

Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty
Focus mensuel n°2 situations spécifiques jusqu'au 4 novembre 2021

CRPV de Bordeaux, CRPV de Marseille, CRPV de Toulouse, CRPV de Strasbourg



Déclarations d'intérêt

L'ANSM, après avoir vérifié que les experts nommés rapporteurs de l'enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID-19 n'avaient pas de liens à déclarer avec les laboratoires exploitant l'un des vaccins contre la COVID-19 en France et que leurs DPI étaient à jour, précise qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard de ce rapport.

Table des matières

Déclarations d'intérêt.....	3
1. Contexte.....	4
2. Résultats.....	5
a) Événements indésirables graves chez les sujets de 12-18 ans	5
b) Événements indésirables graves concernant des injections de rappel	10

1. 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, le CRPV de Marseille, le CRPV de Strasbourg et le CRPV de Toulouse assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty.

Les résultats de leur évaluation et de leur enquête sont présentés et discutés collégalement 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.

Les rapports complets nationaux, initialement hebdomadaires ([Lien site ANSM](#)), ont progressivement évolué, compte tenu des données rassurantes accumulées au niveau Français et international. L'ANSM et le réseau des CRPV adaptent la périodicité de publication des rapports complets pour permettre un temps d'analyse plus important pour investiguer les événements et signaux potentiels déjà identifiés, ainsi que les nouvelles cibles/publics concernés par les recommandations françaises de la stratégie vaccinale contre la Covid-19.

Les rapports complets de pharmacovigilance sont désormais publiés trimestriellement. Le dernier rapport national concernant ce vaccin portait sur la période du 2 juillet au 26 août 2021 ([Lien rapport PV N°18](#)).

Ainsi, ce rapport "Focus" mensuel présente uniquement la surveillance réalisée sur des populations ou situations particulières et certaines analyses ponctuelles sur des événements indésirables spécifiques.

Le focus N°1 a porté sur ces populations spécifiques jusqu'au 30 septembre 2021 ([Lien Focus](#)).

Ce focus N°2 concerne, jusqu'au 4 novembre 2021 :

- Les sujets jeunes 12-18 ans, avec l'élargissement de la campagne vaccinale à partir de 12 ans depuis le 15 juin 2021
- Les sujets ayant bénéficié d'un rappel vaccinal, c'est-à-dire d'une dose de vaccin, au moins 6 mois minimum après la fin du schéma vaccinal complet initial, selon la définition des populations éligibles établie fin août 2021 ([Lien HAS](#)) et étendue, depuis le 6 octobre 2021, à une liste de professionnels de santé concernés ainsi qu'aux personnes de l'entourage des immunodéprimés, et uniquement chez les adultes âgés de plus de 18 ans ([Lien HAS](#))

La méthode de travail pour ce focus est identique à celle déjà décrite dans les rapports nationaux de pharmacovigilance du vaccin Pfizer ([Lien rapport](#)).

2. Résultats

Tableau 1. Nombre de personnes vaccinées par Comirnaty au 04/11/2021

	1ère Injection, N = 40 248 040	2è Injection, N =36 399 605	3è Injection, N =3 047 475	Total général, N =79 695 120
Femme	20 890 502	18 904 219	1 738 409	41 533 130
Homme	19 210 502	17 375 394	1 306 551	37 892 447
NR	147 036	119 992	2 515	269 543

a) Événements indésirables graves chez les sujets jeunes 12-18 ans (n=493, dont 111 dans la période)

Entre l'élargissement de la campagne vaccinale aux 12 ans et plus et la fin de la période de surveillance couverte par ce rapport, 493 cas d'événements indésirables graves survenus après la vaccination ont été rapportés aux Centres de Pharmacovigilance pour des sujets de 12 à 18 ans.

Parmi ceux-ci, 230 (46,7 %) concernaient les 12 à 15 ans et 256 (53,3 %) les 16 à 18 ans (**Tableau 1**).

Tableau 2. Caractéristiques des événements indésirables graves rapportés en France pour des sujets entre 12 et 18 ans ayant reçu une injection par Comirnaty.

Caractéristiques	Période Focus N°2, N=111 (%)	Période Focus N°1, N=382 (%)	Cas totaux, N =493 (%)
Femmes	63 (72,8)	176 (46,1)	239 (48,5)
Hommes	48 (55,5)	206 (53,9)	254 (51,5)
Groupe D'âge			
12-15 ans	61 (70,5)	169 (44,2)	230 (46,7)
16-18 ans	50 (57,8)	213 (55,8)	263 (53,3)
Gravité			
Médicalement grave	58 (67,1)	191 (50)	249 (50,5)
Hospitalisation	49 (56,7)	169 (44,2)	218 (44,2)
Mise en jeu du pronostic vital	3 (3,5)	15 (3,9)	18 (3,7)
Incapacité	0 (0)	6 (1,6)	6 (1,2)
Décès	1 (1,2)	1 (0,3)	2 (0,4)

Les trois cas avec mise en jeu du pronostic vital reçus dans la période, concernaient :

- Un sujet de 12-15 ans qui a présenté un malaise post-vaccinal avec crise comitiale mal définie, prise en charge par adrénaline, transfert à l'hôpital pour surveillance 2h. L'évolution a été favorable et des investigations sont en cours (notamment bilan et consultation allergologique).
- Un sujet de 12-15 ans, suivi pour une cardiopathie congénitale qui, 22 jours après la D1, a présenté, durant un match, un arrêt cardiaque qui sera réanimé avec succès sur place et le patient pris en charge en milieu hospitalier, avec une évolution favorable.

- Le troisième cas concerna une Syndrome inflammatoire multi-systémique (PIMS) de l'enfant, détaillé ci-dessous.

Le cas de décès notifié dans la période, concernait un sujet de 16-18 ans, avec des ATCD de troubles du rythme cardiaque (extrasystoles ventriculaires au repos). Ce cas a été également soumis à l'expertise cardiologique du CRPV de Nice. Il s'agit d'un patient suivi sur le plan cardiaque avec des résultats d'investigation normaux, sans argument pour un traitement. Le sujet n'avait présenté aucune manifestation clinique après la vaccination (première injection). Treize jours après l'injection il avait présenté une angine, traité par paracétamol et ibuprofène ; aucun autre élément clinique n'est rapporté. Deux jours après, soit 15 jours après la vaccination, il a été retrouvé décédé dans son lit. L'autopsie révèle un œdème pulmonaire avec foyers d'infarctissement évoquant un mécanisme thrombo-embolique artériel ou veineux qui peut également être une conséquence de l'arrêt cardiaque. La recherche de toxique était négative. Aucun des éléments d'anamnèse n'indique un rôle direct du vaccin dans ce décès. L'hypothèse la plus probable est celui d'un décès par trouble du rythme ventriculaire aigu (mort subite).

Les types d'événements graves rapportés sont décrits et commentés brièvement dans le **Tableau 2** résume ces cas par type d'EI lorsqu'il a été rapporté dans au moins 3 cas.

Tableau 2. Événements graves rapportés en France pour des sujets entre 12 et 18 ans ayant reçu une injection par Comirnaty (au moins 3 cas).

Étiquettes de lignes	Période, N=111 (%)	Cas totaux, N =493 (%)	Commentaires (cas période)
Myocardite	16 (14,4)	79 (16,0)	5 Femmes ; 13 cas après D2 ; 1 cas avec FEVG Altérée, évolution favorable
Péricardite	9 (8,1)	39 (7,9)	Pas d'élément de sévérité particulier dans les nouveaux cas
Réactogénicité	11 (9,9)	39 (7,9)	Aucun élément marquant
Malaise Post-Vaccinal	2 (1,8)	31 (6,3)	Survenus immédiatement après vaccination, tous résolus sans séquelles
Hypersensibilité / Anaphylaxie	3 (2,7)	21 (4,3)	Tous de grade I
Malaise	3 (2,7)	21 (4,3)	Tous transitoires et résolus sans séquelles
Éruption cutanée	3 (2,7)	17 (3,4)	Deux lésions urticariennes à J2 et J4 après une D1, à évolution favorable ; troisième cas très succinct
Paralysie faciale	2 (1,8)	17 (3,4)	Deux cas succincts
Convulsions	1 (0,9)	15 (3)	A J4 de la D1 chez un patient atteint d'encéphalopathie auto-immune
Douleur Thoracique	6 (5,4)	15 (3)	Sans signes de sévérité particuliers
Troubles Gynécologiques	6 (5,4)	13 (2,6)	Aucun élément marquant
Troubles Du Rythme	1 (0,9)	10 (2)	Tachycardie transitoire à évolution favorable
Purpura Thrombopénique Immunologique	3 (2,7)	8 (1,6)	Deux cas à évolution favorable, un cas en cours d'évaluation
Zona	2 (1,8)	8 (1,6)	Aucun élément de sévérité marquant
Troubles hépatiques	2 (1,8)	6 (1,2)	Une cytolysse potentiellement associée à une infection concomitante ; une cholécystite inflammatoire avec une probable origine infectieuse

Étiquettes de lignes	Période, N=111 (%)	Cas totaux, N =493 (%)	Commentaires (cas période)
Pancréatite	1 (0,9)	5 (1)	Une pancréatite chez un patient obèse avec des antécédents récents de douleurs abdominales
Troubles Hémorragiques	1 (0,9)	5 (1)	Un épisode d'épistaxis
Purpura	3 (2,7)	5 (1)	Aucun élément marquant
Troubles vestibulaires	3 (2,7)	4 (0,8)	Cas succincts
Syndrome inflammatoire multi-systémique (PIMS) de l'enfant	2 (1,8)	4 (0,8)	<i>Cf description & analyse ci-dessous</i>
Purpura De Henoch-Schönlein	2 (1,8)	4 (0,8)	Un cas à évolution favorable, un cas en faveur d'une autre étiologie
Embolie pulmonaire	1 (0,9)	4 (0,8)	Cas succinct en attente d'information complémentaires
Parésies et paralysies	1 (0,9)	4 (0,8)	Déficit moteur du bras vacciné résolu en quelques heures
Thrombopénie	1 (0,9)	4 (0,8)	Aucun élément marquant
Syndrome de Guillain-Barré	2 (1,8)	3 (0,6)	Un cas avec un diagnostic douteux et un cas associé à une infection d'origine indéterminée au moment du signalement
Arthralgies	1 (0,9)	3 (0,6)	Douleurs parus après D1, aggravés après D2 ; facteurs rhumatoïdes positifs
Atteintes Nerfs Crâniens (Hors VII et VIII)	1 (0,9)	3 (0,6)	Une névrite optique chez une patiente de 18 ans, en cours d'investigation
Douleur abdominale	1 (0,9)	3 (0,6)	Évolution favorable, sans signes de sévérité particuliers
Troubles Visuels	1 (0,9)	3 (0,6)	Uvéite bilatérale à évolution favorable après traitement en local

Analyse des cas de PIMS (Syndrome Inflammatoire Multisystémique Pédiatrique)

Le PIMS est un syndrome rare associée aussi à l'infection à SARS CoV-2 chez les enfants âgés de 0 à 19 ans ayant de la fièvre > 3 jours ET deux des signes suivants :

- Éruption cutanée ou conjonctivite bilatérale non purulente ou signes d'inflammation mucocutanée (bouche, mains ou pieds) ;
- Hypotension ou état de choc ;
- signes de dysfonctionnement myocardique, de péricardite, de valvulite ou d'anomalies coronariennes (y compris des anomalies à l'échocardiographie ou des taux élevés de troponine/NT-proBNP) ;
- Éléments révélateurs d'une coagulopathie (par TP, TCA, D-dimères élevés)
- Problèmes gastro-intestinaux aigus (diarrhées, vomissements ou douleurs abdominales) ;
- ET des marqueurs d'inflammation élevés tels que l'ESR, la protéine C-réactive ou la procalcitonine
- ET aucune autre cause microbienne évidente d'inflammation, y compris la septicémie bactérienne, les syndromes de choc staphylococcique ou streptococcique

A ce jour, 6 cas (dont 2 déclarés après le 4 novembre 2021) ont été enregistrés en France chez les adolescents de sexe masculin de 13-16 ans. Leurs caractéristiques sont synthétisées dans le Tableau 3.

Tableau 3. Résumé des cas de PIMS analysé pour ce rapport.

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5*	Cas 6*
Antécédent		ostéochondrite			Diabète, COVID modéré Mars 2021	
Rang vaccinal	D1	D1	D2	D1	D1	D2
Délai survenue (j)	6	20	2J post D2 et/ou 24J post D1	6	5	25
EI	PIMS	PIMS/Kawasaki	PIMS	PIMS	PIMS	PIMS
Symptômes	Fièvre, IR, éruption cutanée, Syndrome inflammatoire, myopéricardite, cytolyse	Fièvre, éruption cutanée, arthralgie, céphalée, purpura ecchymotique, troubles du rythme	Fièvre, Diarrhée iléocolite, cytolyse hépatique, élévation BNP, myocardite	Céphalée, fièvre, vomissement, éruption cutanée, myocardite	Fièvre, éruption cutanée, selle liquide, adénopathie, hyperéosinophiliePEAG, dysfonction cardiaque diastolique, élévation BNP et troponine	Fièvre, adénopathie, toux, nausée et vomissement éruption cutanée élévation BNP et troponine- FEVG à 55%
Evolution	En cours de rétablissement	Favorable	En cours de rétablissement	Favorable	Favorable	Favorable

**Cas déclarés et analysés par les CRPV après le 4 novembre*

- Cas 1 : Signes digestifs à J5 de D1 puis fièvre, choc hémodynamique et insuffisance rénale- éruption cutanée- Syndrome inflammatoire- Ponction lombaire normale. Hallucinations auditives et visuelles en réanimation- Myopéricardite- cytolyse hépatique ; Pas de trouble de coagulation. Diagnostic différentiel : leptospirose, distomatose, toxocarose, trichinellose et sérologie HIV, VHC, VHB, CMV négatif. IgG anti SARS 2 (sans précision) positif à j14 de la vaccination. Tableau évoquant un PIMS- Evolution favorable et contre-indication de la D2
- Cas 2 : Fièvre à J20 de la D1 avec éruption cutanée et arthralgie, céphalée vertiges et trouble de la vision. Hospitalisation. Erythrodermie avec purpura ecchymotique à partir du J28. Fièvre persistante. IRM cardiaque : pas d'argument pour myocardite. A J40, troubles du rythme avec introduction du bisoprolol. Corticothérapie. Evolution favorable à J60.
- Cas 3 : fièvre à J2 de la D2 suivie de diarrhée à J3. Douleur abdominale à J6 avec brûlure mictionnelle mais ECBU négatif à J11. Aspect iléocolite à l'échographie. Cytolyse hépatique 2N- Chute taux prothrombine sur déficit en facteur VII modéré (contexte inflammatoire). Elevation BNP sans hausse majeure de la troponine. A J14 de la D2, Ig G SARS COV 2 anti N positifs (4,82) et Ig G anti S positifs (<40000 UA/ml). Echographie cardiaque : myocardite aigue. Corticothérapie. Evolution favorable. Contre-indication de la D2.
- Cas 4 : Fièvre associée à des céphalées, courbature et vomissement à J6 avec à priori une éruption cutanée et conjonctivite. Pas de diarrhée. Syndrome inflammatoire. Myocardite avec élévation troponine. Suspicion de syndrome méningé devant une raideur de la nuque. Ponction lombaire négative. Sérologie virale négative. Sérologie anticorps anti Spike positive (Ig G). Evolution favorable sous corticothérapie à 3 semaines.
- Cas 5 : Antécédent de diabète insulinodépendant et infection modérée Covid en Mars 2021- Fièvre à J4 du D1 suivie d'une éruption cutanée diffuse à J5 et selle liquide. Pas de rhinite ou toux- Adénopathie et érythème diffus- Evolution vers un tableau de choc septique, admission en réanimation- antibiothérapie- hyperéosinophilie- A J7, dysfonction cardiaque diastolique avec élévation du BNP et de la troponine- Hémoculture négative, ECBU négative, PCR Covid négatif, sérologie virale négative (VIH, VHB, VHC, CMV,...)- PCR virus positif pour rhinovirus/entérovirus- Biopsie cutanée compatible avec PEAG- Sérologie anti S positive
- Cas 6 : A J25 de D2, adénopathie, toux, nausée et vomissement avec fièvre – Hospitalisation- A J26, éruption cutanée des membres inférieurs avec syndrome inflammatoire- élévation du BNP et troponine- FEVG à 55%- PCR Covid négatif- Hémoculture négative et sérologie virologie respiratoire négative

Depuis le dernier rapport, 4 nouveaux cas de PIMS chez les adolescents de sexe masculin sans antécédent particulier (sauf 1 cas de diabète) ont été déclarés en France, soit un total de 6 cas. Dans 1 cas, on retrouve une sérologie anti SARS sans précision (anticorps N ou S) positive et dans un autre cas, anticorps anti S et anti N positifs, ce qui rend difficile la distinction entre un événement post vaccinal ou post COVID. Néanmoins, les anticorps anti S témoignant d'une immunité post vaccinale sont positifs dans 2 cas. Enfin, pas de sérologie disponible dans 2 cas. Selon les publications, les tableaux cliniques du PIMS peuvent être très variables avec 2 formes : Maladie de Kawasaki complète ou in complète et

la forme non spécifique avec fièvre, symptôme digestifs, respiratoires ou neurologiques (*Harwood et al, 2021*).¹ La présence des anticorps anti SARS dans un délai rapide ne signifie pas forcément une infection COVID récente puisque ces derniers sont présents essentiellement durant la 2^e semaine post infection et le délai de leur apparition dépend aussi de la charge virale avec apparition plus lente si charge virale importante (*Rowley, 2020*).²

En conclusion :

- Concernant les PIMS la complexité des tableaux cliniques et les différentes étiologies pouvant favoriser ce type d'évènements justifient une expertise pédiatrique des cas pour évaluer la pertinence de la génération d'un signal éventuel par rapport à cet effet indésirable.
- A ce stade, les données disponibles ne permettent pas de se prononcer en faveur d'un signal potentiel. Les PIMS continueront donc à être suivies de près lors des prochains rapports.
- Concernant les autres évènements, le profil des effets indésirables graves chez les patients de 12-18 ans analysé pour ce Focus est, comparable avec les analyses précédentes.

b) Événements indésirables graves concernant des injections de rappel (112 cas, dont 97 dans la période)

Pour la période couverte par ce rapport s'étendant jusqu'au 4 Novembre 2021, la population concernée par ces injections de rappel est principalement celle des personnes âgées et des personnes avec comorbidités importantes. A cette date, 112 événements indésirables graves au sens de la pharmacovigilance réglementaire avaient été rapportés. Les caractéristiques générales de ces cas sont résumées dans le **Tableau 4**.

Tableau 4. Caractéristiques générales des cas avec événements graves au 04/11/2021 pour les injections de rappel après le vaccin Pfizer-BioNTech Comirnaty

Caractéristiques	Total, N = 112 (%)
Femmes	70 (62,5)
Hommes	42 (37,5)
Age Moyenne (Écart type)	81,3 (14,1)
Gravité	
Hospitalisation	39 (34,8)
Décès	35 (31,3)
Médicalement grave	29 (25,9)
Mise en jeu du pronostic vital	7 (6,3)
Incapacité	2 (1,8)

¹ Harwood R et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS) : results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health*, 2021 ;5 :133-41.

² Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2 related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol*, 2020 ; 10.1038/s41577-020-0367-5.

Les événements indésirables graves notifiés concernaient presque exclusivement des personnes de 65 ans ou plus (100 sur les 112). A noter un total de 7 cas graves, dont trois cas à issue fatale, chez des patients ayant eu un rappel alors qu'ils avaient 1 ATCD de covid19.

Parmi les événements rapportés, 35 avaient conduit au décès (31,3%), chez des patients avec un âge moyen de 81,3 ans ($\pm 14,1$ ans). Deux de ces cas concernaient des personnes de moins de 65 ans, avec des lourds antécédents médicaux. Les événements graves rapportés pour les injections de rappel sont détaillés dans le **Tableau 4**.

Tableau 4. Événements graves rapportés en France au 04/11/2021 pour les injections de rappel après le vaccin Pfizer-BioNTech Comirnaty (au moins 2 cas).

Événements graves	Cas totaux, N = 112 (%)	Cas à issue fatale, N= 26
Décès	14 (12,5)	14
Embolie pulmonaire	12 (10,7)	1
AVC Ischémique	12 (10,7)	2
Réactogénicité	9 (8)	1
Troubles Du Rythme	6 (5,4)	
Insuffisance Cardiaque	6 (5,4)	3
Péricardite	5 (4,5)	
Infection à SARS Cov-2	5 (4,5)	1
Convulsions	5 (4,5)	
Infection Non Virale	3 (2,7)	2
Autres	2 (1,8)	1
Purpura Thrombopénique Immunologique	2 (1,8)	
Douleur	2 (1,8)	
Thrombose Veineuse Profonde	2 (1,8)	
Syndrome Coronarien Aigu	2 (1,8)	
Troubles vestibulaires	2 (1,8)	
AIT	2 (1,8)	
Atteintes Nerfs Crâniens (Hors VII et VIII)	2 (1,8)	

En conclusion :

Dans l'ensemble, ces cas ne présentaient pas de caractéristiques spécifiques par rapport aux cas ayant pu être analysés après une 1ère ou une 2nde injection de Comirnaty, ni par fréquence ni par sévérité, en particulier par comparaison aux cas rapportés pour la population la plus précocement vaccinée des résidents en EHPAD, qui constitue actuellement une des cibles prioritaires de l'injection de rappel.