

Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty

Rapport n° : 15 période du 30 avril 2021 au 13 mai 2021

CRPV de Bordeaux, CRPV de Marseille

Version 1.0



Déclarations d'intérêt

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

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

Sommaire

I. Périmètre et vaccin concerné.....	4
II. Organisation et calendrier.....	4
III. Méthodes	4
IV. Résultats.....	5
IV.1. Données sur les cas issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance.....	5
<i>IV.1.1. Analyse quantitative</i>	<i>5</i>
<i>IV.1.2. Analyse qualitative : effets de réactogénicité, hypersensibilité / anaphylaxie, événements indésirables d'intérêt spécifique, effets inattendus.....</i>	<i>10</i>
<i>Effets indésirables inattendus, hors AESI et hypersensibilités / anaphylaxies.....</i>	<i>Erreur !</i>
<i>Signet non défini.</i>	
<i>IV.1.3. Analyse qualitative : décès et cas marquants.....</i>	<i>14</i>
<i>IV.1.4. Analyse qualitative : autres effets faisant l'objet d'un suivi spécifique.....</i>	<i>15</i>
<i>IV.1.5. Synthèse concernant les cas graves rapportés depuis le début de la campagne vaccinale.....</i>	<i>27</i>
<i>IV.1.6. Analyse et expertise des situations particulières</i>	<i>30</i>
IV.2. Données générales sur les cas graves survenus en France issus du laboratoire ..	39
V. Conclusion	Erreur ! Signet non défini.
Annexe 1. Classification des réactions allergiques par grade (classification de Ring et Messmer).....	42
Annexe 2. Distribution détaillées des effets renseignés dans les cas enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance au 11/03/2021, par System Organ Class (SOC) et par High Level Terms (HLT) de la classification MedDRA.	43

Contexte

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

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

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

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

I. Périmètre et vaccin concerné

[Voir rapport précédent](#)

II. Organisation et calendrier

[Voir rapport précédent](#)

III. Méthodes

[Voir rapport précédent](#)

Modification apportée

A l'issue du 12^{ème} rapport mis en ligne le 09/04/2021 par l'ANSM, la stabilité des résultats au cours des dernières semaines a conduit à décider, après trois mois de rendu hebdomadaire, d'espacer la publication des rapports détaillés de pharmacovigilance ; ces derniers seront maintenant publiés de façon bimensuelle.

La surveillance de pharmacovigilance rapprochée de la sécurité des vaccins demeurant continue, une fiche de synthèse mettant à jour les données analysées au cours de chaque semaine continuera d'être publiée sur un rythme hebdomadaire.

Comme pour les rapports précédents, en dehors de la mise à jour des données, 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.

IV. Résultats

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

IV.1.1. Analyse quantitative

Données générales

Ce rapport est le quinzième réalisé dans le cadre de l'enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer-BioNTech Comirnaty. Il concerne l'ensemble des cas d'effets/événements indésirables potentiels déclarés au Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance pour la période du 27/12/2020 au 13/05/2021 inclus.

La nouvelle période couverte par ce rapport s'étend du 30/04/2021 au jeudi 13/05/2021 inclus. Le nombre d'injections réalisées depuis le début de la campagne de vaccination et au cours de la période bimensuelle est détaillé dans le Tableau 1.

Tableau 1. Nombre d'injections réalisées avec le vaccin Pfizer-BioNTech Comirnaty depuis le début de la campagne vaccinal et au cours de la période du 30/04/21 au 14/05/2021 (Source VACSI).

Cumul depuis le 27/12/2020 N = 20 964 345		
	1 ^{ère} injection N = 13 520 434	2 ^{ème} injection N = 7 443 911
Sexe		
Femmes	7 746 709	4 370 371
Hommes	5 749 967	3 062 659
Non renseigné	23 758	10 881
Age		
16-49 ans	2 584 755	890 167
50-64 ans	3 472 502	1 240 877
65-74 ans	3 340 103	1 831 128
75-84 ans	2 713 749	2 295 974
85 et + ans	1 409 325	1 185 765

* Le nombre de 2^{ème} injection correspond au nombre de patients avec schéma vaccinal complété depuis le début de la campagne vaccinal Jusqu'au 14/05/2021 ; l'information n'est pas encore disponible pour les 3^{èmes} injections.

A la date du 13/05/2021 et depuis le début de la campagne vaccinale, 19 535 cas d'effets / événements indésirables potentiellement liés au vaccin Comirnaty et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 40 837 effets / événements (nombre médian d'effets renseignés par cas : 2 ; Intervalle Inter-Quartile, IIQ : 1-3).

Le délai de survenue médian des effets était d'un jour (IIQ : 0-3) ; 9 639 (49,3 %) cas étaient renseignés comme résolus avec un délai médian de résolution d'un jour (IIQ : 0-3).

Parmi les 19 535 cas pris en compte et déclarés entre le 27/12/2020 et le 13/05/2021, 9 487 (48,6 %) au total étaient renseignés comme résolus, dont 152 résolus avec séquelle.

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

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

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

Par ailleurs, 4 cas supplémentaires ont été transmis par le circuit dédié des Cas Marquants (analyse présentée dans la section *Analyse Qualitative*).

Tableau 2. Caractéristiques générales des cas.

	Cas cumulés N = 19 535 (%)
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV	
Cas déclarés par les professionnels de santé	14356 (73,5)
Cas déclarés par les patients/usagers	5179 (26,5)
Évolution, N (%)	
En cours de rétablissement/résolution	4411 (22,6)
Rétabli/résolu	9487 (48,6)
Rétabli/résolu avec séquelles	152 (0,8)
Non rétabli/non résolu	4280 (21,9)
Décès	580 (3,0)
Inconnu	626 (3,2)
Sexe	
Masculin	5346 (27,4)
Féminin	14125 (72,3)
Inconnu	64 (0,3)
Tranches d'âge, N (%)	
16-49	4293 (22,0)
50-64	6540 (33,5)
65-74	2313 (11,8)
75-84	3673 (18,8)
≥ 85	2470 (12,6)
Inconnu	246 (1,2)
Cas graves, N (%)	5245 (26,8)
Critère de gravité	
Décès	580 (3,0)
Mise en jeu du pronostic vital	286 (1,5)
Hospitalisation	1431 (7,3)
Invalidité ou incapacité	101 (0,5)
Médicalement significatif	2846 (14,6)
Sexe, N (%)	
Masculin	1791 (9,2)
Féminin	3435 (17,6)
Inconnu	19 (0,1)
Tranches d'âge, N (%)	
16-49	922 (4,7)
50-64	1242 (6,4)
65-74	752 (3,8)
75-84	1194 (6,1)
≥ 85	1090 (5,6)
Inconnu	45 (0,2)
Évolution, N (%)	
En cours de rétablissement/résolution	1408 (7,2)
Rétabli/résolu	1615 (8,3)
Rétabli/résolu avec séquelles	109 (0,6)
Non rétabli/non résolu	1397 (7,2)
Décès	579 (3,0)
Inconnu	137 (0,7)

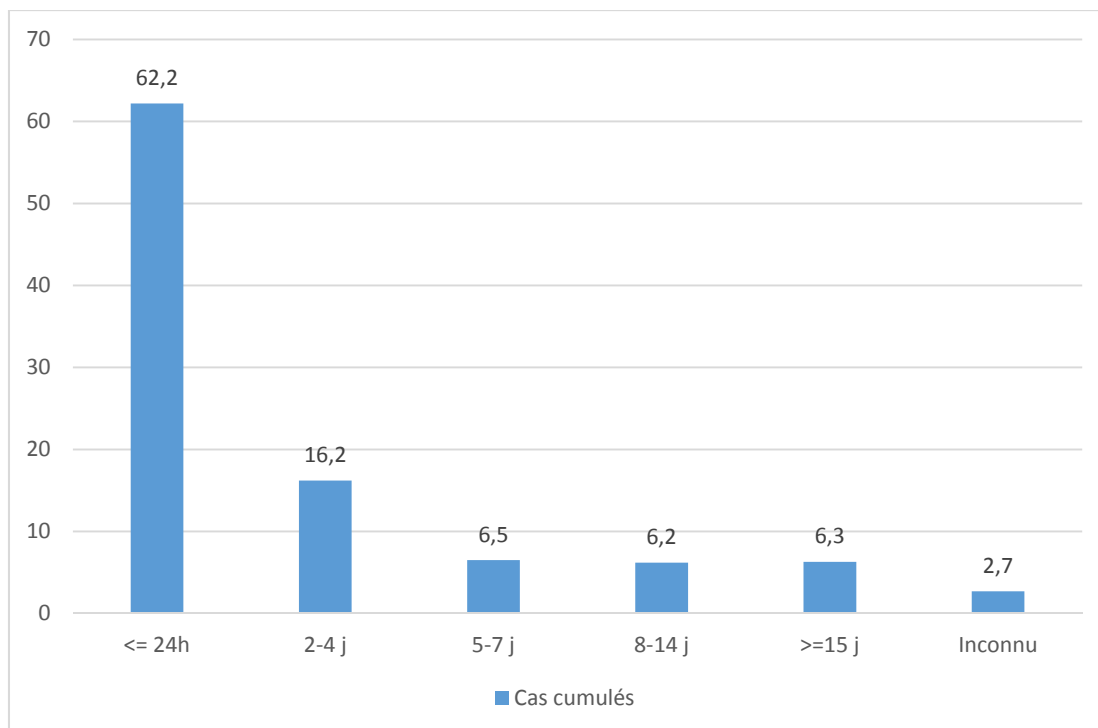


Figure 1. Distribution des délais de survenue des effets pour les cas rapportés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance pour le vaccin Comirnaty au 13 mai 2021.

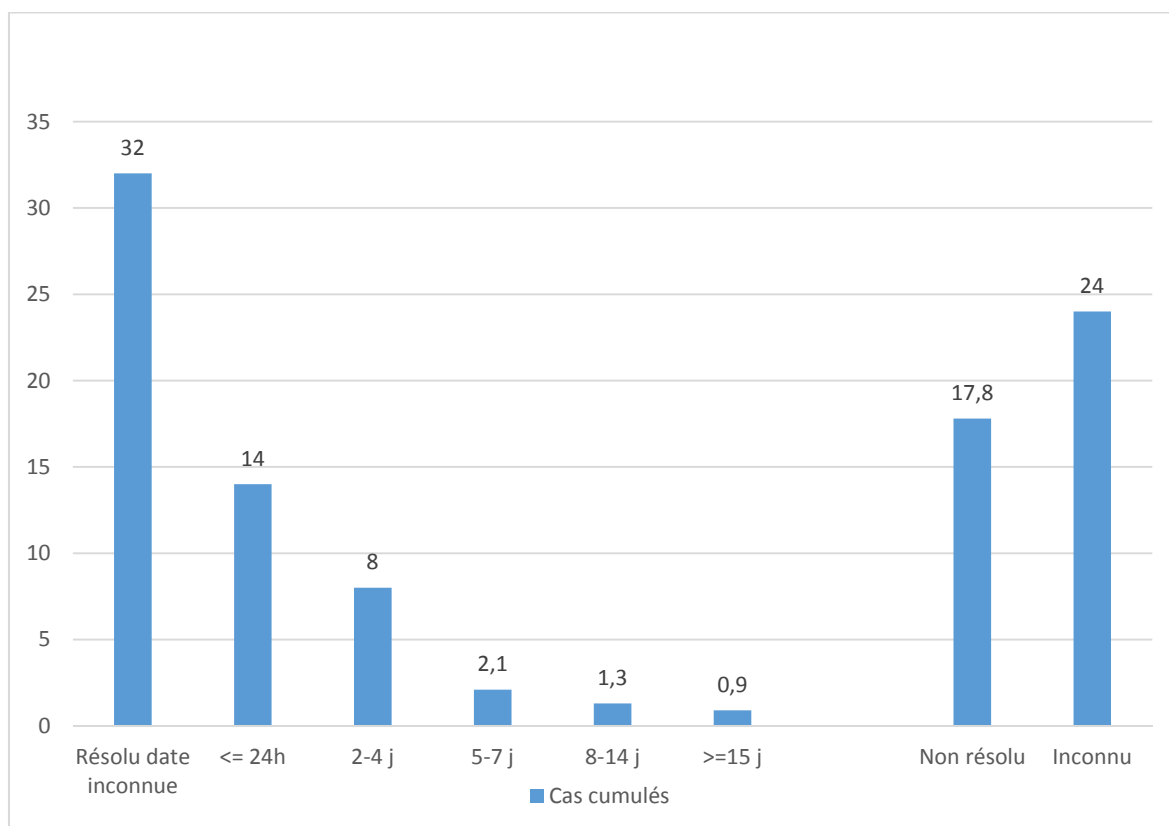


Figure 2. Distribution des délais de résolution des effets pour les cas rapportés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance pour le vaccin Comirnaty au 13 mai 2021.

Description générale des cas graves et non graves

Au total, sur les 19 535 cas rapportés, 14 290 (73,2 %) correspondaient à des cas non graves et 5 245 (26,8 %) à des cas graves au regard des définitions réglementaires internationales de pharmacovigilance. Depuis le précédent rapport, 2 596 nouveaux cas ont été transmis, dont 862 graves (33,2 %).

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

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

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

Tableau 3. Détail des effets rapportés dans les cas non graves et dans les cas graves rapportés en France jusqu'au 13/05/2021, par *System Organ Class.**

Effet (SOC)	Cas cumulés	
	Non graves, N = 14290 (%)*	Graves, N = 5245 (%)*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	8712 (61,0)	1962 (37,4)
Système nerveux	3333 (23,3)	1440 (27,5)
Gastro-intestinales	2484 (17,4)	610 (11,6)
Musculosquelettiques	2437 (17,1)	396 (7,6)
Affections vasculaires	1251 (8,8)	1079 (20,6)
Peau et tissu sous-cutané	1487 (10,4)	303 (5,8)
Cardiaques	593 (4,1)	751 (14,3)
Respiratoires et thoraciques	629 (4,4)	685 (13,1)
Infections et infestations	732 (5,1)	427 (8,1)
Hématologiques et lymphatique	907 (6,3)	177 (3,4)
Oreille et labyrinthe	484 (3,4)	191 (3,6)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	241 (1,7)	223 (4,3)
Psychiatriques	321 (2,2)	124 (2,4)
Ophtalmologiques	244 (1,7)	131 (2,5)
Investigations	161 (1,1)	189 (3,6)
Métaboliques et de la nutrition	169 (1,2)	93 (1,8)
Système immunitaire	130 (0,9)	110 (2,1)
Rein et voies urinaires	40 (0,3)	46 (0,9)
Organes de reproduction et du sein	63 (0,4)	13 (0,2)
Hépatiques	15 (0,1)	45 (0,9)
Caractéristiques socio-environnementales	2 (0,0)	23 (0,4)
Endocriniennes	6 (0,0)	16 (0,3)
Femmes enceintes ou période périnatale	1 (0,0)	19 (0,4)
Actes médicaux et chirurgicaux	4 (0,0)	9 (0,2)

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

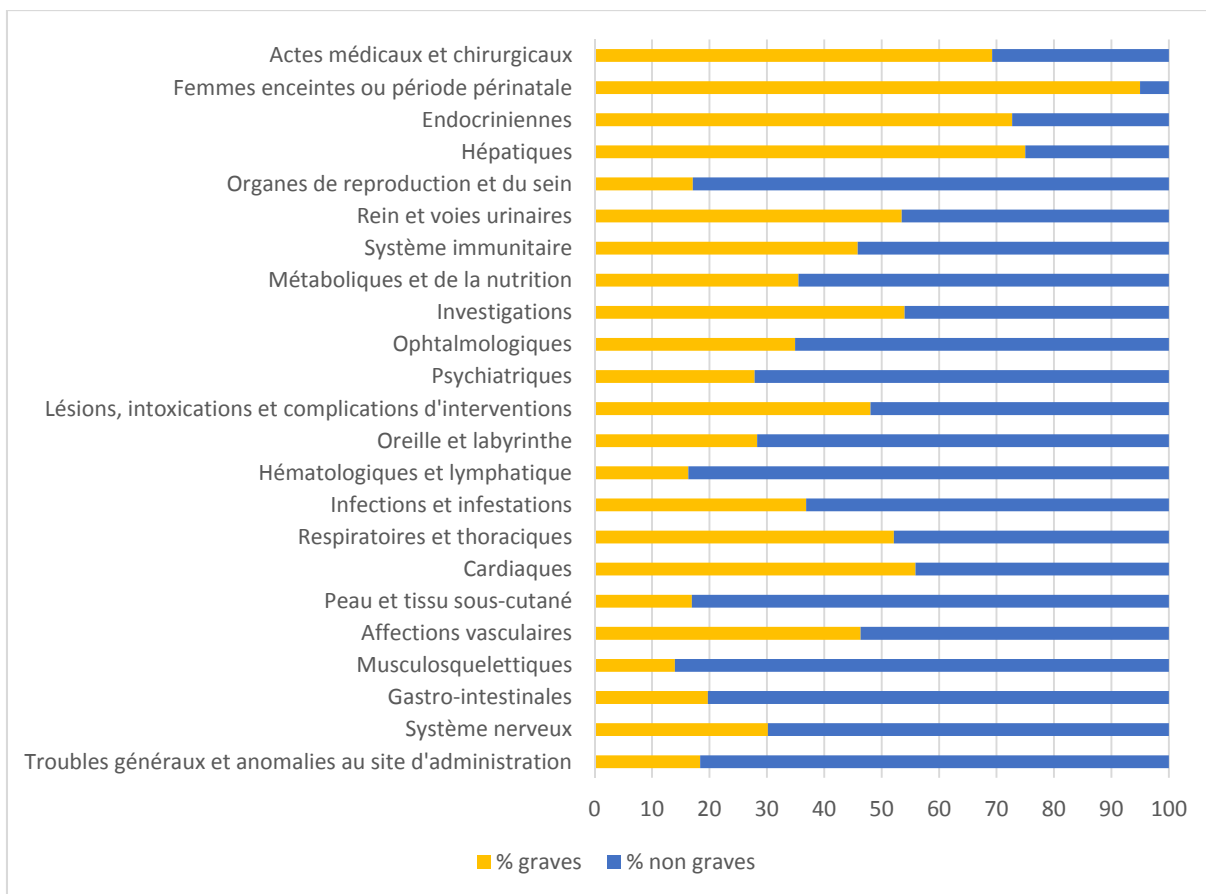


Figure 3. Proportion représentée par les effets graves parmi l'ensemble des effets rapportés en France au 13/05/2021, par System Organ Class (avec au moins 5 cas).

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

Effets indésirables de réactogénicité (n=11 905, dont 1 230 cas sur la période d'analyse ; 1 923 cas graves)

Sur les 19 535 cas rapportés, 11 905 (60,9 %) comprenaient des effets à type de réactogénicité, pour un total de 21 485 effets. Un total de 1 923 cas de réactogénicité grave a été rapporté, ce qui représente 16,2 % sur le nombre total des cas de réactogénicité.

Parmi ces cas, 10 436 (87,7%) étaient en rapport avec au moins une manifestation systémique. Les manifestations les plus fréquemment rapportées étaient à types de fatigue, céphalées, fièvre, nausées ou vomissements, et myalgies (Tableau 4).

Le délai de survenue médian était d'un jour (IIQ : 0-1) ; 6 597 cas (55,4 %) renseignaient des effets résolus, avec un délai médian de résolution d'un jour (IIQ : 1-2). Un total de 1 923 cas (16,1 %) était considéré comme grave, soit 36,7 % de l'ensemble des cas graves. Les motifs de gravité associés à ces effets sont détaillés dans les Tableaux 7 et 8.

Tableau 4. Détail des effets de réactogénicité dans les cas non graves et dans les cas graves rapportés en France jusqu'au 13/05/2021.

	Cas cumulés	
	Non graves, N = 14290 (%)*	Graves, N = 5245 (%)*
Cas avec au moins un effet de réactogénicité	9982 (69,9)	1923 (36,7)
Réactogénicité locale uniquement	1382 (9,7)	87 (1,7)
Réactogénicité systémique	8600 (60,2)	1836 (35,0)
El systémiques		
<i>Asthénie/Fatigue/Malaise</i>	2781 (19,5)	633 (12,1)
<i>Syndrome grippal</i>	2114 (14,8)	411 (7,8)
<i>Céphalées</i>	1370 (9,6)	272 (5,2)
<i>Nausée/Vomissement</i>	1408 (9,9)	162 (3,1)
<i>Fièvre</i>	2628 (18,4)	520 (9,9)
<i>Myalgies</i>	1570 (11,0)	356 (6,8)
<i>Frissons</i>	657 (4,6)	83 (1,6)
<i>Diarrhée</i>	624 (4,4)	91 (1,7)
<i>Douleur articulaire</i>	622 (4,4)	149 (2,8)
<i>Douleur musculosquelettiques</i>	288 (2,0)	48 (0,9)
<i>Complications liées à une vaccination</i>	110 (0,8)	135 (2,6)

Aucun élément marquant n'a été remarqué depuis les derniers rapports et la réactogénicité au vaccin Comirnaty est désormais bien caractérisée. Uniquement les cas de réactogénicité atypique, par sévérité, par délais d'apparition ou par évolution, feront l'objet d'un suivi spécifique lors des prochains rapports.

Réactions d'hypersensibilité / anaphylaxie graves (n=279, dont 33 cas sur la nouvelle période d'analyse)

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

Un total de 279 cas d'hypersensibilité/anaphylaxie a été rapporté, dont 33 cas sur la période d'analyse.

Vingt cas d'hypersensibilité immédiate, soit avec délais de survenue ≤ 24 h, et classifié en grade selon la classification de Ring et Messmer (Annexe 1) :

- 21 cas de grade I, sans caractéristique particulière ;
- 10 cas de grade II, sans caractéristique particulière
- 2 cas de grade III, survenus entre 10 et 20 minutes après l'injection, ayant entraîné l'hospitalisation chez des personnes avec des antécédents allergiques connus.

Dans la période, trois cas, deux réactions de grade II et une réaction de grade I, rapportaient un bilan étiologique. Les prick test étaient négatifs pour une réaction au PEG dans les trois cas, intradermoréaction douteuse pour le polysorbate.

L'analyse des cas de la nouvelle période n'a pas apporté d'éléments nouveaux.

Analyse et expertise des cas graves d'exacerbation d'asthme (11 cas graves ; 0 sur la période)

Aucun élément marquant n'est à signaler sur cette nouvelle période.

Événements indésirables d'intérêt spécifique (*Adverse events of specific interest* ; n= 3630 dont 588 sur la période ; 2451 cas graves)

Sur les 19 535 cas rapportés, 3 630 comprennent des événements / effets indésirables considérés comme d'intérêt particulier ; 588 ont été déclarés sur la nouvelle période de suivi.

Sur ces 3 630 cas d'événements / effets indésirables d'intérêt spécifique rapportés depuis le début de la campagne vaccinale, 2 451 étaient considérés comme graves (67,5 %), incluant 588 cas graves déclarés sur cette nouvelle période de suivi (Tableau 5).

Tableau 5. Description des événements / effets d'intérêt spécifiques identifiés (AESI), hors hypersensibilités/anaphylaxies, dans les cas rapportés en France jusqu'au 13/05/2021*.

	Cas cumulés		Cas 30/04/2021 – 13/05/2021	
	Non graves, N = 14290 (%)*	Graves, N = 5245 (%)*	Non graves, N = 1734 (%)*	Graves, N = 862 (%)*
Cas avec au moins un AESI	1179 (8,3)	2451 (46,7)	169 (9,7)	419 (48,6)
Cardiaques	541 (3,8)	684 (13,0)	64 (3,7)	101 (11,7)
Cardiomyopathie provoquée par le stress	0 (0,0)	4 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)
Maladie coronaire (Cardiopathie ischémique)	2 (0,0)	92 (1,8)	0 (0,0)	21 (2,4)
Insuffisance cardiaque	5 (0,0)	117 (2,2)	0 (0,0)	6 (0,7)
Myocardite	1 (0,0)	14 (0,3)	0 (0,0)	5 (0,6)
Troubles du rythme cardiaque	535 (3,7)	494 (9,4)	64 (3,7)	71 (8,2)
Cutanés	15 (0,1)	37 (0,7)	1 (0,1)	11 (1,3)
Erythème polymorphe	1 (0,0)	3 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lésions type engelures	5 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vascularite	9 (0,1)	34 (0,6)	1 (0,1)	11 (1,3)
Gastro-intestinaux	26 (0,2)	37 (0,7)	3 (0,2)	5 (0,6)
Affections hépatiques aiguës	26 (0,2)	37 (0,7)	3 (0,2)	5 (0,6)
Hématologiques	339 (2,4)	979 (18,7)	70 (4,0)	218 (25,3)
AVC	2 (0,0)	372 (7,1)	0 (0,0)	70 (8,1)
Embolie pulmonaire	1 (0,0)	237 (4,5)	0 (0,0)	60 (7,0)
Maladie hémorragique	280 (2,0)	218 (4,2)	56 (3,2)	48 (5,6)
Ischémie des membres	51 (0,4)	217 (4,1)	12 (0,7)	60 (7,0)
Thrombocytopénie	3 (0,0)	53 (1,0)	1 (0,1)	14 (1,6)
Thrombose veineuse profonde	21 (0,1)	416 (7,9)	6 (0,3)	108 (12,5)
Immunologiques	88 (0,6)	70 (1,3)	15 (0,9)	13 (1,5)
Arthrite	55 (0,4)	39 (0,7)	11 (0,6)	8 (0,9)
Diabète tout confondu	33 (0,2)	31 (0,6)	4 (0,2)	5 (0,6)
Neurologiques	84 (0,6)	219 (4,2)	12 (0,7)	40 (4,6)
Anosmie ou agueusie	46 (0,3)	7 (0,1)	4 (0,2)	0 (0,0)
Convulsions généralisées	6 (0,0)	80 (1,5)	1 (0,1)	14 (1,6)
Méningoencéphalite	0 (0,0)	7 (0,1)	0 (0,0)	2 (0,2)
Méningite aseptique	0 (0,0)	4 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)
Paralysie faciale	33 (0,2)	113 (2,2)	7 (0,4)	22 (2,6)
Syndrome de Guillain-Barré	0 (0,0)	8 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,1)
Rénaux	1 (0,0)	20 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,2)
Insuffisance rénale aiguë	1 (0,0)	20 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,2)
Respiratoires	0 (0,0)	10 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	0 (0,0)	10 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Autres	107 (0,7)	686 (13,1)	8 (0,5)	71 (8,2)
Mortalité toute cause	0 (0,0)	579 (11,0)	0 (0,0)	65 (7,5)
COVID-19	107 (0,7)	165 (3,1)	8 (0,5)	9 (1,0)

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

IV.1.3. Analyse qualitative : décès et cas marquants

Cas supplémentaires transmis par la procédure des cas marquants (n=4 pour la période)

Ces cas correspondaient à :

- Un cas de décès : détaillé dans la section correspondante
- Un cas d'hémophilie acquise : détaillé dans la section correspondante
- Un cas de cholécystite : Sujet d'âge comprise entre 75 et 80 ans, qui 24 heures après la première injection, a présenté des douleurs abdominales ayant nécessité une hospitalisation. Le diagnostic de cholécystite est évoqué, avec une échographie révélant la présence de lithiases.
- Un cas de purpura rhumatoïde : Sujet d'âge comprise entre 70 et 75 ans, aux antécédents de diabète de type 2 et de syndrome de Widal. Cinq jours après la première injection, il a présenté des lésions purpuriques des bras et des jambes avec des douleurs articulaires et musculaires diffuses ; le diagnostic de purpura rhumatoïde a été posé suite à son hospitalisation. Le bilan étiologique est actuellement négatif.

Analyse et expertise des cas de décès (n=580, dont 65 sur la période)

+ 1 cas supplémentaires transmis selon la procédure des cas marquants.

Soixante-cinq nouveaux cas de décès ont été transmis sur la période additionnelle de deux semaines couverte par ce rapport, et deux cas ont été mis à jour. Ceci porte à 580 le nombre total de décès déclarés à la date du 13/05/2021.

Le décès transmis via la procédure des cas marquants, concernait un sujet d'âge compris entre 55 et 60 ans, qui 2 jours après la première injection a été retrouvé décédé sur son lieu de travail, sans aucune notion d'autres événements entre la vaccination et le décès. Une autopsie médicale a été demandée.

Parmi les nouveaux cas, 23 étaient associés à une infections à SARS COV-2 et seront détaillés dans la section correspondante. Les 42 décès hors COVID-19 transmis cette semaine ont été classés suivant la méthode suivante :

1/ Cas déclarés d'emblée comme décès:

- a) Mort soudaine ou inexplicable 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 cause 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 :

- a) Décès après une symptomatologie aiguë apparue après la vaccination

Les cas ont été en plus classe par rapport au délai de survenue : ≤24 h, 2-3 jours, 4-6 jours, 7-15 jours, et >15 jours.

Délais de survenue	Classe décès			
	1A, N = 10 (%)	1B, N=6 (%)	1C, N=1 (%)	2, N=25 (%)
≤24 h	4 (40,0)	2 (30,0)		4 (16,0)
2-3 j	4 (40,0)	2 (30,0)	1 (100,0)	4 (16,0)
4-6 j	1 (10,0)	1 (20,0)		3 (12,0)
7-15 j	1 (10,0)	1 (20,0)		9 (36,0)
> 15 j				5 (20,0)

La très grande majorité est survenue dans des conditions superposables aux décès discutés dans les rapports précédents, n'apportant donc aucun élément nouveau au profil de sécurité du vaccin Comirnaty. Le cas transmis via la procédure des cas marquant concernaient un décès de nature inexpliqué.

Un décès était survenu dans un tableau de purpura, non encore détaillé. Il concernait un sujet de ≥ 90 ans, en fin de vie, traités par anticoagulants, qui un mois après la vaccination a présenté des pétéchies. Trois jours après, il est décédé sans que le lien entre la cause du décès et les symptômes puisse être investigué.

Conclusion inchangée. Les informations existantes ne conduisent pas à ce jour à identifier un signal de sécurité pour cet événement, qui continuera néanmoins à faire l'objet d'un suivi spécifique dans les rapports ultérieurs.

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

Analyse et expertise des cas de syndrome coronaire aigu (n=84, dont 19 sur la période)

L'anamnèse ainsi que l'analyse médicale et pharmacologique de ces 19 cas de cette période n'apportent pas d'éléments nouveaux et ne conduisent pas à identifier à ce jour un signal potentiel pour cet événement.

La conclusion concernant ces événements demeure inchangée.

Analyse et expertise des cas graves d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques (n=223, dont 38 dans la période) *

Depuis le début du suivi, 223 cas d'événements d'accidents vasculaires ischémiques ont été notifiés, dont 37 au cours de la période additionnelle de 14 jours couverte par ce rapport.

Parmi les nouveaux cas notifiés, un était survenu chez une personne âgée de 40 à 49 ans, sans facteur de risque cardiovasculaire connu ni prise renseignée de traitement à risque d'AVC ischémique. La personne présente des antécédents familiaux d'accidents cardiovasculaires et thromboemboliques dans la fratrie. A J12 d'une 1^{ère} injection, elle présente un déficit moteur du membre supérieur gauche avec dysarthrie persistante pendant quelques secondes. L'IRM cérébrale met en évidence un AVC ischémique punctiforme frontal droit. Le bilan retrouve une numération plaquettaire normale et des anticorps antinucléaires négatifs. Aucune information n'est rapportée concernant un possible trouble du rythme authentifié à la prise en charge, ni concernant des symptômes compatibles avec des troubles du rythme et qui seraient survenus entre la vaccination et la survenue de l'événement. Le bilan exploratoire de cet événement est en cours.

Les autres cas présentaient tous des facteurs de risque cardiovasculaire connu. Pour aucun cas il n'était renseigné de symptômes compatibles avec des troubles du rythme dans les jours compris entre la réalisation de la vaccination et la survenue de l'AVC. Cependant, une mention de trouble du rythme identifié à la prise en charge est précisé pour cinq cas (trois fibrillation atriale non traitée précédemment, et deux BAV de type 1).

Les informations issues des nouveaux cas analysés pour cette période ne modifient pas la conclusion pour cet événement. Les informations existantes ne conduisent pas à ce jour à identifier de cas de présentation atypique ou de fréquence de notification qui, au regard de la fréquence de l'événement dans la population, constituerait un signal de sécurité.

A ce jour, les éléments rapportés ne sont pas évocateurs d'un rôle du vaccin, même si celui-ci ne peut être totalement éliminé (non retrouvée dans ce cas). Ces événements continueront à faire l'objet d'un suivi spécifique dans les rapports ultérieurs.**

* Par ailleurs 15 cas d'AVC possibles ont été rapportés, sans précision à ce stade concernant le type d'AVC.

** Dans le rapport 14, la conclusion mentionnait par erreur « via la survenue d'élévation de la pression artérielle, hypothèse qui concerne les AVC hémorragiques et non les AVC ischémiques. Parmi les signaux en cours d'évaluation pour le vaccin Comirnaty, un mécanisme possible si le signal était confirmé impliquerait davantage la survenue d'éventuels troubles du rythme comme hypothèse mécanistique pour la survenue d'AVC ischémique

Analyse et expertise des cas graves d'accidents ischémiques transitoires (n=56, dont 17 cas sur la période de suivi)

L'anamnèse ainsi que l'analyse médicale et pharmacologique des 17 cas d'AIT de cette période n'apporte pas d'éléments nouveaux. A noter la survenue chez une personne de plus de 70 ans d'un AIT et d'un zona le même jour.

La conclusion concernant ces événements demeure inchangée.

Analyse et expertise des cas graves d'événements thromboemboliques veineux (n=409, dont 108 dans la période)

Depuis le début du suivi, 409 cas d'événements thromboemboliques ont été notifiés, dont 108 au cours de la nouvelle période couverte par ce rapport (Tableau 6).

Tableau 6. Type et nombre de cas graves d'événements thromboemboliques veineux en France jusqu'au 14/05/2021.

	Cas totaux, N = 409 (%)	Cas Rapport 15, N=108 (%)
Embolie Pulmonaire	227 (55,5)	60 (55,6)
Thrombose veineuse profonde	131 (32,0)	31 (28,7)
Thrombose veineuse superficielle	24 (5,9)	7 (6,5)
Thrombose splanchnique	10 (2,4)	3 (2,8)
Occlusion de la veine centrale de la rétine	9 (2,2)	2 (1,8)
Thrombose, site non précisé	7 (1,7)	4 (3,7)
Autre thrombose veineuse rétinienne	1 (0,2)	1 (0,9)

Les deux cas de thrombose veineuse cérébrale concernaient :

- Une personne de 20 à 29 ans ayant présenté, à J15 d'une injection de rang non précisé, dans un contexte d'otalgie depuis 4 jours puis de douleur cervicale, des céphalées occipitales puis frontales apyrétique associées à des vomissements et des vertiges. Le bilan biologique retrouve une hyperleucocytose à 15000 ; la numération plaquettaire n'est pas renseignée. La CRP et le bilan hydro-électrolytique sanguin sont normaux. Le scanner met en évidence une thrombose veineuse cérébrale intéressant le sinus latéral gauche, le sinus sigmoïde gauche et étendue à la veine jugulaire interne gauche avec aspect de thrombus flottant à ce niveau. Le bilan de thrombophilie en cours. Parmi les antécédents notables, la personne présentait une obésité morbide avec un BMI à 45 et était traitée par contraceptifs oraux combinés de 2^{ème} génération. Si le risque de thrombose est moindre avec ces contraceptifs qu'avec les contraceptifs oraux combinés de 3^e et 4^e génération, il est néanmoins augmenté, ce qui contre-indique l'emploi de ces contraceptifs chez les personnes présentant plusieurs facteurs de risques thromboemboliques et doit faire considérer avec précaution les utilisations chez les personnes présentant un facteur de risque unique.
- Une personne de 60 à 69 ans ayant présenté, dans les 24h suivant la réalisation d'une 1^{ère} injection, une hémiparésie gauche associée à des céphalées droites, une fatigue, une anorexie et des douleurs abdominales. L'IRM retrouve une lésion suspecte de

thrombophlébite distale de la veine anastomotique supérieure droite asymétrique. L'artériographie cérébrale ne montre pas de malformation intraveineuse cérébrale ni de fistuleurale ; l'aspect est en faveur d'une thrombose de l'origine de la grande veine anastomotique droite. Il n'y a pas de thrombopénie et la recherche d'anticorps anti-PF4 est négative. Le bilan exploratoire est négatif pour la COVID-19, le VIH et les hépatites B et C mais positif pour l'hépatite A (sans renseignement). Les recherches d'anticorps anti-phospholipides sont négatives ; les anticorps anti-nucléaires sont positifs au 1/80ème. L'électrophorèse des protéines est normale.

Les trois cas de thrombose veineuse splanchnique concernaient :

- Un cas survenu à J1 de la réalisation d'une 1^{ère} injection chez une personne de 60 à 69 ans avec antécédents de cancer digestif, urologique, et de cirrhose alcoolique. Le dossier n'apporte pas d'autre information.
- Un cas de thrombose portale survenu à J26 d'une 2^{ème} injection chez une personne de 60 à 69 ans avec antécédents de pathologie artériolaire et de rhumatisme inflammatoire pour laquelle elle recevait un traitement par anti-IL6 interrompu 1 mois avant l'injection devant la survenue d'une thrombopénie. Le bilan met en évidence une thrombopénie (niveau non précisé) sans anticorps anti PF4 associés. La survenue d'une complication hémorragique à J32 a conduit à suspendre le traitement anticoagulant. La personne est décédée dans un tableau d'hématome intramusculaire étendu associé à une re-thrombose porte après suspension du traitement anticoagulant. Les anti-IL6 sont associés à un risque de thrombopénie et de complication thromboembolique veineuse ; le délai entre l'arrêt du traitement et la survenue de l'événement chez cette personne est cependant peu en faveur d'une responsabilité de ce traitement dans ce cas.
- Un cas de thrombose mésentérique survenu à J4 de la réalisation d'une 1^{ère} injection chez une personne de 80 à 89 ans avec antécédents cardiovasculaires. Le bilan ne retrouvait pas de thrombopénie mais mettait en évidence un important syndrome inflammatoire (CRP > 200) avec hyperleucocytose à plus de 14 000. Le bilan infectieux était négatif, le compte-rendu de scanner ne mentionnait pas d'anomalie anatomique en dehors d'un anévrisme de l'artère splénique de découverte fortuite.

Par ailleurs, deux des cas d'embolie pulmonaire sont survenus chez des personnes de moins de 40 ans :

- Un cas est survenu chez une personne de 30 à 39 ans en cours de grossesse (27 semaines d'aménorrhée à l'événement) ; *il sera analysé dans le cadre du suivi particulier des événements survenus en cours de grossesse effectué pour l'ensemble des vaccins contre la COVID-19.*
- Un cas survenu chez une personne de 30 à 39 ans avec antécédent cardiovasculaire multiples chez laquelle l'embolie pulmonaire est survenue dans les suites d'une thrombose

veineuse profonde pour laquelle les symptômes ont débuté à J1 de la réalisation d'une 2^{ème} injection. Le bilan exploratoire n'est pas renseigné

Les informations issues des nouveaux cas analysés pour cette période ne modifient pas la conclusion pour ces événements thromboemboliques veineux. A ce jour, le tableau des cas de thromboses rapportés pour les territoires cérébraux et splanchniques ne correspond pas à celui des thromboses avec thrombopénies associé aux vaccins Vaxzevria et Janssen. Les informations existantes ne conduisent pas à ce jour à identifier de cas de présentation atypique ou de fréquence de notification qui, au regard de la fréquence de ces événements dans la population, constituerait un signal de sécurité.

A ce jour, les éléments rapportés ne sont pas évocateurs d'un rôle du vaccin, même si celui-ci ne peut être totalement éliminé. Ces événements continueront à faire l'objet d'un suivi particulier dans les rapports ultérieurs.

Analyse et expertise des cas graves de troubles du rythme cardiaque (ex. tachycardie, Fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, bradycardie ; n=253, dont 44 cas sur la période)

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

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

Parmi ces 44 cas, la majorité des cas sont des cas réactionnels R4 (25 de ce type), des cas coïncidentaux de type R5 (13 de ce type). Trois cas sont mixtes (R4-R5 (3)). Un cas a été coté R1, cardiaque dans ses conséquences (Troubles du rythme) avec pour origine une diarrhée grave et vomissements, le lendemain de l'injection, chez une patiente déjà traitée par hydrochlorothiazide, candesartan et manidipine entraînant une insuffisance rénale aigue avec hypokaliémie à 2,8, malaise et mise en évidence d'une d'ACFA

La conclusion concernant ces événements demeure inchangée.

Analyse et expertise des cas graves d'élévation de la pression artérielle (n=492 dont 77 cas sur la période de suivi)

Durant cette période de suivi, 77 cas supplémentaires d'augmentation de la pression artérielle ont été analysés, amenant à un total de 492 depuis le début de ce suivi national de pharmacovigilance. Ces 77 cas correspondaient, selon les recommandations de l'ESC/ESH 2018, à des d'HTA de Grade 3 dans 45 cas, de Grade 2 dans 18 cas. Les valeurs des HTA (mentionnées comme tel dans les déclarations de Pharmacovigilance) n'étaient pas précisées pour les 14 autres cas.

Comme dans les précédents rapports, deux grands contextes de survenue ont été identifiés en fonction du délai de survenue (soit en post-vaccinal soit de façon retardée par rapport à la vaccination). Les mêmes caractéristiques précédemment décrites ont été retrouvées, à savoir une augmentation marquée et transitoire (quelques heures ou quelques jours) des chiffres tensionnels, avec des signes associés (céphalées, vertiges, sensation de malaise, asthénie, épistaxis, etc.) chez des patients sans antécédents d'hypertension ou déjà hypertendus bien équilibrés, ayant nécessité une prise en charge médicale (Urgences, Hospitalisation, instauration d'un traitement antihypertenseur, ajustement du traitement antihypertenseur).

A noter une hypertension artérielle de grade I asymptomatique découverte au monitoring et protéinurie le lendemain d'une première dose de COMIRNATY®, chez une patiente enceinte à 35 SA sans antécédents d'hypertension et avec des contrôles de tension artérielle normaux durant sa grossesse.

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

La conclusion concernant ces événements demeure inchangée.

Analyse et expertise des cas graves d'insuffisance cardiaque (n=76, dont 2 dans la période)

A la date de ce rapport, 76 cas d'insuffisance cardiaque graves ont été notifiés, dont 2 durant la période couverte par ce douzième rapport. Ces cas ne présentaient pas de caractéristiques particulières par rapport aux cas déjà analysés au cours des périodes précédentes. Une réduction du nombre des cas a été ainsi remarquée depuis le dernier mois, probablement en lien avec un changement de la population vaccinée.

La conclusion concernant ces événements demeure donc inchangée.

Analyse et expertise des cas graves de myocardite (n=11, dont 5 dans la période)

Cinq nouveaux cas rapportés de myocardite/myopéricardite, quatre après D2, une après D1 : tous concernaient des hommes, âgés de moins de 65 ans pour 4 d'entre eux dont 2 âgés de moins de 30 ans. L'événement était survenu dans les 48-96h pour deux cas, environ une semaine après la réalisation de l'injection pour deux cas (dont le cas après une 1^{ère} injection), et plus d'un mois après une 2^{ème} injection pour le dernier.

Le cas survenu après une 1^{ère} injection concernait un homme de moins de 20 ans sans antécédent notable chez lequel la myocardite est survenue à J8 de la réalisation de l'injection. Le bilan exploratoire retrouvait une sérologie positive à Mycoplasma Pneumoniae, en faveur d'une infection retenue comme étiologie de l'événement à l'issue de l'hospitalisation. Aucune étiologie particulière n'a été retrouvée pour les autres cas.

Deux (un survenu à J4 et un à J7) avaient présenté des symptômes compatibles avec une réactogénicité ou une infection virale dans les jours précédents (fièvre, myalgie).

Le cas survenu plus d'un mois après la réalisation d'une 2^{ème} injection concernait une personne de 80 à 89 ans avec antécédent néoplasique et antécédent de péricardite. La myocardite était survenue dans ce cas au décours d'un épisode d'épanchement pleural associé à un syndrome inflammatoire important (CRP > 200).

Les conclusions concernant ces événements demeurent inchangées.

Les informations issues du système de pharmacovigilance français demeurent limitées. Les caractéristiques des cas (sujets jeunes, événements survenus après une seconde injection) correspondent cependant aux caractéristiques évoquées dans les cas médiatisés en Israël.

Les informations issues des nouveaux cas analysés pour cette période ne modifient pas la conclusion pour ces événements. Quel que soit le mécanisme, et au vu de toutes les informations disponibles à ce jour, un rôle du vaccin ne peut pas être écarté. Le signal de myocardite est en cours d'analyse par l'Agence Européenne du Médicament, avec des résultats attendus à la fin du mois de mai.

Analyse et expertise des cas graves de péricardite (n=46, dont 13 dans la période)

Treize nouveaux cas rapportés de péricardite ont été rapportés sur la période, 11 après une 1^{ère} injection et 2 après une 2^{ème}.

Ces cas concernaient 8 femmes pour 5 hommes (dont une femme et un homme pour les événements survenus après 2^{ème} injection).

Parmi les 11 cas survenus après une 1^{ère} injection, 9 concernaient des personnes de plus de 60 ans sans antécédent particulier renseigné (péricardite, maladie inflammatoire) ; des symptômes compatibles avec des effets de réactogénicité ou une infection virale étaient rapportés pour deux d'entre eux. Les deux cas survenus chez des personnes de moins de 60 ans concernaient une personne âgée de 30 à 39 ans présentant un antécédent de maladie de Still chez laquelle la péricardite dans les 24-48h suivant la réalisation de la 1^{ère} injection, et une personne âgée de 50 à 59 ans ayant présenté une péricardite à J4 de la réalisation de l'injection après un syndrome pseudogrippal dans les jours précédents. Les autres cas étaient survenus après l'injection dans des délais de 1-2 jours (2 cas), 3-4 jours (3 cas), 5-7 jours (1 cas) et plus de 7 jours (3 cas respectivement à J11, J12 et J17).

Les cas survenus après une 2^{ème} injection sont survenus dans les 24h suivant l'injection pour l'un et à J12 de l'injection pour l'autre. Ils concernaient un homme et une femme âgés tous deux de 40 à 49 ans. Le cas de survenue précoce faisait suite à des symptômes compatibles avec des effets de réactogénicité ou une infection virale ; une infection ORL avait précédé la réalisation de l'injection dans le second cas.

Les conclusions concernant ces événements demeurent inchangées.

Les cas transmis ne présentaient pas de caractéristiques particulières par rapport aux cas déjà analysés au cours des périodes précédentes. Le rôle éventuel du vaccin dans la

survenue de ces évènements est en cours d'investigation par l'Agence Européenne du Médicament, avec des résultats attendus à la fin du mois de mai.

Cas graves de dissection aortique (n=3, pas de nouveau cas sur la période)

Pas de nouveau cas sur la période. La conclusion concernant ces événements demeure donc inchangée : si l'hypothèse d'un effet secondaire à une poussée hypertensive ne peut être éliminée, aucun argument issu de l'analyse des deux cas rapportés ne permet de l'étayer.

Cas graves d'accidents vasculaires cérébraux hémorragiques (n=40, dont 4 dans la période)

Les quatre cas transmis et analysés au cours de cette nouvelle période concernaient des événements survenus chez des personnes de 70 à 79 ans (3 cas) et chez une personne âgée de plus de 90 ans. Trois cas étaient survenus après une 1^{ère} injection (délai de survenue : quelques heures chez une personne sous anticoagulant, J7, J20), un après une seconde (J12, personne sous anticoagulant). Des symptômes en faveur d'une élévation de la pression artérielle n'ont été rapportés pour aucun cas ; la surveillance s'était déroulée sans particularité rapportée pour le cas survenu dans les heures suivant une 1^{ère} injection.

Les informations issues des nouveaux cas analysés pour cette période ne modifient pas la conclusion pour ces événements. Si l'hypothèse d'un effet secondaire à une poussée hypertensive ne peut être éliminée, un seul cas a pour l'instant été observé dont les caractéristiques seraient compatibles avec cette hypothèse.

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

Analyse et expertise des cas graves de thrombopénie / thrombopénie immunologique / (n=41, dont 13 dans la période)

Parmi les 13 nouveaux cas de thrombopénie analysés sur la nouvelle période de suivi, 10 étaient survenus après une 1^{ère} injection, et trois après une 2^{ème}. Le délai de survenue était de 5 à 7 jours pour deux cas, supérieur à 7 jours pour tous les autres (incluant tous les cas rapportés après une 2^{ème} injection). Ces délais étaient compris entre J9 et J27 pour les cas compatibles, et de J14 et J25 pour les non compatibles. Pour cinq cas, une autre étiologie possible était documentée : syndrome d'Apple Peel pour un, thrombopénie ancienne connue pour un autre, bilan auto-immun retrouvant des anticorps antinucléaires positifs au 1/320^e pour un autre, et symptômes compatibles une infection virale ou avec des effets de réactogénicité mais très éloignés de l'injection (J7 et J17) pour deux cas.

La conclusion pour ces événements demeure inchangée.

Dans le cadre de la surveillance des vaccins de la COVID-19, au moins deux études ont réalisé une estimation de l'incidence des thrombopénies immunologiques par le consortium ACCESS

¹. Ces estimations sont concordantes avec celles issues du projet OHDSI ². Au vu de celles-ci et du nombre total d'injections réalisées depuis le début de la campagne vaccinale, le nombre de cas rapportés ne constitue pas en soi un élément renforçant le signal en cours d'investigation.

Les informations issues des nouveaux cas analysés pour cette période ne modifient pas la conclusion pour ces événements ; les cas transmis ne présentaient pas de caractéristiques particulières par rapport aux cas déjà analysés au cours des périodes précédentes. Un signal est en cours d'investigation au niveau européen sur la base du deuxième rapport mensuel de sécurité remis à l'Europe par le laboratoire. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.

Analyse et expertise des cas d'aplasie médullaire (n=3, dont 1 dans la période)

Dans la période couverte par ce rapport, un nouveaux cas d'aplasie médullaire a été transmis (les deux autres cas avaient fait l'objet d'une expertise lors du rapport 14).

Il concernait un sujet âgée de 70 à 75 ans, avec des antécédents d'hypogammaglobulinémie et de leucémie lymphoïde chronique. Le bilan biologique était en faveur d'une aplasie médullaire, mais le cas n'est pas évocateur d'un rôle du vaccin, car une infection sévère était déjà présente avant la vaccination.

Conclusion inchangée : l'aplasie médullaire idiopathique est un évènement très rare. Depuis le début du suivi, un cas avec des éléments chronologiques et sémiologiques ne pouvant pas exclure un rôle du vaccin a été transmis. Cet évènement continuera à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.

Analyse et expertise des cas graves de déséquilibre de diabète / d'hyperglycémie chez des patients diabétiques (n=29, dont 2 dans la période)

Aucun élément marquant n'est à signaler sur cette nouvelle période.

Analyse et expertise des cas graves de paresthésie (n=45, dont 10 dans la période)

Les 10 cas transmis et analysés au cours de cette nouvelle période de suivi présentaient des caractéristiques similaires au cas déjà analysés.

Conclusion inchangée : Au total, les cas rapportés indiquent un possible rôle de l'acte vaccinal ou du vaccin dans la survenue des paresthésies.

¹ Willame C, Sturkenboom M, Weibel D. Background rates of Adverse Events of Special Interest for monitoring COVID-19 vaccines. <http://www.encepp.eu/documents/DraftReport.pdf>

² Li X, Ostropolets A, Makadia R, Shaoibi A, Rao G, Sena AG, *et al.* Characterizing the incidence of adverse events of special interest for COVID-19 vaccines across eight countries: a multinational network cohort study. <http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.25.21254315v2.full>

Analyse et expertise des cas graves de convulsions (n=92, dont 15 sur la période de suivi)

L'analyse des cas de cette période de suivi présente les mêmes caractéristiques de survenue que celles des précédents rapports (majoritairement chez des patients épileptiques, chez des patients avec ATCD d'AVC ou avec une maladie neurologique). A noter un état de mal épileptique dans les suites d'une hyperthermie post-vaccinale chez une personne d'une vingtaine d'année (amyotrophie spinale et ATCD d'épilepsie).

La conclusion concernant ces événements demeure inchangée.

Analyse et expertise des cas graves de troubles vestibulaires (vertiges rotatoires, vertige paroxystique positionnel bénin, névrite vestibulaire ; n=73, dont 10 sur la période)

Les caractéristiques de nouveaux cas ne présentent pas de particularité par rapport à ceux déjà décrits.

L'analyse des cas de la nouvelle période n'a pas apporté d'élément nouveau.

Analyse et expertise des cas graves de paralysie faciale (total=105, dont 22 sur la période)

Ces 22 nouveaux cas, présentent les mêmes caractéristiques que les précédents cas analysés, avec notamment un délai de survenue majoritairement court par rapport à l'injection (D1 ou D2).

La conclusion concernant ces événements demeure inchangée.

Analyse et expertise des cas graves de troubles auditifs (n=34, dont 5 sur la période)

Les caractéristiques de ces 5 nouveaux cas ne présentent pas de particularité par rapport à ceux déjà décrits. A noter le cas d'une personne de plus de soixante et dix ans, présentant à J9 de la première injection, une perte de l'audition associée à des sensations de brûlures, des douleurs auriculaires intenses (suspicion de zona).

La conclusion concernant ces événements demeure inchangée.

Analyse et expertise des cas d'artérites à cellules géantes (Maladie de Horton) (n=9 dont 0 sur la période)

Pas de nouveau cas sur la période.

La conclusion concernant ces événements demeure inchangée.

Analyse et expertise des cas de Pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR) (n=8, dont 6 sur la période)

Sur l'ensemble de ce suivi, 8 cas ont été analysés, dont 6 sur la période. Sur ces 8 cas (5 femmes et 3 hommes), les âges s'étendent de 69 à 83 ans. Ces cas sont survenus surtout après la

première injection (5 cas sur 8, 1 cas à la deuxième, 2 cas rang non précisé), dans un délai allant de quelques jours à J10. Pour 7 cas, la symptomatologie est typique avec une douleur des ceintures (épaules et hanches) dans un contexte altération de l'état général, d'un syndrome inflammatoire biologique (CRP élevée) et d'un métabolisme actif des ceintures en TEP Scan. Pour 1 cas, il s'agit davantage d'une douleur de hanche évocatrice de pseudo polyarthrite rhizomélisque (sans autre précision sur la déclaration), améliorée sous corticothérapie et sans aggravation après la seconde dose. Pour un autre cas, il s'agit d'un tableau douloureux plus diffus, chez une personne avec une polyarthrite rhumatoïde, tableau diagnostiqué PPR lors d'une consultation rhumatologique, amenant à une augmentation de la posologie de cortisone et une amélioration clinique et biologique.

En Europe, l'incidence de la PPR est d'environ 20 cas pour 100 000 habitants par an. Elle touche 2 femmes pour 1 homme, avec un pic entre 70 et 79 ans. Les cas analysés dans ce rapport correspondent aux profils attendus. La symptomatologie décrite est également typique. Des cas ont été décrits dans la littérature avec le vaccin contre la grippe, avec des délais plus importants.³

Les éléments d'anamnèse et les données actuelles sur l'ensemble des cas de Pseudopolyarthrite rhizomélisque ne conduisent pas à identifier à ce jour un signal potentiel. Ces événements continueront à faire l'objet d'un suivi spécifique dans les rapports ultérieurs.

Analyse et expertise des cas de syndrome de Guillain-Barré et autres polyradiculonévrites (n=11 cas, dont 2 dans la période)

Les 2 nouveaux cas de cette période concernent 1 cas de SGB et 1 cas de polyradiculonévrite.

Le cas étiqueté initialement polyradiculonévrite correspond davantage après expertise neurologique par le CRPV d'Amiens à une atteinte pluriradiculaire unilatérale.

Le cas de SGB est survenu une dizaine de jours après la première injection et correspond à un tableau sensitif profond bilatéral (impression de striction à la marche, impression de marcher sur du coton...), avec une atteinte périphérique de type axonale à l'EMG et une dissociation albumino-cytologique à la PL. L'évolution est favorable sous Immunoglobulines.

Depuis le rapport N°14, les cas de syndrome de Guillain Barré constituent un signal potentiel. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports avec expertise neurologique par le CRPV référent. La conclusion concernant ces événements demeure inchangée.

³ Liozon E, Parreau S, Filloux M, Dumonteil S, Gondran G, Bezanahary H, Ly KH, Fauchais AL. Giant cell arteritis or polymyalgia rheumatica after influenza vaccination: A study of 12 patients and a literature review. *Autoimmun Rev.* 2021 Feb;20(2):102732.

Analyse et expertise des cas de myasthénie (n=7, dont 1 sur la période)

Durant cette période de suivi, un nouveau cas de myasthénie a été transmis.

Il concernait un sujet d'âge compris entre 75 et 80 ans, sans antécédents de myasthénie, qui a présenté dans les deux jours après la deuxième injection un ptosis et douleur oculaire associés à une faiblesse à la mastication. Bonne amélioration du tableau sous un traitement par pyridostigmine.

La conclusion concernant ces événements demeure inchangée. Les informations restent limitées à ce stade, mais suffisantes pour pouvoir évoquer rôle potentiel du vaccin dans la survenue/révélation d'une myasthénie ou dans la survenue de crises chez des patients avec antécédents. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.

Analyse et expertise des cas d'auto-anticorps dirigés contre le facteur VIII (« Hémophilie acquise ») (n=2 cas, dont 0 dans la période)

+ 1 cas supplémentaires transmis selon la procédure des cas marquants.

Depuis le début de ce suivi national de pharmacovigilance, 3 cas d'« Hémophilie acquise » (dont 1 sur cette période selon la procédure des cas marquants) en provenance de 3 CRPV, ont été analysés. Pour rappel, 2 cas avaient été décrits dans le rapport n°13.

Le premier cas est survenu chez une personne de plus de 80 ans, qui est hospitalisé à J12 de sa deuxième dose, pour un prurit avec prurigo et hyperéosinophilie évoluant depuis 3 mois (avant sa vaccination). Le bilan d'hémostase est perturbé conduisant aux dosages des facteurs de la coagulation dont le Facteur VIII à 32,8%. Les anti-FVIII sont positifs avec un titrage anti-FVIII à 2 Unités Bethesda. L'interrogatoire et l'examen retrouvent la notion d'un saignement important pour une coupure minime 10 jours plutôt, sans aucun autre signe hémorragique, ni de purpura, ni d'ecchymose, ni de saignement extériorisé. La biopsie cutanée n'a pas amené d'argument en faveur d'une dermatose bulleuse auto-immune, pour laquelle sont rapportées des associations possibles avec l'hémophilie acquise.

Le deuxième cas est survenu chez une personne de plus de 75 ans, qui présente à J4 de la première dose, un hématome du membre inférieur droit, sans notion de traumatisme ni chute. Lors de l'hospitalisation, le trouble de l'hémostase retrouve un TCA allongé à 3,5 avec un dosage de facteur VIII à 3% et dosage des AC anti-facteur VIII à 50 UB/ml.

Le nouveau cas et donc troisième cas est survenu chez un homme de plus de 80 ans qui lors de l'exploration d'un TCA spontanément allongé (à 1 mois de la 2ème injection met en évidence un facteur VIII à 4% et la présence d'anticorps anti facteur VIII à un titre de 4,8. L'examen et l'interrogatoire retrouve la notion d'ecchymoses des membres supérieurs apparu sans traumatisme particulier.

Dans la littérature, 1 cas a été également décrit à J9 de la vaccination avec le vaccin Comirnaty® chez un patient de 69 ans.⁴ D'autres cas sont également survenus dans d'autres pays (données mondiales via Vigibase®, ainsi que les données UK via https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/986035/DAP_Pfizer_050521.pdf). Cette pathologie rare (sa prévalence est d'environ 1 à 1,5 cas/millions d'individus/an), touche le plus souvent des patients de plus de 60 ans. Dans 2/3 des cas, la recherche d'un contexte pathologique étiologique (Lupus, polyarthrite Rhumatoïde ; maladie cancéreuse) est négative.⁵ Ce déficit isolé et acquis en facteur VIII ne peut être dû qu'à des auto-anticorps inhibiteurs dirigés contre ce facteur de la coagulation. Le terme « d'hémophilie acquise » bien qu'étant souvent utilisé est donc bien différent de l'hémophilie qui est un déficit constitutionnel, génétiquement modifié. D'un point de vue mécanistique, ce type d'évènements est possible dans le cadre de vaccination,⁶ et d'ailleurs des cas ont été publiés, à J8 avec le vaccin contre la grippe (ref 7) et à J20 de la vaccination (H1N1).^{7,8}

Aussi à ce stade, le rôle du vaccin dans la survenue de ces auto-anticorps dirigés contre le facteur VIII (« hémophilies acquises ») ne peut être exclu. S'agissant d'un évènement rare, la survenue de ces 3 cas en France et d'autres dans le monde, justifie à la fois de penser à le rechercher devant toute manifestation hémorragique d'apparition brutale ou d'intensité inhabituelle avec un TCA allongé et d'être identifié en signal potentiel.

Analyse et expertise du syndrome d'activation des macrophages (n=3, 0 sur la période)

Pas de cas durant la période. **La conclusion concernant ces évènements demeure inchangée.**

Analyse et expertise des cas graves de pancréatite aiguë (n=22, dont 7 sur la période)

Parmi les 22 cas, 17 cas ont été revus par le CRPV de Paris Pitié- St Antoine, CRPV ayant une expertise sur les pancréatites médicamenteuses. Cette expertise a confirmé le signal mis en évidence dans le rapport N°14 en soulignant que l'origine médicamenteuse d'une pancréatite est une cause assez rare, compris entre 1,5 et 5% selon les médicaments et les études et qu'il fallait garder en mémoire que 5 à 20% aucune étiologie n'était retrouvée. Leur consultation de Pancréatox® a permis de retrouver des cas exceptionnels de pancréatites aiguës post-vaccinales, quasi exclusivement avec des vaccins « vivants » ou « vivants atténués » ce qui n'est pas le cas du Comirnaty®. Un mécanisme d'induction immunitaire est également envisageable et un des cas expertisés (avec des IgG4 élevée) pourrait en être un exemple.

⁴ https://sfh.hematologie.net/sites/sfh.hematologie.net/files/medias/documents/hemophilie_acquise

⁵ Radwi M, Farsi S. A Case Report of Acquired Haemophilia following COVID-19 Vaccine. J Thromb Haemost. 2021 Mar 30. doi: 10.1111/jth.15291. Epub ahead of print.

⁶ Wraith DC, Goldman M, Lambert PH. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? Lancet. 2003 Nov 15;362(9396):1659-66.

⁷ Moulis G, Pugnet G, Bagheri H, Courtellemont C, Huart A, Chauveau D, Pourrat J, Montastruc JL. Acquired factor VIII haemophilia following influenza vaccination. Eur J Clin Pharmacol. 2010 Oct;66(10):1069-70.

⁸ Pirrotta MT, Bernardeschi P, Fiorentini G. A case of acquired haemophilia following H1N1 vaccination. Haemophilia. 2011 Sep;17(5):815.

Les 8 cas de cette période comprennent 2 cas déjà expertisés par ce CRPV et 6 autres cas qui ont été expertisés. Ils sont survenus dans des délais majoritairement courts (inférieur à J4, un 1 cas avec un délai très court exclut le rôle du vaccin). Ces cas ont tous été d'évolution favorable. Les bilans étiologiques sont en cours ou négatifs à ce jour ou font suspecter une autre cause (notamment le cas d'une pancréatite aiguë gravidique mais pour lequel une autre étiologie est suspectée - pancréatite aiguë sur hypertriglycéridémie majeure avec facteur génétique probable). Aucun de ces nouveaux cas ne mentionne des résultats positifs pour les IgG4.

Depuis le rapport N°14, les pancréatites aiguës constituent un signal potentiel. Les cas analysés sur cette période et complétés par l'expertise du CRPV de Paris Pitié-St Antoine ne modifient pas le premier avis rendu. Ces événements continueront à être suivis de façon étroite. La conclusion concernant ces événements demeure inchangée.

Analyse et expertise des cas graves d'infections à COVID-19 (n=341, dont 83 sur la période)

Ces 83 cas relèvent de contextes chronologiques et cliniques distincts :

- Pour 2 cas : un tableau d'infection à COVID19 après la 1ère injection (1 avec le **variant anglais**, 1 avec la souche non précisée)

Pour 2 cas : un tableau d'infection à COVID19 dans des délais courts par rapport à la 2ème injection (inférieur à 14j) (souche non précisée), d'évolution fatale chez des personnes avec de lourdes pathologies

- Pour 79 cas ayant complété le schéma vaccinal avec à plus de 14 j: un tableau d'infection à COVID19 dont 20 avec décès (6 avec le **variant anglais**, 14 avec souche non précisée) majoritairement chez des personnes avec de lourdes pathologies. Parmi ces 79 cas, 2 cas sont survenus chez des personnes de moins de 35 ans, greffés, selon le schéma vaccinal en vigueur à l'époque (2 doses puis désormais 3 doses).

La conclusion concernant ces événements demeure inchangée.

Analyse et expertise des cas graves de zona (n=149, dont 39 dans la période)

Trente-neuf cas graves supplémentaires ont été transmis au cours de cette nouvelle période de suivi, aucun ne présentait de caractéristique particulière en termes de localisation ou de sévérité.

La conclusion concernant ces événements demeure inchangée.

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

Le Tableau 7 récapitule la distribution des 5 245 cas graves déclarés au 13 mai 2021 par type et par gravité depuis le début de la campagne vaccinale. *Uniquement les effets rapportés au moins 5 fois y sont listés.*

Le Tableau 8 récapitule la distribution des 861 cas graves déclarés entre le 30 avril et le 13 mai 2021, par type et par gravité. *Uniquement les effets rapportés au moins 2 fois y sont listés.*

Les cas marquants transmis après le 13 avril 2021 ne sont pas pris en compte dans ces tableaux.

Tableau 7. Récapitulatif des 5245 effets graves rapportés en France jusqu'au 14/05/2021 par type et motif de gravité ; uniquement les effets avec un effectif ≥5 cas y sont listés.

Type	Total N = 5245 (%)	Décès N = 580 (%)	Hospitalisation N = 1431 (%)	Incapacité N = 101 (%)	Pronostic vital N = 286 (%)	Médicalement significatif N= 2846 (%)	Anomalie congénitale N = 1 (%)
AIT	56 (1.1)	0 (0.0)	39 (2.7)	0 (0.0)	3 (1.0)	14 (0.5)	0 (0.0)
Appendicite	6 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.3)	1 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Arrêt Cardiaque	14 (0.3)	10 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asthme	11 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	6 (0.2)	0 (0.0)
Autres	154 (2.9)	2 (0.3)	44 (3.1)	8 (7.9)	3 (1.0)	97 (3.4)	0 (0.0)
AVC - Type Inconnu	15 (0.3)	5 (0.9)	7 (0.5)	1 (1.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
AVC Hémorragique	40 (0.8)	17 (2.9)	12 (0.8)	2 (2.0)	5 (1.7)	4 (0.1)	0 (0.0)
AVC Ischémique	223 (4.3)	17 (2.9)	153 (10.7)	13 (12.9)	34 (11.9)	6 (0.2)	0 (0.0)
BPCO	6 (0.1)	1 (0.2)	4 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Confusion	16 (0.3)	0 (0.0)	7 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	8 (0.3)	0 (0.0)
Convulsions	92 (1.8)	3 (0.5)	41 (2.9)	0 (0.0)	14 (4.9)	34 (1.2)	0 (0.0)
Décès	308 (5.9)	302 (52.1)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
Décompensation De Diabète	29 (0.6)	1 (0.2)	9 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (0.7)	0 (0.0)
Dermatoses Bulleuses	9 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.2)	0 (0.0)
Détresse Respiratoire	18 (0.3)	5 (0.9)	3 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	9 (0.3)	0 (0.0)
Douleur Thoracique	27 (0.5)	0 (0.0)	12 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	14 (0.5)	0 (0.0)
Dyspnée	14 (0.3)	0 (0.0)	6 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.3)	0 (0.0)
Embolie Pulmonaire	227 (4.3)	7 (1.2)	165 (11.5)	1 (1.0)	26 (9.1)	28 (1.0)	0 (0.0)
Eruption Cutanée	17 (0.3)	0 (0.0)	7 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.4)	0 (0.0)
Fausse-Couche Spontanée	14 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (0.4)	1 (100.0)
Hallucinations	7 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.2)	0 (0.0)
Hémiplégie	5 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
Hypersensibilité / Anaphylaxie	279 (5.3)	0 (0.0)	50 (3.5)	1 (1.0)	46 (16.1)	182 (6.4)	0 (0.0)
Hypertension Artérielle	492 (9.4)	2 (0.3)	71 (5.0)	4 (4.0)	11 (3.8)	404 (14.2)	0 (0.0)
Hypotension Artérielle	10 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.7)	7 (0.2)	0 (0.0)
Ictus Amnésique	9 (0.2)	0 (0.0)	8 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
Impotence Fonctionnelle Du Membre Vacciné	38 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.1)	5 (5.0)	0 (0.0)	32 (1.1)	0 (0.0)
Infection (Non Covid-19, Non Zona)	101 (1.9)	21 (3.6)	40 (2.8)	0 (0.0)	5 (1.7)	35 (1.2)	0 (0.0)
Infection Sars Cov-2	341 (6.5)	103 (17.8)	99 (6.9)	2 (2.0)	11 (3.8)	126 (4.4)	0 (0.0)
Insuffisance Cardiaque	76 (1.4)	16 (2.8)	36 (2.5)	1 (1.0)	13 (4.5)	10 (0.4)	0 (0.0)

Type	Total N = 5245 (%)	Décès N = 580 (%)	Hospitalisation N = 1431 (%)	Incapacité N = 101 (%)	Pronostic vital N = 286 (%)	Médicalement significatif N= 2846 (%)	Anomalie congénitale N = 1 (%)
Insuffisance Respiratoire Aiguë	5 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.0)	0 (0.0)
Ischémie Aiguë De Membre	10 (0.2)	2 (0.3)	4 (0.3)	0 (0.0)	3 (1.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
Lymphadénopathies	28 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	27 (0.9)	0 (0.0)
Maladie De Horton	9 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
Malaise	41 (0.8)	0 (0.0)	13 (0.9)	2 (2.0)	2 (0.7)	24 (0.8)	0 (0.0)
Malaise Post-Vaccinal	82 (1.6)	0 (0.0)	23 (1.6)	0 (0.0)	6 (2.1)	53 (1.9)	0 (0.0)
Méningite	5 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Myasthénie	7 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
Myocardite	11 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.4)	0 (0.0)	4 (1.4)	1 (0.0)	0 (0.0)
Névralgies	12 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (0.4)	0 (0.0)
Névrite	5 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
Occlusion De La Veine Centrale De La Rétine	9 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.3)	0 (0.0)
Occlusion De L'Artère Rétinienne	8 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)	4 (4.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
Pancréatite	22 (0.4)	1 (0.2)	17 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.1)	0 (0.0)
Paralysie Faciale	105 (2.0)	1 (0.2)	20 (1.4)	5 (5.0)	0 (0.0)	79 (2.8)	0 (0.0)
Paralysie Nerf Cranién	7 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
Paresthésie	45 (0.9)	0 (0.0)	5 (0.3)	2 (2.0)	0 (0.0)	38 (1.3)	0 (0.0)
Péricardite	46 (0.9)	0 (0.0)	22 (1.5)	0 (0.0)	4 (1.4)	20 (0.7)	0 (0.0)
Pneumopathie	7 (0.1)	0 (0.0)	6 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pneumopathie D'Inhalation	7 (0.1)	4 (0.7)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Polyarthrite Rhumatoïde	9 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.3)	0 (0.0)
Pseudopolyarthrite Rhizomélique	8 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.2)	0 (0.0)
Purpura	19 (0.4)	1 (0.2)	6 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (0.4)	0 (0.0)
Purpura Thrombopénique Immunologique	12 (0.2)	0 (0.0)	7 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.7)	3 (0.1)	0 (0.0)
Réactogénicité	911 (17.4)	7 (1.2)	80 (5.6)	35 (34.7)	4 (1.4)	785 (27.6)	0 (0.0)
Spondylarthrite Ankylosante	6 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.2)	0 (0.0)
Syncope	8 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
Syndrome Coronarien Aigu	84 (1.6)	20 (3.4)	41 (2.9)	0 (0.0)	17 (5.9)	6 (0.2)	0 (0.0)
Syndrome De Guillain-Barré	8 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Thrombopénie	29 (0.6)	0 (0.0)	20 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.3)	0 (0.0)
Thrombose	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.2)	0 (0.0)
Thrombose Artérielle	7 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.0)	0 (0.0)

Type	Total N = 5245 (%)	Décès N = 580 (%)	Hospitalisation N = 1431 (%)	Incapacité N = 101 (%)	Pronostic vital N = 286 (%)	Médicalement significatif N= 2846 (%)	Anomalie congénitale N = 1 (%)
Thrombose Veineuse	12 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.3)	0 (0.0)
Thrombose Veineuse Profonde	131 (2.5)	1 (0.2)	22 (1.5)	0 (0.0)	7 (2.4)	101 (3.6)	0 (0.0)
Thrombose Veineuse Superficielle	24 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (0.7)	0 (0.0)
Troubles Auditifs	34 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.1)	6 (5.9)	0 (0.0)	27 (0.9)	0 (0.0)
Troubles Du Comportement	7 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
Troubles Du Rythme	253 (4.8)	5 (0.9)	92 (6.4)	0 (0.0)	22 (7.7)	134 (4.7)	0 (0.0)
Troubles Généraux Non Étiquetés	9 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.2)	0 (0.0)
Troubles Hémorragiques	50 (1.0)	6 (1.0)	19 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	23 (0.8)	0 (0.0)
Troubles Hépatiques	20 (0.4)	2 (0.3)	8 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.4)	0 (0.0)
Troubles Thyroïdiens	11 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.3)	0 (0.0)
Troubles Vestibulaires	73 (1.4)	0 (0.0)	20 (1.4)	1 (1.0)	1 (0.3)	51 (1.8)	0 (0.0)
Troubles Visuels	29 (0.6)	0 (0.0)	8 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	20 (0.7)	0 (0.0)
Vascularite	7 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
Zona	149 (2.8)	0 (0.0)	16 (1.1)	2 (2.0)	2 (0.7)	129 (4.5)	0 (0.0)

Tableau 8. Récapitulatif des 861 cas graves rapportés en France entre le 30/04/2021 et le 13/05/2021 par type et motif de gravité ; uniquement les effets avec un effectif ≥ 2 cas y sont listé.

Type	Total N = 861 (%)	Décès N = 65 (%)	Hospitalisation N = 301 (%)	Incapacité N = 20 (%)	Pronostic vital N = 51 (%)	Médicalement significatifs N = 423 (%)	Anomalie congénitale N = 1 (%)
AIT	17 (2.0)	0 (0.0)	14 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)
Autres	12 (1.4)	0 (0.0)	4 (1.3)	1 (5.0)	0 (0.0)	7 (1.7)	0 (0.0)
AVC Hémorragique	4 (0.5)	2 (3.1)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
AVC Ischémique	37 (4.3)	2 (3.1)	28 (9.3)	2 (10.0)	5 (9.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Contractions Utérines Anormales	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)
Convulsions	15 (1.7)	0 (0.0)	5 (1.7)	0 (0.0)	3 (5.9)	7 (1.7)	0 (0.0)
Décès	23 (2.7)	23 (35.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Décompensation De Diabète	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)
Douleur Thoracique	7 (0.8)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)	0 (0.0)
Dyspnée	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Embolie Pulmonaire	60 (7.0)	2 (3.1)	44 (14.6)	0 (0.0)	7 (13.7)	7 (1.7)	0 (0.0)
Eruption Cutanée	7 (0.8)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)	0 (0.0)
Fausse-Couche Spontanée	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (100.0)
Hypersensibilité / Anaphylaxie	33 (3.8)	0 (0.0)	7 (2.3)	0 (0.0)	10 (19.6)	16 (3.8)	0 (0.0)
Hypertension Artérielle	77 (8.9)	0 (0.0)	11 (3.7)	0 (0.0)	1 (2.0)	65 (15.4)	0 (0.0)
Ictus Amnésique	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Impotence Fonctionnelle Du Membre Vacciné	13 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.0)	0 (0.0)	10 (2.4)	0 (0.0)
Infection (Non Covid-19, Non Zona)	12 (1.4)	0 (0.0)	7 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.2)	0 (0.0)
Infection Sars Cov-2	83 (9.6)	23 (35.4)	31 (10.3)	2 (10.0)	2 (3.9)	25 (5.9)	0 (0.0)
Insuffisance Cardiaque	2 (0.2)	1 (1.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lymphadénopathies	4 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)	0 (0.0)
Malaise	15 (1.7)	0 (0.0)	5 (1.7)	1 (5.0)	0 (0.0)	9 (2.1)	0 (0.0)
Malaise Post-Vaccinal	5 (0.6)	0 (0.0)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Myocardite	5 (0.6)	0 (0.0)	5 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Névralgies	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)
Occlusion De La Veine Centrale De La Rétine	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)
Pancréatite	7 (0.8)	1 (1.5)	3 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (0.5)	0 (0.0)
Paralysie Faciale	22 (2.6)	0 (0.0)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (4.3)	0 (0.0)
Paralysie Nerf Cranien	3 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Paresthésie	10 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (5.0)	0 (0.0)	8 (1.9)	0 (0.0)

Type	Total N = 861 (%)	Décès N = 65 (%)	Hospitalisation N = 301 (%)	Incapacité N = 20 (%)	Pronostic vital N = 51 (%)	Médicalement significatifs N = 423 (%)	Anomalie congénitale N = 1 (%)
Péricardite	13 (1.5)	0 (0.0)	7 (2.3)	0 (0.0)	2 (3.9)	4 (0.9)	0 (0.0)
Pneumopathie	4 (0.5)	0 (0.0)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Polyarthrite Rhumatoïde	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)
Pseudopolyarthrite Rhizomélique	6 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)	0 (0.0)
Purpura	5 (0.6)	1 (1.5)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Purpura Thrombopénique Immunologique	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Réactogénicité	76 (8.8)	2 (3.1)	9 (3.0)	3 (15.0)	0 (0.0)	62 (14.7)	0 (0.0)
Syncope	3 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)
Syndrome Coronarien Aigu	19 (2.2)	2 (3.1)	13 (4.3)	0 (0.0)	4 (7.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Syndrome Néphrotique	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Thrombopénie	10 (1.2)	0 (0.0)	8 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)
Thrombose	4 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)	0 (0.0)
Thrombose Artérielle	3 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Thrombose Veineuse	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)
Thrombose Veineuse Cérébrale	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Thrombose Veineuse Profonde	31 (3.6)	0 (0.0)	7 (2.3)	0 (0.0)	3 (5.9)	21 (5.0)	0 (0.0)
Thrombose Veineuse Splanchnique	3 (0.3)	1 (1.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Thrombose Veineuse Superficielle	7 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.2)	0 (0.0)
Troubles Auditifs	5 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)
Troubles Du Rythme	44 (5.1)	0 (0.0)	13 (4.3)	0 (0.0)	5 (9.8)	26 (6.1)	0 (0.0)
Troubles Généraux Non Étiquetés	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Troubles Hémorragiques	13 (1.5)	2 (3.1)	3 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	7 (1.7)	0 (0.0)
Troubles Hépatiques	5 (0.6)	1 (1.5)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Troubles Vestibulaires	10 (1.2)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.7)	0 (0.0)
Vascularite	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Zona	39 (4.5)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (10.0)	1 (2.0)	34 (8.0)	0 (0.0)

IV.1.6. Analyse et expertise des situations particulières

Événements indésirables en lien avec la deuxième dose

A ce jour, 7 943 cas concernent un effet survenu à la 2^{ème} injection, dont 1 012 reçus sur la période.

Parmi ces cas, un total de 2 043 cas graves a été rapporté (25,7 %), proportion comparable à celle retrouvée pour les cas rapportés après une 1^{ère} injection (27,6 %). Les proportions de cas associés à un décès, une mise en jeu du pronostic vital et ou une hospitalisation sont en revanche plus faibles que celles observées dans les événements rapportés après une 1^{ère} injection (Tableau 9). La distribution en âge est différente par rapport aux cas rapportés après une 1^{ère} injection, avec 61,5 % des cas rapportés concernant des personnes de moins de 65 ans contre 51,4 %.

La plupart des cas rapportés concernaient des effets de réactogénicité (5 627 cas, 70,8 % vs, 54,2 % des cas rapportés après une 1^{ère} injection), majoritairement systémiques (5 188 cas, 65,3 % vs, 45,3 %).

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

L'analyse globale sur les deuxièmes injections ne sera plus présentée dans les prochains rapports.

L'analyse par rang d'injection continuera à être présentée dans les chapitres d'analyse quantitative et qualitative, lorsque jugé pertinente.

Tableau 9. Caractéristiques générales des cas rapportés d'événements indésirables survenus pour le vaccin Comirnaty en France au 13/05/2021, selon le rang d'injection.

	Cas cumulés - 2 ^{ème} dose N = 7943 (%)	Cas cumulés - 1 ^{ère} dose N = 11592 (%)
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV		
Cas déclarés par les professionnels de santé	5664 (71,3)	8692 (75,0)
Cas déclarés par les patients/usagers	2279 (28,7)	2900 (25,0)
Évolution, N (%)		
En cours de rétablissement/résolution	1909 (24,0)	2502 (21,6)
Rétabli/résolu	3882 (48,9)	5605 (48,4)
Rétabli/résolu avec séquelles	54 (0,7)	98 (0,8)
Non rétabli/non résolu	1649 (20,8)	2631 (22,7)
Décès	198 (2,5)	381 (3,3)
Inconnu	251 (3,2)	375 (3,2)
Sexe		
Masculin	2037 (25,6)	3309 (28,5)
Féminin	5880 (74,0)	8245 (71,1)
Inconnu	26 (0,3)	38 (0,3)
Âge moyen	61,0	63,6
Tranches d'âge, N (%)		
16-49	1899 (23,9)	2394 (20,7)
50-64	2984 (37,6)	3556 (30,7)
65-74	699 (8,8)	1614 (13,9)
75-84	1279 (16,1)	2394 (20,7)
≥ 85	966 (12,2)	1504 (13,0)
Inconnu	116 (1,4)	130 (1,1)
Cas graves, N (%)	2043 (25,7)	3202 (27,6)
Critère de gravité		
Décès	198 (2,5)	381 (3,3)
Mise en jeu du pronostic vital	98 (1,2)	188 (1,6)
Hospitalisation	479 (6,0)	952 (8,2)
Invalidité ou incapacité	44 (0,6)	57 (0,5)
Médicalement significatif	1224 (15,4)	1624 (14,0)
Réactogénicité, N (%)	5627 (70,8)	6278 (54,2)
Réactogénicité locale uniquement	439 (5,5)	1030 (8,9)
Réactogénicité systémique	5188 (65,3)	5248 (45,3)
El systémiques		
<i>Asthénie/Fatigue/Malaise</i>	1493 (18,8)	1921 (16,6)
<i>Céphalées</i>	1075 (13,5)	1450 (12,5)
<i>Fièvre</i>	847 (10,7)	795 (6,9)
<i>Myalgies</i>	829 (10,4)	741 (6,4)
<i>Syndrome grippal</i>	2180 (27,4)	968 (8,4)
<i>Nausée/Vomissement</i>	891 (11,2)	1035 (8,9)
<i>Frissons</i>	418 (5,3)	322 (2,8)
<i>Douleur articulaire</i>	326 (4,1)	389 (3,4)
<i>Diarrhée</i>	288 (3,6)	483 (4,2)
<i>Douleur et inconfort musculosquelettiques et du tissu</i>	134 (1,7)	202 (1,7)
<i>Complications liées à une vaccination</i>	208 (2,6)	37 (0,3)

Analyse et expertise des cas graves rapportés après une troisième injection (n=3, dont 3 dans la période)

Trois cas graves ont été rapportés après réalisation d'une 3^{ème} injection :

- Un cas de décès survenu chez une personne de 50 à 59 ans avec antécédent de transplantation bipulmonaire et hépatique : le décès est survenu à J2 de la 3^{ème} injection ; la personne avait été hospitalisée dans les jours précédents pour la prise en charge d'une suspicion de rejet de greffe traitée par bolus de corticoïdes. Le dossier ne contient pas d'élément supplémentaire à ce jour.
- Un cas d'embolie pulmonaire survenu chez une personne de 60 à 69 ans avec antécédent de transplantation rénale, d'angiodyplasie et d'obésité : l'embolie a été diagnostiquée à J4 de la 3^{ème} injection à l'occasion d'une séance de dialyse au cours de laquelle la personne a rapporté une dyspnée évoluant depuis 10 jours (soit 10 à 20 jours après la 2^{ème} injection dont la date n'est pas précisée). Il n'est pas fait mention de thrombopénie ni d'autre thrombose ; l'examen ne retrouve pas de signes en faveur d'une thrombose veineuse périphérique.
- Un cas de troubles du rythme à type de fibrillation atriale survenu une heure après la réalisation d'une 3^{ème} injection chez une personne de 80 à 89 ans. L'indication exacte de la 3^{ème} injection n'a pas été identifiée dans le dossier.

Les informations issues du système de pharmacovigilance français concernant les événements rapportés après une 3^{ème} injection de vaccin Comirnaty demeurent limitées à ce jour. Ces informations n'apportent pas d'élément en faveur d'un quelconque signal de sécurité concernant cette 3^{ème} injection. Elles continueront de faire l'objet d'un suivi spécifique.

Analyse et expertise des cas graves rapportés après une 2^{ème} injection par le vaccin Comirnaty chez des sujets ayant reçu une 1^{ère} injection par Vaxzevria (n=2, dont 2 dans la période)

Les événements rapportés consistaient en un malaise post vaccinal immédiat, un effet de réactogénicité à type de syndrome pseudo grippal survenu à J2 de la réalisation de l'injection de Comirnaty (sans effet rapporté après l'injection de Vaxzevria). Ces deux vaccinations concernaient des femmes de moins de 50 ans.

Les informations issues du système de pharmacovigilance français concernant les événements rapportés après une 2^{ème} injection de vaccin Comirnaty complétant un schéma vaccinal initié avec le vaccin Vaxzevria sont limitées à ce jour. Ces informations n'apportent pas d'élément en faveur d'un quelconque signal de sécurité à ce stade. Elles continueront de faire l'objet d'un suivi spécifique.

Patients avec antécédent d'infection à COVID-19

Le profil des effets rapporté chez les patients avec antécédents de COVID-19 est comparable avec les rapports précédents.

Erreurs médicamenteuses

Parmi les cas rapportés en France au 13/05/2021, 68 (0,3 %) correspondaient à des erreurs d'administration, 5 cas ont été transmis entre le 30/04/2021 et le 13/05/2021, dont 1 avec effet indésirable grave associé (Tableau 16).

Ce cas concernait l'administration d'une troisième injection chez un sujet que ne devait pas bénéficier et qui a manifesté une réactogénicité systémique à évolution favorable.

Tableau 16. Description des erreurs identifiées dans les cas rapportés en France jusqu'au 13/05/2021.

Erreur	Cas cumulés d'erreur N= 68 (%)	Cas avec EI graves N = 7 (%)
Administration d'une dose incorrecte	32 (47,1)	0 (0)
Schéma d'administration inapproprié	18 (26,5)	2 (28,6)
Site/voie d'administration inappropriée	9 (13,2)	1 (14,3)
Problème de préparation du produit	8 (11,8)	4 (57,1)
Autres circonstances	1 (1,5)	0 (0)
Erreur sans effet indésirable	43 (63,2)	0 (0)
Erreur avec effet indésirable	25 (36,8)	7 (100)

A ce jour, et au vu des informations disponibles, aucun signal de sécurité ne concerne les erreurs médicamenteuses associées au vaccin Comirnaty.

IV.2. Données générales sur les cas graves survenus en France issus du laboratoire

Période du 30/04/2021 au 14/05/2021

Les transmissions de données effectuées le 07/05/2021 et le 14/05/2021 par le laboratoire Pfizer rapportait des informations pour 46 cas d'effets indésirables graves ou d'EI d' « intérêt particulier » déclarés en France et non issus des déclarations traitées par le Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance (18 déclarations initiales et 29 informations de suivi de déclaration dont une correspondant à l'une des déclarations initiales, elle-même doublon d'une déclaration effectuée au Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance).

Les 18 cas rapportés dans les déclarations initiales correspondaient à des situations déjà décrites et analysées ou n'apportaient pas d'information spécifique :

- Infection à covid-19 : 10, 1 après la réalisation d'une 1^{ère} injection, 4 dans les 48-72h suivant une 2^{ème} injection, et 5 après 2^{ème} injection compatibles avec des échecs vaccinaux (dont 2 à variant anglais).
- Arthralgies : 1 cas ;
- AVC ischémique : 1 cas ;
- AVC sans précision : 1 cas ;
- Glaucome : 1 cas ;
- Hémorragie rétinienne : 1 cas (doublon d'une déclaration déjà analysée parmi les cas traités par les CRPV)
- Hypertension artérielle : 1 cas ;
- Paralysie faciale : 1 cas ;
- Syndrome d'activation macrophagique : 1 cas.

Ce cas, non été transmis au réseau des CRPV, correspondait à une personne de 70 à 79 ans ayant présenté, à J0 d'une 2^{ème} injection, une fièvre à 39, des frissons, une lymphadénopathie, une asthénie, un syndrome grippal. Décès dû à syndrome d'activation des macrophages lié à un lymphome B possiblement activé / accéléré par le vaccin. Le dossier fait état d'une visite aux urgences avec recherche de covid négative à J20, puis d'un décès à J49. Les antécédents médicaux comprenaient une maladie coronarienne et hypertension artérielle. Le dossier ne contient pas d'autres éléments en particulier concernant les informations relatives à la mention de lymphome.

Les 28 cas rapportés dans les informations de suivi de déclarations concernaient (en dehors des informations de suivi concernant le cas d'hémorragie rétinienne) :

- AVC ischémique : 2 cas dont un sur dissection intracrânienne probable chez une personne de 30 à 39 ans rapporté en double dans les cas du laboratoire et également rapporté aux CRPV
- Infection à covid-19 : 7 cas, dont 5 cas post-D1 et 2 cas après 2 injections compatibles avec des échecs vaccinaux (1 cas à variant anglais) ;
- Décompensation de diabète : 2 cas, dont un diabète de type 1 découvert à J10 d'une première injection dans les suites d'un épisode fébrile ;
- Douleur thoracique : 2 cas, dont un associé à une poussée hypertensive ;

- Embolie pulmonaire : 2 cas ;
- Hématome : 1 cas ;
- Hémiplégie : 1 cas
- Hépatite virale : 1 cas ;
- Hypertension artérielle : 3 cas sans précision de grade
- Hypoesthésies de l'hémicorps gauche : 1 cas sans précisions médicales pour lequel une origine vasculaire semble avoir été exclue
- Malaise : 2 cas ;
- Myalgies : 2 cas ;
- Perte de connaissance post-vaccinale : 1 cas.
- Trouble visuel : 1 cas.

Les deux derniers cas pouvaient apporter des informations complémentaires par rapport aux cas déjà analysés dans le cadre des déclarations reçues par les CRPV. Ils correspondaient à :

- Eruption urticarienne : 1 cas, localisé en périphérie du point d'injection, d'une largeur de 15 cm, pouvant correspondre dans sa description aux cas décrits avec le vaccin Moderna. Le cas concernait une personne de 60 à 69 ans avec antécédent d'allergie médicamenteuse (pénicilline), une allergie alimentaire (thon), de l'asthme et de l'urticaire. Dans ce contexte, elle a reçu un traitement antihistaminique (nom commercial non précisé). La personne a reçu "récemment" un vaccin contre la grippe (date non précisé). A J2, elle a développé une urticaire prurigineuse au site de vaccination d'un diamètre de 15 cm. L'urticaire a été traitée par antihistaminique H1 après un passage aux urgences et a été d'évolution simple.
- Syndrome pseudo-démontiel (qualification de l'événement à la déclaration) : 1 cas ;

Une personne de 50 à 59 ans a reçu le vaccin COMIRNATY à une date inconnue. Les antécédents médicaux du patient et les médicaments concomitants n'ont pas été signalés. À une date non précisée, le patient a présenté une irritabilité, une fatigue, une apathie et un syndrome pseudo-dépressif. L'évolution est inconnue.

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

V. Conclusions

Parmi les faits notables de ce 15^{ème} rapport de suivi de la sécurité du vaccin Comirnaty, on relève :

- Les cas supplémentaires de pancréatites aiguës de cette période confirment le signal potentiel évoqué dans le rapport 14. Les cas analysés sur cette période et complétés par l'expertise du CRPV de Paris Pitié-St Antoine ne modifient pas le premier avis rendu.
- La présence de trois cas d'auto-anticorps dirigés contre le facteur VIII (« hémophilies acquises »), pour lesquels un rôle du vaccin dans la survenue ne peut être exclu. S'agissant d'un évènement rare, la survenue de ces 3 cas en France et d'autres dans le monde, justifie à la fois de penser à le rechercher devant toute manifestation hémorragique d'apparition brutale ou d'intensité inhabituelle avec un TCA allongé et d'être identifié en signal potentiel.
- Les informations issues du système de pharmacovigilance français concernant les événements rapportés après une 2^{ème} injection de vaccin Comirnaty complétant un schéma vaccinal initié avec le vaccin Vaxzevria, ou la troisième injection du vaccin chez les sujets immunodéprimés, sont limitées à ce jour. Ces informations n'apportent pas d'élément en faveur d'un quelconque signal de sécurité à ce stade.
- Les informations issues des nouveaux cas analysés pour cette période ne modifient pas la conclusion pour ces événements thromboemboliques veineux. Le tableau des cas de thromboses rapportés pour les territoires cérébraux et splanchniques ne correspond pas à celui des thromboses avec thrombopénies associé aux vaccins Vaxzevria et Janssen. Les éléments rapportés ne sont pas évocateurs d'un rôle du vaccin, même si celui-ci ne peut être totalement éliminé.

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

Grade I

Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire avec ou sans angioedème

Grade II

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

Grade III

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

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

Grade IV

Arrêt circulatoire et/ou respiratoire,

Annexe 2, Distribution détaillées des effets renseignés dans les cas enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance au 15/04/2021, par System Organ Class (SOC) et par High Level Terms (HLT) de la classification MedDRA.

