

Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty

Rapport n° 16 : période du 14 mai 2021 au 27 mai 2021

CRPV de Bordeaux, CRPV de Marseille

Version finale



Déclarations d'intérêt

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

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

Sommaire

I. Périmètre et vaccin concerné	4
II. Organisation et calendrier	4
III. Méthodes	4
IV. Résultats	5
IV.1. Données sur les cas issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance	5
IV.1.1. Analyse quantitative	5
IV.1.2. Événements indésirables d'intérêt spécifique	10
IV.1.3. Analyse qualitative : décès et cas marquants	11
IV.1.4. Analyse qualitative, autres effets	15
IV.1.5. Analyse et expertise des situations particulières	39
IV.2. Données générales sur les cas graves survenus en France issus du laboratoire	41
V. Conclusions	41
VI. Annexes	42

Contexte

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

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

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

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

I. Périmètre et vaccin concerné

[Voir rapport précédent](#)

II. Organisation et calendrier

[Voir rapport précédent](#)

III. Méthodes

[Voir rapport précédent](#)

Modification apportée

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 16ème 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 27/05/2021 inclus.

La nouvelle période couverte par ce rapport s'étend du 14/05/2021 au 27/05/2021 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 (Source VACSI).

Cumul depuis le 27/12/2020 N = 26 698 147		
	1ère injection, N = 18 005 835	2ème injection, N= 8 692 312
Sexe		
Femmes	10 059 050	5 096 488
Hommes	7 908 455	3 583 471
Non renseigné	38 330	12 353
Age		
16-49 ans	5 242 019	1 160 065
50-64 ans	4 848 942	1 624 783
65-74 ans	3 665 633	2 243 887
75-84 ans	2 796 580	2 418 678
85 et + ans	1 449 276	1 244 418

* Le nombre de 2^{ème} injection correspond au nombre de patients avec schéma vaccinal complété depuis le début de la campagne vaccinal Jusqu'au 27/05/2021 ; l'information n'est pas encore disponible pour les 3^{èmes} injections.

A la date du 27/05/2021 et depuis le début de la campagne vaccinale, 22 233 cas d'effets / évènements indésirables potentiellement liés au vaccin Comirnaty et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 45 738 effets / évènements (nombre médian d'effets renseignés par cas : 2 ; Intervalle Inter-Quartile, IIQ : 1-3).

Parmi les 22 233 cas pris en compte et déclarés entre le 27/12/2020 et le 27/05/2021, 10 598 (47,7 %) au total étaient renseignés comme résolus, dont 175 résolus avec séquelle.

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

Par ailleurs, 9 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 = 22 233 (%)
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV	
Cas déclarés par les professionnels de santé	16022 (72.1)
Cas déclarés par les patients/usagers	6211 (27.9)
Évolution, N (%)	
En cours de rétablissement/résolution	5228 (23.5)
Rétabli/résolu	10423 (46.9)
Rétabli/résolu avec séquelles	175 (0.8)
Non rétabli/non résolu	5040 (22.7)
Décès	632 (2.8)
Inconnu	735 (3.3)
Sexe	
Masculin	6192 (27.9)
Féminin	15975 (71.9)
Inconnu	66 (0.3)
Tranches d'âge, N (%)	
16-49	4994 (22.5)
50-64	7263 (32.7)
65-74	2920 (13.1)
75-84	4105 (18.5)
≥ 85	2682 (12.1)
Inconnu	269 (1.2)
Cas graves, N (%)	6152 (27.7)
Critère de gravité	
Anomalies congénitales	1 (0.0)
Décès	633 (2.8)
Mise en jeu du pronostic vital	326 (1.5)
Hospitalisation	1738 (7.8)
Invalidité ou incapacité	124 (0.6)
Médicalement significatif	3330 (15.0)
Sexe, N (%)	
Masculin	2139 (9.6)
Féminin	3994 (18.0)
Inconnu	19 (0.1)
Tranches d'âge, N (%)	
16-49	1115 (5.0)
50-64	1454 (6.5)
65-74	965 (4.3)
75-84	1364 (6.1)
≥ 85	1206 (5.4)
Inconnu	48 (0.2)
Évolution, N (%)	
En cours de rétablissement/résolution	1729 (7.8)
Rétabli/résolu	1819 (8.2)
Rétabli/résolu avec séquelles	129 (0.6)
Non rétabli/non résolu	1675 (7.5)
Décès	633 (2.8)
Inconnu	167 (0.8)

Description générale des cas graves et non graves

Au total, sur les 22 233 cas rapportés, 16 081 (72,3 %) correspondaient à des cas non graves et 6 152 (27,7 %) à des cas graves au regard des définitions réglementaires internationales de pharmacovigilance. Depuis le précédent rapport, 2 700 nouveaux cas ont été transmis, dont 905 graves (33,5 %).

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 27/05/2021, par *System Organ Class.**

Effet (SOC)	Cas cumulés	
	Non graves, N = 16081 (%)*	Graves, N = 6152 (%)*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	9550 (59.4)	2214 (36.0)
Système nerveux	3750 (23.3)	1708 (27.8)
Gastro-intestinales	2753 (17.1)	690 (11.2)
Musculosquelettiques	2665 (16.6)	463 (7.5)
Affections vasculaires	1429 (8.9)	1276 (20.7)
Peau et tissu sous-cutané	1711 (10.6)	360 (5.9)
Cardiaques	679 (4.2)	881 (14.3)
Respiratoires et thoraciques	720 (4.5)	778 (12.6)
Infections et infestations	919 (5.7)	498 (8.1)
Hématologiques et lymphatique	1007 (6.3)	212 (3.4)
Oreille et labyrinthe	539 (3.4)	228 (3.7)
Psychiatriques	353 (2.2)	137 (2.2)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	259 (1.6)	229 (3.7)
Ophtalmologiques	282 (1.8)	161 (2.6)
Investigations	176 (1.1)	209 (3.4)
Métaboliques et de la nutrition	183 (1.1)	108 (1.8)
Système immunitaire	140 (0.9)	123 (2.0)
Rein et voies urinaires	51 (0.3)	48 (0.8)
Organes de reproduction et du sein	77 (0.5)	17 (0.3)
Hépatiques	18 (0.1)	59 (1.0)
Endocriniennes	10 (0.1)	20 (0.3)
Caractéristiques socio-environnementales	2 (0.0)	26 (0.4)
Femmes enceintes ou période périnatale	1 (0.0)	21 (0.3)
Actes médicaux et chirurgicaux	6 (0.0)	10 (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*

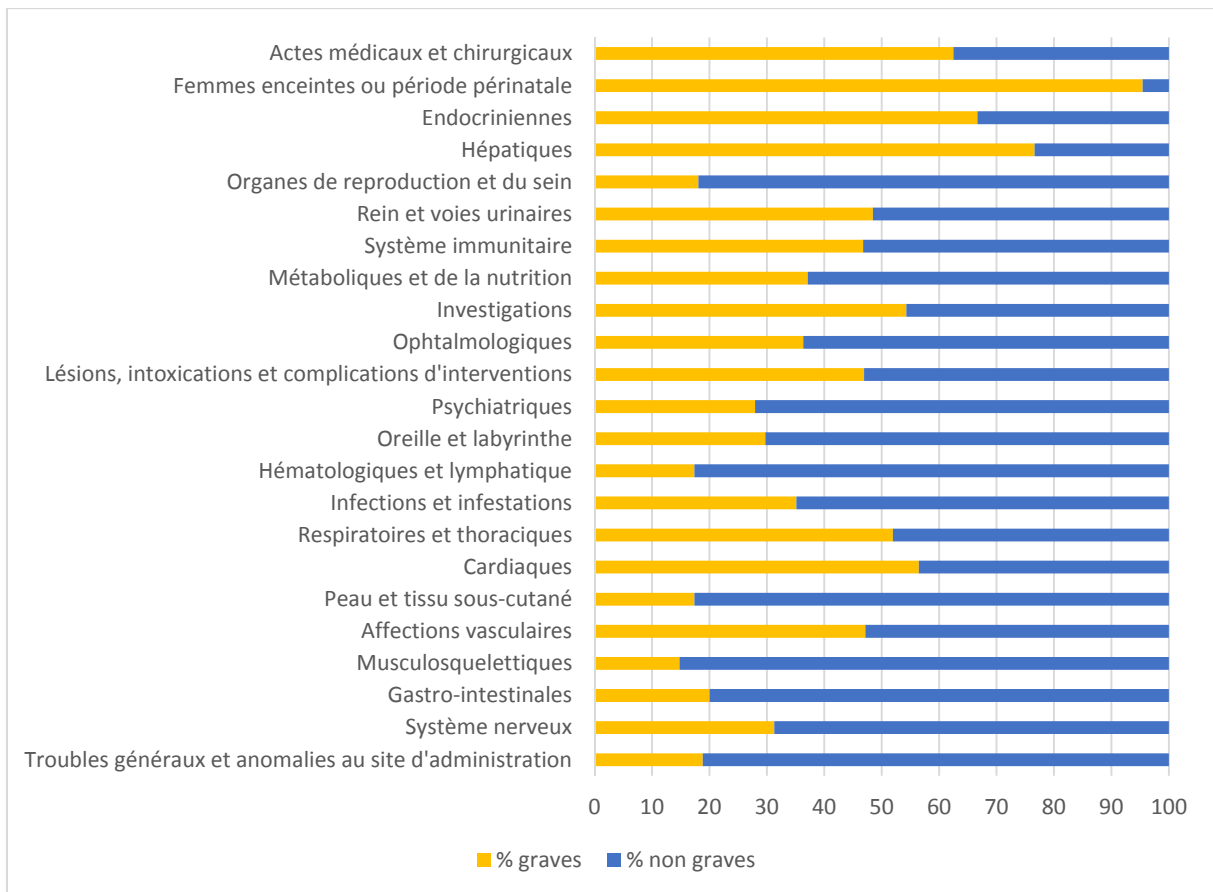


Figure 3. Proportion représentée par les effets graves parmi l'ensemble des effets rapportés en France au 27/05/2021, par System Organ Class (avec au moins 5 cas).

IV.1.2. Événements indésirables d'intérêt spécifique (*Adverse events of specific interest* ; n= 4 266, dont 633 sur la période ; 2891 cas graves)

Sur les 22 233 cas rapportés, 4 266 comprennent des événements / effets indésirables considérés comme d'intérêt particulier ; 633 ont été déclarés sur la nouvelle période de suivi. Sur ces 4 266 cas d'événements / effets indésirables d'intérêt spécifique rapportés depuis le début de la campagne vaccinale, 2 891 étaient considérés comme graves (67,8 %), incluant 437 cas graves déclarés sur cette nouvelle période de suivi (Tableau 4).

Tableau 4. Description des événements / effets d'intérêt spécifiques identifiés (AESI), hors hypersensibilités/anaphylaxies, dans les cas rapportés en France jusqu'au 27/05/2021*.

	Cas cumulés		Cas 14/05/2021 – 27/05/2021	
	Non graves, N = 16081 (%)*	Graves, N = 6152 (%)*	Non graves, N = 1795 (%)*	Graves, N = 905 (%)*
Cas avec au moins un AESI	1375 (8.6)	2891 (47.0)	196 (10.9)	437 (48.3)
Cardiaques	616 (3.8)	792 (12.9)	75 (4.2)	107 (11.8)
Cardiomyopathie provoquée par le stress	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Maladie coronaire (Cardiopathie ischémique)	2 (0.0)	109 (1.8)	0 (0.0)	17 (1.9)
Insuffisance cardiaque	6 (0.0)	125 (2.0)	1 (0.1)	8 (0.9)
Microangiopathie	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Myocardite	0 (0.0)	23 (0.4)	0 (0.0)	8 (0.9)
Troubles du rythme cardiaque	610 (3.8)	572 (9.3)	74 (4.1)	78 (8.6)
Cutanés	16 (0.1)	46 (0.7)	1 (0.1)	9 (1.0)
Erythème polymorphe	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lésions type engelures	5 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vascularite	10 (0.1)	43 (0.7)	1 (0.1)	9 (1.0)
Gastro-intestinaux	31 (0.2)	43 (0.7)	5 (0.3)	6 (0.7)
Affections hépatiques aiguës	31 (0.2)	43 (0.7)	5 (0.3)	6 (0.7)
Hématologiques	408 (2.5)	1208 (19.6)	69 (3.8)	230 (25.4)
AVC	2 (0.0)	459 (7.5)	0 (0.0)	87 (9.6)
Embolie pulmonaire	2 (0.0)	284 (4.6)	1 (0.1)	48 (5.3)
Maladie hémorragique	332 (2.1)	261 (4.2)	52 (2.9)	43 (4.8)
Ischémie des membres	67 (0.4)	288 (4.7)	16 (0.9)	70 (7.7)
Thrombocytopénie	3 (0.0)	67 (1.1)	0 (0.0)	14 (1.5)
Thrombose veineuse profonde	30 (0.2)	531 (8.6)	9 (0.5)	116 (12.8)
Immunologiques	105 (0.7)	85 (1.4)	17 (0.9)	15 (1.7)
Arthrite	67 (0.4)	49 (0.8)	12 (0.7)	10 (1.1)
Diabète tout confondu	38 (0.2)	36 (0.6)	5 (0.3)	5 (0.6)
Neurologiques	103 (0.6)	254 (4.1)	19 (1.1)	34 (3.8)
Anosmie ou agueusie	54 (0.3)	7 (0.1)	8 (0.4)	0 (0.0)
Convulsions généralisées	7 (0.0)	89 (1.4)	1 (0.1)	9 (1.0)
Méningoencéphalite	0 (0.0)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Méningite aseptique	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Paralysie faciale	43 (0.3)	138 (2.2)	10 (0.6)	24 (2.7)
Syndrome de Guillain-Barré	0 (0.0)	9 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Rénaux	1 (0.0)	20 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Insuffisance rénale aiguë	1 (0.0)	20 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratoires	0 (0.0)	11 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	0 (0.0)	11 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Autres	119 (0.7)	747 (12.1)	12 (0.7)	58 (6.4)
Mortalité toute cause	0 (0.0)	632 (10.3)	0 (0.0)	50 (5.5)
COVID-19	119 (0.7)	177 (2.9)	12 (0.7)	12 (1.3)

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

IV.1.3. Analyse qualitative : décès et cas marquants

Cas supplémentaires transmis par la procédure des cas marquants (n=9 pour la période)

Neuf cas marquants transmis dans la période et non inclus dans l'analyse qualitative ont été transmis. Parmi eux, quatre cas de mort subite, un cas de infection à SARS COV 2 à issu fatal, un cas de pemphigoïde bulleuse, un cas de d'AVC hémorragique, un cas de purpura thrombotique thrombocytopénique, seront détaillés dans les sections correspondantes.

Le dernier cas concernait un sujet d'âge compris entre 55 et 60 qui, dix jours après la première injection du vaccin, a manifesté des arthralgies migrantes. Le bilan biologique était en faveur d'un diagnostic de polyarthrite rhumatoïde.

Une revue préliminaire des autres cas transmis depuis le début du suivi (13 cas) a permis de retrouver 2 autres cas avec des caractéristiques similaires. Les maladies d'origine immunitaire, soit aggravées soit survenues/révéllées après la vaccination feront l'objet d'une analyse approfondie lors du prochain rapport.

Analyse et expertise des cas de décès (n=633, dont 52 sur la période)

+ 5 cas supplémentaires transmis selon la procédure des cas marquants.

Cinquante-deux nouveaux cas de décès ont été transmis sur la période de ce rapport, pour un total de 633 cas de décès déclarés à la date du 27/05/2021. Parmi les cinq cas marquants de décès de cette période, 4 étaient des morts subites, sans particularité par rapport aux cas détaillées dans les rapports précédent. Le dernier cas concernait une infection à SARS COV-2 à évolution fatale qui sera décrit dans la section correspondante, ainsi que tous les décès COVID-10 transmis cette semaine (19 cas).

Analyse par type de décès

Les 33 décès hors COVID-19 transmis cette semaine ont été classés selon la méthode suivante :

1/ Cas déclarés d'emblée comme décès:

- a) Mort soudaine ou inexplicquée 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 classés par âge, sexe et délai de survenue : ≤24 h, 2-3 jours, 4-6 jours, 7-15 jours, et >15 jours (**Tableau 5**).

Tableau 5. Classification des décès hors COVID-19 transmis entre le 13/05/2021 et le 27/05/2021.

	Classe décès		
	1A, N = 20 (%)	1B, N=9 (%)	2, N=4 (%)
Sexe			
Femmes	9 (45,0)	3 (33,3)	2 (50,0)
Hommes	11 (55,0)	6 (66,7)	2 (50,0)
Groupe d'âge			
50-64 ans	4 (20,0)	1 (11,1)	
65-74 ans	5 (25,0)	2 (22,2)	
75-84 ans	6 (30,0)	2 (22,2)	2 (50,0)
85 et + ans	5 (25,0)	4 (44,4)	2 (50,0)
Délais de survenue			
≤24 h	5 (25,0)	1 (11,1)	
2-3 j	3 (15,0)		1 (25,0)
4-6 j	5 (25,0)	3 (33,3)	1 (25,0)
7-15 j	4 (20,0)	3 (33,3)	
> 15 j	3 (15,0)	2 (22,2)	2 (50,0)

Tous les décès transmis dans la période couverte par ce rapport sont survenus dans des conditions superposables aux décès discutés dans les rapports précédents, n'apportant donc aucun élément nouveau au profil de sécurité du vaccin Comirnaty.

Analyse quantitative

Une analyse quantitative des cas de décès a été menée. Tous les cas d'issue fatale hors COVID-19, transmis jusqu'au 21/05/2021 (491 décès) ont été sélectionnés. Le nombre de vaccinés a été extrait par VACSI, et uniquement les sujets vaccinés jusqu'au 30 Avril 2021 ont été considérés, pour garantir un période de suivi d'au moins 21 jours après la vaccination.

Au vu de la tendance des systèmes de notifications spontanées à récolter de façon plus exhaustive les cas inhabituels, un sous-groupe de morts subites ou sans cause identifiée a été créé. Une analyse par âge, sexe, et rang vaccinal a été effectuée (**Tableau 6**).

Tableau 6. Caractéristiques des cas de décès hors COVID-19 transmis entre le début du suivi et le 21/05/2021.

	Décès notifiés		Vaccinés N = 22 131 583 (%)
	Avec cause retrouvée, N = 178 (%)	Mort subite ou sans cause identifiée N = 313 (%)	
Sexe (Femme)	114 (64,0)	171 (54,6)	12 582 437 (56,9)
Age, ans			
Moyenne (ET)	83,7 (10,5)	83,3 (11,4)	ND
Médiane	86	86	ND
Range	24-102	28-102	ND
Groupe			
16-49	1 (0,6)	4 (1,3)	2 638 381 (11,9)
50-64	10 (5,6)	15 (4,8)	5 338 584 (24,1)
65-74	14 (7,9)	38 (12,1)	5 992 832 (27,1)
75-84	56 (31,5)	79 (25,2)	5 399 133 (24,4)
85 et +	96 (53,9)	176 (56,2)	2 762 653 (12,5)
NR	1 (0,6)	1	
Rang Vaccinal			
D1	116 (65,2)	199 (63,6)	15 723 369 (71,0)
D2	53 (29,8)	89 (28,4)	6 408 214 (29,0)
D3	0	1 (0,3)	ND
NR	33 (18,5)	0	

Dans la période couverte, 2,1 cas fatals chaque 100 000 sujets vaccinés ont été notifiés. La plupart des décès transmis concernaient des morts subite ou sans cause identifiée (n=313 ; 63,8%).

Analyse observé/attendu

Une analyse observé/attendu a été menée. Les cas observés et le nombre de vaccinés utilisés pour cette analyse sont les mêmes de l'analyse effectuée pour le Tableau 5. Une estimation de la mortalité toute cause par tranche d'âge et chez des sujets vaccinés depuis au moins 21j a été conduite à partir des données de mortalité en France, hors Mayotte, en 2018, comme rapporté par l'INSEE.¹ Le taux de mort subite ou sans cause identifiée a été estimé à 4,5% des morts totaux (**Tableau 7**).²

¹ <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3311422?sommaire=3311425>

² http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/29-30/2019_29-30_1.html

Tableau 7. Analyse observé attendu par âge et type de décès.

	Décès toute cause			Mort subite ou de cause inexpliquée		
	Observé	Attendu	Observé/attendu	Observé	Attendu	Observé/attendu
Groupe d'âge						
16-49	5	137	0,036	4	6	0,647
50-64	25	1 747	0,014	15	79	0,191
65-74	52	4 590	0,011	38	207	0,184
75-84	135	11 166	0,012	79	502	0,157
85 et +	272	35 392	0,008	176	1 593	0,111
NR	2	--				

Le nombre de cas de décès hors COVID rapporté au nombre de cas de décès déclaré au système de pharmacovigilance Français par classe d'âge depuis le début de la campagne de vaccination est très inférieur au nombre de cas attendus de décès dans la population correspondante, en particulier en terme de mortalité totale ($\geq 4\%$ des cas attendus). Avec un taux de notification si bas, une analyse basée sur différents scénarii de sous-notification a été considéré comme non pertinente. De plus, la présence des intervalles de confiance à 95% n'aurait pas changé l'interprétation globale de ces résultats.

Concernant les cas de mort subite ou de cause inexpliquée, l'analyse observé/attendu est toujours négative et correspondait, à moins du 20% des cas attendus pour tout cas concernant des sujet de plus de 49 ans. Pour la tranche d'âge entre 16 et 49 ans, environ 65% des cas attendus en absence d'une augmentation du risque ont été récoltés (4 cas observé sur les 6 attendus).

Comme cela a déjà été souligné lors des précédents rapports de sécurité du vaccin Comirnaty, aucun signal de sécurité concernant la mortalité post-vaccinale n'est soulevé par la notification spontanée française.

En absence d'éléments de signal particuliers, dans l'attente des données observationnelles plus précises issues de bases de données de l'assurance maladie, et au vu de l'ouverture de la campagne vaccinale à tout sujet d'âge supérieure à 18 ans, uniquement les décès survenus chez des sujets d'âge inférieure à 50 ans continueront à faire l'objet d'une analyse approfondie lors des prochains rapports.

IV.1.4. Analyse qualitative, autres effets

Tous les EI ayant fait l'objet d'une analyse qualitative dans le rapport 16 sont résumés dans le Tableau 8.

Tableau 8. EI graves ayant fait l'objet d'une analyse qualitative depuis le début du suivi.

Événement indésirable	Cas cumulés, N	Cas Rapport, N	Conclusions
<u>Signaux confirmés</u>			
Hypersensibilité / anaphylaxie	312	33	<i>Aucun nouvel élément depuis plusieurs rapports. Uniquement les cas de Grade III seront suivis dans les prochains rapports Listés dans le RCP</i>
Hypertension artérielle	576	82	<i>Aucun nouvel élément depuis plusieurs rapports. <u>Les cas d'hypertension artérielle ne seront plus détaillés dans les prochains rapports.</u></i>
Paralysie faciale	126	21	<i>Nombre relativement élevé de cas transmis dans la période. <u>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</u> Listés dans le RCP</i>
<u>Signaux potentiels</u>			
Événements thromboemboliques veineux	541	120	<i>Aucun nouvel élément. Aucun des cas transmis à ce jour à des caractéristiques comparables à ceux associés aux vaccins à support adénovirale.</i>
Hémophilie dite « acquise », auto-anticorps dirigés contre le facteur VIII	3	1	<i>Nouveau cas présenté comme cas marquant lors du rapport 15 ; <u>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</u></i>
Maladie de Horton	12	3	<i><u>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</u></i>
Myasthénie*	8	1	<i>Nouveau cas d'aggravation de maladie préexistante. <u>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</u></i>
Myocardite	20	8	<i>Nombre relativement élevé de cas transmis dans la période. <u>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</u></i>
Pancréatite Aigue	30	8	<i><u>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</u></i>
Paresthésie	60	15	<i><u>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</u></i>
Syndrome de Guillain-Barré et autres polyradiculonévrites	12	1	<i><u>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</u></i>
Syndrome d'activation des macrophages	4	1	<i><u>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</u></i>
Troubles du rythme cardiaque	302	48	<i>Aucun nouvel élément depuis plusieurs rapports. <u>Les cas de troubles du rythme</u></i>

Événement indésirable	Cas cumulés, N	Cas Rapport, N	Conclusions
			<u>cardiaque ne seront plus détaillés dans les prochains rapports.</u>
Zona	184	36	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports. Les zona ne seront plus détaillés dans les prochains rapports.</i> Uniquement les infections à VZV plus sévères (type méningoradiculites) feront l'objet d'un suivi spécifique dans les prochains rapports.
<u>EI à suivre</u>			
AIT*	65	9	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</i>
Aplasia Médullaire*	3	0	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</i>
Atteintes des nerfs crâniens (hors VII)	152	30	Reclassement des EI transmis ; analyse concernant les surdités unilatérales.
AVC Ischémiques	275	51	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</i>
AVC Hémorragiques	50	10	Présence d'un cas avec des prodromes évocateurs d'une augmentation de la tension artérielle avant les manifestations cliniques de l'AVC
Convulsions*	105	13	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</i>
Déséquilibre de diabète*	32	3	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</i>
Dissection aortique*	3	0	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</i>
Exacerbation d'asthme*	12	2	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</i>
Infections à SARS Cov-2	395	52	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</i>
Insuffisance cardiaque	82	5	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</i>
Péricardite	62	16	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</i>
Pseudopolyarthrite rhizomélique*	11	3	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</i>
Réactogénicité	982	72	<i>Aucun nouvel élément ; uniquement les réactogénicité atypiques par sévérité, par délais d'apparition ou par évolution font désormais l'objet du suivi.</i>
Syndrome coronaire aigu	100	16	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</i>
Thrombopénies	53	12 (+ un cas marquant)	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</i>
<u>EI nouvellement analysé</u>			
Colites ischémiques	2	1	Informations limitées à ce jour. Ces événements continueront à faire l'objet d'un suivi
Dermatoses bulleuses	13	5	
Névrite optique rétrobulbaire	2	1	
Méningoradiculites	5	3	

**Au vu du nombre de cas relativement limité et de l'absence de fait marquant, l'analyse détaillé de ces événements indésirables n'est pas présenté dans ce rapport.*

Effets graves de réactogénicité (n=982, dont 72 cas sur la nouvelle période d'analyse)

La réactogénicité au vaccin Comirnaty est désormais bien caractérisée. Aucun élément marquant n'a été soulevé des analyses cumulatives des derniers mois. Par conséquent, uniquement les cas de réactogénicité atypique, soit par sévérité, soit par délais d'apparition ou par évolution, feront l'objet d'un suivi spécifique à partir de ce rapport.

Concernant la sévérité et l'évolution, aucun des cas transmis dans la période couverte par ce rapport, n'est différent par rapport à l'attendu.

Concernant le délai d'apparition, un cas de syndrome grippal, céphalée, associés à une augmentation de la tension artérielle et des frissons, parus neufs jours après la première injection, a été transmis. Le cas est en cours d'investigation, mais ce cas semble peu compatible avec un rôle du vaccin dans la survenue de ces symptômes.

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

Réactions d'hypersensibilité / anaphylaxie (n=312, dont 32 cas sur la nouvelle période d'analyse)

Les réactions d'hypersensibilité / anaphylaxie ont fait l'objet d'un suivi étroit depuis le début de la campagne vaccinal. Aucun élément marquant n'a été soulevé des analyses cumulatives des derniers rapports avec un nombre de cas stables depuis plusieurs mois. Uniquement les hypersensibilités immédiates de grade \geq III selon la classification de Ring et Messmer (Annexe 1), feront l'objet d'une analyse détaillée.

Depuis le début du suivi, dix-huit cas d'hypersensibilité immédiate de grade III ont été transmis, dont 1 dans la période couverte par ce rapport. Quatorze sont survenus pendant les 15 minutes de contrôle post-vaccination, et 4 cas sont survenus entre 20 minutes et une heure après vaccination. Pris en charge médicalement, tous les cas ont eu une évolution favorable dans les 24 heures.

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

Analyse et expertise des cas de syndrome coronaire aigu (n=100, dont 16 sur la période)

Parmi les cas de cette période, est à noter le cas d'une personne de moins de 40 ans (en surpoids et asthmatique), ayant présenté un infarctus sous endocardique apicolatéral en absence de lésion athéromateuse, avec artère interventriculaire antérieure (IVA) spastique à la coronarographie.

La conclusion concernant ces événements demeure inchangée : L'anamnèse ainsi que l'analyse médicale et pharmacologique de ces 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.

Analyse et expertise des cas graves d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques (n=275, dont 51 dans la période)*

Depuis le début du suivi, 275 cas d'événements d'accidents vasculaires ischémiques ont été notifiés, dont 51 au cours de la période additionnelle de 14 jours couverte par ce rapport.

Parmi ces 51 nouveaux cas notifiés, 11 concernaient des personnes de moins de 65 ans, dont deux chez des personnes de moins de 50 ans, l'un à J4 d'une 2^{ème} injection chez une personne avec antécédent de mutation du facteur V de Leiden en post-partum récent (pas de problème renseigné après la 1^{ère} injection), et l'autre à J23 d'une 1^{ère} injection chez une personne avec antécédent de connectivite mixte et de migraine. Parmi les autres cas survenus chez ces sujets de moins de 65 ans, un concernait une personne ayant présenté un syndrome pseudogrippal à J3 d'une 2^{ème} injection, suivi d'une poussée de sa maladie lupique cutanée avant la survenue de l'AVC ischémique à J8. On retrouvait également des facteurs de risque d'AVC à type de maladie auto-immune pour trois autres cas (dont un autre antécédent de lupus cutané), et des antécédents cardiovasculaires pour 5 cas.

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. Ces événements continueront à faire l'objet d'un suivi spécifique dans les rapports ultérieurs.

* Par ailleurs 20 cas d'AVC possibles ont été rapportés, sans précision à ce stade concernant le type d'AVC.

Analyse et expertise des cas graves d'événements thromboemboliques veineux (n=541, dont 120 dans la période)

Depuis le début du suivi, 541 cas d'événements thromboemboliques ont été notifiés, dont 120 au cours de la nouvelle période couverte par ce rapport (**Tableau 9**).

Tableau 9. Type et nombre de cas graves d'événements thromboemboliques veineux en France jusqu'au 29/05/2021.

	Cas totaux, N = 541 (%)	Cas Rapport 16, N=120 (%)
Embolie Pulmonaire	270 (49,9)	44 (36,7)
Thrombose veineuse profonde	161 (29,8)	31 (25,8)
Thrombose veineuse superficielle	40 (7,4)	16 (13,3)
Thrombose veineuse	23 (4,3)	10 (8,3)
Thrombose veineuse cérébrale	11 (2,0)	7 (5,8)
Thrombose splanchnique	11 (2,0)	4 (3,3)
Occlusion de la veine centrale de la rétine	12 (2,2)	3 (2,5)
Occlusion De La Veine Rétinienne	1 (0,2)	0 (0,0)
Thrombose, site non précisé	12 (2,2)	5 (4,2)

Sur les sept nouveaux cas de thrombose veineuse cérébrale, un seul était associé à une thrombopénie (environ 120 000 plaquettes) constatée à J20 du début d'une deuxième cure de chimiothérapie chez une personne traitée pour cholangiocarcinome métastatique pas de recherche d'Ac anti PF4 effectuée ; régression spontanée de la thrombopénie au cours de la semaine suivante). Il n'y avait pas de mention de thrombopénie pour les autres cas, tous survenus plus de 15 jours après la réalisation d'une injection vaccinale à l'exception de deux :

- Un survenu à J2 de la réalisation d'une 1^{ère} injection chez une personne avec antécédent de thrombose veineuse cérébrale et traitée au long cours par anticoagulant oral mais rapportant une mauvaise observance thérapeutique ;
- Un survenu à J12 de la réalisation d'une 2^{ème} injection chez une personne de moins de 30 ans présentant comme facteurs de risque un tabagisme et une contraception oestroprogestative. Aucun élément concernant d'éventuels effets indésirables n'était renseigné après la 1^{ère} injection. La recherche d'Ac anti PF4 était négative pour ce cas.

Les 4 nouveaux cas de thrombose splanchnique étaient tous survenus chez des personnes de plus de 60 ans, deux après une 1^{ère} injection, 2 après une 2^{ème} injection. Deux cas concernaient des personnes avec antécédents de carcinome hépatocellulaire (une embolie pulmonaire était associée à la thrombose splanchnique dans un cas) ; un cas était survenu chez une

personne avec antécédent récent de sigmoïdectomie et d'iléostomie (thrombose de découverte fortuite lors d'une visite de routine). Le dernier cas était survenu à J10 de la réalisation d'une 1^{ère} injection chez une personne avec comme seuls antécédents notables une obésité (non précisée) et un tabagisme actif. Au décours de l'hospitalisation, la personne a présenté une embolie pulmonaire ; le bilan exploratoire a mis en évidence une mutation du gène de la prothrombine retrouvée de type g.20210G à l'état hétérozygote. Il n'y avait pas de mention de thrombopénie pour ces cas, mais c'était le seul pour lequel une recherche d'AC anti PF-4 était renseignée (négative).

Par ailleurs, trois 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 (22 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 d'insuffisance rénale terminale, hypertension artérielle, dyslipidémie et embolie pulmonaire ;
- Un cas survenu chez une personne de 30 à 39 ans sans antécédent notable, chez laquelle l'embolie est survenue à J22 d'une 2^{ème} injection dont les suites avaient été marquées, entre J5 et J10, par des manifestations urticariennes traitées par corticothérapie systémique. La personne était sous contraceptifs oestroprogestatifs. Le bilan ne renseignait pas de thrombopénie ou de recherche d'Ac anti-PF4.

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 associées aux vaccins à adénovirus (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=302, dont 48 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 48 cas, la majorité des cas sont des cas réactionnels R4 (31 de ce type), des cas coïncidentaux de type R5 (11 de ce type), 1 cas mixtes (R4-R5) (3). Un cas d'arrêt cardiaque est survenu 1h après la vaccination chez une personne porteuse d'un pace-maker (documentation en cours pour étiqueter par l'enregistrement du pace-maker l'existence ou pas d'un trouble du rythme contemporain).

La conclusion concernant ces événements demeure inchangée. Aucun élément marquant n'a été relevé depuis plusieurs rapports. L'analyse détaillée de ce cas ne sera plus présentée dans les prochains rapports.

Analyse et expertise des cas graves d'élévation de la pression artérielle (n=576, dont 82 cas sur la période de suivi)

Durant cette période de suivi, 82 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 82 cas correspondaient, selon les recommandations de l'ESC/ESH 2018, à des d'HTA de Grade 3 dans 49 cas, de Grade 2 dans 18 cas, de grade 1 dans 1 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).

La conclusion concernant ces événements demeure inchangée : 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. Aucun élément marquant n'a été relevé depuis plusieurs rapports. L'analyse détaillée de ce cas ne sera plus présentée dans les prochains rapports.

Analyse et expertise des cas graves de myocardite (n=20, dont 8 dans la période)

Huit nouveaux cas rapportés de myocardite/myopéricardite, trois après D2, quatre après D1, une pour lequel le rang d'injection n'était pas connu. Trois concernaient des femmes (un cas chez une personne de moins de 20 ans, survenue à J3 après une 1^{ère} injection ; deux cas chez des femmes de plus de 50 ans survenus plus de 15 jours après une 1^{ère} et une 2^{ème} injection). Cinq cas concernaient des hommes, deux de moins de 50 ans (survenus à J4 et J13 après une

2^{ème} et après une 1^{ère} injection) et trois des sujets de plus de 50 ans (survenus à J15, J13 et J20 après une 1^{ère} injection, une 2^{ème} injection, et une injection de rang inconnu).

Le cas survenu à J3 après une 1^{ère} injection chez une femme jeune était survenu dans un contexte de gastroentérite ayant immédiatement précédé la vaccination.

Un tableau similaire était retrouvé pour le cas survenue chez un homme jeune à J13 d'une 1^{ère} injection chez lequel le tableau digestif avait débuté à J10 de la réalisation de l'injection.

Les nouvelles données analysées pour ce rapport correspondent à des cas plus variés que ceux initialement rapportés qui, comme ceux issus du signal israélien, concernait majoritairement des hommes jeunes chez lesquels les événements étaient survenus après une 2^{ème} injection.

Les conclusions concernant ces événements demeurent cependant inchangées. Les informations issues du système de pharmacovigilance français demeurent limitées. 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.

Analyse et expertise des cas graves de péricardite (n=62, dont 16 dans la période)

Seize nouveaux cas rapportés de péricardite ont été rapportés sur la période, 10 après une 1^{ère} injection et 5 après une 2^{ème}, et une après une injection de rang inconnu. Ces cas concernaient 11 femmes pour 5 hommes. Des antécédents de péricardite ou de maladie auto-immune n'étaient renseignés pour aucun cas.

Parmi les 10 cas survenus après une 1^{ère} injection, 9 concernaient des personnes sans antécédent particulier renseigné (un dehors d'un cas avec antécédent d'asthme allergique et un avec antécédent d'asthme d'origine non précisée) ; des symptômes compatibles avec des effets de réactogénicité ou une infection virale étaient rapportés pour trois d'entre eux. Deux cas étaient survenus à J1, deux à J4, trois à J6, deux à J9 et un à J10. Le délai n'était pas renseigné pour le dernier.

Parmi les 5 cas renseignés après une 2^{ème} injection, trois étaient survenus chez des personnes avec antécédents de cardiopathie ischémique, dont un chez une personne avec antécédent d'angioplastie coronaire avec implantation de stent actif dans les mois précédents ; des manifestations compatibles avec des effets de réactogénicité ou une infection virale étaient rapportées pour un seul cas. Les délais de survenue étaient de J4, J5, J10, J13, et J14.

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.

Cas graves d'accidents vasculaires cérébraux hémorragiques (n=50, dont 10 dans la période)

Les quatre cas transmis et analysés au cours de cette nouvelle période concernaient des événements survenus chez des personnes de 60 à 69 ans (5 cas) 70 à 79 ans (3 cas) et chez des personnes de 80 à 89 ans (2 cas). Six cas étaient survenus après une 1^{ère} injection (délai de survenue : un cas à J1, deux à J2, un à J3, un à J15, un avec délai non renseigné), et quatre après une 2^{ème} (un cas à J1, deux cas à J2, un cas à J5). Trois des personnes ayant présenté un AVC après une 1^{ère} injection présentaient des facteurs de risque ou des antécédents cardiovasculaires, motivant un traitement anticoagulant oral pour deux d'entre elles. Tous les patients ayant présenté un AVC hémorragique après une 2^{ème} injection présentaient des facteurs de risque ou des antécédents cardiovasculaires (dont un antécédent d'AVC ischémique chez une personne) ; une personne était sous anticoagulant oral, et une sous antiagrégant.

Pour un cas survenu dans les jours suivant une injection de rang inconnu (probablement entre 3 et 4 jours après l'injection), le patient a présenté la veille de l'événement des céphalées inhabituelles compatibles avec une élévation de la pression artérielle ou des prodromes de l'événement. La pression artérielle était augmentée à la prise en charge (autour de 160/80) comme cela est habituel dans le contexte des AVC, sans mesure connue de la pression artérielle entre la réalisation de l'injection et le moment de la prise en charge aux urgences.

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 événements continueront à faire l'objet d'un suivi spécifique dans les rapports ultérieurs.

Analyse et expertise des cas graves de thrombopénie / thrombopénie immunologique / (n=53, dont 12 dans la période)

+ 1 cas supplémentaire transmis selon la procédure des cas marquants

Parmi les 13 nouveaux cas de thrombopénie / purpura thrombopénique immunologique analysés sur la nouvelle période de suivi, 9 étaient survenus après une 1^{ère} injection, et 4 après une 2^{ème}.

Les délais de survenue étaient plus courts après 2^{ème} injection (2 cas à J3, 1 à J5, 1 à J8) qu'après une 1^{ère} injection (1 cas à J3, 1 à J6, 1 à J12, 2 à J14, 1 à J20, 1 à J26, 2 non renseigné).

Cinq cas présentaient des antécédents de maladies auto-immunes, dont trois des antécédents de PTI connus (pour lesquelles l'aggravation de la thrombopénie / la poussée a été authentifiée à J12 d'une 1^{ère} injection, J3 d'une 2^{ème} injection et J5 d'une 2^{ème} injection).

Par ailleurs, un cas de Purpura thrombotique thrombocytopénique a été transmis selon la procédure des cas marquants. Ce cas concernait une personne de 60 à 65 ans, sans ATCD notables chez laquelle le diagnostic a été posé dans le cadre de l'exploration d'une asthénie et d'un syndrome polyuro-polydypsique évoluant depuis 3-4 semaines, ayant reçu une première injection 3 semaines auparavant.

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 ACCESS³. Ces estimations sont concordantes avec celles issues du projet OHDSI⁴. 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.

La conclusion pour ces événements demeure inchangée.

Atteintes des nerfs crâniens (Hors VII ; n = 152, dont 30 sur la période de suivi)

Dans l'exigence d'une vision plus complète des différentes atteintes des nerfs crâniens reçus depuis le début de suivi, un regroupement de ces atteintes, a été mis en œuvre. Au vu du nombre de cas très important de cas concernant les atteintes de la VIIème paire, les paralysies faciales continueront à être traitées séparément. Aussi, les névrites pouvant évoquer une maladie démyélinisante ne sont pas inclus dans cette catégorie.

Les atteintes des nerfs crâniens sont distingués par nerf et, lorsque pertinent, par symptôme associé (**Tableau 10**).

Tableau 10. Type et nombre de cas graves d'atteintes des nerfs crâniens (Hors VII) en France jusqu'au 27/05/2021.

³ 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>

⁴ 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>

Nerf crânien	Cumulé, N = 152 (%)	Rapport 16, N= 30 (%)
II	1 (0,7)	0 (0,0)
III	3 (2,0)	0 (0,0)
III, IV ou VI	7 (4,6)	1 (3,3)
IV	1 (0,7)	0 (0,0)
V	2 (1,3)	1 (3,3)
VI	8 (5,3)	1 (3,3)
VIII	129 (84,9)	26 (86,7)
<i>Acouphènes</i>	8 (5,3)	1 (3,3)
<i>Surdité bilatérale</i>	4 (2,6)	2 (6,7)
<i>Surdité SAI</i>	7 (4,6)	0 (0,0)
<i>Surdité unilatérale</i>	24 (15,8)	11 (36,7)
<i>Hypoacousie</i>	8 (5,3)	1 (3,3)
<i>Troubles vestibulaires</i>	81 (53,3)	14 (46,7)
XI	1 (0,7)	1 (3,3)

Les troubles du VIII, incluant troubles cochléaires (type acouphènes ou surdité) et troubles vestibulaires (type vertiges), représentent 85% des atteintes de nerfs crâniens hors VII.

Aucun élément nouveau concernant les troubles vestibulaires n'a été mis en évidence depuis les derniers rapports.

Dans la période du rapport 16, une certaine augmentation relative des surdités unilatérales a été remarquée qui a entraîné une révision des cas transmis.

Depuis le début de ce suivi de pharmacovigilance, un total de 24 cas de surdité unilatérale a été analysé dont 11 sur la période. Ces cas concernent 15 femmes et 9 hommes, avec des âges allant de 30 à 93 ans, survenus majoritairement après D1. La plupart ont conduit à une consultation ORL et à la mise sous prednisone. L'évolution est rarement connue. Pour 1 cas, il y a une notion de totale récupération et de non-récidive à la deuxième dose.

A ce stade, les données d'anamnèse et les données cliniques disponibles sur ces surdités unilatérales ne permettent pas de conclure sur le rôle ou non de la vaccination. Ces événements continueront à être suivis.

Analyse et expertise des cas graves de paralysie faciale (VII paire de nerfs crâniens, total=126, dont 21 sur la période)

Ces 21 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 névrite optique rétrobulbaire (n=2 dont 1 sur la période)

Depuis le début de ce suivi de pharmacovigilance, 2 cas de névrite optique rétrobulbaire ont été analysés.

Le premier cas concerne une personne sexagénaire, avec comme seul ATCD un asthme allergique qui va présenter à J1 de la deuxième injection des douleurs à la mobilisation des globes oculaires, une diminution de l'acuité visuelle monoculaire droite et des céphalées frontales à l'origine d'insomnies. Le fond d'œil retrouve un œdème papillaire bilatéral. L'IRM oculaire montre un aspect en faveur d'une papillite avec névrite optique rétrobulbaire bilatérale. L'IRM médullaire est normale. Les bilans standard et dysimmunitaire sont normaux. Les Anti-AQP4 (anti-aquaporine 4) sont négatifs. Les anticorps anti-MOG (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein) reviennent positifs faisant évoquer le diagnostic de neuropathie optique à anti-MOG.

Le deuxième cas concerne une personne quinquagénaire se plaignant de troubles sensitifs à type de paresthésies des membres supérieurs, depuis plusieurs mois, qui présente à J2 de la première dose, une baisse de l'acuité visuelle de l'œil droit, et douleurs à la mobilisation oculaire droite. L'examen neurologique retrouve une irritation tétra pyramidale, un flou visuel constant dans les champs visuels, une dyschromatopsie et douleurs à la mobilisation oculaire. L'IRM du nerf optique montre un possible hypersignal droit. Les IRM cérébrales montrent des hypersignaux T2 FLAIR et les IRM médullaires montrent des lésions d'allure démyélinisante T2-T3. Un traitement par bolus de méthylprednisolone associé à d'échanges plasmatiques entraîne une réduction des douleurs à la mobilisation de l'œil et une amélioration de l'acuité visuelle.

Au niveau mondial, 3 autres cas ont été signalés avec des délais de survenue de 8 à 18 jours.

A notre connaissance, il n'y a pas de cas publié dans la littérature scientifique.

A ce stade, les données disponibles sur les névrites optiques rétrobulbaires ne permettent pas de se prononcer en faveur d'un signal potentiel. Ce type d'atteinte continuera de faire l'objet d'un suivi spécifique.

Analyse et expertise des cas d'artérites à cellules géantes (Maladie de Horton) (n=12, dont 3 sur la période)

Trois nouveaux cas sur la période ont été analysés et s'inscrivent dans les caractéristiques de cette vascularite granulomateuse qui est la plus fréquente des vascularites de l'adulte, survenant surtout à partir de 70 ans.

La conclusion demeure inchangée : Les éléments d’anamnèse et les données actuelles sur l’ensemble des cas d’artérite à cellules géantes ne conduisent pas à identifier à ce jour un signal potentiel pour cet évènement.

Analyse et expertise des cas de syndrome de Guillain-Barré et autres polyradiculonévrites (n=12 cas, dont 1 dans la période)

Le nouveau concerne une personne trentenaire ayant présenté à J21 de D1, une neuropathie inflammatoire sensitive, de paresthésie des membres inférieurs et supérieurs et de la face ayant conduit à une hospitalisation en neurologie au cours duquel est porté le diagnostic de syndrome de Guillain Barré.

La conclusion demeure inchangée : depuis le rapport N°14, les cas de syndrome de Guillain Barré constituent un signal potentiel.

Analyse et expertise des cas d’auto-anticorps dirigés contre le facteur VIII (« Hémophilie acquise ») (n=3 cas, dont 1 dans la période)

Le cas de cette période correspond au cas transmis selon la procédure des cas marquants et donc déjà décrit dans le rapport N°15. Pour rappel, Il s’agissait d’une personne 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 retrouvent la notion d’ecchymoses des membres supérieurs apparu sans traumatisme particulier.

La conclusion demeure inchangée à celle mentionnée dans le rapport n°15 : 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=4, 1 sur la période)

Un nouveau cas de syndrome d’activation des macrophages a été analysé. Il est survenu chez une personne de plus de 75 ans, avec un début des symptômes (hyperthermie, diarrhées,...) 3 jours après la première injection, persistante plusieurs jours et motivant l’hospitalisation. L’examen retrouve une hépatomégalie et le bilan retrouve une altération des paramètres biologiques (bicytopenie, hyperferritinémie, hypertriglycéridémie, une cytolysse et une cholestase). Le bilan étiologique infectieux (notamment étiologies virales) est à ce jour négatif.

La conclusion demeure inchangée à celle mentionnée dans le rapport n°13 : L’extrême rareté de ces évènements en pharmacovigilance et leur gravité amènent à les considérer comme un potentiel signal.

Analyse et expertise des cas graves de dermatoses bulleuses (pemphigoïde bulleuse, érythème polymorphe ; 13 cas, dont 5 sur la période)

Depuis le début de ce suivi national de pharmacovigilance, 13 cas ont été analysés, dont 5 sur la période. Tous ces cas ont été également expertisés par le CRPV de Paris St Antoine Pitié Salpêtrière ayant une expertise dermatologique pour ce type d'atteintes. Parmi ces 13 cas, 1 cas correspondant davantage à une dermatose neutrophilique (type Sweet).

Parmi les 12 autres cas, on relève

- 7 cas de pemphigoïdes bulleuses (PB) avérés survenant chez des patients âgés, donc à risque de développer cette dermatose bulleuse auto-immune non rare dans cette population et rarement induite par les médicaments. Les délais de survenue sont souvent courts (inférieur à 10 jours après l'injection) et peu compatibles avec l'induction d'une pathologie auto-immune. Pour deux cas, un autre médicament est plus suspect que le vaccin.
- 1 cas d'aggravation d'une PB pré-existante pour laquelle il est difficile de se prononcer sur le rôle du vaccin en l'absence d'information quant à l'historique de la PB.
- 2 cas de dermatose bulleuse non caractérisée (une à J7 de D1, une à J3 de D2)
- 2 cas « d'érythème polymorphe » avec un diagnostic difficile à confirmer sur les éléments transmis.

Au total, une grande partie des cas de PB confirmée est survenue dans des délais courts pour une pathologie auto-immune. Aussi même si le rôle du vaccin comme « gâchette » ou révélateur ne peut être exclu, l'analyse de l'anamnèse et des données cliniques de l'ensemble de ces cas ne sont pas en faveur d'un signal potentiel. Ce type d'atteinte continuera de faire l'objet d'un suivi spécifique.

Analyse et expertise des cas graves de pancréatite aiguë (n=30, dont 8 sur la période)

Pas d'éléments nouveaux avec ces 8 cas supplémentaires.

La conclusion demeure inchangée : Comme mentionné dans le rapport N°14, les pancréatites aiguës constituent un signal potentiel, confirmé par le CRPV de Paris Pitié-St Antoine ayant une expertise sur les pancréatites médicamenteuses.

Analyse et expertise des cas graves de colite ischémique (n= 2 dont 1 sur la période)

Depuis le début de ce suivi de pharmacovigilance, 2 cas de colite ischémique ont été analysés.

Le premier cas concerne une personne sexagénaire, dans ATCDs notables (notamment pas de maladies ni facteurs de risque cardiovasculaire) ni prise de médicament, qui présentera à J15 de la première injection, une douleur abdominale brutale associée à des vomissements et des

rectorragies. Le diagnostic est confirmé par la coloscopie qui met en évidence une colite ischémique avec lésions endoscopiques de stade 3 (nécrose constituée). La laparotomie exploratrice ne met pas en évidence de souffrance digestive. Après mise en place d'un traitement symptomatique, l'évolution est favorable.

Le deuxième cas concerne une personne sexagénaire sans antécédents pathologiques notables, qui a présenté 72h après la deuxième injection des douleurs abdominales résistantes au traitement (non précisé) évoluant par crise avec diarrhée sanglante tous les quarts d'heure pendant 12h. Une coloscopie réalisée le lendemain retrouve des lésions de la muqueuse colique compatible avec une colite ischémique.

Ces 2 cas se caractérisent par leur survenue chez des personnes sans aucun facteur de risque ni ATCD médicaux cardiovasculaires, sans notion de prises médicamenteuses.

La colite ischémique est la pathologie vasculaire du tube digestif la plus fréquente. Son incidence est comprise entre 5 et 45 cas pour 100 000 années-personnes.⁵

Au niveau mondial, 4 autres cas ont été signalés avec des délais de survenue de 5 à 13 jours. A notre connaissance, il n'y a pas de cas publié dans la littérature scientifique.

A ce stade, les données disponibles ne permettent pas de se prononcer en faveur d'un signal potentiel. Ce type d'atteinte continuera de faire l'objet d'un suivi spécifique.

Analyse et expertise des cas graves d'infections à SARS COV-2 (n=395, dont 52 sur la période)

Ces 52 cas relèvent de contextes chronologiques et cliniques distincts :

- Pour 3 cas : un tableau d'infection à COVID19 après la 1ère injection (1 avec le variant anglais, 2 avec la souche non précisée), dont 1 cas ayant conduit au décès.
- Pour 3 cas : un tableau d'infection à COVID19 dans des délais courts par rapport à la 2ème injection (inférieur à 14j) (souche non précisée), dont 1 cas ayant conduit au décès.
- Pour 46 cas ayant complété le schéma vaccinal avec à plus de 14 j: un tableau d'infection à COVID19 dont 15 avec décès (9 avec le **variant anglais**, 4 avec la souche non précisée, 1 avec le variant **sud-Africain**, 1 avec la souche sauvage). Parmi ces 46 cas, 3 cas sont survenus chez des personnes immunodéprimées, selon le schéma vaccinal en vigueur à l'époque (2 doses puis désormais 3 doses).

La conclusion concernant ces événements demeure inchangée : Pas de signal particulier sur ces événements. Pour rappel, l'efficacité évaluée du vaccin, même extrêmement importante, n'est pas de 100%, a fortiori avec l'émergence de variants. Ces cas continueront de faire l'objet d'un suivi spécifique.

⁵ Higgins PD, Davis KJ, Laine L. Systematic review: the epidemiology of ischaemic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 729-38.

Analyse et expertise des cas graves de zona (n=184, dont 36 dans la période)

Trente-six cas graves supplémentaires ont été transmis au cours de cette nouvelle période de suivi.

La conclusion concernant ces événements demeure inchangée.

Le signal de zona a fait l'objet d'un suivi spécifique depuis les premières semaines de suivi. L'analyse qualitative des cas récoltés n'a pas d'éléments nouveaux par rapport au signal initial. Iniquement les infections à VZV plus sévères (type méningites, méningoradiculites ou méningoencéphalites virales) feront l'objet d'un suivi spécifique dans les prochains rapports.

Analyse et expertise des cas graves de méningoradiculite (n=5, dont 3 sur la période)

Depuis le début de la campagne de vaccination, 5 cas de méningoradiculite ont été rapportés, dont trois au cours de la dernière période de suivi (principales caractéristiques détaillées en Tableau 7). Un diagnostic de méningoradiculite en lien avec infection au virus Zona-Varicelle a été établi dans deux cas et est suspecté dans un troisième. Seul un cas présentait un antécédent renseigné potentiellement associé à un déficit immunitaire (le traitement éventuel des deux cas pour lesquels un cancer de la prostate était renseigné n'était pas précisé) ; un antécédent de zona n'était renseigné pour aucun cas.

Tableau 11. Type et nombre de cas graves de méningoradiculite en France jusqu'au 27/05/2021.

Age	Sexe	Injection	Délai	Antécédents	Tableau
50	M	D1	J10	-	Bilan écartant une infection à VZV
63	F	D2	J16	-	Méningoradiculite VZV
65	M	D1	J3	Cancer de la prostate	Méningoradiculite VZV
74	M	D2	NR	Cancer de la prostate	Bilan écartant une infection à VZV
90	F	D2	J19	Gammopathie monoclonale	Méningoradiculite VZV suspectée (éruption en bouquet ; PCR VZV négative dans LCR)

Les informations issues du système de pharmacovigilance français concernant ces événements demeurent limitées à ce jour. Dans le contexte du signal potentiel concernant les événements de zona, ces événements continueront à faire l'objet d'un suivi.

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

Le Tableau 12 récapitule la distribution des 6 152 cas graves déclarés au 27 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 13 récapitule la distribution des 905 cas graves déclarés entre le 14 mai et le 27 mai 2021, par type et par gravité. *Uniquement les effets rapportés au moins 2 fois y sont listés*

Tableau 12. Récapitulatif des 6152 effets graves rapportés en France jusqu'au 27/05/2021 par type et motif de gravité ; uniquement les effets avec un effectif ≥5 cas y sont listés.

Type	Total N = 6152 (%)	Décès N = 663 (%)	Hospitalisation N = 1738 (%)	Incapacité N = 124 (%)	Pronostic vital N = 326 (%)	Médicalement significatif N= 3330 (%)
Ait	65 (1.1)	0 (0.0)	44 (2.5)	0 (0.0)	4 (1.2)	17 (0.5)
Appendicite	10 (0.2)	0 (0.0)	8 (0.5)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)
Arrêt Cardiaque	15 (0.2)	11 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.2)	0 (0.0)
Asthme	12 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	6 (0.2)
Atteinte Nerfs Crâniens (Hors Vii)	150 (2.4)	0 (0.0)	35 (2.0)	12 (9.7)	0 (0.0)	103 (3.1)
Autres	175 (2.8)	4 (0.6)	47 (2.7)	9 (7.3)	5 (1.5)	110 (3.3)
Avc - Type Inconnu	20 (0.3)	6 (0.9)	10 (0.6)	1 (0.8)	2 (0.6)	1 (0.0)
Avc Hémorragique	50 (0.8)	19 (3.0)	18 (1.0)	2 (1.6)	7 (2.1)	4 (0.1)
Avc Ischémique	275 (4.5)	18 (2.8)	191 (11.0)	19 (15.3)	38 (11.7)	9 (0.3)
Bpco	6 (0.1)	1 (0.2)	4 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Confusion	17 (0.3)	0 (0.0)	8 (0.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	8 (0.2)
Convulsions	105 (1.7)	3 (0.5)	49 (2.8)	0 (0.0)	14 (4.3)	39 (1.2)
Décès	327 (5.3)	321 (50.7)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)
Décompensation De Diabète	32 (0.5)	1 (0.2)	9 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (0.7)
Dermatoses Bulleuses	13 (0.2)	3 (0.5)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.2)
Douleur	11 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)	9 (0.3)
Douleur Thoracique	36 (0.6)	0 (0.0)	12 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.6)	22 (0.7)
Dyspnée	19 (0.3)	0 (0.0)	9 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.3)
Embolie Pulmonaire	271 (4.4)	8 (1.3)	197 (11.3)	1 (0.8)	30 (9.2)	35 (1.1)
Eruption Cutanée	29 (0.5)	0 (0.0)	9 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (0.6)
Fausse-Couche Spontanée	16 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (0.4)
Hallucinations	7 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.2)
Hémiplégie	5 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
Herpès	10 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.2)
Hypersensibilité / Anaphylaxie	312 (5.1)	0 (0.0)	55 (3.2)	1 (0.8)	52 (16.0)	204 (6.1)
Hypertension Artérielle	576 (9.4)	2 (0.3)	86 (4.9)	4 (3.2)	13 (4.0)	471 (14.1)
Hypotension Artérielle	10 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.6)	7 (0.2)
Ictus Amnésique	13 (0.2)	0 (0.0)	8 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.2)
Impotence Fonctionnelle Du Membre Vacciné	47 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.1)	8 (6.5)	0 (0.0)	38 (1.1)
Infection À Ebv	5 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)

Type	Total N = 6152 (%)	Décès N = 663 (%)	Hospitalisation N = 1738 (%)	Incapacité N = 124 (%)	Pronostic vital N = 326 (%)	Médicalement significatif N= 3330 (%)
Infection Non Virale	72 (1.2)	13 (2.1)	29 (1.7)	0 (0.0)	4 (1.2)	26 (0.8)
Infection Sars Cov-2	395 (6.4)	123 (19.4)	119 (6.8)	3 (2.4)	14 (4.3)	136 (4.1)
Insuffisance Cardiaque	82 (1.3)	16 (2.5)	42 (2.4)	1 (0.8)	13 (4.0)	10 (0.3)
Insuffisance Respiratoire Aiguë	23 (0.4)	7 (1.1)	5 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	9 (0.3)
Ischémie Aiguë De Membre	10 (0.2)	2 (0.3)	4 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.9)	1 (0.0)
Lymphadénopathie	34 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	33 (1.0)
Maladie De Horton	12 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.2)
Malaise	64 (1.0)	0 (0.0)	20 (1.2)	2 (1.6)	4 (1.2)	38 (1.1)
Malaise Post-Vaccinal	89 (1.4)	0 (0.0)	23 (1.3)	0 (0.0)	6 (1.8)	60 (1.8)
Méningoradiculite	5 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Myasthénie	8 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
Myocardite	20 (0.3)	0 (0.0)	14 (0.8)	0 (0.0)	4 (1.2)	2 (0.1)
Névralgies	15 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (0.5)
Occlusion De La Veine Centrale De La Rétine	12 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.8)	0 (0.0)	9 (0.3)
Occlusion De L'Artère Rétinienne	8 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.2)	4 (3.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
Pancréatite	30 (0.5)	1 (0.2)	24 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.1)
Pancytopénie	5 (0.1)	1 (0.2)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
Paralysie Faciale	126 (2.0)	1 (0.2)	23 (1.3)	5 (4.0)	0 (0.0)	97 (2.9)
Paresthésie	60 (1.0)	0 (0.0)	6 (0.3)	2 (1.6)	0 (0.0)	52 (1.6)
Péricardite	62 (1.0)	0 (0.0)	30 (1.7)	0 (0.0)	4 (1.2)	28 (0.8)
Pneumopathie	13 (0.2)	2 (0.3)	7 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.1)
Pneumopathie D'Inhalation	18 (0.3)	10 (1.6)	8 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Polyarthrite Rhumatoïde	13 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (0.4)
Pseudopolyarthrite Rhizomélique	11 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.2)
Purpura	24 (0.4)	1 (0.2)	8 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (0.5)
Purpura Thrombopénique Immunologique	18 (0.3)	0 (0.0)	12 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.6)	4 (0.1)
Réactogénicité	982 (16.0)	8 (1.3)	87 (5.0)	37 (29.8)	4 (1.2)	846 (25.4)
Spondylarthrite Ankylosante	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	6 (0.2)
Syncope	10 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
Syndrome Coronarien Aigu	100 (1.6)	22 (3.5)	49 (2.8)	0 (0.0)	23 (7.1)	6 (0.2)
Syndrome De Guillain-Barré	9 (0.1)	1 (0.2)	7 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Syndrome Néphrotique	5 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)

Type	Total N = 6152 (%)	Décès N = 663 (%)	Hospitalisation N = 1738 (%)	Incapacité N = 124 (%)	Pronostic vital N = 326 (%)	Médicalement significatif N= 3330 (%)
Thrombopénie	35 (0.6)	0 (0.0)	23 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (0.4)
Thrombose	12 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.8)	0 (0.0)	9 (0.3)
Thrombose Artérielle	11 (0.2)	0 (0.0)	9 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.0)
Thrombose Veineuse	23 (0.4)	0 (0.0)	7 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (0.5)
Thrombose Veineuse Cérébrale	11 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.9)	2 (0.1)
Thrombose Veineuse Profonde	161 (2.6)	1 (0.2)	30 (1.7)	1 (0.8)	9 (2.8)	120 (3.6)
Thrombose Veineuse Splanchnique	11 (0.2)	2 (0.3)	5 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.1)
Thrombose Veineuse Superficielle	40 (0.7)	0 (0.0)	4 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	36 (1.1)
Troubles Du Comportement	8 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)
Troubles Du Rythme	302 (4.9)	5 (0.8)	109 (6.3)	0 (0.0)	24 (7.4)	164 (4.9)
Troubles Généraux Non Étiquetés	14 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	7 (0.2)
Troubles Hémorragiques	55 (0.9)	6 (0.9)	21 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.9)	25 (0.8)
Troubles Hépatiques	26 (0.4)	2 (0.3)	11 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (0.4)
Troubles Thyroïdiens	11 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.2)
Troubles Visuels	27 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.2)	1 (0.8)	1 (0.3)	21 (0.6)
Vascularite	8 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
Zona	184 (3.0)	0 (0.0)	21 (1.2)	2 (1.6)	3 (0.9)	158 (4.7)

Tableau 13. Récapitulatif des 905 cas graves rapportés en France entre le 14/05/2021 et le 27/05/2021 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 (%)
Ait	9 (1.0)	0 (0.0)	5 (1.6)	0 (0.0)	1 (2.4)	3 (0.6)
Appendicite	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Atteinte Nerfs Crâniens (Hors Vii)	29 (3.2)	0 (0.0)	5 (1.6)	5 (22.7)	0 (0.0)	19 (3.9)
Autres	21 (2.3)	2 (4.0)	5 (1.6)	1 (4.5)	2 (4.9)	11 (2.3)
Avc - Type Inconnu	5 (0.6)	1 (2.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Avc Hémorragique	10 (1.1)	2 (4.0)	6 (1.9)	0 (0.0)	2 (4.9)	0 (0.0)
Avc Ischémique	51 (5.6)	1 (2.0)	38 (12.3)	5 (22.7)	4 (9.8)	3 (0.6)
Convulsions	13 (1.4)	0 (0.0)	8 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.0)
Décès	19 (2.1)	19 (38.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Décompensation De Diabète	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)
Dermatoses Bulleuses	5 (0.6)	1 (2.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)
Diarrhée	4 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (2.4)	2 (0.4)
Douleur	7 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.2)
Douleur Abdominale	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Douleur Thoracique	10 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (2.4)	8 (1.7)
Dyspnée	4 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Embolie Pulmonaire	44 (4.9)	1 (2.0)	33 (10.4)	0 (0.0)	4 (9.8)	7 (1.4)
Eruption Cutanée	10 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (1.7)
Erythème Noueux	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
Fausse-Couche Spontanée	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Herpès	4 (0.4)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)
Hyperéosinophilie	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Hypersensibilité / Anaphylaxie	33 (3.6)	0 (0.0)	4 (1.6)	0 (0.0)	6 (14.6)	23 (4.5)
Hypertension Artérielle	82 (9.1)	0 (0.0)	14 (4.5)	0 (0.0)	2 (4.9)	66 (13.6)
Ictus Amnésique	4 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)
Impotence Fonctionnelle Du Membre Vacciné	9 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.6)	0 (0.0)	6 (1.2)
Infection Non Virale	5 (0.6)	2 (4.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
Infection Sars Cov-2	52 (5.7)	18 (36.0)	20 (6.5)	1 (4.5)	3 (7.3)	10 (2.1)
Insuffisance Cardiaque	5 (0.6)	0 (0.0)	5 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Type	Total N = 861 (%)	Décès N = 65 (%)	Hospitalisation N = 301 (%)	Incapacité N = 20 (%)	Pronostic vital N = 51 (%)	Médicalement significatifs N = 423 (%)
Lymphadénopathie	5 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.0)
Maladie De Horton	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)
Malaise	23 (2.5)	0 (0.0)	7 (2.3)	0 (0.0)	2 (4.9)	14 (2.9)
Malaise Post-Vaccinal	7 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.4)
Méningoradiculite	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Myocardite	8 (0.9)	0 (0.0)	7 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Névralgies	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
Occlusion De La Veine Centrale De La Rétine	3 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
Œdème	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
Pancréatite	8 (0.9)	0 (0.0)	7 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Paralysie Faciale	21 (2.3)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (3.7)
Paresthésie	15 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (2.9)
Péricardite	16 (1.8)	0 (0.0)	8 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (1.7)
Pneumopathie	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Polyarthrite Rhumatoïde	4 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)
Pseudopolyarthrite Rhizomélique	3 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Purpura	5 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)
Purpura Thrombopénique Immunologique	6 (0.7)	0 (0.0)	5 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Réactogénicité	70 (7.7)	0 (0.0)	6 (1.9)	2 (9.1)	0 (0.0)	62 (12.8)
Syncope	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Syndrome Coronarien Aigu	16 (1.8)	2 (4.0)	8 (2.6)	0 (0.0)	6 (14.6)	0 (0.0)
Tendinite	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
Thrombopénie	6 (0.7)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)
Thrombose	5 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (4.5)	0 (0.0)	2 (0.4)
Thrombose Artérielle	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Thrombose Veineuse	10 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (1.7)
Thrombose Veineuse Cérébrale	7 (0.8)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	2 (4.9)	2 (0.4)
Thrombose Veineuse Profonde	31 (3.4)	0 (0.0)	8 (2.6)	1 (4.5)	2 (4.9)	20 (4.1)
Thrombose Veineuse Splanchnique	4 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Thrombose Veineuse Superficielle	16 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (3.3)
Troubles Du Rythme	48 (5.3)	0 (0.0)	17 (5.5)	0 (0.0)	2 (4.9)	29 (6.0)
Troubles Généraux Non Étiquetés	4 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)

Type	Total N = 861 (%)	Décès N = 65 (%)	Hospitalisation N = 301 (%)	Incapacité N = 20 (%)	Pronostic vital N = 51 (%)	Médicalement significatifs N = 423 (%)
Troubles Hémorragiques	5 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (2.4)	2 (0.4)
Troubles Hépatiques	6 (0.7)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)
Troubles Visuels	6 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (4.5)	0 (0.0)	3 (0.6)
Zona	36 (4.0)	0 (0.0)	6 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	30 (6.2)

IV.1.6. Analyse et expertise des situations particulières

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

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=7, dont 5 dans la période)

Les nouveaux événements rapportés sur la période concernaient :

- un événement de douleur abdominale et tachycardie survenu à J1 de la 2^{ème} injection, réalisée avec le vaccin Comirnaty ; la prise en charge conduira à la prescription de laxatifs ;
- un événement de bronchite survenu chez une personne de 80 à 89 ans dans un délai non précisé après la réalisation de l'injection de Comirnaty ;
- un événement de troubles vestibulaires survenu dans les 8 heures suivant l'injection de Comirnaty chez une personne âgée de 60 à 69 ans, en faveur d'une névrite vestibulaire. Le rapporteur conclut à une probable origine virale ;
- un événement d'urticaire géant de survenue retardée (J7) survenu chez une personne de 30 à 39 ans (pas d'événement renseigné après l'injection de Vaxzevria) résolutif en 4 jours sous traitement antihistaminique ;
- un événement de pancréatite aiguë survenu à J5 de la réalisation de l'injection par Comirnaty survenu chez une personne de 50 à 59 ans avec antécédent de cholécystectomie. Le scanner abdominopelvien met en évidence de multiples ganglions mésentériques associés à une infiltration graisseuse compatible avec une paniculite, sans anomalie des voies biliaires. Une origine alcoolique est écartée ; le bilan ne renseigne pas la recherche d'éventuelles étiologies infectieuses virales.

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 signal de sécurité particulier à ce stade concernant les personnes vaccinées d'abord par vaccin Vaxzevria puis par vaccin Comirnaty. Elles continueront de faire l'objet d'un suivi spécifique.

Erreurs médicamenteuses

Parmi les cas rapportés en France au 27/05/2021, 71 (0,3 %) correspondaient à des erreurs d'administration, 3 cas ont été transmis entre le 13/05/2021 et le 27/05/2021, dont aucun avec effet indésirable grave associé (Tableau 16).

Tableau 16. Description des erreurs identifiées dans les cas rapportés en France jusqu'au 27/05/2021.

Erreur	Cas cumulés d'erreur N= 71 (%)	Cas avec EI graves N = 7 (%)
Administration d'une dose incorrecte	34 (47,9)	0 (0)
Schéma d'administration inapproprié	19 (26,8)	2 (28,6)
Site/voie d'administration inappropriée	9 (12,7)	1 (14,3)
Problème de préparation du produit	8 (11,3)	4 (57,1)
Autres circonstances	1 (1,4)	0 (0)
Erreur sans effet indésirable	46 (64,8)	0 (0)
Erreur avec effet indésirable	25 (35,2)	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

Les cas transmis par le laboratoire ont été détaillé depuis le début de la campagne vaccinale. Par rapport aux données analysées issues de la Base Nationale de Pharmacovigilance, ils n'ont pas apporté d'information marquante. L'analyse des cas ne fera plus partie du rapport de suivi pour ce vaccin.

V. Conclusions

Ce 16^{ème} rapport de suivi de la sécurité du vaccin Comirnaty, confirme globalement les signaux déjà évoqués dans les rapports précédents, sans en retrouver des nouveaux. Ce rapport confirme ainsi que :

- 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 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 encore limitées à ce jour. Ces informations n'apportent pas d'élément en faveur d'un quelconque signal de sécurité à ce stade.

VI. Annexes

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

Grade I

Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire avec ou sans angioedème

Grade II

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

Grade III

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

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

Grade IV

Arrêt circulatoire et/ou respiratoire,

Annexe 2, Distribution détaillée des effets renseignés dans les cas enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance au 27/05/2021, par System Organ Class (SOC) et par High Level Terms (HLT) de la classification MedDRA.

