

# Enquête de pharmacovigilance du vaccin VAXZEVRIA®

Rapport n°11 : période du 23 avril 2021 au 06 mai 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 .....	6
V.2 Analyse et expertise des effets indésirables (n=1875) avec focus sur les cas graves de la période (n=540)....	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) .....	11
Focus sur les effets indésirables thromboemboliques artériels .....	11
Focus sur les effets indésirables thromboemboliques veineux.....	15
Focus sur les cas d’hypertensions artérielles.....	19
Focus sur les cas de syndromes hémorragiques mineurs.....	19
Autres Effets d’intérêts particuliers .....	20
V.2.3 Analyse des effets d’intérêt .....	24
V.3 Analyse et expertise des effets indésirables inattendus (non listés) non graves .....	25
V.4 Analyse et expertise des situations particulières .....	25
V.5 Données générales sur les cas graves survenus en France issus des laboratoires.....	26
VI. Conclusion.....	27
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 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](#)

Ce 11<sup>ème</sup> rapport comprend l'analyse des données de pharmacovigilance pour la période supplémentaire comprise entre le 23 avril et le 6 mai 2021. Seules les informations marquantes identifiées lors de l'analyse réalisée pour cette nouvelle période sont détaillées, ainsi que les nouvelles conclusions que ces faits ont pu apporter. Par ailleurs et pour permettre une présentation plus synthétique dans un contexte de stabilité des résultats, les descriptions générales sont dorénavant présentées pour l'ensemble des données analysées depuis le début du suivi, sans description individualisée des données analysées sur la période supplémentaire couverte par le dernier rapport.

## 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 23/04/2021 au 06/05/2021	Astrazeneca	386 146	65 438	451 584
Depuis le début de la vaccination au 06/05/2021	Astrazeneca	3 996 867	72 129	4 068 996

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	7446	52,03	40,29	11,68	0,06	1736	47,77	38,08	9,60	0,08	376 856	9,26	5,97	3,26	0,03	
50-64 ans	4524	31,61	20,13	11,44	0,03	1106	30,43	17,36	13,02	0,06	1 853 786	45,56	21,40	24,06	0,10	
65-74 ans	1888	13,19	7,87	5,31	0,01	603	16,59	7,98	8,59	0,03	1 491 958	36,67	17,67	18,93	0,07	
75-84 ans	225	1,57	1,03	0,54		106	2,92	1,71	1,21		240 091	5,90	3,12	2,77	0,01	
85 et +	83	0,58	0,33	0,25		52	1,43	0,74	0,69		106 305	2,61	1,65	0,96	0,00	
NR	145	1,01	0,70	0,21	0,10	31	0,85	0,61	0,22	0,03						
<b>Total</b>	<b>14312</b>	<b>100,00</b>	<b>70,34</b>	<b>29,44</b>	<b>0,22</b>	<b>3634</b>	<b>100,0</b>	<b>66,48</b>	<b>33,32</b>	<b>0,19</b>	<b>4 068 996</b>	<b>100,00</b>	<b>49,81</b>	<b>49,97</b>	<b>0,22</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 70,34% des cas et 66,48% 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 52% des cas alors qu'elle concerne 9,26% des vaccinés ; de plus, les femmes sont également près de deux fois plus vaccinées que les hommes dans cette tranche d'âge.

## V.1.2 Evolution du nombre de cas notifiés

Ce rapport est le onzième 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 06/05/2021 inclus.

La nouvelle période couverte par ce rapport s'étend du 23/04/2021 au 06/05/2021 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 06/05/2021 et depuis le début de la campagne vaccinale, 14312 cas d'effets/événements indésirables potentiellement liés au vaccin VaxZevria et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 28783 effets / événements. Il s'agit de 10067 femmes et 4214 hommes (inconnu pour 31 personnes), âgés en moyenne de  $47,7 \pm 15,6$  ans (médiane 48 ans et extrêmes 10 à 101 ans (non renseigné dans 145 cas).

Sur la période d'étude (23/04/2021 au 06/05/2021), 1875 cas ont été validés (3300 effets/événements indésirables) et transmis aux CRPV rapporteurs. Il s'agit de 1193 femmes et de 677 hommes, (inconnus 5) âgés en moyenne de  $58,6 \pm 13,4$  ans (médiane 61 ans et extrêmes 20 à 84 ans (non renseigné dans 20 cas). Parmi ces cas, 28,4% sont graves avec 21 décès, 38 mises en jeu du pronostic vital, 176 hospitalisations, 9 incapacités et 296 médicalement significatifs.

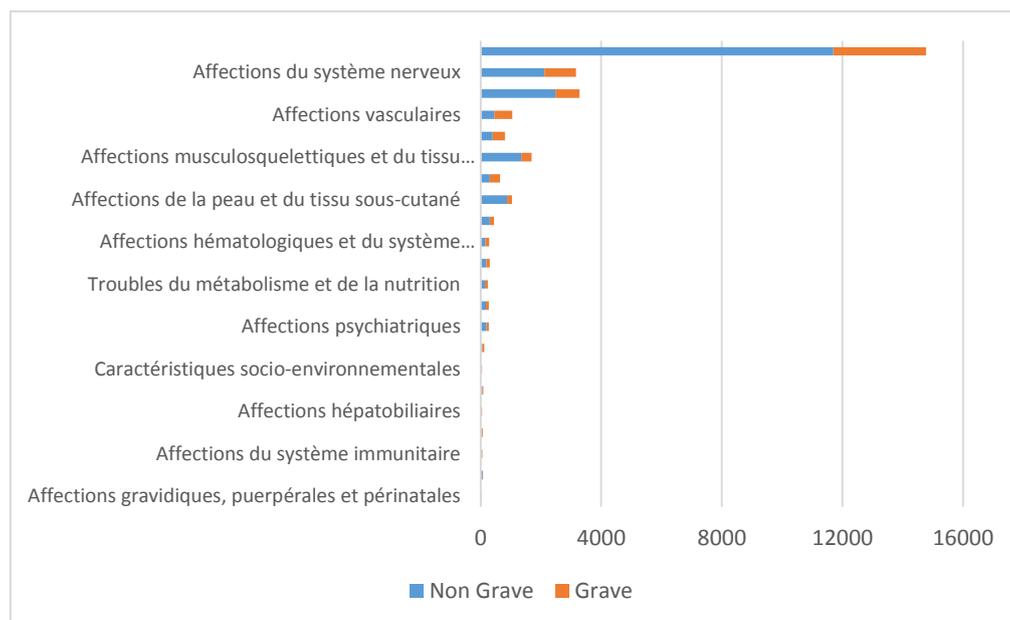
**Tableau 1** : Caractéristiques générales des cas.

	Nombre de cas cumulés	
N=Nombre de cas enregistrés dans la BNPV	N= 14312	%
Cas déclarés par les professionnels de santé	8540	59,67%
Cas déclarés par les patients/usagers	5772	40,33%
<i>Cas confirmés médicalement</i>	<i>2131</i>	<i>14,89%</i>
Cas non graves	10678	74,61%
<b>Sexe n (%)</b>		
Masculin	3003	28,12%
Féminin	7651	71,65%
Inconnu	24	0,22%
<b>Tranches d'âge, n (%)</b>		
< 16	1	0,01%
18-49	5710	53,47%
50-64	3418	32,01%
65 - 74	1285	12,03%
75 – 84	119	1,11%
85 et plus	31	0,29%
Inconnue	114	1,07%

<b>cas graves, n</b>	<b>3634</b>	<b>25,39%</b>
<b>Critère de gravité</b>		
Décès	120	0,84%
Mise en jeu du pronostic vital	159	1,11%
Hospitalisation	629	4,39%
Incapacité ou invalidité	90	0,63%
Médicalement significatif	2636	18,42%
<b>Sexe n (%)</b>		
Masculin	1211	33,32%
Féminin	2416	66,48%
NR	7	0,19%
<b>Tranches d'âge, n (%)</b>		
< 16	0	0,00%
18-49	1736	47,77%
50-64	1106	30,43%
65 - 74	603	16,59%
75 -84	106	2,92%
85 et plus	52	1,43%
Inconnue	31	0,85%

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 52% des effets indésirables décrits et 40% des effets graves. Le tableau 2 reprend le détail des effets/événements indésirables graves et non graves rapportés en France au 06/05/2021 par SOC.

**Figure 1 :** Répartition des 28783 effets indésirables par *System Organ Class* (SOC)



SOC Long	EI cumulés (N=28783)			
	Non Grave	%	Grave	%
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	11700	55,40	3073	40,11
Affections du système nerveux	2123	10,05	1038	13,55
Affections gastro-intestinales	2476	11,72	803	10,48
Affections vasculaires	450	2,13	599	7,82
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	395	1,87	405	5,29
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	1348	6,38	344	4,49
Affections cardiaques	308	1,46	334	4,36
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	885	4,19	160	2,09
Affections de l'oreille et du labyrinthe	306	1,45	137	1,79
Affections hématologiques et du système lymphatique	158	0,75	120	1,57
Affections oculaires	188	0,89	115	1,50
Troubles du métabolisme et de la nutrition	145	0,69	93	1,21
Infections et infestations	177	0,84	91	1,19
Affections psychiatriques	197	0,93	75	0,98
Investigations	62	0,29	64	0,84
Caractéristiques socio-environnementales	2	0,01	42	0,55
Affections hépatobiliaires	6	0,03	37	0,48
Lésions, intoxications et complications d'interventions	56	0,27	37	0,48
Affections du rein et des voies urinaires	34	0,16	34	0,44
Affections du système immunitaire	36	0,17	26	0,34
Affections des organes de reproduction et du sein	64	0,30	17	0,22
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	1		9	0,12
Affections endocriniennes	2	0,01	3	0,04
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées			3	0,04
Actes médicaux et chirurgicaux	1		2	0,03
Problèmes de produit			1	0,01
Troubles visuels	1			

**Tableau 2** : Détail des effets/événements indésirables (EI) rapportés dans les cas graves et non graves en France jusqu'au 06/05/2021, par SOC.

Les effets indésirables surviennent très rapidement après l'injection du vaccin, en moins de 24h dans plus de 46% des cas (tableau 3).

**Tableau 3** : délais de survenue

Délai de survenue, N (%)	Cas cumulés 14312	%
J0	6616	46,23%
J1	4685	32,73%
J2	607	4,24%
J3-J7	1046	7,31%
J8 – J15	710	4,96%
16 - 54	387	2,70%
inconnu	261	1,82%

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 cumulés 3634	%
Effet ayant pu entraîner le décès	120	3,30%
Inconnu	109	3,00%
Non rétabli/non résolu	918	25,26%
Rétabli/résolu avec séquelles	33	0,91%
En cours de rétablissement/résolution	1266	34,84%
Rétabli/résolu	1188	32,69%

## V.2 Analyse et expertise des effets indésirables (n=1875) avec focus sur les cas graves de la période (n=540)

Il y a 540 cas graves rapportés sur la période et 26 cas graves transmis selon la procédure des cas marquants.

**Il y a eu 21 décès rapportés sur la période (dont 2 cas déjà connus car déjà inclus dans le précédent rapport) et 4 cas supplémentaires (2 par la procédure des cas marquants, et 2 antérieurs ayant eu une issue fatale sur cette période), soit 23 nouveaux décès sur la période.**

### 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, **23 nouveaux cas de décès**, soit **sur l'ensemble du suivi, 123 décès** dont 71 (58%) survenus dans la semaine suivant la vaccination (dont 30 dans les 48h) chez des patients ambulatoires, ayant pour 112 d'entre eux (91%) 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.

Soixante et un décès (50%) correspondent à des morts subites inexplicées, soit un taux de notification de 1,52/100 000 doses [1,2-1,9]. Ces décès sont survenus pour 43 (70,5%) cas dans la semaine suivant la vaccination (dont 25 dans les 48h).

Il y a 11 cas correspondant à des évènements thromboemboliques atypiques qui se rapportent à un signal discuté dans les précédents rapports et dans ce bilan pour 3 cas dans la partie « focus sur les évènements thromboemboliques veineux/CIVD ». Dans 6 cas les anticorps anti-PF4 sont positifs, négatifs dans 4 et non recherchés dans 1.

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 sexagénaire 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.

Nous avons considéré la date des premiers symptômes ou du décès en cas de mort subite/inexpliquée pour calculer le délai de survenue de l'évènement ; on constate ici que dans 27 cas ce délai est supérieur à 15 jours post-vaccination [extrêmes 16 à 41 jours].

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 des morts 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 35 et 60 pour un nombre de cas observés ici de 43, à interpréter néanmoins en tenant compte de la sous notification potentielle. [1] Waldmann et al. Mort subite de l'adulte : étiologies et prévention. EMC cardiologie ; 2017, 12(4) : 1-11

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

	Total	Catégorie 1a	Catégorie 1b	Catégorie 1c	Catégorie 2
<b>Décès, n</b>	<b>123</b>	<b>61</b>	<b>16</b>	<b>6</b>	<b>40</b>
<b>Age (n=122)</b>					
<i>médiane [extrêmes]</i>	<b>68 [24-97]</b>	<i>71 [48-97]</i>	<i>71 [57-88]</i>	<i>68,5 [63-86]</i>	<i>66 [24-92]</i>
<b>Sexe (n=123)</b>					
<i>Femme (%)</i>	<b>49 (40)</b>	<i>22 (36)</i>	<i>4 (25)</i>	<i>2 (33)</i>	<i>21 (52)</i>
<b>Facteurs de risque (n=118)</b>					
<i>Oui (%)</i>	<b>112 (91)</b>	<i>56 (92)</i>	<i>15 (94)</i>	<i>6 (100)</i>	<i>35 (88)</i>
<b>Délai de survenue des premiers symptômes (n=122)</b>					
<i>≤ 24 heures</i>	<b>5</b>	<i>4</i>	<i>1</i>		
<i>1 à 2 jours</i>	<b>25</b>	<i>21</i>	<i>1</i>		<i>3</i>
<i>3 à 7 jours</i>	<b>41</b>	<i>18</i>	<i>7</i>	<i>2</i>	<i>14</i>
<i>8 à 15 jours</i>	<b>25</b>	<i>5</i>	<i>5</i>	<i>2</i>	<i>13</i>
<i>&gt; 15 jours</i>	<b>27</b>	<i>13</i>	<i>2</i>	<i>2</i>	<i>10</i>

1/ Cas déclarés d'emblée comme décès: - a) Mort soudaine ou inexpliquée dans les jours suivants la vaccination (différencier moins d'une semaine/ plus d'une semaine de la vaccination chez une personne qui n'a présenté aucune manifestation nouvelle entre la vaccination et le décès (en dehors d'éventuels effets réactogènes bénins) - b) Arrêt cardiorespiratoire précédé de manifestations cliniques inaugurales (par ex: douleur thoracique puis ACR sur EP massive, dyspnée aiguë, manifestations anaphylactiques,...) orientant vers une étiologie éventuelle du décès - c) Décès en lien avec l'évolution d'une pathologie chronique déjà présente avant la vaccination (insuffisant respiratoire ou cardiaque connu qui se dégrade après le vaccin). 2/ Cas pour lesquels le décès est l'évolution de l'EI : -Décès après un ou plusieurs jours d'évolution d'une symptomatologie aiguë apparue après la vaccination.

### 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=3634	%	Total N=14312	%	Grave N=540	%	Total N=1875	%
Effets liés à une réactogénicité	2234	61,5	11556	80,7	127	28,8	1149	61,3

\*période 23.04.2021 au 6.05.2021

Sur la période, 61,3% des cas présentent des signes de réactogénicité seuls ou associés à d'autres effets, pourcentage toujours élevé mais les cas graves ne représentent, comme au précédent bilan, plus que 28,8% des notifications. Cette diminution est probablement multifactorielle, 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, 8 nouveaux cas d'IDM, survenus chez des patients présentant tous des comorbidités cardiovasculaires, d'âge médian de 63.5 ans, [54 -74 ans], IMC médian de 28, avec un délai de survenu médian de 8.5 jours [0-35 jours].

Depuis le début du suivi, avec les mises à jour de dossiers, on retrouve donc 33 cas d'IDM diagnostiqués au décours de l'injection vaccinale dont 1 sur poussée hypertensive chez une personne octogénaire hypertendue connue à J3. Un cas survenu chez un quinquagénaire aux ATCD de dépression et d'IDM stenté à J4 est associé à une tachycardie supra ventriculaire dont on ne sait si elle a précédé l'IDM. Un cas d'IDM à coronaire saine est également rapporté ; enfin, 2 cas d'IDM retrouvent 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 18 patients on retrouve plusieurs de ces facteurs associés ; seuls 7 patients n'ont pas de FDR mentionné (BMI ≥ 24 pour 6 de ces patients, non mentionné pour le 7°).

Synthèse des cas d'IDM	Rapports 1 à 11
Nombre	33
Sex ratio	8F / 25H
Age moyen +/- EC (méd []) ans	63,6 ans +/- 11 (64 [46 – 86 ans])
Délai médian []	5 jours [0 – 35 jours]
Facteurs de risque cardiovasculaire mentionnés	32/ 33
<i>Tabac actif / sevré</i>	9
<i>HTA</i>	14
<i>Diabète</i>	4

<i>Hypercholestérolémie</i>	4
ATCD IDM / stent	6
Thromboembolie autre	4
Insuffisance respiratoire chronique	6
Tr dépressifs / du rythme cardiaque / MAI / néoplasie	2 / 2 / 2 / 2
NR	6
IMC moy (médian =+/- [ ])	<b>29.32 +/- 6.4 (28 [22– 47])</b> (renseigné pour 25 patients)
<i>IMC &gt;25</i>	<b>20 dont 2 obésités sans précision (115 et 170 kg)</b>
<i>Dont IMC &gt; 30</i>	<b>8</b>
<i>Dont IMC &gt; 40</i>	<b>1</b>

NR = non renseigné

**Par ailleurs, on retrouve sur la période 3 nouveaux cas rapportant un syndrome coronarien aigu, soit au total depuis le début du suivi avec les mises à jour, 26 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 18 patients, au moins 2 FDR cardio-vasculaires validés sont mentionnés, 8 ont des ATCD de syndrome coronarien aigu voire IDM. On relève 2 cas survenus au décours immédiat d'une poussée hypertensive, l'un à J 2 chez une personne septuagénaire aux antécédents de fibrillation auriculaire et d'hypertension, l'autre à J12 chez une personne quinquagénaire, hypertendue, présentant de multiples comorbidités non spécifiées parmi lesquelles une surcharge pondérale et qui s'intègrent dans le signal potentiel sur les HTA.

<b>Synthèse des cas de SCA</b>	<b>Rapports 1 à 11</b>
Nombre	26
Sex ratio	12F / 14H
Age moyen +/- EC (méd [ ]) ans	64 ans +/- 7.1 (65 [48 – 74 ans])
Délai médian [ ]	7 jours [0 – 23]
Facteurs de risque cardiovasculaire	25/26 (1 NR)
<i>Tabac actif / sevré</i>	4
<i>HTA</i>	13
<i>Diabète</i>	4
<i>Hypercholestérolémie</i>	4
ATCD SCA /IDM +/- stent	7
Thromboembolie autre	1
Insuffisance respiratoire chronique	2
Tr dépressifs / du rythme cardiaque / MAI / néoplasie / hypothyroïdie, nodules thyroïdiens	2 / 1 / 1 / 3 / 2
IMC médian	27 [20 – 43] (surcharge pondérale renseignée pour 10 patients et une mention non chiffrée pour 4 autres) Dont 9 > 24

NR = non renseigné

**Comme sur les précédentes périodes, on constate un nombre important de cas d'IDM et de SCA, parfois précédés de poussées hypertensives ou de troubles du rythme cardiaque dont on peut évoquer le rôle précipitant et qui surviennent chez des patients présentant de nombreuses comorbidités cardiovasculaires, population qui a été,**

jusqu'à présent, la cible essentielle de la vaccination, pouvant biaiser l'interprétation de ces événements qui sont à surveiller avec attention notamment dans le cadre de l'élargissement de la campagne à la population sans facteur de risque.

### ACCIDENTS VASCULAIRES ISCHEMIQUES

**33 nouveaux cas d'AVC ischémique ont été déclarés sur la période**, chez des patients âgés de 40 à plus de 90 ans dont 6 dans la semaine suivant la vaccination, 1 le lendemain de la vaccination (4 délais sont non précisés. Seul le cas d'un septuagénaire ne mentionne pas de facteur de risque et pour 2 cas l'information n'est pas disponible. Dans 7 cas le bilan d'hémostase est normal, dans 5 cas le taux de plaquettes est normal. Il n'y a aucun médicament co-suspect.

**Il y a sur l'ensemble du suivi, 106 cas d'AVC ischémique** dont 41 (38,7%) survenus dans la semaine suivant la vaccination (dont 13 dans les 48h) chez des patients ambulatoires, ayant pour 98 d'entre eux (92,5%) des facteurs de risque cardiovasculaires avérés (non renseignés dans 5 cas). On note qu'il y a 12 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 11
Nombre	106
Age moyen +/- EC (méd []) ans	65,4 ans +/- 10,9 (66,0 [26 - 92 ans])
Délai médian []	9 jours [≤24heures – 40 jours]
Facteurs de risque cardiovasculaire	
<i>Oui</i>	98
<i>Non</i>	3
<i>Non renseigné</i>	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.

### ACCIDENT ISCHEMIQUE TRANSITOIRE

**Il y a 12 nouveaux cas d'AIT** sur la période, 5 dans la semaine post-injection (dont 3 à moins de 48h).

Il s'agit de patients d'âge médian 68 ans (extrêmes 48 à 81 ans). Tous (sauf 1 non renseigné) ont des facteurs de risque cardiovasculaire.

Concernant les 3 patients avec un AIT survenu dans les 2 jours post-vaccination :

- Octogénaire ayant présenté à J1 post-injection, un AIT à type de déficit sensitivo-moteur avec sidération cellulaire et persistant plusieurs heures sans lésion à l'imagerie.
- Septuagénaire ayant présenté à J2 post-injection, un trouble de la vision à type de phosphène bilatéral puis manque du mot, ayant duré 30 minutes, spontanément résolutifs. A noter un épisode similaire le mois précédent.
- Quinquagénaire ayant eu à J2 post-injection, une baisse brutale de la vision à l'œil gauche qui a duré 1h30.

**Sur l'ensemble du suivi, il y a 32 cas** dont 14 dans la semaine post-injection (dont 10 à moins de 48h).

Il s'agit de patients d'âge médian 64,5 ans (extrêmes 44 à 85 ans). Ils ont tous des facteurs de risque cardiovasculaire sauf pour 1 cas où l'information est non renseignée.

**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**

**Pas de nouveau cas d'occlusion de l'artère centrale de la rétine (OACR)** sur la période, le total de ces cas reste donc à 4.

**Sept cas de « thrombose artérielle autre » sur la période couverte par ce 11<sup>o</sup> rapport décrivent :**

**Thrombose fémorale** commune droite à J9 chez une septuagénaire aux antécédents de pose d'endoprothèse aorto-bi-iliaque pour anévrisme, il y a plus d'un an, de 2 AVC, de tabagisme sévère depuis 10 ans, d'allergie (pénicilline, ibuprofène, desloratadine), avec mise en évidence d'un thrombus fibrino-hématique d'aspect semi récent

**Thrombose de pontage fémoro-poplité** à J16 d'une primovaccination par ASTRAZENECA chez une personne sexagénaire, aux antécédents de HTA, tabagisme sévère, pontage prothétique fémoro-poplité gauche (2018) repris en mai 2019

**Thrombose de prothèse aorto bi iliaque** nécessitant un pontage aorto bi iliaque en urgence à J12 d'une primovaccination par vaccin ASTRAZENECA chez une personne quinquagénaire aux antécédents vasculaires poursuivant l'intoxication tabagique . Pas d'autre facteur favorisant mis en évidence (pas de syndrome inflammatoire, pas de déshydratation, pas de troubles du rythme documenté, pas de thrombopénie et a priori prise régulière du KARDEGIC).

A J20 après la vaccination, hospitalisation **pour infarctus rénal droit**. Présence d'un **thrombus 20\*30 mm au niveau cardiaque** avec fibrillation chez une personne septuagénaire aux antécédents d'infarctus du myocarde.

**Thrombose sur valve mitrale** biologique mise en évidence à J20 de la première injection vaccinale chez une personne septuagénaire aux antécédents de HTA ; dyslipidémie ; surpoids ; remplacement de valve mitrale biologique, par voie chirurgicale (et non trans-cathéter) sur insuffisance mitrale restrictive sévère ; FEVG altérée (20-25%) ; cardiopathie rythmique (extrasystoles ventriculaires) ; insuffisance rénale chronique (créatininémie basale = 120 µmol/l) ; pas d'infection COVID-19. Une échographie transthoracique systématique à J3 de l'injection ne retrouvait aucun thrombus. Thrombopénie modérée mise en évidence mais stable par rapport à 2020 ; les antiPF4 ne sont donc pas dosés. Présence de nombreuses extrasystoles ventriculaires monomorphes. L'évolution est favorable. Pas d'argument pour une origine infectieuse : sérologies virales négatives pour VIH, VHB, VHC ; ECBU négatif ; hémocultures périphériques négatives ; PCR COVID-19 négative. Pas d'anticoagulation chez cette patiente, instauration très récente à J3 d'antiagrégant plaquettaire. Pas de recherche d'anticorps anti-cardiolipines. La coronarographie est normale.

**Thrombose du pontage ilio-fémoral** profond droit diagnostiqué à 5 semaines de l'injection vaccinale avec une symptomatologie douloureuse dès J15 chez une personne quinquagénaire, aux antécédents de SAS non appareillé, arthrodèse L1 L2 pour sciatgie, AOMI bilatérale ayant fait l'objet d'un pontage iliofémoral droit en 2005, un pontage iliofémoral gauche en 2006, un pontage aorto fémoral profond à droite et aorto iliaque à gauche en septembre 2018 avec réimplantation de l'artère mésentérique inférieure, une Fogarty de l'ancien pontage aorto fémoral droit et aorto iliaque gauche avec un stenting en Tour Eiffel le 24 octobre 2018, et finalement une rallonge fémorale profonde gauche le 26 octobre 2018, hypertension artérielle traitée, dyslipidémie, tabagisme actif, et traitée par COUMADINE, KARDEGIC, IRBESARTAN, TAHOR, ESOMEPRAZOLE, XATRAL.

**Long thrombus de l'artère humérale** avec flux abolis en distalité à J16 de l'injection vaccinale chez une personne octogénaire aux antécédents de DNID, HTA, surpoids, dyslipidémie, avec test antigénique COVID négatif ayant nécessité une thrombectomie sous anesthésie générale compliquée de choc anaphylactique à l'anesthésie d'évolution favorable. Mise sous héparine non fractionnée du 10 au 16 avril interrompue devant l'apparition à J5 d'une thrombopénie faisant évoquer le diagnostic de TIH (plaquettes à 65G/L).

**Les données recueillies sur cette période de suivi n'apportent pas d'élément nouveau sur ces effets. Néanmoins, on constate sur cette période un nombre important de thromboses d'autres localisations, notamment d'endoprothèses qui surviennent à distance de la pose, chez des patients stables et le plus souvent anticoagulés, qu'il serait intéressant de comparer à l'attendu. L'ensemble de ces effets continuera à faire l'objet d'une surveillance particulière.**

## Focus sur les effets indésirables thromboemboliques veineux

### EMBOLIE PULMONAIRE (EP)

**Rapportés sur la période et selon la procédure des cas marquants : 60 nouveaux cas portant le total à 172 cas (certains cas des bilans antérieurs ont été annulés après informations complémentaires par les notificateurs et 2 cas marquants de thromboses atypiques incluant une EP) ;**

**Sur la période, deux cas s'associent à un AVC.** L'un est survenu à J9 chez un sexagénaire aux antécédents d'HTA (IMC 22) en dehors de toute thrombopénie/CIVD mais chez lequel on met en évidence **une TVC**. L'autre rapporte chez une personne octogénaire, sans antécédent particulier ne relevant qu'une hypertrophie bénigne de la prostate la survenue d'une thrombose veineuse profonde bilatérale avec embolie pulmonaire bilatérale et d'un AVC temporal droit sur un foramen ovale perméable avec cependant la découverte de polyadénopathie sus et sous-diaphragmatique au cours de l'hospitalisation faisant suspecter un lymphome ; pas de notion de thrombopénie/CIVD.

Un cas s'associe lui à **une fibrillation auriculaire** : Apparition d'une dyspnée quelques jours après une vaccination D1 par COVID 19 vaccine ASTRA ZENECA, qui va révéler une ACFA avec TVP et EP chez un quinquagénaire sans antécédent précisé sans qu'il soit possible de préciser la chronologie relative des événements, l'ensemble ayant été découvert lors du bilan d'une dyspnée qui n'était pas le motif de la consultation. Pas de trouble de l'hémostase relevé.

Un cas associe la survenue chez une sexagénaire aux antécédents d'obésité morbide, d'asthme allergique, de mélanome, **d'un SCA** à J1 de l'injection vaccinale avec détresse respiratoire aigüe sur décompensation cardiaque globale avec tableau **d'OAP hypertensif** ; l'angioscanner thoracique retrouve une embolie pulmonaire très distale, la coronarographie met quant à elle en évidence des lésions tritronculaires prises en charge par pontage coronarien. Absence d'anomalie de l'hémostase mais découverte d'une thrombose veineuse humérale droite débutant au pli du coude et remontant à la jonction huméro-axillaire conduisant à réaliser un dosage des Ac anti-PF4 (en cours).

Un cas décrit la survenue à J9 de l'injection vaccinale, chez un sexagénaire, **d'une hypertension artérielle** motivant l'introduction de LOXEN puis, à J14, d'une confusion et de céphalées pour lesquelles l'IRM cérébrale retrouve un aspect de **thrombose veineuse étendue du sinus latéral droit**, avec hémorragies associées cortico-sous-corticale

temporopariétale droite et méningée temporopariétale insulaire droite puis deux jours plus tard lors du contrôle post-anticoagulation d'un hématome cérébral. Le Scanner Thoraco-Abdomino-Pelvien retrouve une embolie pulmonaire sous-segmentaire droite. Le bilan sanguin ne retrouve pas de thrombopénie et la recherche des Anticorps Anti PF4 revient négative.

Quatre cas sont apparus en association à d'autres thromboses et de thrombopénie et pourraient s'apparenter aux thromboses d'intérêt (VIPIT) avec cependant pour l'un, une infection à streptocoque A objectivé.

Les autres cas rapportent des embolies pulmonaires sans autres manifestations en dehors de TVP (spécifiée dans 11 cas).

Synthèse des cas d'embolie pulmonaire	Rapports 1 à 11
Nombre	172
Sex ratio F/H	80/94
Age moyen +/- EC (méd []) ans	66.13 +/- 12 (méd 67.0 [23 – 97])
Délai médian []	10 jours [0 - 43]
Co-morbidités	Mentionnées dans 129 cas
BMI médian []	28 [17 – 51]
Tr. De l'hémostase, coagulation (thrombopénie)	12

**Au cours de cette période on constate que si la grande majorité des EP surviennent toujours chez des personnes ayant des facteurs de risque bien validés, 4 cas s'apparentent à des thromboses atypiques. Par ailleurs, on note qu'un nombre croissant bénéficie d'un bilan d'hémostase incluant la recherche d'anticorps anti-PF4 qui dans 1 cas est positif à distance de l'épisode et en l'absence de thrombopénie objectivée. Ces cas continueront à faire l'objet d'une surveillance particulière.**

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

**82 nouveaux cas de thromboses veineuses profondes non compliquées d'embolie pulmonaire viennent s'ajouter pour un total de 228 cas depuis le début du suivi, chez des patients d'âge médian de 64 ans [19 – 101] avec un délai de survenue médian de 11 jours [entre 0 et 47 jours]. Dans 37 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.**

**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 5 nouveaux cas de « thromboses veineuse autre »,** dont un cas s'intégrant dans un tableau de thromboses atypiques avec troubles de l'hémostase et un cas de thrombose jugulaire à J41 de la première injection vaccinale chez un quinquagénaire aux antécédents non spécifiés.

**Sur la période, 12 nouveaux cas d'occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR), portant à 20 le nombre de cas notifiés sur l'ensemble du suivi.** Ces cas sont survenus chez des patients d'âge médian de 65,5 ans [49 – 71 ans], 7 femmes et 5 hommes, avec un délai médian par rapport à l'injection vaccinale de 13 jours [4 – 31 jours]. Des

facteurs de risques cardiovasculaires sont retrouvés pour tous sauf 3 patients pour lesquels aucun antécédent n'est rapporté.

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, **20 nouveaux cas de thromboses veineuses superficielles isolées** sont retrouvés au cours de la période, pour un total sur le suivi de 75.

Un cas supplémentaire mentionne la présence d'une thrombose veineuse superficielle de la veine pariétale apparue à J10 de l'injection vaccinale chez un quinquagénaire 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 20 cas d'occlusion de la veine centrale de la rétine, une communication auprès des ophtalmologistes par l'ANSM est en cours.**

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

A partir du 1<sup>er</sup> cas Français fin février, nous nous sommes intéressées aux « évènements thrombotiques atypiques » et « CIVD isolées » selon le consensus établi par le comité de suivi vaccin covid-19 définissant les évènements 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 2 déjà évoqués dans le bilan intermédiaire du 6 mai.

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

- Une TVC : 19 cas
- Une thrombose splanchnique : 20 cas
- Une thrombopénie : 59 cas avérés, 37 cas sans aucune manifestation thrombo-embolique ni trouble de l'hémostase, 1 cas dans le cadre d'une CIVD isolée sans manifestation hémorragique ou thrombotique.
- Une CIVD : 17 cas, dont 1 sans manifestation clinique
- Des anticorps anti-PF4 positifs : 15 cas

**On retrouve 50 cas d'intérêt potentiel dont 16 ont été écartés après lecture du dossier et informations complémentaires soit au total, 34 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, thrombopénie, CIVD et antiPF4 positif survenu à J8 de l'infection vaccinale chez une personne sexagénaire.

Un cas associant thrombose splanchnique, embolie pulmonaire, thrombopénie et anticorps anti PF4 positifs survenu à J11 de l'injection chez une personne sexagénaire.

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

Un cas de thrombose veineuse cérébrale avec embolie pulmonaire, thrombopénie, CIVD et anticorps antiPF4 négatifs survenu chez une personne quinquagénaire à J9 de l'injection vaccinale.

**Thrombose d'autres localisations sans thrombopénie/CIVD et anticorps antiPF4 positifs**

1 cas associant TVP/EP survenu à J7 de l'injection vaccinale chez un quinquagénaire aux antécédents d'HTA.

**Thrombose veineuse cérébrale et thrombose d'autre localisation sans trouble de l'hémostase**

1 cas survenu à J15 de l'injection vaccinale chez un sexagénaire sans trouble de l'hémostase et recherche d'anticorps antiPF4 négative.

**Thrombose veineuse cérébrale isolée**

1 cas diagnostiqué à J24 mais avec des céphalées, otalgie, vomissement apparus à J8 s'amendant à J16 avec imagerie initialement négative (mais pas d'angiIRM). Réalisation d'une PL à J21 devant la réapparition d'un syndrome méningé chez une personne sexagénaire aux antécédents d'obésité, de myélodysplasie en progression, maladie de Crohn et SPA.

**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, mais qui jusqu'à présent étaient la cible principale de la vaccination. On relève que nombre de ces évènements surviennent parfois malgré un traitement anticoagulant/antiagrégant stabilisé. Des troubles de l'hémostase et/ou des thrombopénies sont toujours rarement mis en évidence lorsqu'ils sont recherchés pouvant faire évoquer l'implication d'autres mécanismes, cependant un cas d'EP sans thrombopénie objectivée mais avec une recherche à distance d'anticorps anti-PF4 retrouvée positive interpelle sur la physiopathologie de ces phénomènes.

On relève sur la période, plusieurs nouveaux 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 34 cas (11 décès).**

Ces 6 cas, survenus avec un délai médian de 8,5 jours (extrêmes 7 à 15 jours), concernent des patients de moyenne d'âge élevée (médiane d'âge de 66 ans, extrêmes 56-75) avec un *sex-ratio* de 4 femmes pour 2 hommes. Dans ces cas, la recherche d'anticorps anti-PF4 renseignée pour tous est positive dans 3 cas portant le total des cas positifs à 15, soit 69,5% des cas pour lesquels une recherche a été effectuée. A ce jour, on retrouve 19 cas qui correspondent au level 1 de Brighon [1].

Sur l'ensemble de la période, compte-tenu de l'évolution de la cible vaccinale, on observe davantage de cas chez les sujets plus âgés, néanmoins les taux de notifications restent plus élevés dans la tranche d'âge 18-49 ans.

- 16-49 ans : 2,14 cas pour 100 000 doses [0,92-4,21]
- 50-64 ans : 0,72 cas pour 100 000 doses [0,38-1,23]
- 65-74 ans : 0,81 cas pour 100 000 doses [0,42-1,41]
- 75-84 ans : 0,42 cas pour 100 000 doses [0,01-2,33]

[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

**50 nouveaux cas sur la période, dont 22 graves**, viennent s'ajouter aux cas précédemment vus pour un total sur l'ensemble du suivi de **321 cas dont 146 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.

Sur la période, ces poussées hypertensives sont survenues chez des patients pour lesquels on retrouve un antécédent d'HTA dans 21 cas (42%) ou chez lesquels on retrouve des facteurs de risque d'hypertension, antécédents cardiovasculaires, troubles métaboliques ou endocriniens, ou surpoids important (13 patients sans ATCD d'HTA ont un IMC  $\geq$  à 25).

IMC mentionné dans 43 cas sur 50 ; il est  $\geq$  à 25 chez 27 patients

Il s'agit d'HTA de grade 3 dans 16 cas (32%), de grade 2 dans 9 cas (18%), de grade 1 dans 8 cas (16%) ; (NR dans 17 cas (34%) (selon la classification de l'*European Society of Cardiology*).

Les cas graves rapportent des HTA de grade 3 pour 7 d'entre eux (31%), de grade 2 dans 6 cas (27%), de grade 1 dans 4 cas (18%) ; NR dans 5 cas (22%).

Comme pour les précédentes périodes, si pour la majorité des cas (61%), l'évolution est favorable, un traitement anti-hypertenseur est mentionné dans 18% des cas avec une sous-estimation potentielle importante.

**Dans 14 de ces cas, on retrouve un tableau compliqué :**

- **D'œdème aigu du poumon** chez un sexagénaire aux lourds antécédents cardiovasculaires à J2 de l'injection vaccinale
- **D'AVC hémorragique** survenu à J29 de l'injection dans un cas, à J20 dans un autre, chez des personnes sexagénaires.
- **D'arythmie et de saignements** à type de métrorragie chez une femme sexagénaire, à type d'hématomes spontanés chez une personne vingtenaire, respectivement à J2 et J0 de l'injection
- **D'extrasystoles** chez une personne sexagénaire à J1 de l'injection vaccinale
- **D'arythmie sans précision** à J2 de l'injection chez un sexagénaire, **d'AC/FA et troubles visuels** apparus à J3 chez un autre
- **De douleur thoracique intense** chez un sexagénaire dans les heures suivant l'injection
- **De céphalées intenses** chez un sexagénaire à j3 de l'injection et chez un quinquagénaire à J3,
- **De céphalées et d'épistaxis à J4 chez un sexagénaire hypertendu traité**

**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*, **31 nouveaux cas d'hématome**, tous sites, ont été rapportés dont 9 jugés médicalement significatifs, dont aucun ne mentionne de troubles de l'hémostase ou de la numération plaquettaire hormis un cas associant une élévation de l'INR.

Délai de survenue médian de 3 jours [0 – 43], chez des patients d'âge médian de 61 ans [20 – 74] au BMI médian de 24.5 [19 – 32], avec une évolution favorable renseignée dans 28 cas (90%). Ces cas n'apportent pas d'information supplémentaire quant au signal potentiel.

Ces cas s'ajoutent aux précédents pour un total **de 95 cas dont 19 graves**.

#### ⇒ Epistaxis

Sur la période, **37 nouveaux cas** ont été rapportés dont 3 cas jugés graves, l'un d'entre eux accompagné d'anémie microcytaire. Un cas est concomitant de métrorragies, un autre d'hématomes spontanés, un autre enfin d'une poussée d'hypertension et de céphalées.

Ces cas sont survenus chez des personnes d'âge médian de 65 ans [22 – 84], avec un délai médian de 1 jour [0 – 25] ; chez 17 patients, on retrouve des facteurs de risque cardiovasculaires spécifiés, une hypertension est mentionnée chez 6 d'entre eux ; l'IMC médian est de 27 [18 – 37].

Ces cas s'ajoutent aux précédents pour **un total de 140 cas** dont 24 **graves** déjà vus dans les bilans antérieurs dont ils ne remettent pas en question les conclusions.

#### ⇒ Métrorragies

Sur la période, on retrouve **9 cas supplémentaires de méno/métrorragies** soit un **total sur l'ensemble du suivi de 41 cas dont 5 jugés graves** (un sur la période) avec un âge médian de 43 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, 268 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.**

#### Autres Effets d'intérêts particuliers

##### PARALYSIE FACIALE PERIPHERIQUE (PFP)

Il y a sur la période, **11 nouveaux cas de paralysie faciale périphériques (10 graves)**. Parmi celles-ci, toutes sont déclarées par un professionnel de santé.

A noté parmi ces cas celui d'une sexagénaire (ATCD syndrome de Wallenberg gauche, AVC, HTA) ayant eu une diplégie faciale sévère sans trouble sensitif, avec signes de dénervation à l'ENMG à J18 de la vaccination. Pas d'argument pour une récurrence d'AVC. Pas d'atteinte des membres supérieurs. Notion de céphalées les jours précédents. Amélioration partielle sous corticothérapie.

Il y a aussi 2 autres cas codés « paralysie faciale » mais le descriptif est trop succinct pour affirmer le diagnostic de PFP.

Ces 11 cas de paralysies faciales périphériques confirmées médicalement, s'ajoutent aux 21 précédentes, soit un total de 32 cas. Cet effet indésirable d'intérêt ne figure pas au RCP de VaxZevria® et confirme le signal potentiel relevé dans les précédents rapports.

### POLYRADICULONEVRITE

Il y a sur la période 11 nouveaux cas de syndrome de Guillain-Barré, tous sont graves et confirmés médicalement dont 1 adressé par la procédure des cas marquants.

Ces 11 nouveaux cas de polyradiculonévrite aiguë s'ajoutent aux 8 cas des précédents rapports, soit 19 cas. Les atteintes sont apparues entre J6 et J32 post-vaccination. Cet effet ne figure pas au RCP du vaccin, ce qui confirme le signal potentiel relevé dans les précédents rapports.

### PATHOLOGIE DEMYELINISANTE CENTRALE

Sexagénaire (ATCD coronaropathie, HTA, dyslipidémie, thyroïdectomie), apparition à J8 post-injection de céphalées frontales, puis d'une diminution d'acuité visuelle de l'OD avec œdème papillaire bilatéral à l'angiofluorescence et également quelques troubles sensitivo-moteurs. LCR normal. A l'IRM de J34 apparition de plusieurs lésions d'allure inflammatoire récente avec une lésion cérébrale, une lésion du nerf optique droit et trois lésions médullaires. L'ensemble de ces lésions est rehaussé après administration de produit de contraste ce qui plaide en faveur du **diagnostic d'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM)**.

Ce nouveau cas s'ajoute aux 2 du précédent rapport. **Cet effet ne figure pas au RCP du vaccin et fera l'objet d'une surveillance particulière.**

### NEVRITE OPTIQUE RETROBULBAIRE (NORB)

**Névrite optique rétrobulbaire** à J26 d'une primo vaccination, sans autre étiologie retrouvée (ni infectieuse, ni auto-immune). IRM orbitaire et encéphalique normales. L'évolution est favorable sous bolus de corticoïdes pendant 3 jours (cas marquant).

Pas de nouveau signal. A surveiller.

### ICTUS AMNESIQUE

Sexagénaire, qui a présenté le lendemain matin de sa vaccination, au réveil, un ictus amnésique. Le patient présente une amnésie globale (ne connaît pas son adresse ni la situation sanitaire actuelle et aucun souvenir d'avoir reçu le vaccin la veille). Hospitalisation le jour même. L'IRM cérébral est normale. Diagnostic **d'ictus amnésique** retenu, qui régresse en 24H (cas marquant).

Pas de nouveau signal.

### NEURORETINITE MACULAIRE (AMN)

- ⇒ A J0, syndrome pseudo-grippal. J2post-vaccination sont apparus des troubles de la vision avec un éblouissement et une vision de tâches lumineuses. Pas de baisse d'acuité visuelle, le fond d'œil est normal. Le diagnostic retenu est une probable **neurorétinite maculaire aiguë bilatérale** postvaccinale.
- ⇒ A J0 syndrome pseudo-grippal, puis à J2 scotomes para-centraux de l'œil gauche. Fond d'œil normal. Le scanner des yeux (OCT) objective une hypereflectivité et un épaissement localisé au niveau de la plexiforme externe en faveur **d'une AMN**.

Pas de nouveau signal. A surveiller.

### PERTE D'AUDITION

- ⇒ Quarantenaire qui présente à J31 de la vaccination **une surdité totale** droite probablement définitive. L'IRM est en faveur d'une atteinte hémato-labyrinthique que l'on peut constater dans les post-thromboses.
- ⇒ Quinquagénaire ayant eu dès le lendemain de l'injection des acouphènes très importants pendant les 15 jours suivants l'injection (elle ne pouvait plus dormir), avec une **perte d'audition nécessitant le port d'appareils auditifs**. IRM cérébrale prévue.
- ⇒ 2 autres cas de perte d'audition bilatérale spontanément r solvative en quelques minutes chez 2 septuagénaire (respectivement à J1 et J12).

Pas de nouveau signal. A surveiller.

### REACTIONS VIRALES

**Il y a sur la période, 25 nouveaux cas de zonas (7 graves) et 2 nouveaux cas d'herpès (non graves).**

Sur l'ensemble du suivi, sont répertoriées 134 cas de réactivations virales :

- ⇒ **96 zonas (23 graves)**, survenus chez 57 femmes et 38 hommes, d'âge médian 61 ans dont 33% sont survenus dans les 48h et 53% dans la semaine post-vaccination. Dans 3 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.
- ⇒ **36 herpès (9 graves)**, survenus chez 29 femmes et 7 hommes, d'âge médian 52 ans dont 75% sont survenus dans les 48h et 94% dans la semaine post-vaccination. Dans 3 cas un antécédent d'herpès est mentionné dans les antécédents. Il y a **1 cas correspondant à un décès**   J12 post-vaccination chez un quinquagénaire par suite d'une hépatite fulminante   HSV1.
- ⇒ **2 cas graves de réactivation d'EBV, décrits dans le précédent rapport.**

**Concernant les réactivations virales, on constate que la majorité des cas surviennent rapidement après l'injection vaccinale (65% dans la semaine) avec certains cas graves dont 1 décès par hépatite fulminante   HSV1 et 2 réactivations EBV, ce qui confirme le signal potentiel.**

### EFFETS CUTANES

## 940 cas au total (149 graves).

Parmi les manifestations cutanées rapportées au cours de cette période (157 effets dermatologiques, dont 18 entrants dans des tableaux jugés graves), on relève :

- ✓ 1 cas de prurit, 4 rashes
- ✓ 5 tableaux d'urticaire/angioedèmes dont 3 retardés par rapport à l'injection, qui s'ajoutent à 27 cas d'urticaires « non graves » dont 14 survenus au-delà de J1
- ✓ **6 nouveaux cas de « purpura /purpura vasculaire » sans thrombopénie associée.**
- ✓ **2 cas d'érythème noueux** survenus à J4 et J1 chez des personnes sexagénaire pour l'une, octogénaire pour l'autre et d'évolution favorable en cours. Ces deux cas **portent à 7 le nombre** d'érythèmes noueux rapportés depuis le début du suivi chez des patients d'âge médian 60 ans [34 – 89], chez 7 femmes, avec un délai médian de survenue de 4 jours [0 – 42].  
L'interrogation au 12/05/2021 de **Vigibase retrouve 27 cas.**

On relève de nouveaux cas d'érythèmes noueux qui feront l'objet d'une surveillance particulière.

## EFFETS CARDIOLOGIQUES (HORS THROMBO-EMBOLIES)

### 77 cas dont 45 graves

- ⇒ **8 arrêts cardiaques** survenus entre J1 et J30 chez des patients d'âge médian 73 ans, [53 – 82], sex ratio 2F/6M, IMC médian 25 [18 – 38], d'évolution défavorable dans 6 cas (vus avec les décès), chez des patients présentant pour tous hormis un des facteurs de risques cardiovasculaires.
- ⇒ Sur la période on retrouve **2 cas de péricardite et 1 cas de myocardite.**  
Ces cas portent à 4 le nombre de cas de myocardite survenus chez 2 hommes et 2 femmes, avec un délai médian de 3 jours [1 – 6], chez des patients d'âge médian de 61 ans [35 – 73], sans antécédent particulier mentionné.

On retrouve par ailleurs depuis le début du suivi, 15 cas de péricardite survenus chez 11 femmes et 4 hommes, d'âge médian de 48 ans [21 -71] avec un délai médian de survenue de 4 jours [0 -31 jours] ; 9 cas mentionnent une évolution favorable.

- ⇒ **Fibrillation auriculaire** : **8 cas** ont été rapportés sur la période survenus chez 7 hommes et 1 femme, d'âge médian de 64 ans [48 – 81 ans], avec un délai médian de survenue de 11 jours [0- 29 jours] portant à 39 le nombre de cas de FA depuis le début du suivi 11F/28H, âge médian de 63 ans [41 -85 ans], délai médian de 2 jours [0 – 29 jours] ; pour ces cas l'évolution est favorable dans 24 cas, inconnue dans les autres cas.
- ⇒ **Deux cas d'extrasystoles** sont rapportés sur la période sans précision, l'un associé à une hypertension survenue à J1 de l'injection chez une personne sexagénaire aux antécédents d'hypertension et en surpoids, l'autre à J0 chez une personne sexagénaire aux antécédents d'HTA et d'extrasystoles, portant à 20 le nombre de cas depuis le début du suivi avec 6 cas mentionnant des extrasystoles ventriculaires. Ces 6 cas sont survenus chez 3 femmes et 3 hommes, d'âge médian de 65 ans [59 -73], avec un délai médian de survenue de 2 jours [1 – 10]. L'évolution est favorable dans 4 cas.

Pas de nouveau signal, la surveillance est à poursuivre.

## EFFETS HEMATOLOGIQUES

On retrouve **11 nouveaux cas jugés graves de thrombopénies** sans thrombose associée (et deux cas non graves) pour un total sur l'ensemble du suivi de 37 cas dont 31 graves sans thrombose associée.

Sur la période, les cas graves hors thrombopénie rapportent pour l'un, une anémie et pour l'autre une neutropénie ; les 7 autres effets concernent des lymphadénopathies (3) et des ecchymoses (2), ainsi qu'une crise drépanocytaire vue ailleurs.

Pas de nouveau signal.

### **DESEQUILIBRE DE MALADIE**

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

- ⇒ **2 crises convulsives généralisées** : l'une à J0 avec consommation le soir de la vaccination d'au moins un verre d'alcool, chez un sexagénaire présentant une comitialité ancienne avec arrêt du traitement antiépileptique devant l'absence prolongée de crises et l'autre, chez une personne de plus de 90 ans épileptique bien équilibré à J5 post-vaccinal ayant nécessité d'augmenter la posologie du lévétiracétam.
- ⇒ Quadragénaire souffrant d'une forme rare d'épilepsie avec séquelles motrices et intellectuelles qui présente à J10 post-vaccination **aggravation de son état psychomoteur**.
- ⇒ Septuagénaire diabétique bien équilibré qui a présenté à J3 post-vaccination une **hypoglycémie à 0.5 g/l** nécessitant l'intervention du SAMU qui a procédé à un ressucrage. Son traitement a été modifié antidiabétique a dû être modifié.
- ⇒ **Saignements buccaux, hématomes** le jour même de la première injection du vaccin et INR à 7,37 onze jours après la vaccination, chez un sexagénaire traité par fluindione et dont l'INR est le plus souvent bien équilibré (INR à 2,37 un mois avant).
- ⇒ Quinquagénaire ayant une Spondylarthrite ankylosante (SPA) sans poussée depuis plusieurs années ayant eu une **poussée de SPA** 3 semaines après la vaccination durant 3 jours.
- ⇒ Sexagénaire (ATCD de granulomatose de Wegner), hospitalisé à J1 pour **une poussée de granulomatose à polyangéite** avec atteinte sinusale, articulaire et néphrologique. Introduction d'un traitement d'induction par prednisone et d'un traitement de fond par rituximab.
- ⇒ Quinquagénaire (ATCD drépanocytose homozygote SS), qui fait un syndrome pseudo-grippal puis à J3 post-injection **une crise drépanocytaire** (crise vaso-occlusive et syndrome thoracique aiguë), la dernière crise datant de 2 ans.

**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 278 effets décrits dans les SOC correspondant :

	<b>Nombre d'effets sur la période avec les cas marquants (n=278)</b>	<b>Nombre d'effets cumulés* (n=952)</b>
AVC	<b>37</b>	<b>124</b>
-Ischémique	33	106
-Hémorragique	4	18

Thrombocytopénie :	<b>18</b>	<b>59</b>
- PTI	4	13
- CIVD/thrombopénie+thrombose	5	24
-Thrombopénie sans précision	9	22
Troubles du rythme cardiaque :	<b>10</b>	<b>61</b>
- Tachycardie ventriculaire		4
- ACFA	8	39
- Extrasystoles	2	14
- Flutter		4
Infarctus du myocarde	<b>8</b>	<b>33</b>
Thrombus intra-cardiaque	<b>1</b>	<b>2</b>
Embolie pulmonaire (EP)	<b>60</b>	<b>172</b>
Thromboses veineuses cérébrales	<b>4</b>	<b>19</b>
Thromboses veineuses splanchniques	<b>2</b>	<b>20</b>
Thromboses veineuses profondes sans EP	<b>82</b>	<b>228</b>
Myo-péricardite	<b>1</b>	<b>4</b>
Méningoencéphalite		<b>2</b>
Convulsions	<b>5</b>	<b>23</b>
Paralysie faciale périphérique	<b>11</b>	<b>32</b>
Syndrome de Guillain-Barré	<b>11</b>	<b>19</b>
Réaction anaphylactique de grade II	<b>1</b>	<b>6</b>
Pathologie démyélinisante centrale	<b>1</b>	<b>3</b>
Myélite	<b>1</b>	<b>1</b>
Lésions type engelures**	<b>1</b>	<b>2</b>
Anosmie/agueusie	<b>1</b>	<b>14</b>
Schéma d'administration inapproprié		<b>3</b>
Décès	<b>21</b>	<b>123</b>

\*tenant compte des mises à jour, \*\* cas graves et non graves

### 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
- ✓ 5 cas d'agueusie ou d'anosmie
- ✓ 27 cas d'urticaire
- ✓ 1 cas de surdité transitoire

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

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

Pour ce rapport, nous avons analysé 26 cas marquants dont 9 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 vingtenaire dont la grossesse est arrêtée à 10 SA alors qu'elle avait été vaccinée en début de grossesse vers 6 SA (grossesse non connue à ce moment-là).
- ⇒ **1 cas d'allaitement** : Eruption d'allure varicelleuse chez un nourrisson de 2 mois, allaité, à J14 de la 1ère injection du vaccin Astrazeneca chez la mère.
- ⇒ **2 cas sont codés en erreurs médicamenteuses mais à la lecture des résumés, ces cas paraissent être des codages erronés.**

## 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 22 cas initiaux (tableau) et 6 suivis de cas impliquant sa spécialité VaxZevria® survenus sur le territoire national. Etant donné le peu d'information de ces cas, il est difficile de vérifier s'il y a d'éventuels doublons.

Tranche âge	Antécédents	Type d'effets	Délai de survenue	Evolution
18-49 ans	NR	Fièvre, douleur généralisée, céphalées	J0	Favorable
75-84 ans	NR	Urticaire	J0	NR
18-49 ans	NR	Névralgie faciale, fatigue, paresthésie	NR	NR
< 18 ans	Diabète	Diplopie	NR	En cours
65-74 ans	HTA	Diminution plaquettes	1 mois	En cours
75-84 ans	NR	Pneumopathie, troubles ventilatoires	NR	NR
75-84 ans	NR	Palpitations	J1	NR
50-64 ans	NR	Paresthésies des membres	J5	NR
65-74 ans	NR	Céphalées, fièvre, vertiges	NR	NR
65-74 ans	Allergie au pollen	Fièvre, douleurs des extrémités, réaction anaphylactique	NR	Favorable
65-74 ans	NR	Thrombose variqueuse d'une branche de la veine saphène interne droite.	J8	Non rétabli
65-74 ans	NR	Embolie pulmonaire	J4	En cours
65-74 ans	Angor	Toux, douleur du dos	J0	Favorable
65-74 ans	Migraine	Migraine	NR	NR
50-64 ans	NR	Fièvre, douleur abdominale	NR	NR
NR	NR	Thrombose de la veine rétinienne, hypoesthésie du bras vacciné, cataracte, douleur des extrémités	NR	NR
NR	NR	Choc anaphylactique, érythème	NR	NR
50-64 ans	HTA	Guillain-Barré, syndrome pseudo-grippal, paresthésies	NR	En cours
85 ans et +	NR	Œdème de la face	J0	NR
65-74 ans	HTA	Hypertension artérielle, gêne visuelle	J4	NR
50-64 ans	Hallucinations	Décès	J9	Décès
50-64 ans	NR	Urticaire, érythème	J5	NR

NR : non rapporté

## VI. Conclusion

- ⇒ **Dans ce 11° bilan**, on retrouve comme lors des précédents, toujours une prédominance des syndromes pseudo-grippaux qui sont néanmoins notifiés en moins grand nombre.
- ⇒ **Nous avons identifié 6 nouveaux cas de thromboses atypiques/CIVD, soit un taux d'incidence de notification global sur l'ensemble du suivi de 0,85/100000 doses [0,6-1,2].** Le profil des patients est similaire à celui décrit dans le rapport n°10 avec des patients plus âgés, néanmoins le taux de notifications reste, à ce jour, toujours moins élevé que chez les 18-49 ans.
- ⇒ **Signal potentiel :**
  - ✓ Hypertension artérielle,
  - ✓ Syndromes hémorragiques dits mineurs,
  - ✓ Réactivations virales,
  - ✓ Paralysies faciales,
  - ✓ Polyradiculonévrites
- ⇒ **Nécessitant une surveillance particulière**
  - ✓ Les morts soudaines et inexplicables,
  - ✓ Les exacerbations de dyspnées et d'asthmes,
  - ✓ Les cas d'encéphalites non infectieuses,
  - ✓ Les myélites,
  - ✓ Pathologie démyélinisante centrale,
  - ✓ Les occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCR),
  - ✓ Les névrites optiques rétrobulbaires,
  - ✓ Les neurorétinites,
  - ✓ Les troubles du rythme et de conduction,
  - ✓ Les myo-péricardites/péricardites,
  - ✓ Erythème noueux,
  - ✓ Les pertes d'audition,
  - ✓ Les décompensations de pathologies préexistantes (dont le diabète),
  - ✓ Les acrosyndromes/ ischémies distales

## 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				