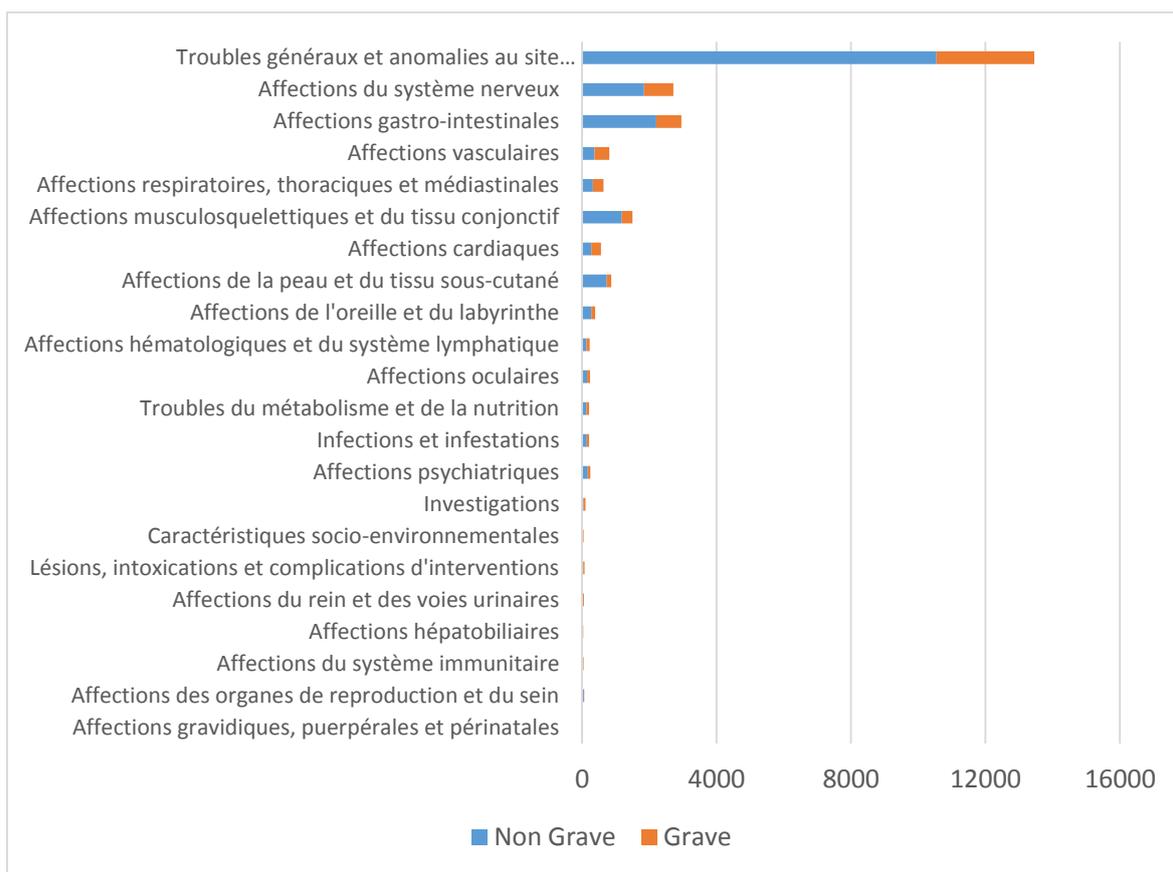
**Tableau 1** : Caractéristiques générales des cas

	Nombre de cas cumulés	
N=Nombre de cas enregistrés dans la BNPV	N= 12439	%
Cas déclarés par les professionnels de santé	7288	58,59%
Cas déclarés par les patients/usagers	5151	41,41%
<i>Cas confirmés médicalement</i>	<i>1733</i>	<i>13,93%</i>
Cas non graves	9348	75,15%
<b>Sexe n (%)</b>		
Masculin	2572	27,51%
Féminin	6755	72,26%
Inconnu	21	0,22%
<b>Tranches d'âge, n (%)</b>		
< 16	1	0,01%
18-49	5405	57,82%
50-64	2829	30,26%
65 - 74	905	9,68%
75 – 84	82	0,88%
85 et plus	27	0,29%
Inconnue	99	1,06%

<b>cas graves, n</b>	<b>3091</b>	<b>24,85%</b>
<b>Critère de gravité</b>		
Décès	98	0,79%
Mise en jeu du pronostic vital	122	0,98%
Hospitalisation	452	3,63%
Invalidité ou incapacité	81	0,65%
Médicalement significatif	2338	18,80%
<b>Sexe n (%)</b>		
Masculin	966	31,25%
Féminin	2121	68,62%
NR	4	0,13%
<b>Tranches d'âge, n (%)</b>		
< 16	0	0,00%
18-49	1676	54,22%
50-64	872	28,21%
65 - 74	416	13,46%
75 -84	68	2,20%
85 et plus	33	1,07%
Inconnue	26	0,84%

\*période 09.04.2021 au 22.04.2021

La répartition par System Organ Class (SOC) des effets sur l'ensemble du suivi est présentée dans la figure 1. Le SOC « troubles généraux » rassemble près de près de 53% des effets indésirables décrits et 43% des effets graves. Le tableau 2 reprend le détail des effets/événements indésirables graves et non graves rapportés en France au 22/04/2021 par SOC.



**Figure 1 :** Répartition des 25474 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 22/04/2021, par SOC.

SOC Long	EI cumulés (N=25474)			
	Non Grave N=18715	%	Grave N=6759	%
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	10547	56,36	2904	42,96
<b>Affections du système nerveux</b>	1847	9,87	869	12,86
<b>Affections gastro-intestinales</b>	2213	11,82	741	10,96
<b>Affections vasculaires</b>	370	1,98	438	6,48
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	323	1,73	321	4,75
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>	1188	6,35	309	4,57
<b>Affections cardiaques</b>	275	1,47	287	4,25
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	733	3,92	140	2,07
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	274	1,46	120	1,78
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	133	0,71	94	1,39
<b>Affections oculaires</b>	156	0,83	81	1,20
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	130	0,69	79	1,17
<b>Infections et infestations</b>	139	0,74	71	1,05
<b>Affections psychiatriques</b>	175	0,94	69	1,02
<b>Investigations</b>	50	0,27	54	0,80

Caractéristiques socio-environnementales	2	0,01	42	0,62
Lésions, intoxications et complications d'interventions	42	0,22	32	0,47
Affections du rein et des voies urinaires	30	0,16	28	0,41
Affections hépatobiliaires	6	0,03	27	0,40
Affections du système immunitaire	23	0,12	24	0,36
Affections des organes de reproduction et du sein	54	0,29	14	0,21
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	1	0,01	8	0,12
Affections endocriniennes	2	0,01	3	0,04
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées			2	0,03
Actes médicaux et chirurgicaux	1	0,01	1	0,01
Problèmes de produit			1	0,01
Troubles oculaires	1	0,01		

\*période 09.04.2021 au 22.04.2021

Les effets indésirables surviennent très rapidement après l'injection du vaccin, en moins de 24h dans plus de 31% des cas (tableau 3).

**Tableau 3** : délais de survenue

Délai de survenue, N (%)	Cas cumulés N=12439	%
<b>J0</b>	<b>6068</b>	<b>48,78%</b>
<b>J1</b>	4167	<b>33,50%</b>
<b>J2</b>	493	<b>3,96%</b>
<b>J3-J7</b>	790	<b>6,35%</b>
<b>J8 – J15</b>	488	<b>3,92%</b>
<b>16 - 42</b>	226	<b>1,82%</b>
<b>inconnu</b>	207	<b>1,66%</b>

\*période 09.04.2021 au 22.04.2021

L'évolution était codée « rétablie ou en cours de rétablissement » dans plus de 69% des cas au moment de la notification (tableau 4).

**Tableau 4** : évolution des cas

Évolution, N (%)	Cas graves cumulés N=3091	%
<b>Effet ayant pu entraîner le décès</b>	98	3,17%
<b>Inconnu</b>	90	2,91%
<b>Non rétabli/non résolu</b>	751	24,30%
<b>Rétabli/résolu avec séquelles</b>	22	0,71%
<b>En cours de rétablissement/résolution</b>	1073	34,71%
<b>Rétabli/résolu</b>	1057	34,20%

## V.2 Analyse et expertise des effets indésirables (n=3631) avec focus sur les cas graves de la période (n=561)

Il y a 561 cas graves rapportés sur la période et 32 cas graves transmis selon la procédure des cas marquants.

**Il y a eu 40 décès rapportés sur la période (dont 7 cas déjà connus car rapportés par la procédure des cas marquants et inclus dans le précédent rapport) et 2 cas par la procédure des cas marquants, soit 35 nouveaux décès.**

### V.2.1 Analyse des cas graves

#### V.2.2.1 Analyse des cas de décès

**Il y a sur la période** et celle de la procédure des cas marquants, **35 nouveaux cas de décès** rapportés dont **12 sont des morts subites inexpliquées** dans la semaine suivant l'injection pour 7 (dont 3 dans les 48h) ; pour les 5 autres, le décès est survenu à plus de 8 jours post-vaccination (extrêmes 8 à 41 jours).

Ces 12 morts subites inexpliquées concernent des personnes de moyenne d'âge 65,8 ans  $\pm$  8,9 (médiane 63 extrêmes 56 à 81 ans). Parmi ces cas, 10 ont des facteurs de risques cardiovasculaires (CV), dans un cas les antécédents ne sont pas renseignés et le seul cas sans antécédent connu est celui d'un septuagénaire décédé par arrêt cardiaque lors d'une épreuve sportive.

Concernant les 23 cas de mort avec une cause connue, concernent des personnes de moyenne d'âge 69,7 ans  $\pm$  11,6 (médiane 71, extrêmes 41 à 92 ans) dont 21 ont des facteurs de risques essentiellement CV. Dans deux cas les antécédents ne sont pas renseignés. Le seul cas de décès survenu dans les 24h concerne un octogénaire, qui, 10 heures après l'injection, a présenté des troubles digestifs, des difficultés respiratoires et une tension élevée, puis malaise et décès malgré l'intervention des secours.

Il y a sur cette période 1 nouveau décès dû à des événements thromboemboliques veineux atypiques/CIVD. Ce cas est discuté dans les parties « focus sur les événements thromboemboliques veineux/CIVD » et « analyse et expertise des situations particulières » dans la suite du bilan.

Période + cas marquants	Nbre	Délai				
		<24h	J1 à J2	J3 à J7	J8 à J15	>J15
Décès	35	2	2	10	7	14

Périodes antérieures	Total suivi
65	100

**Il y a sur l'ensemble du suivi, 100 décès** dont 58 (58%) survenus dans la semaine suivant la vaccination (dont 23 dans les 48h) chez des patients ambulatoires, ayant pour 51 d'entre eux (87,9%) des facteurs de risque cardiovasculaires avérés. On note qu'il y a 8 personnes de moins de 55 ans (extrêmes 24 à 54 ans) parmi lesquelles 7 ont des facteurs de risque connus.

Quarante-neuf décès (49%) correspondent à des morts subites inexpliquées, soit un taux de notification de 1,36/100 000 doses [1,0-1,8]. Ces décès sont survenus pour 35 (71,8%) cas dans la semaine suivant la vaccination (dont 19 dans les 48h).

Il y a 8 cas correspondant à des évènements thromboemboliques atypiques qui se rapportent à un signal discuté dans les précédents rapports et dans ce bilan pour 1 cas dans la partie « focus sur les évènements thromboemboliques veineux/CIVD ». Dans 5 cas les anticorps anti-PF4 sont positifs, négatifs dans 2 et non recherchés dans 1. Pour deux cas précédemment inclus une autre étiologie est retenue.

Dans 13 cas, il est mentionné dans le résumé de ceux-ci qu'une autopsie a été faite et/ou demandée. A ce jour, nous a été transmis, un seul résultat d'autopsie concernant un soixantenaire mort à J7 post-vaccination concluant à une défaillance poly viscérale en rapport direct avec un état néoplasique envahissant. Pour deux autres, des résultats partiels d'autopsie ont été transmis aux rapporteurs qui ne permettent pas de conclure pour le moment. Enfin, aucune information n'a été transmise concernant les 10 autres autopsies.

Dans ces circonstances, il n'est pas possible d'établir un lien physiopathologique avec le vaccin. Néanmoins on note un nombre important de décès rapportés sur cette période, cependant 21 sont survenus au-delà de 7 jours (60%), tendance apparue sur le rapport 9, et qui n'existait pas sur les premiers bilans. Par ailleurs, on constate que de façon globale, les décès précoces surviennent chez des patients de moyenne d'âge plus élevée.

Concernant les morts subites, Waldmann et al estimaient en 2017 sur une population de 5 millions de personnes de plus de 18 ans l'incidence de mort subites entre 45 et 78 cas pour 100 000 personnes années, soit 23 à 37 000 adultes par an dans le contexte extrahospitalier [1].

Dans notre suivi, si l'on considère les morts subites avec un horizon d'une semaine, le nombre de décès attendus serait compris entre 31 et 53 pour un nombre de cas observés ici de 36, à interpréter néanmoins en tenant compte de la sous notification potentielle.

La surveillance des morts subites et inexplicables ainsi que celles des décès concernant des évènements thromboemboliques/CIVD est à poursuivre.

[1] Waldmann et al. Mort subite de l'adulte : étiologies et prévention. EMC cardiologie ; 2017, 12(4) : 1-11

Total suivi	Nbre	< 24h	1 à 2 j	3 à 7 j	8 à 15 j	>15j
<b>Décès</b>	<b>100</b>	<b>5</b>	<b>18</b>	<b>35</b>	<b>23</b>	<b>19</b>
Subite	49	4	15	17	4	9
Signal**				1	7	
<b>Médiane d'âge</b>	<b>67,0</b>	<b>81,0</b>	<b>71,5</b>	<b>66,0</b>	<b>64,5</b>	<b>64</b>
Subite inexplicée	69	70,5	72	67	67,5	58
Expliquée	66	86	66	66	64,5	72
<b>Facteurs de risque</b>						
FR*	91	5	17	29	21	19
Pas de FR	4		1	3		
FR inconnu	5			3	2	

\*FR : facteur de risque cardiovasculaire ; \*\* Dans le cadre du signal sont considérées 4 catégories : TV cérébrale, TV splanchnique, thromboses multi sites, toutes thromboses hors TVc, TVspl associée à une thrombopénie, CIVD

Décès totaux	r2	r3	r5	r6	r7	r8	r9	r10	Total général
≤ 24 heures			1	1	1			2	5
1 à 2 jours	1	1	2	1	4	5	2	2	18
3 à 7 jours			5	5	5	2	8	10	35
8 à 15 jours				2	4	4	6	7	23
≥ 15 jours				1			4	14	19
<b>Total général</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>8</b>	<b>10</b>	<b>14</b>	<b>11</b>	<b>20</b>	<b>35</b>	<b>100</b>

<b>Morts subites inexpliquées</b>									
≤ 24 heures			1	1	1		1	1	5
1 à 2 jours		1	2	1	4	4		2	14
3 à 7 jours			5	3	1	2	3	3	17
8 à 15 jours					1	1	1	1	4
≥ 15 jours				1			3	5	9
Total général		<b>1</b>	<b>8</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>12</b>	<b>49</b>
<b>Morts expliquées</b>									
≤ 24 heures							1	1	2
1 à 2 jours	1					1			2
3 à 7 jours				2	4		5	7	18
8 à 15 jours				2	3	3	5	6	19
≥ 15 jours							1	9	10
Total général	<b>1</b>			<b>4</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>12</b>	<b>23</b>	<b>51</b>

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

**Tableau 5 : cas de réactogénicité (Cf. Annexe2)**

PT	Cas cumulés				Cas Période*			
	Grave N=3091	%	Total N=12439	%	Grave N=561	%	Total N=2019	%
<b>Effets liés à une réactogénicité</b>	<b>2104</b>	<b>68</b>	<b>10410</b>	<b>83,6</b>	<b>160</b>	<b>28,5</b>	<b>1230</b>	<b>60,9</b>

\*période 09.04.2021 au 23.04.2021

Sur la période, près de 61% des cas présentent des signes de réactogénicité seuls ou associés à d'autres effets, pourcentage toujours élevé mais inférieur aux précédents bilans en particulier concernant les cas graves qui ne représente plus que 28,5% des notifications. Cette diminution est probablement multifactorielles, cible vaccinale plus âgée, importante information sur les mesures préventives et priorisation des cas non attendus ou faisant déjà l'objet de signaux par les cliniciens.

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

##### Focus sur les effets indésirables thromboemboliques artériels

##### **INFARCTUS DU MYOCARDE (IDM) / SYNDROME CORONAIRE AIGU (SCA)**

**Il y a sur la période, 13 nouveaux cas d'IDM, survenus chez des patients présentant pour la majorité des comorbidités cardiovasculaires.**

Parmi eux, on relève un cas survenu sur une poussée hypertensive chez une personne quinquagénaire, présentant des multicomorbidités dont une HTA et une surcharge pondérale non spécifiée à J2 de l'injection et un cas d'infarctus à coronaires saines (MINOCA) survenu à J4 de l'injection vaccinale chez une personne soixantenaire hypertendue, en surcharge pondérale (IMC 29), chez laquelle on retrouve un antécédent de tachycardie

anginogène avec un test à l'effort et une coronarographie négative. Un cas décrit la survenue concomitante d'une embolie pulmonaire et le lendemain d'une 1ère dose chez une personne sexagénaire aux antécédents de phlébite à répétition sans facteur biologique de thrombose veineuse retrouvé et pour laquelle il n'y a pas de mention de numération plaquettaire ou de bilan d'hémostase retrouvée.

Un cas décrit la survenue d'un IDM à J1 de l'injection vaccinale chez une personne quinquagénaire cependant la chronologie semble remise en cause par les médecins qui considéreraient l'IDM antérieur à l'injection (en cours de documentation).

Une personne septuagénaire est décédée de re-sténose de stent au décours d'une procédure de revascularisation pour malaise cardiaque ayant conduit à la mise en évidence de nouvelles lésions coronariennes et une obstruction d'un stent antérieur.

Enfin un cas de décès survenu chez une personne septuagénaire et attribué à un IDM sans qu'aucune investigation n'ait été réalisée qui permette d'avérer ce diagnostic, n'est pas comptabilisé dans ce bilan.

**Depuis le début du suivi, on retrouve donc 23 cas d'IDM** diagnostiqués au décours de l'injection vaccinale dont 1 sur poussée hypertensive chez une personne octogénaire hypertendue connue à J2 et un associé à une tachycardie supra ventriculaire à J4 dont on ne sait si elle a précédé l'IDM chez un cinquantenaire aux ATCD de dépression et d'IDM stenté. Un cas d'IDM à coronaire saine est également rapporté ; enfin, un cas d'IDM retrouve une re-sténose de stents antérieurs (qui s'ajoute à 1 cas de SCA retrouvant également une re-sténose).

Ces IDM sont survenus chez des patients ayant pour majorité des facteurs de risque cardiovasculaires (FDR) validés et chez 13 patients on retrouve plusieurs de ces facteurs associés ; seuls 2 patients n'ont pas de FDR retrouvé (BMI = 24 pour ces deux patients).

Synthèse des cas d'IDM	Rapports 1 à 10
Nombre	23
Sex ratio	5F / 18H
Age moyen +/- EC (méd [ ]) ans	64 ans +/- 12 (63 [46 – 86 ans])
Délai médian [ ]	4 jours [0 – 20 jours]
Facteurs de risque cardiovasculaire mentionnés	21/ 23
<i>Tabac actif / sevré</i>	5
<i>HTA</i>	12
<i>Diabète</i>	2
<i>Hypercholestérolémie</i>	3
ATCD IDM / stent	4
Thromboembolie autre	3
Insuffisance respiratoire chronique	3
Tr dépressifs / du rythme cardiaque / MAI / néoplasie	1 / 1 / 2 / 2
NR	2
IMC moy (médian = +/- [ ])	<b>28.6 (27 [22 – 47])</b> (renseigné pour 18 patients)
<i>IMC &gt;25</i>	<b>15 dont 4 obésités sans précision (parmi eux, 2 avec poids de 115 et 120 kg)</b>
<i>Dont IMC &gt; 30</i>	<b>5</b>
<i>Dont IMC &gt; 40</i>	<b>1</b>

Par ailleurs, on retrouve sur la période 8 nouveaux cas rapportant un syndrome coronarien aigu, soit au total, depuis le début du suivi, 19 cas, la majorité chez des patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaires et des antécédents de SCA/IDM éventuellement de pose de stents coronaires. Chez 10 patients, au moins 2 FDR cardiovasculaires validés sont mentionnés, 7 ont des ATCD de syndrome coronarien aigu voire IDM. On relève un cas survenu au décours immédiat d'une poussée hypertensive qui illustre la gravité potentielle des poussées hypertensives observées au décours des injections vaccinales et qui conduit à évoquer un signal potentiel.

Synthèse des cas de SCA	Rapports 1 à 10
Nombre	19
Sex ratio	10F / 9H
Age moyen +/- EC (méd []) ans	64 ans +/- 6.74 (64 [48 – 74 ans])
Délai médian []	3.5 jours [0 – 20]
Facteurs de risque cardiovasculaire	18/19 (1 NR)
<i>Tabac actif / sevré</i>	4
<i>HTA</i>	10
<i>Diabète</i>	4
<i>Hypercholestérolémie</i>	4
ATCD SCA /IDM +/- stent	7
Thromboembolie autre	1
Insuffisance respiratoire chronique	1
Tr dépressifs / du rythme cardiaque / MAI / néoplasie / hypothyroïdie, nodules thyroïdiens	1 / 1 / 1 / 1 / 2
IMC médian	28 [21 – 43] (renseigné pour 11 patients et une mention non chiffrée) Dont 8 > 24

NR = non renseigné

Les données recueillies sur cette période de suivi n'apportent pas d'élément nouveau sur ces effets dont on note qu'ils surviennent toujours chez des patients aux multiples facteurs de risque cardiovasculaires, pour certains précédés de poussées hypertensives ou de troubles du rythme cardiaque dont on peut évoquer le rôle précipitant. Ils continueront à faire l'objet d'une surveillance particulière.

### ACCIDENTS VASCULAIRES ISCHEMIQUES

36 nouveaux cas d'AVC ischémique ont été déclarés sur la période, chez des patients âgés de 48 à plus de 88 ans dont 18 dans la semaine suivant la vaccination, 9 à moins de 48 heures. Toutes les personnes ont des facteurs de risque mentionnés. Dans un cas qui concerne un quadragénaire, la lercanidipine est également co-suspectée. Dans 6 cas le bilan d'hémostase est normal, dans 6 cas le taux de plaquettes est normal, dans 2 cas le taux de fibrinogène est normal. Dans 2 cas une diminution des plaquettes est mentionnée avec recherche d'anticorps anti-PF4 négative dans un cas.

Il y a sur l'ensemble du suivi, 74 cas d'AVC ischémique dont 36 (48,6%) survenus dans la semaine suivant la vaccination (dont 4 dans les 24h) chez des patients ambulatoires, ayant pour 35 d'entre eux (97,2%) des facteurs de risque cardiovasculaires avérés. On note qu'il y a 10 personnes de moins de 55 ans (extrêmes 26 à 54 ans) dont

seul un quarantenaire n'a pas de facteur de risque cardiovasculaire connu. **Il serait intéressant de confronter ces chiffres aux données populationnelles récentes (pré- et Covid).**

Synthèse des cas d'AVC ischémique	Rapports 1 à 10
Nombre	74
Age moyen +/- EC (méd []) ans	64,9 ans +/- 11,6 (64,5 [26 - 88 ans])
Délai médian []	8 jours [≤24heures – 37 jours]
Facteurs de risque cardiovasculaire	
<i>Oui</i>	69
<i>Non</i>	2
<i>Non renseigné</i>	3

Les données recueillies sur cette période de suivi n'apportent pas d'élément nouveau sur ces effets. Ils continueront à faire l'objet d'une surveillance particulière.

### ACCIDENT ISCHEMIQUE TRANSITOIRE

Il y a **14 nouveaux cas d'AIT** sur la période, 7 dans la semaine post-injection (dont 5 à moins de 48h).

Il s'agit de patients d'âge médian 68 ans (extrêmes 44 à 85 ans). Seule une personne quinquagénaire n'a pas de facteur de risque cardiovasculaire mais l'AIT (dysarthrie de 10 minutes) est survenue tardivement, à J12 post-injection.

Concernant les 5 patients avec un AIT survenu dans les 2 jours post-vaccination :

- Quarantenaire dont l'origine cardio-embolique de l'AIT est suspectée (antécédents de tachycardie supraventriculaire) et est associé à une occlusion de la veine rétinienne.
- Soixantenaire, diabétique, hypertendu ayant eu une dysarthrie de quelques minutes.
- Septuagénaire (antécédents d'AVC, ACFA, HTA, embolie pulmonaire) ayant eu une faiblesse au niveau des membres inférieurs avec un syndrome cérébelleux durant 10 min. Origine cardio-embolique retenue.
- Septuagénaire (antécédents d'ACFA, ex-fumeur, DNID, HTA) ayant eu à J2, deux épisodes d'AIT dans le territoire sylvien gauche dans un contexte d'irrégularité de la carotide interne gauche intra-pétreuse sans sténose significative et d'ACFA sous fluidione.
- Octogénaire (HTA, porteur pacemaker, angor, BAV) ayant eu un AIT sur FA emboligène sans anticoagulation curative survenu le lendemain de la 1ère dose.

Les données recueillies sur cette période de suivi n'apportent pas d'élément nouveau sur ces effets. Ils continueront à faire l'objet d'une surveillance particulière.

### THROMBOSES ARTERIELLES AUTRES

Sur la période, il y a **quatre** cas de thromboses artérielles de l'artère rétinienne (personnes entre 44 et 73 ans) et un cas d'ischémie aiguë du majeur gauche (personne sexagénaire hypertendue avec hypercholestérolémie). Absence de thrombopénie et de troubles de l'hémostase mentionnés.

Il y a également **une thrombose à l'origine d'une ischémie mésentérique** avec douleur abdominale à J7 s'aggravant à J14 chez une personne cinquantenaire et nécessitant une ablation de l'intestin grêle. Pas de trouble de l'hémostase rapporté et pas d'autres localisations et pas de précision quant à la typologie de l'atteinte.

### **EMBOLIE PULMONAIRE**

**Rapportés sur la période et selon la procédure des cas marquants : 55 nouveaux cas portant le total à 112 cas (certains cas des bilans antérieurs ont été annulés après informations complémentaires par les notificateurs) ;** deux mentionnent une thrombopénie une EP survenue à J 13, de façon concomitante à un purpura thrombopénique chez une personne sexagénaire aux lourds antécédents cardio-vasculaires, obèse, dans un contexte d'infection COVID-19 rapporté (néanmoins comptée dans le bilan ci-dessous), l'autre chez une personne quadragénaire, également en surpoids et présentant des ATCD cardio-vasculaires importants, associée à d'autres thromboses, une CIVD et des anticorps anti-PF4 positifs (et vue avec les TE atypiques).

**Sur l'ensemble du suivi, en dehors de ces 2 cas et des 3 cas associés à une CIVD des précédents bilans, il n'y a pas de mention de bilan d'hémostase.**

<b>Synthèse des cas d'embolie pulmonaire</b>	<b>Rapports 1 à 10</b>
Nombre	112
Sex ratio F/H	49/53
Age moyen +/- EC (méd []) ans	65.12 +/- 12.3 (méd 66.0 [23 – 97])
Délai médian []	9 jours [0 - 35]
Co-morbidités	Mentionnées dans 99 cas
BMI médian []	28 [17 – 51]
Tr. De l'hémostase, coagulation (thrombopénie)	5

**Les données recueillies sur cette période de suivi n'apportent pas d'élément nouveau sur ces effets. Ils continueront à faire l'objet d'une surveillance particulière.**

### **THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES SANS EMBOLIE PULMONAIRE**

**68 nouveaux cas de thromboses veineuses profondes non compliquées d'embolie pulmonaire viennent s'ajouter pour un total de 145 cas depuis le début du suivi, chez des patients d'âge médian de 63 ans [19 – 84] avec un délai de survenue médian de 10 jours [entre 0 et 40 jours].** Dans 19 cas, les antécédents ne sont pas renseignés et on ne retrouve pas de surpoids mentionné. Pour tous les autres cas, on retrouve un terrain favorisant aux thromboses; là encore pas de mention de bilan d'hémostase même si un cas rapporte une diminution des plaquettes chez une personne septuagénaire, qui présente une thrombose veineuse profonde avec diminution des plaquettes qui passent de 183 G/L avant à 140 G/L et lymphopénie 9 heures après une première dose de vaccin. On note un cas marquant de TVP survenue à 2 mois et 6 jours de grossesse chez une femme trentenaire diabétique avec un IMC à 33.

**Les données recueillies sur cette période de suivi n'apportent pas d'élément nouveau sur ces effets. Ils continueront à faire l'objet d'une surveillance particulière.**

### **AUTRES THROMBOSES VEINEUSES**

Au cours de la période, **on retrouve 6 cas d'occlusion de la veine centrale de la rétine** (dont un cas non précis quant au type d'atteinte et classé parmi ces OVCR) portant à 8 le total sur le suivi. Compte tenu de l'intérêt porté aux thromboses atypiques et bien que le mécanisme des OVCR puissent être différent, eu égard à la publication récente dans le Lancet [1], un intérêt particulier doit être porté à ces atteintes et l'attention des ophtalmologistes attirée sur l'importance de rapporter ces affections.

Par ailleurs, **22 nouveaux cas de thromboses veineuses superficielles isolées** sont retrouvés au cours de la période, pour un total sur le suivi de 53.

Un cas supplémentaire mentionne la présence d'une thrombose veineuse superficielle de la veine pariétale apparue à J10 de l'injection vaccinale chez un cinquantenaire présentant également une thrombose profonde de la jugulaire interne et de la veine axillaire sans trouble plaquettaire et chez lequel une recherche d'anticorps antiPF4 s'est révélée négative.

[1] Antonios Bayas et al. *Bilateral superior ophthalmic vein thrombosis, ischaemic stroke, and immune thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination.* *www.thelancet.com* Published online April 14, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00872-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00872-2)

**Compte-tenu du contexte, devant un total de 8 cas d'occlusion de la veine centrale de la rétine, une sensibilisation des ophtalmologistes pourraient être intéressante -ce d'autant qu'il existe également des atteintes artérielles de la rétine rapportées sur cette nouvelle période-, afin de favoriser la notification de ces affections qui continueront à faire l'objet d'une surveillance particulière.**

### **EVENEMENTS THROMBOEMBOLIQUES ET CIVD : CAS D'INTERET**

A partir du 1<sup>o</sup> cas Français fin février, nous nous sommes intéressées aux «événements thrombotiques atypiques» et «CIVD isolées» selon le consensus établi par le comité de suivi vaccin covid-19 définissant les événements thrombotiques atypiques comme étant des Thromboses veineuses cérébrales (TVC), thromboses splanchniques, thromboses multi-sites associés ou non à une thrombopénie ou à des troubles de l'hémostase ainsi qu'aux CIVD isolées.

**Sur la période**, il y a 6 cas supplémentaires dont 5 déjà évoqués dans le bilan intermédiaire du 22 avril.

**Pour l'ensemble du suivi, nous avons recherché les cas mentionnant :**

- Une TVC : 13 cas
- Une thrombose splanchnique : 17 cas
- Une thrombopénie : 38 cas avérés, 22 cas sans aucune manifestation thrombo-embolique ni trouble de l'hémostase, 2 cas dans le cadre d'une CIVD isolée sans manifestation hémorragique ou thrombotique.
- Une CIVD : 17 cas, dont 2 sans manifestation clinique
- Des anticorps anti-PF4 positifs : 13 cas

**On retrouve 36 cas correspondant à cette définition dont 8 pour lesquels une cause alternative probable est retenue soit au total, 28 cas qui répondent à notre cible.**

**Sur la période, on retrouve :**

**Associant TVC et/ou thrombose splanchnique et thromboses d'autres sites et troubles de l'hémostase, anticorps antiPF4 positifs :**

Un cas associant TVC, Thrombose splanchnique et EP survenue à J17 de l'injection vaccinale chez un quarantenaire, d'évolution fatale, et un cas de thrombose splanchnique artérielle, thrombose artérielles iliaques et aortiques survenu à J12 chez une personne septuagénaire.

**Thrombose d'autres localisations avec CIVD et anticorps antiPF4 positifs**

1 cas associant TVP/EP survenu à J 15 de l'injection vaccinale chez un septuagénaire aux antécédents d'HTA et d'hypothyroïdie.

### Thrombose splanchnique sans manifestation associée

3 cas sur la période ont été rapportés qui concernent des personnes de plus de 60 ans, survenus à J 11, J17 et J30 de l'injection vaccinale.

**Au total**, sur cette période comme dans les précédents bilans on retrouve un nombre important de cas d'évènements thromboemboliques, artériels ou veineux. La plupart sont survenus chez des patients ayant de multiples facteurs de risque pour ce type de complications et en dehors de troubles de l'hémostase et/ou de thrombopénies.

On relève sur la période, plusieurs cas d'occlusion de la veine centrale de la rétine qui méritent d'être suivies ce d'autant que 4 cas d'atteintes artérielles rétinienne ont également été rapportés.

**Concernant les évènements thromboemboliques d'intérêts (tableaux atypiques de thromboses et CIVD), 6 nouveaux cas ont été rapportés sur cette période, portant le total à 28 cas.**

Ces 6 cas, survenus avec un délai médian de 16 jours (extrêmes 11 à 30 jours), concernent des patients de moyenne d'âge élevée ( $64,33 \pm 12,25$  ans, médiane 69 ans, extrêmes 41-73) avec un *sex-ratio* de 2 femmes pour 4 hommes confirmant l'évolution de profil déjà notée dans le précédent bilan. Dans ces cas, la recherche d'anticorps anti-PF4 renseignée pour 4 cas est positive dans 3 cas portant le total des cas positifs à 13, soit 72% des cas pour lesquels une recherche a été effectuée. A ce jour, on retrouve 15 cas qui correspondent au level 1 de Brighthon [1].

Pour la plupart issus de la procédure des cas marquants, ces dossiers nécessitent un complément d'information, néanmoins, ce changement de profil doit être pris en compte dans les réflexions sur le signal européen.

Il s'agit de données brutes qu'il faut comparer aux données en population générale stratifiées par classes d'âge et mettre en perspective des données pour les autres vaccins utilisés contre la Covid-19.

[1] *Guidance-version-10-on-mngmt-of-thrombosis-with-thrombocytopenia-occurring-after-c-19-vaccine\_20210401.pdf* [Internet]. [cité 23 avr 2021]. Disponible sur: [https://b-s-h.org.uk/media/19512/guidance-version-10-on-mngmt-of-thrombosis-with-thrombocytopenia-occurring-after-c-19-vaccine\\_20210401.pdf](https://b-s-h.org.uk/media/19512/guidance-version-10-on-mngmt-of-thrombosis-with-thrombocytopenia-occurring-after-c-19-vaccine_20210401.pdf)

### Focus sur les cas d'hypertensions artérielles

68 nouveaux cas sur la période, dont 29 graves, viennent s'ajouter aux cas précédemment vus pour un total sur l'ensemble du suivi de **271 cas dont 124 jugés graves** qui mentionnent une élévation de la pression artérielle, survenue de façon précoce mais également retardée et s'accompagnant dans certains cas de complications sévères.

- 38 cas dans les minutes suivant l'injection (délai médian minutes 10 [2 - 30]), 9 cas NR)
- 71 cas dans les 12 heures (Médiane 7 [1 - 14]), 34 cas NR)
- 162 cas dans les jours suivant l'injection vaccinale, (Médiane 3 [1 - 30]), 7 cas NR)

Ces poussées hypertensives sont survenues chez des patients pour lesquels on retrouve un antécédent d'HTA dans 34% (93 cas, dont 53 graves (42%) ou chez lesquels on retrouve des facteurs de risque d'hypertension, antécédents cardiovasculaires, troubles métaboliques ou endocriniens, ou surpoids important :

**IMC mentionné dans 178 cas dont 83 graves**

- > ou = à 25 dans 109 cas dont 54 cas graves
  - > ou = à 30 dans 48 cas dont 23 graves
  - > ou = à 35 dans 13 cas dont 7 graves

**Parmi les cas graves, 71 ne mentionnant PAS d'antécédent d'HTA :** parmi eux, 52 mentionnent un surpoids avec 33 patient dont l'IMC est > 30 (dont 23 patients avec un IMC > à 35)

Il s'agit d'HTA de grade 3 dans 100 cas (37%), de grade 2 dans 62 cas (22.8%), de grade 1 dans 23 cas (8.4%) ; (NR dans 109 cas (40%) (selon la classification de l'*European Society of Cardiology*)

**Les cas graves rapportent des HTA de grade 3 pour 54 d'entre eux (43%),** de grade 2 dans 30 cas (24.2%), de grade 1 dans 12 cas (9.6%) ; (NR dans 28 cas (22%).

Chez les 93 patients pour lesquels un ATCD d'HTA est noté, on retrouve 37 grades 3 (40%), 24 grades 2 (25.8%), 2 grades 1 (NR dans 30 cas (32%).

Si pour la majorité des cas (61%), l'évolution est favorable, un traitement anti-hypertenseur est mentionné pour 57 cas (21% du total des cas / 30% des cas graves) avec une sous-estimation potentielle importante. A noter que dans les 24 cas survenus en quelques minutes et d'évolution favorable, 5 d'entre eux ont persisté plusieurs jours avant de s'amender.

Dans 50 cas, des céphalées sont mentionnées, avec une notion d'intensité majeure pour 8 cas, de persistance pour 3 autres. Des douleurs thoraciques sont déclarées dans 14 cas sans étiologie spécifique retrouvée ; 6 cas mentionnent des vertiges, 2 insistent sur la dyspnée.

**Dans 29 cas, on retrouve un tableau compliqué de :**

- **Epistaxis dans 6 cas** avec anémie dans 2 cas, chez des patients entre 36 et 61 ans, l'un hémophile et 1 autre traité par AVK. Un cas supplémentaire tardif, mentionne également des épistaxis
- **SCA** chez une personne septuagénaire, aux antécédents d'HTA traitée et de fibrillation auriculaire et chez une personne quinquagénaire, aux comorbidités cardiovasculaires multiples (dont HTA et surcharge pondérale)
- **Infarctus du myocarde**, à J2 de l'injection, chez une personne octogénaire, aux antécédents d'HTA traitée
- **D'extrasystolie ventriculaire** chez deux personnes âgées de 50 à 70 ans, sans antécédent d'HTA mentionné, respectivement à J1 et J4 de l'injection vaccinale
- **Fibrillation auriculaire** chez deux patients âgés de 60 à 70 ans, aux antécédents de fibrillation auriculaire, respectivement à J 2 et J 7 de l'injection
- **Insuffisance cardiaque** chez une personne septuagénaire hypertendu connu traité survenue à J8 de l'injection vaccinale
- **Bradycardie** importante chez une personne trentenaire sans antécédent particulier
- **De malaise avec désaturation à 84%** chez un trentenaire sans antécédent particulier à J4 de l'injection
- **Accident cérébral hémorragique**, avec à l'imagerie un hématome profond capsulolenticulaire gauche d'allure hypertensif, à J2 de l'injection vaccinale, chez un soixantenaire aux antécédents d'hypertension artérielle
- **Dyspnée** asthénie, à J10 tableau pour lequel les cliniciens concluent à la formation d'un petit caillot qui s'est résorbé spontanément

- **Baisse d'acuité visuelle et diplopie** pendant 4 heures sans étiologie retrouvée chez un soixantenaire diabétique hypertendu à J9 de l'injection vaccinale
- Troubles visuels conduisant à la mise en évidence d'une **hémorragie papillaire** au fond d'œil chez une personne septuagénaire, sans antécédent cardiovasculaires ni terrain particulier.
- **Hémi paresthésies gauches** chez un quarantenaire aux antécédents d'HTA, à J1 de l'injection vaccinale sans cause retrouvée en l'absence de réalisation de l'IRM
- **Paresthésie** au niveau des deux mains, et céphalées chez un trentenaire migraineux à J1
- **Paresthésies, déficit moteur des deux derniers doigts** de la main gauche, associés à des céphalées et un engourdissement de l'hémiface gauche chez une personne sexagénaire, VIH positif, à J8 de l'injection et d'évolution favorable sous nicardipine.
- **Syndrome cérébelleux statique et cinétique** chez une personne sexagénaire aux antécédents d'embolie pulmonaire
- **Déficit moteur des 4 membres** sans anomalie neurologique objectivée
- Soixantaine, sans antécédent notable a présenté une **dissection aortique de type B**, 2 jours après une première dose vaccinale, concomitant à une HTA
- On note **2 décès** dont le lien avec l'hypertension n'est pas établi, avec
  - 1 cas survenu 10 heures après l'injection, apparition de diarrhées, nausées, vomissements, difficultés respiratoires et une tension élevée puis, brutalement, pâleur du visage ; évolution vers le décès sans cause établie malgré l'intervention des secours.
  - 1 cas chez un soixantenaire dépendant, avec maladie neurodégénérative en progression, avec notion de PA plus élevée qu'à l'ordinaire les jours précédents.

**Le nombre de cas et la gravité de certains tableaux renforce le signal potentiel déjà relevé dans les périodes précédentes.**

## Focus sur les cas de syndromes hémorragiques mineurs

### ⇒ **Hématomes/ ecchymoses :**

Sur la période, *stricto sensu*, 30 nouveaux cas d'hématome, tous sites, ont été rapportés dont 2 jugés graves, dont aucun ne mentionne de troubles de l'hémostase ou de la numération plaquettaire.

Délai de survenue médian de 6 jours [1 – 22], chez des patients d'âge médian de 57 ans [27 – 88] au BMI médian de 24 [18 – 33], avec une évolution favorable renseignée dans 19 cas. Ces cas n'apportent pas d'information supplémentaire quant au signal potentiel.

Ces cas s'ajoutent au **52 cas dont 13 graves vus au précédent bilan.**

### ⇒ **Epistaxis**

Sur la période, 35 nouveaux cas ont été rapportés dont 5 cas jugés graves, l'un d'entre eux accompagné d'anémie microcytaire. Un cas est concomitant d'une poussée d'hypertension

Ces cas sont survenus chez des personnes d'âge médian de 60 ans [30 – 82], avec un délai médian de 2 jours [0 – 26] ; chez 11 patients, on retrouve des facteurs de risque cardiovasculaires spécifiés, une hypertension est mentionnée chez 2 d'entre eux ; l'IMC médian est de 25,5 [19 – 32].

Ces cas s'ajoutent aux **68 cas dont 16 graves vus au précédent bilan** sans en remettre en question les conclusions.

### ⇒ **Métrorragies**

Sur la période, on retrouve 16 cas supplémentaires de méno/métrorragies soit un **total sur l'ensemble du suivi de 36 cas dont 4 jugés graves** (aucun sur la période) avec un âge médian de 42 ans, [21 -81], un délai médian de survenue de 1 jour [0 – 25].

**Dans ce point sur les syndromes hémorragiques mineurs, comme dans le précédent bilan, les effets les plus fréquents ont été ciblés, néanmoins d'autres localisations font aussi l'objet de notifications. Au total, 215 cas de syndromes hémorragiques mineurs ont été notifiés (certains cas correspondent à plusieurs lieux de saignements) depuis le début de la vaccination. La majorité survient très rapidement après l'injection (délai médian de 1 jour), sans co-traitement suspect dans la majorité des cas et sans thrombopénie objectivée. Même si la plupart de ces cas ne sont pas graves, il s'agit d'un signal potentiel.**

### Focus sur les cas de réactivations virales

**Il y a sur la période, 30 nouveaux cas de zonas (6 graves) et 8 nouveaux cas d'herpès (1 grave).**

Sur l'ensemble du suivi, sont répertoriées 107 cas de réactivations virales :

- ⇒ **71 zonas (16 graves)**, survenus chez 42 femmes et 29 hommes, d'âge médian 61 ans dont 45% sont survenus dans les 48h et 72% dans la semaine post-vaccination. La localisation était majoritairement thoracique (26 cas), mais aussi dorso-lombaire (8 cas), bras/avant-bras (5 cas), ophtalmologique (5 cas), cervicale (3 cas), faciale (5 cas), inguinale (1 cas), membre inférieur/cuisse (3 cas), et multimétamériques (2 cas) et non renseignée (13 cas). Dans un seul cas un antécédent de zona était mentionné. Il y a deux cas avec des médicaments co-suspects (Enbrel et méthotrexate) mais pris depuis des années sans réactivation virale préalable mentionnée dans le résumé.
- ⇒ **34 herpès (9 graves)**, survenus chez 27 femmes et 7 hommes, d'âge médian 41 ans dont 76% sont survenus dans les 48h et 94% dans la semaine post-vaccination. La localisation est majoritairement buccale (16 cas), mais aussi, labiale (8 cas), génitale (3 cas), oculaire (1 cas) et non renseignés (5 cas). Dans 3 cas un antécédent d'herpès est mentionné dans les antécédents. Il y a **1 cas correspondant à un décès** à J12 post-vaccination chez un cinquantenaire par suite d'une hépatite fulminante à HSV1.
- ⇒ **2 cas graves de réactivation d'EBV, décrits dans le précédent rapport.**

Réactions virales	< 24 heures	1 à 2 jours	3 à 7 jours	≥ 8 jours	NR	Total général
<b>Zona, n (grave)</b>	7 (2)	25 (6)	19 (5)	19 (2)	1 (1)	71
médiane âge, []	52 [29-89]	59 [29-84]	63 [34-87]	62 [23-81]	67	61 [23-89]
%Femmes	86	40	53	79	100	59
<b>Herpès, n (grave)</b>	13 (2)	13 (4)	6 (2)	2		34 (9)
médiane âge	54,5 [27-73]	47 [24-66]	58 [28-63]	57,5		53,5 [24-73]
%Femmes	84	84	67	50		79
<b>EBV, n (grave)</b>		2 (2)				2
médiane âge		72 [62-82]				72 [62-82]
%Femmes		50				50
<b>Total général</b>	<b>20 (18,5%)</b>	<b>40 (37,5%)</b>	<b>25 (23,5%)</b>	<b>21 (19,5%)</b>	<b>1 (1%)</b>	<b>107</b>

Concernant les réactivations virales, on constate que la majorité des cas surviennent rapidement après l'injection vaccinale (79,5% dans la semaine) avec certains cas graves dont 1 décès par hépatite fulminante à HSV1 et 2 réactivations EBV, ce qui confirme le signal potentiel.

## Autres Effets d'intérêts particuliers

### ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL HEMORRAGIQUE

- ⇒ Environ 11 heures après la vaccination, état confusionnel chez un septuagénaire, puis, pendant la nuit, se lève pour aller aux toilettes, vertige entraînant chute contre chevet en métal. Hospitalisation avec hémorragie cérébrale.
- ⇒ Soixantenaire aux antécédents d'hypertension artérielle mal équilibrée, de dyslipidémie, d'hypothyroïdie et d'anxiété ayant présenté un AVC hémorragique 5 jours après une première injection du vaccin. Patient hospitalisée, non rétablie.
- ⇒ Hémorragie sous arachnoïdienne frontale droite révélée par des céphalées inhabituelles sans caractère brutal évoluant depuis 10 jours en post vaccination d'étiologie indéterminée chez une cinquantenaire, fumeuse depuis 40 ans. (Cas marquant)
- ⇒ Soixantenaire (ATCD d'HTA, et alcoolisme chronique sévère depuis 2 ans) sous Kardégic au long cours mais arrêté le jour de la vaccination. A présenté à J2, au réveil, une hémiparésie gauche. TDM objective un hématome intraparenchymateux profond centré sur la capsule interne droite et inondation intraventriculaire. Pas de poussée hypertensive, de syndrome grippal ou inflammatoire. PCR Covid-19 négative. ECG normal. Début de récupération des troubles neurologiques lors de la déclaration.

Pas de nouveau signal.

### PARALYSIE FACIALE PERIPHERIQUE (PFP)

Il y a sur la période, 10 nouveaux cas de paralysie faciale périphériques (6 graves). Parmi celles-ci, 4 proviennent de patients et sont toutes non confirmées médicalement. Pour 2, il n'y a pas eu de consultation médicale et la description n'est pas en faveur d'une PFP. Pour les 2 autres, il y a eu consultation, dans l'un des cas le neurologue ne confirme pas la PFP et dans l'autre le résumé est trop peu informatif.

Si l'on ne retient que les 6 cas de paralysies faciales périphériques confirmées médicalement, elles s'ajoutent aux 15 précédentes, soit un total de 21 cas. Cet effet indésirable d'intérêt ne figure pas au RCP de VaxZevria® et confirme le signal potentiel.

### POLYRADICULONEVRITE

- ⇒ Septuagénaire (ATCD pancréatite chronique, diabète insulino-dépendant, paresthésies des pieds depuis 6 mois). A J13 post-injection, syndrome de Guillain Barré confirmé à l'EMG et à la PL (hyperprotéïnorachie) s'exprimant par un déficit sensitivo-moteur bilatérale et symétrique, rapidement progressif avec évolution ascendante, signes dysautonomiques, atteinte du VII droit sans autres signes de gravité (pas de troubles de déglutition, pas de dyspnée). Campylobacter négatif. PCR Covid négative. Bilan auto-immun négatif. Evolution non favorable à 1 semaine des IgIV avec majoration de la diplégie faciale (cas marquant).

- ⇒ Cinquantenaire (ATCD thyroïdectomie partielle) présentant à J12 post-vaccination une polyradiculonévrite à l'EMG avec en clinique une dysparésie faciale sévère avec inoclusion palpébrale bilatérale (oculomotricité normale), aréflexie rotulienne bilatérale, marche en tandem instable, pas de déficit moteur aux membres et une hypoesthésie abdominale niveau T8 jusqu'au pli inguinal de façon bilatérale sans atteinte périnéale. Dissociation cyto-albuminologique à la PL. Bilan infectieux non renseigné. Cinq plasmaphères permettant une amélioration.
- ⇒ Cinquantenaire (ATCD hypertension artérielle, trouble bipolaire, obésité, asthme, cardiopathie ischémique stentée (deux IDM)) à J17, survenue de paresthésies au niveau des pieds, des mains et hanches, des troubles sphinctériens, de la langue, des lèvres et des troubles de l'élocution. PCR Covid négative. LCR avec hyperprotinorachie sans hypercellularité. Pas de recherche de Campylobacter. Traitement par IgIV. Evolution notée rétablie.

**Ces 3 nouveaux cas de polyradiculonévrite aiguë s'ajoutent aux cinq cas des précédents rapport. Les atteintes sont apparues entre J3 et J24 post-vaccination. Cet effet ne figure pas au RCP du vaccin, ce qui confirme le signal potentiel.**

### PATHOLOGIE DEMYELINISANTE CENTRALE

- ⇒ Trentenaire (ATCD Diabète sucré de type 1, Alopécie androgénique, Hernie discale lombaire, Syndrome du canal tarsien, Hypercholestérolémie, Allergie à la poussière) qui présente depuis cette vaccination des troubles sensitifs. L'IRM cérébrale et médullaire, révèlent des lésions démyélinisantes diffuses du système nerveux central (sus- et sous-tentorielles) ainsi que médullaire, avec prise de contraste de manière annulaire. PL refusée par la patiente. (**Sclérose en plaques ou encéphalomyélite aiguë disséminée ?**). Patiente non rétablie.
- ⇒ Trentenaire (ATCD non renseignés) avec apparition à J3 post-injection de dysesthésies initialement localisées au pied et à la jambe droite qui sont progressivement remontées pour atteindre le tronc. Hypoesthésie et d'hyperesthésie remontant jusqu'à un niveau T3-T4 à droite avec une bande d'hyperesthésie cutanée en hémi-ceinture ou un niveau T3. Tableau évocateur d'une atteinte à la fois lésionnelle et sous-lésionnelle au niveau thoracique haut, d'installation progressive. IRM cérébrale et médullaire à J17 objectivant au niveau encéphalique, la présence de cinq lésions dont au moins une juxtacorticale et au niveau médullaire, myélite avec lésion focale C4-C5 latéralisée prenant le contraste. PL objectivant une sécrétion intrathécale d'immunoglobulines. A noter deux mois avant la vaccination un épisode d'hypoesthésie du menton et de fatigabilité à la marche. Diagnostic de **Sclérose en plaque** retenu (cas marquant).

Pas de nouveau signal. A surveiller.

### MYELITE

Cinquantenaire (sans ATCD particulier) présentant à J5 post-injection une myélite cervicale, avec troubles sensitifs T7-T8 et une monoparésie modérée du membre inférieur droit, atteinte sensitive sur le plan vésico-sphinctérien également. A l'IRM médullaire : Aspect évoquant en première hypothèse une myélopathie inflammatoire ou post-infectieuse, l'hypothèse vasculaire semblant moins probable. Hypersignaux étagés de C3 à C7-T1. Bilan infectieux et auto-immun négatifs. LCR : proteinorachie 0,76g/L et bande oligoclonale d'IgG non retrouvée dans le sérum, en faveur d'une synthèse intrathécale d'IgG. Traitement par bolus corticoïdes 1g pendant 5 jours. Non rétabli. (cas marquant)

Pas de nouveau signal. A surveiller.

## ENCEPHALOPATHIE AVEC LESION REVERSIBLE DU SPLENIUM DU CORPS CALLEUX (MERS)

Septuagénaire (ATCD hypertrophie bénigne de la prostate), ayant présenté environ 12h après la vaccination un épisode de diplopie horizontale d'une durée de 2 à 3 minutes. A l'IRM, hypersignaux FLAIR avec lésion principale centrée sur le splénium du corps calleux en faveur d'une encéphalopathie de type MERS ou encéphalopathie avec lésion réversible du splénium du corps calleux. Pas d'anomalie neurologique retrouvé, le patient est asymptomatique, n'a pas été hospitalisé et a repris une vie normale. IRM de contrôle à J20, en cours de guérison. Avis des neurologues et du neuroradiologue plutôt en faveur de l'imputabilité du vaccin. Les syndromes de MERS semble avoir été décrit après vaccination (autre vaccin que les vaccins COVID-19) et aussi au décours d'épisodes infectieux notamment viraux, avec quelques cas rapportés lors d'infections avec de virus de type adenovirus[1,2].

[1] Tetsuka S. Reversible lesion in the splenium of the corpus callosum. *Brain Behav.* 2019;9:e01440. <https://doi.org/10.1002/brb3.1440> [2] X.Carle et al. Encéphalite/Encéphalopathie avec lésion réversible du splénium du corps calleux (MERS) : expérience loco régionale de 12 patients. *J Neuroradiol* 2019 ; 46(2) : 81-2.

A noter, 6 autres cas de diplopie depuis le début du suivi mais sur les 2 IRM réalisées, aucune lésion de ce type n'a été objectivée.

Pas de nouveau signal.

## EFFETS CUTANES

783 cas au total (130 graves).

Parmi les manifestations cutanées rapportées au cours de cette période (171 effets dermatologiques, dont 20 entrant dans des tableaux jugés graves), on relève :

- ✓ 4 « rash »,
- ✓ 4 tableaux d'urticaire/angioedèmes retardés par rapport à l'injection,
- ✓ 7 tableaux de purpura dont 4 en dehors d'un contexte de thrombopénie survenus chez 3 femmes et 1 homme, 3 dans un contexte de réactogénicité, d'âge médian 60 ans et avec un délai médian de survenue de 8 jours (extrêmes 7-14 j) et 3 évolutions sont favorables.
- ✓ 1 cas de psoriasis J1 avec sd pseudo grippal sans autre information
- ✓ 1 cas d'érythème noueux survenue chez un trentenaire sans atcd ni traitement habituel signalé, à J14 post-injection. Pas de bilan disponible.

Pas de nouveau signal mais les érythèmes noueux sont à suivre (total de 4 cas depuis le début du suivi)

## EFFETS CARDIOLOGIQUES (HORS THROMBO-EMBOLIES)

On retrouve comme sur les précédentes périodes **des cas de troubles du rythme et de la conduction** de survenue rapide après l'injection majoritairement chez des personnes de plus de 60 ans aux nombreuses comorbidités.

- Palpitations, tachycardie = 45 cas dont 9 graves (3 syndromes pseudo-grippal et 6 en dehors)
- 5 cas d'arythmie sans précision (3 graves) chez des personnes de 58 à 73 ans, survenus entre J1 et J32, d'évolution favorable pour 3 (non encore rétablis pour les autres),

- 3 cas d'extrasystoles : sans précision chez une personne quinquagénaire aux antécédents d'endocardite, de fibrillation auriculaire, d'hypertension artérielle et de tumeur carcinoïde du poumon, survenues le jour de l'injection, supraventriculaires, survenues à J10 chez une personne cinquantenaire aux antécédents de fibrillation auriculaire et d'hypertension, ventriculaires enfin chez un soixantenaire aux antécédents de sténose mitrale, survenues à J1 de l'injection vaccinale, dans un contexte de syndrome pseudo-grippal et non encore rétabli au moment du signalement.
- 9 cas (4 graves) rapportent une fibrillation auriculaire, survenue chez des patients de 54 à 85 ans, entre J0 et J11 de l'injection et d'évolution favorable pour 6.
- 1 cas de bradycardie survenue le jour de l'injection vaccinale chez une personne septuagénaire aux antécédents d'infarctus du myocarde, associé un syndrome pseudo-grippal et d'évolution favorable.

Sur la période, **1 nouveau cas de péricardite** chez une personne sexagénaire, à J8 de l'injection vaccinale et d'évolution favorable **soit 15 au total sur l'ensemble du suivi** survenues dans un délai médian de 4 jours [0 – 31, majoritairement chez des femmes (13 versus 2 hommes), d'âge médian de 48 ans [21 – 71] et **4 cas d'insuffisance cardiaque** chez des personnes de 72 à 84 ans, avec des antécédents cardiovasculaires mentionnés pour deux (non spécifiés pour les deux autres) survenus entre J1 et J17 de l'injection vaccinale et d'évolution favorable pour les 4 patients **portant le total à 9 sur l'ensemble du suivi** .

Pas de nouveau signal, la surveillance est à poursuivre.

### EFFETS HEMATOLOGIQUES

On retrouve **6 nouveaux cas de thrombopénies** sans thrombose associée, 5 cas mentionnent une atteinte de la lignée blanche et 2 cas une anémie. Enfin, 13 cas mentionnent des adénopathies.

On relève un cas de Syndrome hémolytique et urémique (SHU) survenu à J4 de l'injection vaccinale chez un cinquantenaire aux ATCD d'adénocarcinome antral traité par chimiothérapie en pre et post opératoire et radiothérapie chez lequel un diagnostic de microangiopathie thrombotique est posé conduisant à la réalisation de séances d'échanges plasmatiques. Shigatoxine positive donc il s'agit d'un SHU typique.

Pas de nouveau signal.

### EFFETS RESPIRATOIRES

Aucun cas d'asthme sur la période. On relève 17 cas mentionnant une dyspnée dont 10 dans un contexte de réactogénicité.

### TENTATIVE DE SUICIDE

Soixantenaire sans antécédent psychiatrique connus (ATCD Obésité, Hypertension artérielle, Nodule thyroïdien, Crise de goutte, Gonarthrose) a présenté une insomnie importante et persistante dès le lendemain de sa première dose l'ayant conduit à une tentative de suicide par noyade 3 semaines après la vaccination. Non rétabli cas marquant).

Pas de nouveau signal.

## DESEQUILIBRE DE MALADIE

**Douze cas d'aggravation de maladie** ont été signalés durant cette période.

- ⇒ Sept cas de **déséquilibres de diabète sucré** depuis la vaccination chez des patients jusqu'alors bien équilibré (dont 2 cas marquants) et hors contexte de réactogénicité.
- ⇒ Septuagénaire suivie pour une spondylarthrite ankylosante (SA) séronégative depuis 10 ans (avec quelques poussées peu intenses) et traitée par corticothérapie quotidienne (Cortancyl® 4 mg). Quelques heures après sa vaccination, **poussée sévère de SA** motivant d'augmenter le Cortancyl® jusqu'à 40 mg/j et de régression lente (persistante 10 jours). (cas marquant)
- ⇒ 3 jours après la vaccination, **réapparition d'épisodes d'algies vasculaires de la face** très douloureux nécessitant la mise en place d'un traitement par sumatriptan injectable et oxygène alors que le cinquantenaire n'avait pas présenté d'épisodes depuis 20 ans. (cas marquant)
- ⇒ Il s'agit d'une personne très bien équilibrée sous Minisintrom, avec un INR 2.5 depuis mi-novembre sans changement de posologie de l'AVK, INR=3.98 sans incident J7 après la vaccination et retour à la normale à J19 en ayant repris son traitement à la même dose après quelques jours de diminution.
- ⇒ 2 cas de déséquilibre de la TSH survenus entre J8 et J15 post-vaccination avec des manifestations cliniques (tachycardie/asthénie).

**Les données recueillies sur cette période de suivi n'apportent pas d'élément nouveau mais confirment les cas de décompensations de pathologies préexistantes. Surveillance à poursuivre.**

### V.2.3 Analyse des effets d'intérêt

Sur la période et avec les cas marquants, on relève 260 effets décrits dans les SOC correspondant :

	Nombre d'effets sur la période avec les cas marquants (n=261)	Nombre d'effets cumulés (n=654)
AVC	<b>40</b>	<b>86</b>
-Ischémique	36	74
-Hémorragique	4	12
Thrombocytopénie :	<b>15</b>	<b>38</b>
- PTI	2	10
- CIVD/thrombopénie+thrombose	9	17
-Thrombopénie sans précision	4	11
Troubles du rythme cardiaque :	<b>12</b>	<b>52</b>
- Tachycardie ventriculaire		4
- ACFA	9	32
- Extrasystoles	3	12
- Flutter		4
Infarctus du myocarde	<b>13</b>	<b>23</b>
Thrombus intra-cardiaque		<b>1</b>
Embolie pulmonaire (EP)	<b>55</b>	<b>112</b>
Thromboses veineuses cérébrales	<b>1</b>	<b>12</b>
Thromboses veineuses splanchniques	<b>5</b>	<b>17</b>
Thromboses veineuses profondes sans EP	<b>68</b>	<b>145</b>
Myo-péricardite		<b>2</b>

Méningoencéphalite		2
Convulsions	2	15
Paralysie faciale périphérique	6	21
Syndrome de Guillain-Barré	3	8
Réaction anaphylactique de grade II		5
Pathologie démyélinisante centrale	2	2
Myélite	1	1
Lésions type engelures	1	1
Anosmie/agueusie	1	8
Schéma d'administration inapproprié	1	3
Décès	35	100

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

- ⇒ Parmi les cas non graves on relève :
- ✓ 1 cas d'engelure des orteils
  - ✓ 7 cas d'agueusie ou d'anosmie

Pas de nouveau signal
-----------------------

### V.4 Analyse et expertise des situations particulières

Pour ce rapport, nous avons analysé 33 cas marquants dont 21 sur la période.

Durant la période de l'enquête, aucun cas de mésusage, de surdosage ou d'inefficacité n'a été rapporté.

Il y a eu :

- ⇒ **1 cas de grossesse** : Femme trentenaire, obèse et diabétique, vaccinée à 1 mois de grossesse et présentant à 2 mois et 6 jours une thrombose veineuse péronière avec un thrombus obstructif de 10 cm.
- ⇒ **4 cas sont codés en erreurs médicamenteuses mais à la lecture des résumés seul le cas ci-dessous correspond à une « erreur », les 3 autres cas paraissent être des codages erronés.**
  - ✓ Quarantenaire (ATCD Hémorragie intracrânienne par rupture d'anévrisme, HTA, péricardite) ayant présenté une thrombophlébite cérébrale compliquée d'un hématome intra-parenchymateux dans un contexte de CIVD associé à des thromboses multiples (embolie pulmonaire, thrombose portale étendue). Décès à J16 (vu en V.2.2.1). L'erreur concerne **un non-respect des recommandations** puisque la vaccination par AstraZeneca a eu lieu le 23/03/21 alors que depuis le 19/03 ce vaccin est réservé aux plus de 55 ans.

## 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 avoir reçu X cas impliquant sa spécialité VaxZevria® survenus sur le territoire national.

L'analyse de ces cas met en évidence un nouveau doublon correspondant à un cas détaillé dans le rapport 7 (trentenaire décédé dans le cadre d'une thrombophlébite cérébrale profonde extensive compliquée d'hématome capsulo-thalamique et d'hémorragie sous-arachnoïdienne avec CIVD) et pose de nouveau la question de l'identification des doublons par le laboratoire.

- ⇒ Cinquantenaire ayant des antécédents de cancer du poumon avec métastases cérébrales et d'athérosclérose. Patient sous mésilate d'osimertinib depuis 1 mois et à J9 post-vaccination lorsqu'il a eu un infarctus du myocarde nécessitant la désobstruction d'une artère coronaire. Pas de donnée sur le bilan étiologique. Dossier extrêmement succinct.
- ⇒ Cinquantenaire coronarien ayant présenté une névrite vestibulaire à J3 post-vaccination. Dossier extrêmement succinct.
- ⇒ Trentenaire ayant une myopathie de Bethlem qui a présenté le jour de la vaccination un syndrome pseudo-grippal associé à des vomissements persistant et motivant une hospitalisation. Evolution par la suite favorable.
- ⇒ Notification par une personne d'âge inconnu de la survenue d'une thrombose post-vaccinale sans aucun autre renseignement.
- ⇒ Cinquantenaire ayant eu le lendemain de sa vaccination, une fièvre et une douleur dans la jambe se révélant être une thrombose du membre inférieur. Dossier extrêmement succinct.
- ⇒ Octagénaire ayant présenté le jour de la vaccination une urticaire inguinale et du coude gauche. Dossier extrêmement succinct.
- ⇒ Trentenaire épileptique ayant présenté une crise convulsive à J8 post-vaccination, sa dernière crise remontant à 8 mois.
- ⇒ Septuagénaire (ATCD d'infarctus du myocarde sous aspirine dose antiagrégante). Il a consulté un cardiologue (date non précisé) qui lui a prescrit Cordarone et Eliquis et à J16 les troponines normales. A une date inconnue, il a présenté une dyspnée et une embolie pulmonaire ayant conduit à son décès à J19 post-injection. Dossier peu compréhensible.

## VI. Conclusion

- ⇒ **Dans ce 10° bilan**, on retrouve comme lors des précédents, toujours une prédominance des syndromes pseudo-grippaux qui sont néanmoins notifiés en moins grand nombre. On s'étonne de toujours retrouver des vaccinés chez les moins de 55 ans à distance de la recommandation de la HAS.
- ⇒ **Nous avons identifié 6 nouveaux cas de thromboses atypiques/CIVD, soit un taux d'incidence de notification globale de 0,77/100000 doses [0,5-1,1]**. Même si pour certains un complément de bilan est encore en attente, le profil des patients est similaire à celui décrit dans le rapport n°9 avec des patients plus âgés, davantage de thromboses splanchniques et un *sex-ratio* inversé par rapport aux constatations initiales, évolution nécessitant d'être prise en compte dans les réflexions à venir au niveau national et européen.
- ⇒ **Signal potentiel :**
  - ✓ Le nombre important de cas d'hypertension parfois compliqués, nous paraît relever d'un potentiel signal.

- ✓ On note sur l'ensemble du suivi un nombre important de syndromes hémorragiques dits mineurs, effets non attendus, pour lesquels un signal semble justifié.
- ✓ Le nombre de cas de réactivations virales paraît justifier un potentiel signal, de même que les paralysies faciales et les syndromes de Guillain Barré.

⇒ **Nécessitant une surveillance particulière**

- ✓ Les morts soudaines et inexplicables
- ✓ Les exacerbations de dyspnées et d'asthmes
- ✓ Les cas d'encéphalites non infectieuses
- ✓ Les pathologies démyélinisantes et les myélites
- ✓ Les troubles du rythme et de conduction
- ✓ Les myo-péricardites/péricardites
- ✓ Les occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCR)
- ✓ Les décompensations de pathologies préexistantes (dont le diabète)
- ✓ Les acrosyndromes/ ischémies distales
- ✓ Les érythèmes noueux

## 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, rappel**<sup>1</sup>

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

#### **Définition du critère « médicalement significatif »**<sup>2</sup>

"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 EI**<sup>3</sup>

- 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
<b>Cardiaque</b>					
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		
<b>Cutanée</b>					
Erythème polymorphe		10015218			
Lésions type engelures		10022119 10081993	OU		
Vasculite	20000174				
<b>Gastro-intestinale</b>					

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

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
Mortalité toute cause*				100531 72	DECES dans champs évolution OU gravité
Mort subite		10042434			
COVID-19	20000237				