

Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty

Rapport n° 17 : période du 28 mai 2021 au 1 juillet 2021

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

Version Définitive



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.1.4. Analyse qualitative, autres effets.....	19
<u>__</u> SIGNAUX CONFIRMES	21
<u>__</u> SIGNAUX POTENTIELS	27
<u>__</u> EVENEMENTS INDESIRABLES A SUIVRE.....	31
<u>__</u> EVENEMENTS INDESIRABLES NOUVELLEMENT ANALYSEES.....	38
IV.1.6. Analyse et expertise des situations particulières	52
V. Conclusions.....	55
VI. Annexes	56

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.

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

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

I. Périmètre et vaccin concerné

[Voir rapport précédent](#)

II. Organisation et calendrier

[Voir rapport précédent](#)

III. Méthodes

[Voir rapport précédent](#)

Modification apportée

A l'issue du 16^{ème} rapport mis en ligne le 02/06/2021 par l'ANSM, la stabilité des résultats au cours des dernières semaines a conduit à décider, après cinq mois de rendu hebdomadaire et bimensuel, d'espacer la publication des rapports détaillés de pharmacovigilance ; ces derniers seront maintenant publiés sur une rythmicité mensuelle.

La surveillance de pharmacovigilance rapprochée de la sécurité des vaccins demeurant continue, une fiche de synthèse mettant à jour les données analysées continuera d'être publiée à l'issue de chaque comité de suivi.

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 17ème 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 01/07/2021 inclus.

La nouvelle période couverte par ce rapport s'étend du 28/05/2021 au jeudi 01/07/2021 inclus. Le nombre d'injections réalisées depuis le début de la campagne de vaccination et au cours de la période mensuelle 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 = 42 523 573		
	1ère injection, N = 26 142 447	2ème injection, N= 16 381 126
Sexe		
Femmes	14 064 980	9 207 727
Hommes	11 987 946	7 145 265
Non renseigné	89 521	28 134
Age (ans)		
0-11	4 528	0
12-15	379 952	0
16-18	613 311	78 079
19-25	2 059 071	597 334
26-29	1 132 712	396 631
30-49	7 430 411	3 388 826
50-64	6 142 398	4 390 938
65-74	3 987 166	3 482 432
75-84	2 894 380	2 675 049
85 et +	1 498 518	1 368 839

* Le nombre de 2ème injection correspond au nombre de patients avec schéma vaccinal complété depuis le début de la campagne vaccinal Jusqu'au 01/07/2021 ; l'information n'est pas encore disponible pour les 3èmes injections.

A la date du 01/07/2021 et depuis le début de la campagne vaccinale, 31 389 cas d'effets / évènements indésirables potentiellement liés au vaccin Comirnaty et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 62 406 effets / évènements (nombre médian d'effets renseignés par cas : 2 ; Intervalle Inter-Quartile, IIQ : 1-3).

Le délai de survenue médian des effets était d'un jour (IIQ : 0-3) ; 11 228 (35,8 %) cas étaient renseignés comme résolus avec un délai médian de résolution d'un jour (IIQ : 0-3).

Parmi les 31 389 cas pris en compte et déclarés entre le 27/12/2020 et le 01/07/2021, 11 228 (35,8 %) au total étaient renseignés comme résolus, dont 79 résolus avec séquelle.

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

Tableau 2. Caractéristiques générales des cas.

	Cas cumulés N = 31 389 (%)
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV	
Cas déclarés par les professionnels de santé	21288 (67,8)
Cas déclarés par les patients/usagers	10101 (32,2)
Cas non graves, N (%)	22700 (72,3)
Sexe	
Masculin	5905 (18,8)
Féminin	16745 (53,3)
Inconnu	50 (0,2)
Tranches d'âge, N (%)	
12-15	8 (0,0)
16-18	39 (0,1)
19-24	586 (1,9)
25-29	564 (1,8)
30-49	5231 (16,7)
50-64	7592 (24,2)
65-74	3160 (10,1)
75-84	3468 (11,0)
≥ 85	1760 (5,6)
Inconnu	292 (0,9)
Évolution, N (%)	
En cours de rétablissement/résolution	5186 (16,5)
Rétabli/résolu	11149 (35,5)
Rétabli/résolu avec séquelles	79 (0,3)
Non rétabli/non résolu	5384 (17,2)
Décès	0 (0,0)
Inconnu	902 (2,9)
Cas graves, N (%)	8689 (27,7)
Critère de gravité	
Anomalies congénitales	3 (0,0)
Décès	761 (2,4)
Mise en jeu du pronostic vital	2551 (8,1)
Hospitalisation	175 (0,6)
Invalidité ou incapacité	460 (1,5)
Médicalement significatif	4739 (15,1)
Sexe, N (%)	
Masculin	3163 (10,1)
Féminin	5507 (17,5)
Inconnu	19 (0,1)
Tranches d'âge, N (%)	
12-15	4 (0,0)
16-18	24 (0,1)
19-24	196 (0,6)
25-29	157 (0,5)
30-49	1620 (5,2)
50-64	2142 (6,8)
65-74	1460 (4,7)
75-84	1652 (5,3)

≥ 85	1372	(4,4)
Inconnu	62	(0,2)
Évolution, N (%)		
En cours de rétablissement/résolution	2543	(8,1)
Rétabli/résolu	2496	(8,0)
Rétabli/résolu avec séquelles	200	(0,6)
Non rétabli/non résolu	2441	(7,8)
Décès	761	(2,4)
Inconnu	248	(0,8)

Description générale des cas graves et non graves

Au total, sur les 31 389 cas rapportés, 22 700 (72,3 %) correspondaient à des cas non graves et 8 689 (27,7 %) à des cas graves au regard des définitions réglementaires internationales de pharmacovigilance. Depuis le précédent rapport, **9 156 nouveaux cas** ont été transmis, dont **2 537 graves (27,7 %)**.

Parmi les 31 389 cas analysés, 17 053 correspondent à des effets indésirables de réactogénicité (*définition : propriété d'un vaccin de produire des réactions indésirables sous forme d'une réponse immunologique excessive se manifestant par de la fièvre, de la douleur à l'endroit d'injection accompagnée d'un gonflement, une induration et une rougeur attendus, car déjà identifiés et caractérisés dans les essais cliniques*). Parmi ces 17 053 effets indésirables de réactogénicité, 1 180 sont graves.

Les effets indésirables graves se répartissent en tableaux cliniques dont la répartition est représentée par le graphique ci-dessous.

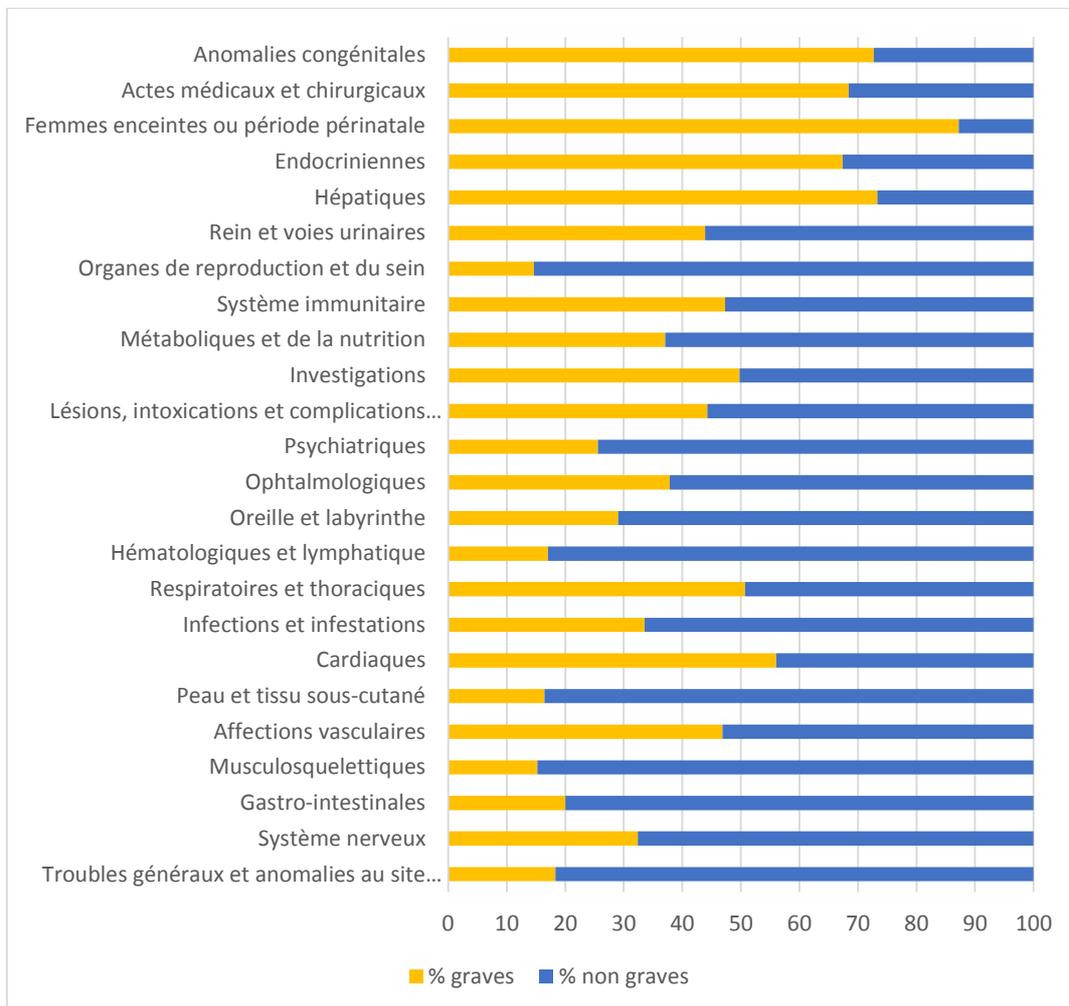


Figure 1. Proportion représentée par les effets graves parmi l'ensemble des effets rapportés en France au 01/07/2021, par System Organ Class (avec au moins 5 cas).

La Figure 1 détaille, par System Organ Class, la proportion des effets graves parmi l'ensemble des effets rapportés.

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

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 01/07/2021, par *System Organ Class.**

Effet (SOC)	Cas cumulés	
	Non graves, N = 22700 (%)*	Graves, N = 8689 (%)*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	12695 (55,9)	2850 (32,8)
Système nerveux	5209 (22,9)	2497 (28,7)
Gastro-intestinales	3692 (16,3)	924 (10,6)
Musculosquelettiques	3538 (15,6)	637 (7,3)
Affections vasculaires	1961 (8,6)	1729 (19,9)
Peau et tissu sous-cutané	2598 (11,4)	511 (5,9)
Cardiaques	962 (4,2)	1227 (14,1)
Respiratoires et thoraciques	1044 (4,6)	1074 (12,4)
Infections et infestations	1440 (6,3)	727 (8,4)
Hématologiques et lymphatique	1504 (6,6)	309 (3,6)
Oreille et labyrinthe	819 (3,6)	335 (3,9)
Psychiatriques	509 (2,2)	175 (2,0)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	322 (1,4)	256 (2,9)
Ophtalmologiques	439 (1,9)	267 (3,1)
Investigations	242 (1,1)	240 (2,8)
Métaboliques et de la nutrition	258 (1,1)	152 (1,7)
Système immunitaire	185 (0,8)	166 (1,9)
Rein et voies urinaires	87 (0,4)	68 (0,8)
Organes de reproduction et du sein	198 (0,9)	34 (0,4)
Hépatiques	32 (0,1)	88 (1,0)
Endocriniennes	16 (0,1)	33 (0,4)
Caractéristiques socio-environnementales	2 (0,0)	33 (0,4)
Femmes enceintes ou période périnatale	6 (0,0)	41 (0,5)
Actes médicaux et chirurgicaux	6 (0,0)	13 (0,1)
Anomalies congénitales	3 (0,0)	8 (0,1)
Problème de produit	5 (0,0)	0 (0,0)

* 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*

IV.1.2. Événements indésirables d'intérêt spécifique (Adverse events of specific interest ; n= 6 148 dont 1 876 sur la période ; 4 092 cas graves)

Sur les 31 389 cas rapportés, 6 148 comprennent des événements / effets indésirables considérés comme d'intérêt particulier ; 1 876 ont été déclarés sur la nouvelle période de suivi.

Sur ces 6 148 cas d'événements / effets indésirables d'intérêt spécifique rapportés depuis le début de la campagne vaccinale, 4 092 étaient considérés comme graves (66,6 %), incluant 1 193 cas graves déclarés sur cette nouvelle période de suivi (Tableau 5).

Parmi ces effets indésirables graves, 4 092 sont des effets indésirables considérés comme d'intérêt particulier.

Tableau 4. Description des événements / effets d'intérêt spécifiques identifiés (AESI), hors hypersensibilités/anaphylaxies, dans les cas rapportés en France jusqu'au 01/07/2021*.

	Cas cumulés		Cas 28/05/2021 – 01/07/2021	
	Non graves, N = 22700 (%)*	Graves, N = 8689 (%)*	Non graves, N = 6628 (%)*	Graves, N = 2536 (%)*
Cas avec au moins un AESI	2056 (9,1)	4092 (47,1)	683 (10,3)	1193 (47,0)
Cardiaques	873 (3,8)	1075 (12,4)	258 (3,9)	283 (11,2)
Cardiomyopathie provoquée par le stress	0 (0,0)	5 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Maladie coronaire (Cardiopathie ischémique)	9 (0,0)	160 (1,8)	7 (0,1)	51 (2,0)
Insuffisance cardiaque	6 (0,0)	157 (1,8)	0 (0,0)	32 (1,3)
Microangiopathie	0 (0,0)	2 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)
Myocardite	1 (0,0)	65 (0,7)	1 (0,0)	41 (1,6)
Troubles du rythme cardiaque	860 (3,8)	749 (8,6)	251 (3,8)	177 (7,0)
Cutanés	27 (0,1)	78 (0,9)	10 (0,2)	31 (1,2)
Erythème polymorphe	3 (0,0)	5 (0,1)	2 (0,0)	2 (0,1)
Lésions type engelures	7 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,0)	0 (0,0)
Vascularite	17 (0,1)	73 (0,8)	6 (0,1)	29 (1,1)
Gastro-intestinaux	45 (0,2)	55 (0,6)	14 (0,2)	13 (0,5)
Affections hépatiques aiguës	45 (0,2)	55 (0,6)	14 (0,2)	13 (0,5)
Hématologiques	691 (3,0)	1829 (21,0)	284 (4,3)	616 (24,3)
AVC	5 (0,0)	681 (7,8)	3 (0,0)	219 (8,6)
Embolie pulmonaire	6 (0,0)	440 (5,1)	4 (0,1)	155 (6,1)
Maladie hémorragique	552 (2,4)	374 (4,3)	220 (3,3)	114 (4,5)
Ischémie des membres	114 (0,5)	442 (5,1)	47 (0,7)	153 (6,0)
Thrombocytopénie	10 (0,0)	97 (1,1)	7 (0,1)	29 (1,1)
Thrombose veineuse profonde	71 (0,3)	832 (9,6)	42 (0,6)	299 (11,8)
Immunologiques	162 (0,7)	124 (1,4)	57 (0,9)	38 (1,5)
Arthrite	110 (0,5)	72 (0,8)	43 (0,6)	22 (0,9)
Syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant	0 (0,0)	1 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)
Diabète tout confondu	52 (0,2)	51 (0,6)	14 (0,2)	15 (0,6)
Neurologiques	168 (0,7)	400 (4,6)	65 (1,0)	145 (5,7)
Anosmie ou agueusie	94 (0,4)	13 (0,1)	40 (0,6)	6 (0,2)
Convulsions généralisées	10 (0,0)	121 (1,4)	3 (0,0)	32 (1,3)
Méningoencéphalite	0 (0,0)	8 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)
Méningite aseptique	0 (0,0)	7 (0,1)	0 (0,0)	3 (0,1)
Myélite transverse	0 (0,0)	1 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)
Paralysie faciale	65 (0,3)	233 (2,7)	22 (0,3)	95 (3,7)
Syndrome de Guillain-Barré	0 (0,0)	19 (0,2)	0 (0,0)	9 (0,4)
Rénaux	1 (0,0)	25 (0,3)	0 (0,0)	4 (0,2)
Insuffisance rénale aiguë	1 (0,0)	25 (0,3)	0 (0,0)	4 (0,2)
Respiratoires	0 (0,0)	12 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	0 (0,0)	12 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)
Autres	124 (0,5)	892 (10,3)	6 (0,1)	144 (5,7)
Mortalité toute cause	0 (0,0)	761 (8,8)	0 (0,0)	128 (5,0)
COVID-19	124 (0,5)	198 (2,3)	6 (0,1)	22 (0,9)

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

IV.1.3. Analyse qualitative : cas marquants, sujets âgés entre 12 et 18 ans, décès

Cas supplémentaires transmis par la procédure des cas marquants (n=3 pour la période)

Trois cas marquants transmis dans la période et non inclus dans l'analyse qualitative ont été transmis. Un cas de myocardite et un cas de décès sur probable thrombose cardiaque seront détaillés dans les sections correspondantes. Le troisième cas concernait un cas alopecie totale (*effluvium telogene*) ayant débuté 5 jours après une première injection ; des signes de dénutrition avec peau très fine ont été retrouvés. Quatre semaines après l'injection, un dosage des IgG anti S montre une absence de réponse immunitaire à la vaccination.

Description générale des cas graves et non graves – adolescents et adultes jeunes

Depuis le début du suivi, 75 cas d'événements indésirables ont été rapportés pour des sujets de 18 ans et moins, dont 28 événements graves. Les caractéristiques générales de ces cas sont décrites dans le **Tableau 5**.

Tableau 5. Caractéristiques générales des cas rapportés pour des sujets de 18 ans et moins

	Cas 12-15 ans n = 12 (%)	Cas 16-18 ans n = 63 (%)
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV, n (%)		
Cas déclarés par les patients/usagers	1 (8.3)	17 (27.0)
Cas déclarés par les professionnels de santé	11 (91.7)	46 (73.0)
Cas non graves, n (%)	8 (66.7)	39 (61.9)
Sexe, n (%)		
Féminin	4 (33.3)	25 (39.7)
Masculin	4 (33.3)	14 (22.2)
Évolution, n (%)		
En cours de rétablissement/résolution	0 (0.0)	9 (14.3)
Inconnu	0 (0.0)	1 (1.6)
Non rétabli/non résolu	1 (8.3)	15 (23.8)
Rétabli/résolu	7 (58.3)	14 (22.2)
Cas graves, n (%)	4 (33.3)	24 (38.1)
Critère de gravité, n (%)		
Hospitalisation	1 (8.3)	9 (14.3)
Mise en jeu du pronostic vital	1 (8.3)	0 (0.0)
Médicalement significatif	2 (16.7)	15 (23.8)
Sexe, n (%)		
Féminin	2 (16.7)	13 (20.6)
Masculin	2 (16.7)	11 (17.5)
Evolution, n (%)		
En cours de rétablissement/résolution	1 (8.3)	8 (12.7)
Non rétabli/non résolu	0 (0.0)	7 (11.1)
Rétabli/résolu	3 (25.0)	9 (14.3)

Le délai de survenue après la réalisation de l'injection de Comirnaty était inférieur à 24h pour 14 cas (50 %) ; les événements étaient survenus en médiane à J2 (IIQ : J1-J9 ; délai de survenue maximal : J24).

Les types d'événements graves rapportés sont décrits dans le **Tableau 6**. Les événements les plus fréquemment rapportés étaient à type de malaise post-vaccinal ou de réactogénicité.

Au total, quatre cas de myocardite et deux cas de péricardites avaient été rapportés à la date du 01/07/2021. Les cas de myocardite concernaient quatre personnes, moyenne d'âge 18 ans (trois hommes et une femme), étaient survenus pour deux d'entre eux après une 1^{ère} injection (à J2 et J13), et pour deux d'entre eux après une seconde (toutes deux à J3). Deux cas parmi les quatre étaient survenus dans un contexte d'infection gastro-entérique (le cas survenu à J13 après une 1^{ère} injection et l'un des cas survenus après une 2^{ème} injection). Un cas était renseigné comme résolu et trois comme en cours de rétablissement aux dernières nouvelles reçues.

Les deux cas de péricardite étaient survenus à J1 et J14 après une 1^{ère} injection, chez deux sujets, moyenne d'âge 18 ans sans antécédent particulier.

Le cas d'embolie pulmonaire est survenu chez une personne âgée d'un peu moins d'une vingtaine d'années avec antécédent personnel de maladie à risque thrombo-embolique. Le cas de thrombose (localisation exacte non renseignée) est un cas de thrombose du membre inférieur survenu chez une personne âgée d'un peu moins d'une vingtaine d'années sous contraceptif œstro-progestatif.

Tableau 6. Événements graves rapportés en France pour des sujets de 18 ans et moins ayant reçu une injection par Comirnaty.

Type d'événement	Effectifs, N = 28 (%)
Malaise	7 (25,0)
Réactogénicité	5 (17,9)
Myocardite	4 (14,3)
Péricardite	2 (7,1)
Paralysie Faciale	2 (7,1)
Asthme	1 (3,6)
Douleur	1 (3,6)
Embolie Pulmonaire	1 (3,6)
Infection À EBV	1 (3,6)
Psoriasis	1 (3,6)
Syndrome Néphrotique	1 (3,6)
Thrombopénie	1 (3,6)
Thrombose	1 (3,6)

Dans l'ensemble, à ce jour et sur des données encore limitées, les cas d'événements graves rapportés chez des sujets de moins de 18 ans ayant reçu une injection de vaccin Comirnaty ne semblent pas présenter de caractéristique particulière par comparaison à ceux rapportés pour des sujets plus âgés.

En particulier, les caractéristiques des cas rapportés de myocardite et de péricardite correspondent à l'attendu. Pour rappel, ces manifestations viennent d'être reconnues comme un effet indésirable des vaccins à ARNm Comirnaty (Pfizer BioNTech) par l'Agence Européenne du Médicament (EMA), conformément au signal soulevé dans le suivi de pharmacovigilance de ces vaccins à l'occasion du Rapport de suivi de Pharmacovigilance n°15 concernant les myocardites (<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/05/21/20210521-covid-19-vaccins-rapport-hebdomadaire-15-pfizer-3.pdf>). L'EMA reconnaît également ces manifestations comme des effets indésirables du vaccin et Spikevax (Moderna)¹.

Analyse et expertise des cas de décès (n=761, dont 128 sur la période)

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

Le cas de décès transmis selon la procédure des cas marquants, concernait un sujet de 60-65 ans, sans ATCD renseignés qui, le jour après l'injection a manifesté une asthénie. Onze jours après il a manifesté douleur thoracique aiguë. Prise en charge par le SAMU qui a tenté une réanimation ; décès du patient probablement dû à une thrombose cardiaque, sans autres détails transmis à ce jour.

Cent-vingt-huit nouveaux cas de décès ont été transmis sur la période de ce rapport, pour un total de 761 cas de décès déclarés à la date du 01/07/2021.

Suite aux données présentées dans le rapport 15 (<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/05/21/20210521-covid-19-vaccins-rapport-hebdomadaire-15-pfizer-3.pdf>), n'apportant aucun élément en faveur d'un rôle vaccinal dans les cas de décès rapportés dans la population âgée, uniquement les décès survenus chez des sujets d'âge inférieure à 50 ans continuent à faire l'objet d'une analyse approfondie. Les morts fœtales sont ainsi traitées dans le rapport grossesse.

Tous les cas de décès survenus chez des sujets d'âge inférieur à 50 ans (17 en total, dont 12 dans la période) 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 chez une personne qui n'a présenté aucune manifestation nouvelle entre la vaccination et le décès (en dehors d'éventuels effets réactogènes bénins)

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-possible-link-very-rare-cases-myocarditis-pericarditis>

- 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 (par ex. 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 7**).

Tableau 7. Classification des décès hors COVID-19 transmis entre le début du suivi et le 01/07 /2021.

	Classe décès				Total N=17
	1A, N = 8 (%)	1B, N=2 (%)	1C, N=4 (%)	2, N=3 (%)	
Sexe					
Femmes	1 (12,5)		2 (50,0)	2 (66,7)	5
Hommes	7 (87,5)	2 (100,0)	2 (50,0)	1 (33,3)	12
Age Moyenne (Ecart type)	37,4 (9,6)	41,5 (4,9)	40,0 (6,0)	42,7 (8,4)	39,4 (7,9)
Groupes d'Age					
19-25	1 (12,5)				1 (5,9)
26-29	2 (25,0)				2 (11,8)
30-39	2 (25,0)	1 (50,0)	1 (25,0)	1 (33,3)	5 (29,4)
40-49	3 (37,5)	1 (50,0)	3 (75,0)	2 (66,7)	9 (52,9)
Délais de survenue					
≤24 h	3 (37,5)				3 (17,6)
2-3 j	1 (12,5)		2 (50,0)	2 (66,7)	5 (29,4)
4-6 j		1 (50,0)			1 (5,9)
7-15 j	3 (37,5)				3 (17,6)
> 15 j	1 (12,5)	1 (50,0)	2 (50,0)	1 (33,3)	5 (29,4)

La plus part des cas étaient donc des décès de cause inconnue (8 cas, 47%) ou des décès liées à une évolution d'une maladie préexistante (4 cas, 23,5%), pour lesquels aucun élément transmis n'indiquait un rôle potentiel du vaccin.

Concernant les autres cinq cas, tous se sont manifestés après la première injection et concernaient :

- Un cas de pneumopathie d'inhalation survenu trois jours après la vaccination chez un sujet de 30-35 ans avec syndrome de Rett ;

- Un cas de thrombose aortique survenu trois jours après la vaccination chez un sujet de 45-50 ans en cours d'investigation médico-légale ;
- Un cas de décès survenus chez un sujet de 35-40 ans qu'avait manifesté des douleurs thoraciques 2-3 jours après la vaccination, en cours d'investigation médico-légale ;
- Un cas de décès chez un sujet 45-50 ans avec syndrome de Loeys-Dietz, survenu 42 jours après la première injection. Quinze jours auparavant le sujet avait manifesté une douleur thoracique due à une myocardite avec FEVG conservée, et un pic de troponine à 255 ng/l, avec une cinétique décroissante par la suite. Des douleurs thoraciques ont été rapportées deux heures avant le décès.
- Un cas d'infarctus du myocarde survenus chez un sujet de 45-50 ans survenu 17 jours après la vaccination, avec des douleurs thoraciques associés.

Au vu des éléments transmis et de l'analyse détaillé des cas de décès transmis, les décès survenus dans la population de patients de moins de 50 ans n'apportent pas, dans leurs caractéristiques, d'élément en faveur d'un rôle de la vaccination.

Une analyse observée/attendue (O/A) a été menée en utilisant la même méthodologie utilisée pour le rapport 16 (<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/06/04/20210604-covid-19-vaccins-rapport-hebdomadaire-16-pfizer.pdf>). Au vu des données de vaccination dans la population de sujets de moins de 50 ans (au 9 juin plus de 8 millions 200 mille vaccinés avec au moins une dose), et au vu de l'incidence de décès dans cette population, 273 cas de décès et 109 cas de morts subites ou sans cause identifiées sont attendus. L'analyse observé/attendu est donc largement négative pour ces deux événements : mortalité toute cause (17 cas ; O/A : 0,03) et morts subites ou sans cause identifiées (8 cas ; O/A = 0,2).

Le nombre de cas de décès hors COVID rapporté au nombre de cas de décès déclaré au système de pharmacovigilance Français est très inférieur au nombre de cas attendus de décès dans la population correspondante, soit en termes de mortalité totale (3% des cas attendus), soit en termes de morts subites ou sans cause identifiées (20% des cas attendus).

Aucun signal de concernant la mortalité n'est identifié à ce jours à partir des données françaises de notification spontanée. Néanmoins, au vu de l'accélération attendue de la campagne vaccinale chez les sujets jeunes, les décès survenus chez les sujets d'âge inférieur à 50 ans continueront à faire l'objet d'une analyse 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 = 5267	Cas Rapport, N = 1367	Conclusions
<u>Signaux confirmés</u>			
Hypersensibilité / anaphylaxie	412 (7,8)	100 (7,3)	<i>Aucun nouvel élément depuis plusieurs rapports. Uniquement les cas de Grade III seront suivis dans les prochains rapports</i>
Hypertension artérielle	729 (13,8)	152 (11,1)	<u>Les cas d'hypertension artérielle ne sont plus détaillés dans les rapports.</u>
Myocardite	64 (1,2)	42 (3,1)	Effet indésirable confirmé ; sévérité et évolution typiques des myocardites
Péricardite	111 (2,1)	54 (4,0)	Effet indésirable confirmé ; sévérité et évolution typiques des péricardites
Paralysie faciale	220 (4,2)	94 (6,9)	Nombre relativement élevé de cas transmis dans la période. <i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</i>
Réactogénicité	1180 (22,4)	203 (14,8)	<i>Aucun nouvel élément. Réduction relative du nombre de cas transmis.</i>
<u>Signaux potentiels</u>			
Événements thromboemboliques veineux	861 (16,3)	322 (23,6)	<i>Aucun nouvel élément. Aucun des cas transmis à ce jour à des caractéristiques comparables à ceux associés aux vaccins à support adénoviral.</i>
Hémophilie dite « acquise », auto-anticorps dirigés contre le facteur VIII	6 (0,1)	3 (0,2)	Trois nouveaux cas rapportés et détaillés.
Syndrome d'activation des macrophages	5 (0,1)	1 (0,1)	Un nouveau cas dans la période.
<i>Maladie de Horton*</i>	15 (0,3)	3 (0,2)	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</i>
<i>Myasthénie*</i>	12 (0,2)	4 (0,3)	<i>Trois nouveaux cas d'aggravation de maladie préexistante, et un cas « de novo ». Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</i>
<i>Pancréatite Aigüe*</i>	57 (1,1)	26 (1,9)	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</i>
<i>Paresthésie*</i>	111 (2,1)	51 (3,7)	
<i>Syndrome de Guillain-Barré et autres polyradiculonévrites*</i>	23 (0,4)	10 (0,7)	
<i>Troubles du rythme cardiaque*</i>	396 (7,5)	94 (6,9)	
<i>Zona*</i>	298 (5,7)	114 (8,3)	
<u>EI à suivre</u>			
<i>AIT*</i>	89 (1,7)	24 (1,8)	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</i>
<i>Aplasie Médullaire*</i>	4 (0,1)	1 (0,1)	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</i>
Atteintes des nerfs crâniens (hors VII et hors VIII)	42 (0,8)	20 (1,5)	<i>Reclassement des EI transmis. Au vu du nombre élevé de cas concernant de</i>

Événement indésirable	Cas cumulés, N = 5267	Cas Rapport, N = 1367	Conclusions
			troubles vestibulaires et de l'audition par rapport au reste des paires, cela seront traités séparément. Pour ce rapport, deux analyses concernant les atteintes du VI paire et des névrites optiques ont été produites.
AVC Ischémiques	405 (7,7)	128 (9,4)	Augmentation relative du nombre de cas.
AVC Hémorragiques*	69 (1,3)	19 (1,4)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
Colites ischémiques	3 (0,1)	1 (0,1)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
Convulsions*	135 (2,6)	30 (2,2)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
Déséquilibre de diabète*	43 (0,8)	11 (0,8)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
Dermatoses bulleuses*	16 (0,3)	5 (0,4)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports. Érythème Polymorphe traité à part.
Dissection artérielle*	12 (0,2)	7 (0,5)	Reclassification des toutes les dissections artérielles. Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
Exacerbation d'asthme*	18 (0,3)	5 (0,4)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
Infections à SARS Cov-2	474 (9,0)	75 (5,6)	Réduction relative du nombre des cas; premiers deux cas d'échec à issu fatal associés au variant Delta.
Insuffisance cardiaque*	102 (1,9)	20 (1,5)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
Méningoradiculites*	6 (0,1)	1 (0,1)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
Névrite Optique Rétrobulbaire	1 (0,1)	0 (0,1)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports. Un cas a été reclassé comme une poussée de sclérose en plaque.
Pseudopolyarthrite rhizomélisque*	20 (0,4)	8 (0,6)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
Syndrome coronaire aigu	147 (2,8)	46 (3,4)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
Thrombopénie	40 (0,8)	14 (1,0)	Uniquement les thrombopénies non immunitaires ont été analysées dans ce rapport. Au vu des éléments récoltés depuis le début du suivi, uniquement les purpuras thrombocytopéniques continueront à être suivies.
Troubles vestibulaires*	135 (2,6)	49 (3,7)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
Troubles de l'audition*	70 (1,3)	24 (1,8)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<u>EI nouvellement analysé</u>			
Neuropathie optique ischémique antérieure aiguë	7 (0,1)	7 (0,5)	A ce stade, aucun élément pouvant suggérer un rôle du vaccin.

Événement indésirable	Cas cumulés, N = 5267	Cas Rapport, N = 1367	Conclusions
Paralysies du nerf abducens	11 (0,2)	4 (0,3)	A ce stade, aucun élément pouvant suggérer un rôle du vaccin.
Érythème Polymorphe	4 (0,1)	2 (0,4)	A ce stade, aucun élément pouvant suggérer un rôle du vaccin.
Néphropathies	20 (0,4)	6 (0,4)	Signal potentiel : néphropathies glomérulaires (récidive ou de novo).
Polyarthrite Rhumatoïde	22 (0,4)	9 (0,7)	Signal potentiel : délais plus court après la D2, 2 cas avec rechallenge positif.

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

SIGNAUX CONFIRMES

Analyse et expertise des cas graves d'hypersensibilité / anaphylaxie (n=412, dont 100 cas sur la nouvelle période d'analyse)

Uniquement les hypersensibilités immédiates de grade \geq III selon la classification de Ring et Messmer (Annexe 1), font l'objet d'une analyse détaillée.

Depuis le début du suivi, 30 cas d'hypersensibilité immédiate de grade III ont été transmis, dont 9 dans la période couverte par ce rapport, tous avec 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 graves de myocardite (n=64, dont 42 dans la période)

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

Le cas transmis selon la procédure des cas marquants concernait un sujet de 35-40 ans qui, quinze jours après la 1ère injection, a présente des symptômes compatibles avec une réactogénicité. Deux jours après les symptômes se sont aggravés avec une syndrome inflammatoire, éruption cutanée, insuffisance rénale et respiratoire. Un bilan cardiaque retrouve une FEVG à 20-25%, avec une myocardite confirmé à la biopsie cardiaque. Un bilan étiologique est en cours.

Pour rappel, ces manifestations viennent d'être reconnue comme un effet indésirable des vaccins à ARNm Comirnaty (Pfizer BioNTech) par l'Agence Européenne du Médicament (EMA), conformément au signal soulevé dans le suivi de pharmacovigilance de ces vaccins à l'occasion du Rapport de suivi de Pharmacovigilance n°15 concernant les myocardites (<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/05/21/20210521-covid-19-vaccins-rapport-hebdomadaire-15-pfizer-3.pdf>). L'EMA reconnaît également ces manifestations comme des effets indésirables du vaccin et Spikevax (Moderna)². Les données disponibles suggèrent que l'évolution de la myocardite après la vaccination est similaire à l'évolution typique de ces affections, s'améliorant généralement avec le repos ou le traitement.

² <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-possible-link-very-rare-cases-myocarditis-pericarditis>

Un total de 64 cas de myocardite, dont quarante-deux dans la période, ont été rapporté. Quarante-deux cas sont survenus après la D1 (65,5 %), quarante cas chez des hommes (62,5 %), 49 cas ont eu une évolution favorable (résolue ou en cours de résolution ; 76,6 %). Trois cas rapportaient des antécédents de myocardite récente (entre 5 mois et 2 ans avant l'injection). L'âge moyen des sujets était de 44,6 ans (écart type 20.1).

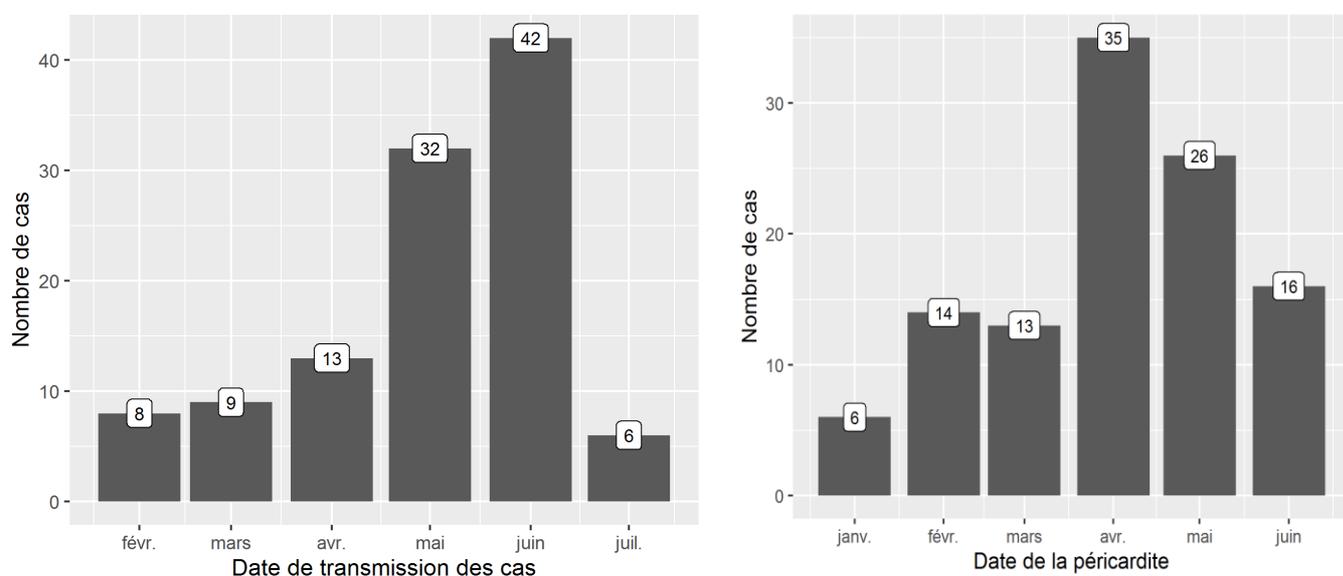
La fraction d'éjection cardiaque était rapportée dans 41 cas (64,1 %). Dans 4 cas la fraction d'éjection était ≤ 40 % et, parmi eux, un cas n'avait pas des facteurs de risque pour une atteinte myocardique sévère.

Ce cas concernait un sujet de 35-40 ans qui, dix jours après la 1ère injection, a présenté une fièvre, suivie deux jours plus tard par des douleurs thoraciques et des diarrhées, puis par une asthénie intense. Son arrivé aux urgences était caractérisé par un tableau de choc cardiogénique avec une fraction d'éjection à 30%. Hospitalisé en réanimation, l'El a eu une évolution favorable avec une FEVG à 60%.

Les nouvelles données analysées pour ce rapport, ainsi que les données de notification spontanée internationales, confirment l'existence d'une association causale entre le vaccin Comirnaty et la myocardite. Les myocardites font désormais partie intégrante des effets indésirables listé dans le RCP du vaccin Comirnaty. Les données françaises indiquent que les myocardites sont, pour la grande majorité, résolutive et non sévères.

Analyse et expertise des cas graves de péricardites (n=111, dont 54 sur la période)

Depuis ce suivi national de pharmacovigilance, un total de 111 cas de péricardites a été déclaré. Parmi ces cas, 1 correspond à un épanchement péricardique, de découverte fortuite chez un personne quinquagénaire, vaccinée 10 jours auparavant avec une 3ème dose (contexte de traitement chimiothérapie et radiothérapie). Aucun traitement n'a été instauré compte tenu de son caractère asymptomatique et seul un contrôle échographique est programmé. La distribution de cas en fonction de la date de transmission et la date de survenue est représentée dans les graphiques ci-dessous.



Les 110 autres cas concernent des personnes d'âge médian de 56 ans, et dans 65,3% des femmes. Elles sont survenues dans 10,1% chez des moins de 30 ans et dans 65,4% lors de la première dose (D1). Le délai de survenue est court, avec un temps médian de 7 jours pour la D1, et plus court, de 5 jours à la D2. Dans 50% des cas (quel que soit le rang vaccinal), elles ont conduit à une hospitalisation (**Tableau 9**).

Tableau 9. Caractéristiques générales des cas de péricardite transmis entre le début du suivi et le 1 Juillet 2021.

	D1, n=72 (%)	D2, n=38 (%)	Total, n=110 (%)
Sexe			
<i>Homme</i>	25 (34.7)	16 (42.1)	41 (37.3)
<i>Femme</i>	47 (65.3)	22 (57.9)	69 (62.7)
Age médian, années (étendue)	55 (18-89)	58 (21-86)	56 (18-89)
Groupe d'âge			
<i>0-18</i>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<i>19-29</i>	6 (8.3)	4 (10.5)	10 (9.1)
<i>30-49</i>	26 (36.1)	9 (23.7)	35 (31.8)
<i>50-64</i>	15 (20.8)	10 (26.3)	25 (22.7)
<i>65 et +</i>	25 (34.7)	15 (39.5)	40 (36.4)
Délais médian de survenue, jours (étendue)	7 (1-120)	5 (0.3-52)	6 (0.3-120)
Délais, groupe, jours			
<i>0-4</i>	17 (23.6)	12 (31.6)	29 (26.4)

5-8	22 (30.6)	10 (26.3)	32 (29.1)
9-12	12 (16.7)	4 (10.5)	16 (14.5)
13-16	7 (9.7)	5 (13.2)	12(10.9)
17-22	5 (6.9)	1 (2.6)	6 (5.5)
23-30	3 (4.2)	1 (2.6)	4 (3.6)
31 et +	4 (5.6)	5 (13.2)	9 (8.2)
NR	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (1.8)
Hospitalisation	36 (50.0)	19 (50.0)	55 (50.0)

Dans 10% des cas, elles sont survenues chez des personnes avec antécédents de péricardite. La douleur thoracique était présente dans 80% des cas, ainsi qu'une fièvre dans 16,4% des cas (pouvant être le marqueur d'un contexte infectieux ou d'une situation de réactogénicité). Le type de péricardite était liquidienne dans 49.1%, sèche dans 21.8% et non précisé dans 29.1%. Un drainage péricardique a été réalisé chez 5 patients (**Tableau 10**).

A noter 1 cas avec un début de la symptomatologie douloureuse avant la vaccination, et 1 cas avec un épisode infectieux (gastro-entérite) 3 jours avant la vaccination. Pour certains cas, outre les explorations cardiologiques pour confirmer le diagnostic de péricardite selon les préconisations habituelles,³ il est fait mention d'un bilan étiologique infectieux (étiologies virales et bactériennes) négatif. Dans aucun cas, une exposition à un autre médicament identifié comme ayant déjà induit des péricardites n'a été retrouvée. Dans 1 cas, il y a une notion de rechallenge positif à D2 avec évolution d'une péricardite sèche en péricardite liquidienne. Pour 17,3%, l'événement est résolu et pour 48.2% en cours de rétablissement résolution.

Tableau 10. Caractéristiques cliniques des cas de péricardite transmis entre le début du suivi et le 1 Juillet 2021.

Caractéristiques cliniques	D1, n=72 (%)	D2, n=38 (%)	Total, n=110 (%)
Antécédents péricardite	7 (9.7)	4 (10.5)	11 (9.1)
Fièvre	12 (16.7)	6 (15.8)	18 (16.4)
Douleurs thoraciques	53 (73.6)	35 (92.1)	88 (80)
Frottement péricardique	3 (4.8)	1 (2.6)	4 (3.6)
Anomalies ECG	18.1 (22.2)	9 (23.7)	22 (20)
Anomalies écho	34 (47.2)	20 (52.6)	54 (49.1)
Épanchement pleural	12 (16.7)	6 (15.8)	18 (16.4)
Traitements			
<i>AINS</i>	2 (2.8)		2 (1.8)
<i>AINS+Colchicine</i>	1 (1.4)		1 (0.9)
<i>Aspirine</i>	6 (8.3)	5 (13.2)	11 (10)
<i>Aspirine+Colchicine</i>	20 (27.8)	18 (47.4)	38 (34.5)

³ Adler Y, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2015 Nov 7;36(42):2921-2964.

<i>Colchicine</i>	6 (8.3)	2 (5.3)	8 (7.3)
<i>Cortisone</i>	2 (2.8)	1 (2.6)	3 (2.7)
<i>Cortisone + colchicine</i>	1 (1.4)		1 (0.9)
<i>Ibuprofène+colchicine</i>		1 (2.6)	1(0.9)
<i>Kétoprofène</i>	1 (1.4)		1 (0.9)
<i>Non Précisé</i>	33 (45.8)	11 (28.9)	44 (40)
Drainage	3 (4.2)	2 (5.3)	5 (4.5)
Évolution			
<i>En cours de résolution</i>	34 (47.2%)	19 (50%)	53 (48.2%)
<i>Rétabli/Résolu</i>	11 (15.3%)	8 (21.1%)	19 (17.3%)
<i>Non rétabli/Non résolu</i>	22 (30.6%)	11 (28.9%)	33 (30%)
<i>Inconnue</i>	5(6.9%)	0	5 (4.5%)

La récente mise au point de la Société Européenne de Cardiologie souligne que malgré la fréquence relativement élevée des maladies péricardiques, peu de données épidémiologiques précises sont disponibles.⁴ Ces auteurs rapportent une incidence de la péricardite aigue estimée à 27.7 cas pour 100 000 personnes et par an, avec une variabilité liée aux conditions de mesures (hospitalisations ou non). Les hommes âgés de 16 à 65 ans sont plus à risque que les femmes (2 fois plus). Les récurrences affectent environ 30% des patients dans les 18 mois après un premier épisode de péricardite aigue.

Le profil des cas décrit ici, correspond partiellement à cette description puisqu'il s'agit majoritairement de femmes (65.3%). Ce profil est également différent (femmes, âge médian la cinquantaine, davantage à D1 qu'à D2) de celui des myocardites rapportées avec le vaccin Comirnaty® (hommes plutôt jeunes, plus important à D2). D'un point de vue étiologique, le délai court par rapport à l'injection, le délai de survenue raccourci à D2 (temps médian pensant de 7 jours à D1 à 5 jours à D2), l'absence d'autres étiologies retrouvées quand elles sont mentionnées, la notion pour 1 cas d'un rechallenge positif à D2 (recrudescence de la douleur avec évolution d'une péricardite sèche en liquidienne), la survenue de péricardites décrites avec d'autres vaccins,⁵ les hypothèses mécanistiques inflammatoires et auto-immunes évoquées pour les péricardites,⁶ la publication récente de 2 cas en Espagne,⁷ sont autant d'arguments qui plaident en faveur du rôle du vaccin dans la survenue des péricardites.

En conclusion, les péricardites constituent un signal confirmé à niveaux Européen et font désormais partie intégrante des effets indésirables listé dans le RCP du vaccin Comirnaty.

⁴ Adler Y, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2015 Nov 7;36(42):2921-2964.

⁵ Mei R, et al. Myocarditis and pericarditis after immunization: Gaining insights through the Vaccine Adverse Event Reporting System. Int J Cardiol. 2018 15;273:183-186.

⁶ Xu B, Harb SC, Cremer PC. New Insights into Pericarditis: Mechanisms of Injury and Therapeutic Targets. Curr Cardiol Rep. 2017;19:60.

⁷ Ramírez-García A, et al. [Pericarditis after administration of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine]. Rev Esp Cardiol. doi: 10.1016/j.recesp.2021.06.006.

Les cas Françaises plaident aussi en faveur d'un rôle du vaccin dans la survenue de cet effet indésirable.

Analyse et expertise des cas graves de paralysie faciale (VII paire de nerfs crâniens, total=220, dont 94 sur la période)

Ces 94 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.

SIGNAUX POTENTIELS

Analyse et expertise des cas graves d'événements thromboemboliques veineux (n=861, dont 322 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 11**).

Tableau 11. Type et nombre de cas graves d'événements thromboemboliques veineux en France jusqu'au 01/07/2021.

	Cas totaux N = 861 (%)	Cas Rapport 17 N = 322 (%)
Embolie Pulmonaire	420 (48,8)	152 (47,2)
Thrombose Veineuse Profonde	230 (26,7)	69 (21,4)
Thrombose Veineuse Superficielle	79 (9,2)	39 (12,1)
Thrombose Veineuse	51 (5,9)	28 (8,7)
Thrombose Veineuse Cérébrale	20 (2,3)	9 (2,8)
Thrombose Veineuse Splanchnique	16 (1,9)	4 (1,2)
Occlusion De La Veine Centrale De La Rétine	22 (2,6)	10 (3,1)
Occlusion De La Veine Rétinienne	5 (0,6)	4 (1,2)
Thrombose, site non précisé	18 (2,1)	7 (2,2)

Sur les neuf nouveaux cas de thrombose veineuse cérébrale, aucun n'était renseigné comme associé à une thrombopénie ou à la présence d'Ac anti PF4. Un seul cas avait été observé après une 1^{ère} injection (à J9, chez un homme de 55-60 ans). Sept cas avaient été observés après une seconde injection (entre J5 et J43, le dernier cas est survenu chez une femme de 25-30 ans, tous les autres sont survenus chez des personnes de plus de 50 ans). Le rang d'injection n'était pas renseigné pour le dernier cas, survenu à J12 de l'injection chez une femme de 45-50 ans.

Les 4 nouveaux cas de thrombose splanchnique étaient tous survenus chez des hommes (âgés de 46 à 66 ans), après une 1^{ère} injection, dans un délai compris entre J1 et J30. Aucun n'était renseigné comme associé à une thrombopénie ou à la présence d'Ac anti PF4.

Aucun des cas de thrombose veineuse cérébrale ou de thrombose splanchnique ne concernait de patient ayant reçu une première injection par Vaxzevria.

Deux événements de thrombose ont été rapportés pour des sujets ayant reçu un schéma vaccinal de ce type :

- Un cas de thrombose veineuse profonde survenu à J8 de la 2^{ème} injection chez un homme de 60-65 ans. La numération plaquettaire était renseignée pour une seule mesure à 211 000. Il n'y avait pas d'information concernant la recherche d'Ac anti PF4
- Un cas de thrombose artérielle iliaque survenu à J6 de la 2^{ème} injection chez une femme de 40-45 ans avec tabagisme actif. La thrombose a été prise en charge par mise en

place d'un stent. Il n'y avait pas d'information sur la numération plaquettaire ou la 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 d'auto-anticorps dirigés contre le facteur VIII (« Hémophilie acquise » (n=6 cas, dont 3 dans la période)

Depuis le début de ce suivi national de pharmacovigilance, 6 cas d'« Hémophilie acquise » dont 3 sur cette période selon la procédure des cas marquants).

Pour rappel, les précédents rapports avaient déjà décrit 3 cas et leurs contextes cliniques.

- Le premier cas est survenu chez une personne de plus de 80 ans, qui est hospitalisé à J12 de sa deuxième dose, pour un prurit avec prurigo et hyperéosinophilie évoluant depuis 3 mois (avant sa vaccination). Le bilan d'hémostase est perturbé conduisant aux dosages des facteurs de la coagulation dont le Facteur VIII à 32,8%. Les anti-FVIII sont positifs avec un titrage anti- FVIII à 2 Unités Bethesda. L'interrogatoire et l'examen retrouvent la notion d'un saignement important pour une coupure minime 10 jours plutôt, sans aucun autre signe hémorragique, ni de purpura, ni d'ecchymose, ni de saignement extériorisé. La biopsie cutanée n'a pas amené d'argument en faveur d'une dermatose bulleuse auto-immune, pour laquelle sont rapportées des associations possibles avec l'hémophilie acquise (rapport N°13) ;
- Le deuxième cas est survenu chez une personne de plus de 75 ans, qui présente à J4 de la première dose, un hématome du membre inférieur droit, sans notion de traumatisme ni chute. Lors de l'hospitalisation, le trouble de l'hémostase retrouve un TCA allongé à 3,5 avec un dosage de facteur VIII à 3% et dosage des AC anti-facteur VIII à 50 UB/ml (Rapport N°13) ;
- Le troisième cas est survenu chez un homme de plus de 80 ans qui lors de l'exploration d'un TCA spontanément allongé (à 1 mois de la 2ème injection met en évidence un facteur VIII à 4% et la présence d'anticorps antifacteur VIII à un titre de 4,8. L'examen et l'interrogatoire retrouve la notion d'ecchymoses des membres supérieurs apparus sans traumatisme particulier.

Les 3 cas supplémentaires de cette période de suivi concernent :

- Une personne nonagénaire, hospitalisé pour malaise à répétition dans un contexte d'extraction dentaire. Des saignements actifs au niveau buccal, au niveau des dents

extraites, plusieurs ecchymoses (membre supérieurs et inférieurs) sont notés ainsi que des épisodes d'hématémèses et mélénas (Fibroscopie oeso-gastrique normale). Le bilan retrouve Facteur VIII abaissé entre 8-10% avec un Ac Anti FVIII évalué à 2 à 3 Unités Bethesda. Le début des hématomes remonte à 15 j après la D2.

- Une personne de plus de 75 ans a été hospitalisée le 29 mai pour des rectorragies sur hémorragie. Le bilan retrouve un TCA allongé à 1.83 avec un facteur VIII indosable, recherche d'anticoagulant circulant négative, titre d'un inhibiteur de la coagulation à 12.12 unités bethesda. Le bilan infectieux (sérologies virales) est négatif. Le bilan auto-immun sans anomalie. Le début des signes est estimé à J9 de D1
- Une personne de plus de 65 ans admis à J30 de sa D2 pour choc hémorragique sévère en lien avec un facteur VIII indosable et un anticorps anti-Facteur VIII à 15 U, dans un contexte de multiples hématomes suite à une chute et sans doute acutisés par ce trouble de la coagulation. L'évolution sera fatale et le décès surviendra à J32. Le taux de mortalité de l'hémophilie acquise est entre 8-20% des cas. D'un point de vue étiologique, outre l'exposition au vaccin Comirnaty (pour lequel nous avons dans le rapport de Pharmacovigilance n°15 (30 avril - 15 mai) mentionné l'hémophilie acquise comme signal potentiel), la polyarthrite rhumatoïde (avec notion de poussée) peut également avoir pu jouer un rôle compte tenu d'association rapporté entre anticorps anti facteur VIII et polyarthrite rhumatoïde.

Dans la littérature, 1 cas a été également décrit à J9 de la vaccination avec le vaccin Comirnaty® chez un patient de sexagénaire.⁸

Cette pathologie rare (sa prévalence est d'environ 1 à 1,5 cas/millions d'individus/an), touche ; le plus souvent des patients de plus de 60 ans. Dans 2/3 des cas, la recherche d'un contexte pathologique étiologique (Lupus, polyarthrite Rhumatoïde ; maladie cancéreuse) est négative.⁹ Ce déficit isolé et acquis en facteur VIII ne peut être dû qu'à des auto-anticorps inhibiteurs dirigés contre ce facteur de la coagulation. Le terme « d'hémophilie acquise » bien qu'étant souvent utilisé est donc bien différent de l'hémophilie qui est un déficit constitutionnel, génétiquement modifié. D'un point de vue mécanistique, ce type d'évènements est possible dans le cadre de vaccination ;¹⁰ d'ailleurs des cas ont été publiés, à J8 avec le vaccin contre la grippe,¹¹ et à J20 de la vaccination (H1N1).¹²

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 6 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.

⁸ Radwi M, Farsi S. A Case Report of Acquired Haemophilia following COVID-19 Vaccine. J Thromb Haemost 2021 ; doi: 10.1111/jth.15291.

⁹ https://sfh.hematologie.net/sites/sfh.hematologie.net/files/medias/documents/hemophilie_acquise.

¹⁰ Wraith DC, Goldman M, Lambert PH. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? Lancet 2003; 362(9396): 1659-66.

¹¹ Moulis G, *et al.* Acquired factor VIII haemophilia following influenza vaccination. Eur J Clin Pharmacol. 2010 Oct;66(10):1069-70.

¹² Pirrotta MT, Bernardeschi P, Fiorentini G. A case of acquired haemophilia following H1N1 vaccination. Haemophilia. 2011 Sep;17(5):815.

Analyse et expertise des cas de syndrome d'activation des macrophages (n=5 dont 1 sur la période)

A ce jour, 5 cas de syndrome d'activation macrophagique (appelé également syndrome hémophagocytaire) ont été transmis et analysés :

- 1 cas survenu chez une personne quadragénaire d'une éruption papuleuse prurigineuse et d'un syndrome d'activation macrophagique après une 1ère cure d'IPILIMUMAB + NIVOLUMAB reçue le même jour que sa première 1ère dose.
- 1 cas survenu chez une personne de plus de 95 ans, lors de sa 2ème injection 24-48h après : fièvre, altération état général et biologiquement anémie hémolytique Coombs négatif et thrombopénie. Diagnostic de Syndrome d'activation macrophagique. Le bilan étiologique complet est négatif. La fièvre se maintient en plateau pendant 5 jours, les cytopénies s'aggravent puis s'améliorent sous corticothérapie.
- 1 cas survenu chez une personne de plus de 90 ans, qui depuis les 21j qui ont suivi son injection (rang vaccinal non précisé) présente une altération de l'état général marqué et un déclin cognitif. Le bilan biologique retrouve une anémie avec une ferritinémie >4000µg/L. Le myélogramme met en évidence la présence de très nombreux macrophages hémophages, en faveur d'un Syndrome d'Activation. Le bilan étiologique infectieux est négatif.
- 1 cas 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 (bicytopénie, hyperferritinémie, hypertriglycéridémie, une cytolyse et une cholestase). Le bilan étiologique infectieux (notamment étiologies virales) est à ce jour négatif.

Et 1 cas supplémentaire sur cette période, chez une personne de plus de 80 ans, ayant présenté à J5 de D2 une dermatose complexe varicelliforme associée à J7 à un syndrome d'activation macrophagique.

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

EVENEMENTS INDESIRABLES A SUIVRE

Atteintes des nerfs crâniens (Hors VII et VIII; n = 42, dont 20 sur la période de suivi)

Au vu du nombre de cas très important de cas concernant les atteintes de la VIIème paire et de la VIIIème paire, les paralysies faciales, les troubles de l'audition et les troubles vestibulaires 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 distinguées par nerf (**Tableau 12**).

Tableau 12. Type et nombre de cas graves d'atteintes des nerfs crâniens (Hors VII et hors VIII) en France jusqu'au 01/07/2021.

Nerf crânien	Cumulé, N = 42 (%)	Rapport 17, N= 20 (%)
I	1 (2,4)	1 (5,0)
II	8 (19,0)	7 (35,0)
III	5 (11,9)	0
III, IV ou VI	6 (14,3)	0
IV	4 (9,5)	3 (15,0)
V	2 (4,8)	2 (10,0)
VI	11 (26,2)	4 (20,0)
XI	2 (4,8)	1 (5,0)

Globalement, les atteintes de la VIème paire (nerf *abducens*) sont les plus fréquentes (11 cas, 26,2%) et il s'agit de paralysies du nerf (9 cas) ou de diplopie (2 cas) sans atteinte confirmée. Les cas analysés n'avaient aucune spécificité par rapport à l'injection (6 cas après D1 et 5 cas après D2), ni de délais (survenue comprise entre 15 minutes et 21 jours après l'injection), et il survenait chez des sujets d'âge comprise entre 56 et 85 ans.

A ce stade, les données disponibles sur les paralysies du nerf abducens (VI paire) ne conduisent pas à évoquer un signal potentiel, et feront l'objet d'un suivi particulier lors des prochains rapports.

Depuis le début de ce suivi de pharmacovigilance, 7 cas de neuropathie optique ischémique antérieure aiguë ont été analysés, trois après une 1^{ère} injection (J2, J3, J6) et quatre après une 2^{ème} injection (J2, J5, J21, J24).

Ces cas se répartissaient en 5 cas d'origine artéritique (dont un cas sur maladie de Horton) et 2 cas d'origine non artéritique (dont un cas inaugural d'un syndrome de Gougerot-Sjögren). Tous concernaient des personnes de plus de 70 ans à l'exception d'un cas survenu chez un patient sexagénaire avec antécédents de goutte, dyslipidémie, hypertension artérielle, thrombose veineuse profonde, et microthrombi rétinien. Chez cette personne, l'événement est survenu à J21 d'une 2^{ème} injection ; la 1^{ère} injection avait été réalisée avec le vaccin Vaxzevria. Les principales caractéristiques des cas sont détaillées en **Tableau 13**.

Tableau 13. Type et nombre de cas graves de neuropathie optique ischémique antérieure aiguë en France jusqu'au 01/07/2021.

Age	Sexe	Injection	Délai	Antécédents	Tableau
60-65	M	D2	J21	goutte, dyslipidémie, hypertension artérielle, insuffisance rénale chronique, thrombose veineuse profonde, et microthrombi rétiniens	Découverte fortuite sur bilan post-chirurgie de la cataracte ; pas de trouble visuel ressenti. Bilan écartant une maladie de Horton. Première injection réalisée avec le vaccin Vaxzevria. NOIAA artéritique.
70-75	M	D2	J5	Covid-19 Hypercholestérolémie Hypertension artérielle	Bilan écartant une maladie de Horton et ne retrouvant pas d'anomalie non connue auparavant pour le patient. NOIAA artéritique
70-75	F	D1	J6	Pas d'antécédent renseigné	Baisse de l'acuité visuelle unilatérale à J6 conduisant, à J17, à la mise en évidence d'une NOIAA bilatérale. Bilan écartant une maladie de Horton et ne retrouvant pas d'anomalie. NOIAA non artéritique
75-80	F	D2	J24	Pas d'antécédent renseigné	A J24, baisse d'acuité visuelle bilatérale, rapide, symétrique aboutissant à une cécité. Bilan écartant une maladie de Horton. Mise en évidence d'un syndrome de Gougerot-Sjögren sans syndrome sec initial. Le bilan exploratoire mettra également en évidence une myélite segmentaire. NOIAA non artéritique
75-80	M	D1	J3	IDM, arythmie cardiaque, embolie pulmonaire	Bilan écartant une maladie de Horton. NOIAA artéritique
85-90	F	D2	J2	HTA, dyslipidémie, artérite des membres inférieurs, AIT, thrombose veineuse du membre inférieur, cataracte bilatérale opérée	Bilan écartant une maladie de Horton. NOIAA artéritique
95 et +	F	D1	J2	Maladie de Horton	NOIAA artéritique conduisant au diagnostic de maladie de Horton. Les 1ers signes évocateurs étaient présents depuis quelques semaines et le diagnostic avait déjà été évoqué avant la vaccination. La NOIAA est survenue à J2 de la vaccination.

Dans la littérature, on ne retrouve à ce jour qu'une publication rapportant la survenue d'une NOIAA non artéritique chez un patient ayant contracté une infection à SARS-Cov-2. La publication conclut à l'absence de lien causal démontrable mais à la plausibilité d'un rôle du SARS-Cov-2 qui peut être responsable de thrombocytoses, lesquelles pourraient elle-même être responsable de bas-débit. La base de données mondiale de pharmacovigilance de l'OMS Vigibase ne contenait, au 12/07/2021, que quatre cas de neuropathies optiques rapportées pour des patients vaccinés avec le vaccin Comirnaty. Le caractère ischémique de la neuropathie n'était précisé pour aucun même si les signes associés paraissaient compatibles. Les événements rapportés concernaient trois femmes âgées de 34 à 78 ans et un homme quinquagénaire. Ils étaient survenus entre J0 et J8 ; le rang d'injection n'était connu pour aucun.

A ce stade, les données disponibles sur les neuropathies optiques ischémiques antérieures aiguës ne conduisent pas à évoquer un signal potentiel et feront l'objet d'un suivi particulier lors des prochains rapports.

Analyse et expertise des cas graves d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques (n=405, dont 128 dans la période)

Depuis le début du suivi, 405 cas d'événements d'accidents vasculaires ischémiques ont été notifiés, dont 128 au cours de la période couverte par ce rapport. Par ailleurs 10 cas d'AVC possibles ont été rapportés, sans précision à ce stade concernant le type d'AVC.

Parmi ces 128 nouveaux cas notifiés, 53 concernaient des personnes de moins de 65 ans, dont 15 chez des personnes de moins de 50 ans, et cinq chez des sujets de moins de 40 ans.

Ces cas concernaient :

- Un homme de 25-30 ans avec antécédent de migraine dans l'enfance. L'événement est survenu à J2 d'une injection de rang non précisé dans un contexte de syndrome pseudogrippal développé depuis J1. Le bilan a permis la mise en évidence d'une PCR positive à COVID ; l'infection à COVID a été associée à l'observation de cas d'AVC ischémiques.¹³
- Un homme de 25-30 ans avec antécédent de tumeur nerveuse bénigne chez lequel l'événement est survenu à J8 d'une 2^{ème} injection dans un contexte de voyage longue distance. Le bilan exploratoire n'a pas mis en évidence d'anomalie particulière. (tableau clinique cérébelleux à type de vertiges, évolution rapidement favorable)
- Une femme trentenaire en surpoids et avec antécédents de céphalées ne répondant pas aux critères de définition de la migraine chez laquelle l'événement est survenu à J2 d'une 1^{ère} injection (tableau clinique à type de dysarthrie brève mais lésion ischémique identifiée à l'imagerie). Le bilan étiologique renseigné est limité mais sans

¹³ Fifi JT, Mocco J. COVID-19 related stroke in young individuals (letter). Lancet 2020;19:713-5

anomalie ; l'information ne précisait pas si la personne était utilisatrice de contraceptifs oestroprogestatifs.

- Une femme de 30-35 ans avec obésité et dyslipidémie ayant présenté à J8 d'une 1^{ère} injection. Le bilan exploratoire a permis la mise en évidence d'une sténose du tronc basilaire. L'information ne précisait pas si la personne était utilisatrice de contraceptifs oestroprogestatifs.
- Une femme de 35-40 ans sous contraception oestroprogestative chez laquelle l'événement est survenu 60 jours après la réalisation d'une 1^{ère} injection (la raison de non réalisation de la 2^{ème} injection n'est pas précisée ; le bilan exploratoire est en cours).

L'augmentation du nombre de cas rapportés chez des sujets jeunes est à mettre en parallèle de l'augmentation du nombre de vaccinés dans cette population.

A ce stade, les informations issues des nouveaux cas analysés ne modifient pas la conclusion pour cet événement. Aucun cas ne correspondait chez ces sujets à des thromboses veineuses cérébrales, aucun n'était associé à des troubles de la coagulation tels que ceux mis en évidence dans le cas des vaccins à adénovirus, et tous paraissaient survenus chez des sujets présentant au moins un autre facteur de risque de ce type d'événement.

En synthèse, 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.

Analyse et expertise des cas graves de colite ischémique (n= 3, dont 1 sur la période)

Depuis le début de ce suivi de pharmacovigilance, 3 cas de colite ischémique ont été analysés.

Pour rappel :

Le premier cas concerne une personne, 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.

Le cas de cette période concerne une personne d'une cinquantaine d'année, avec pour seul ATCD une polyarthrite rhumatoïde, qui présente à J189 de la première injection du des vomissements alimentaires de survenue brutale suivis de douleurs abdominales et rectorragies sur diarrhées. La rectosigmoïdoscopie montre une plage congestive et des ulcérations éparses à la partie supérieure du sigmoïde. Les résultats de la biopsie de la plage inflammatoire retrouvent au niveau du gros sigmoïde un aspect en faveur d'une colite ischémique, au niveau du sigmoïde inférieur et rectum une muqueuse colique normale.

Ces 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.¹⁴

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. Ces événements continueront à être suivis lors des prochains rapports.

Analyse et expertise des cas graves d'érythème polymorphe (4 cas, dont 2 sur la période)

Depuis le début de ce suivi national de pharmacovigilance, 4 cas graves ont été notifiés chez des patients âgés de 30 à 71 ans.

-2 cas survenant après D1 respectivement à J17 chez un sujet de 40-45 ans et à J30 chez un sujet de 50-55 ans pour lesquels l'évolution est non rétablie à la date de la notification.

-1 cas survenant à J2 après D2 chez un sujet de 35-40 ans ; d'évolution non rétablie.

-1 cas survenant à J15 après D1 chez un sujet de 70-75 ans dont l'histologie montre un aspect compatible avec un érythème polymorphe. Il s'agit d'un érythème polymorphe majeur avec des lésions prédominantes sur les membres et une atteinte buccale dont l'évolution est favorable sous corticothérapie locale et à l'arrêt de la mélatonine. On note une réintroduction négative à D2.

L'analyse de la littérature retrouve un cas de récurrence d'érythème polymorphe mineur localisé au niveau palmaire et plantaire 12 heures après la première injection de Comirnaty chez une patiente de 55-60 ans aux antécédents de polyarthrite rhumatoïde traitée par abatacept. L'évolution est favorable en 7 jours. On note une réintroduction positive à D2.¹⁵ Ainsi, un

¹⁴ Higgins PD, Davis KJ, Laine L. Systematic review :the epidemiology of ischaemic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 9(7):729 -38.

¹⁵ Lavery MJ, *et al.* A flare of pre-existing erythema multiforme following BNT162b2 (Pfizer–BioNTech) COVID-19 vaccine. *Clin Experiment Dermatol* 2021 ; DOI: 10.1111/ced.14714.

autre cas d'érythème polymorphe touchant le tronc et les extrémités des membres chez une patiente de 70-74 ans à J1 de la première dose de Comirnaty. Le bilan a permis de mettre en évidence un syndrome de Rowell (qui associe un lupus érythémateux avec des lésions mimant un érythème polymorphe). L'évolution est favorable sous corticothérapie systémique. (Gambichler, 2021).¹⁶

A ce stade et aux vues des données analysées en France, il n'est pas possible de conclure sur le rôle du vaccin dans la survenue d'érythème polymorphe. Ce type de toxiderme va faire l'objet d'un suivi spécifique.

Analyse et expertise des cas graves d'infections à SARS COV-2 (n=474, dont 75 sur la période)

Parmi les faits marquants de ce rapport, deux cas d'échec vaccinal à issu fatal associés au variant delta ont été transmis.

Ces deux cas sont survenus chez des résidents d'une même EPHAD avec des lourdes comorbidités, 4 mois après la deuxième injection.

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.

Analyse et expertise des cas de syndrome coronaire aigu (n=147, dont 46 sur la période)

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. La conclusion concernant ces événements demeure inchangée.

Analyse et expertise des cas graves de thrombopénie (n=40, dont 14 dans la période)

Il s'agit de l'analyse des cas de thrombopénie hors purpura thrombopénique idiopathique (PTI) et purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT). L'analyse des cas avec suspicion de purpura thrombopénique fera l'objet d'une analyse spécifique et séparée dans le prochain rapport.

Parmi les 40 cas correspondants à des thrombopénies, 6 n'ont pas fait l'objet de l'analyse car correspondants vraisemblablement à des PTI.

Depuis le début de ce suivi national de pharmacovigilance, 34 cas graves de thrombopénie parfois associées à des symptômes cliniques, ont été notifiés avec une répartition similaire

¹⁶ Gambichler T, *et al.* Prompt onset of Rowell's syndrome following the first BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccination. JEADV 2021, 35, e411–e473 ; DOI: 10.1111/jdv.17225

homme/femme (50%). La moyenne d'âge est de 68,5 (+/- 20,0) [extrêmes : 22-98] et la médiane de 75 ans [58-82]. Dans 56% des cas (n=19), l'effet indésirable a motivé une hospitalisation.

- Le délai de survenue (inconnu dans 1 cas) est en moyenne de 9,5 jours (+/-7,1) variant de 2 à 36 jours. La médiane est de 7 jours (5-13).

- La numération plaquettaire connue dans 30 cas est en moyenne de 40,7 G/l (+/-31,6) avec des extrêmes = 4-104 G/l. La médiane étant à 29 G/l [14-62].

- La thrombopénie est survenue dans 61% des cas (n=21) après la D1 et dans 2 cas la réintroduction a été positive.

- Dans 2 cas on retrouve un antécédent de thrombopénie avec des délais de survenue de 3 et 7 jours. Par ailleurs, on retrouve dans les antécédents, 1 cas de sarcoïdose, 1 cas de maladie de Vaquez et 1 cas de sclérose en plaque. Dans 7 cas, on retrouve des symptômes type pétéchie, purpura, ecchymose ou épistaxis.

- L'évolution de la thrombopénie indiquée pour 30 cas a été favorable dans presque la moitié des cas (43%, n=13). Pour 17 cas, les informations n'étaient pas disponibles au moment de la déclaration.

La littérature retrouve essentiellement une publication de Lee et al. recensant les « thrombopénies » enregistrées dans différentes bases de données américaine avec les 2 vaccins à ARNm, Comirnaty et Moderna (n=20) parmi lesquels 9 étaient survenus avec Comirnaty avec des délais de survenue variant de 1 à 23 jours (médiane=5 jours). L'incidence estimée de cet effet indésirable serait donc de 1/1 000 000. Cet effet indésirable n'était pas observé durant les essais cliniques de ces 2 vaccins incluant au total 70000 sujets.

Il n'existe pas de signal particulier à ce jour concernant les thrombopénies non immunitaires. Pour les prochains rapports, un suivi spécifique portant uniquement sur les cas de purpuras thrombocytopéniques sera mis en place.

EVENEMENTS INDESIRABLES NOUVELLEMENT ANALYSEES

Analyse et expertise des cas graves de polyarthrite rhumatoïde (n=22, dont 9 dans la période)

Depuis ce suivi national de pharmacovigilance, un total de 22 cas de polyarthrite rhumatoïde (PR) a été déclaré. Ils concernent des personnes de 56,2 ans en moyenne (de 30 à 93 ans), majoritairement des femmes (21 sur 22 cas). Parmi ces cas, 15 sont survenues chez des patients avec antécédent (ATCD) de polyarthrite rhumatoïde, correspondant ainsi à une poussée (**Tableau 14**). Sur ces 22 cas, 2 correspondent à une rechallenge positif avec épisodes de douleurs à D1, puis récurrence/accentuation à D2. Ces 2 cas sont survenus chez 1 personne avec ATCD de PR et chez une personne dont le diagnostic de PR a été faite après la D2 et dont l'anamnèse retrouve un début des symptômes après D1. Le délai moyen de survenue est de 6,25 j pour D1, plus court à D2 avec 5,3 j.

Parmi les 7 cas chez des patients sans ATCD avérés de Polyarthrite rhumatoïde, à noter 2 cas chez des personnes qui présentaient des douleurs articulaires 1 an avant la vaccination et 1 cas chez une personne avec ATCDs familiaux de PR. Parmi ces 7 cas, pour 3 sont mentionnés la prise en charge médicamenteuse (méthotrexate +corticoïde ; prednisone et kétoprofène et hydroxychloroquine après Bilan ophtalmo, prednisone)

Tableau 14. Répartition des cas de Polyarthrite rhumatoïde en fonction du rang vaccinal et du terrain d'ATCD

	D1, N=9 (%)	D2, N=13 (%)
ATCD de Polyarthrite rhumatoïde		
Oui	4 (44,4)	3 (23,1)
Non	5 (55,6)	10 (76,9)
Délai de survenue en jours, moyenne (étendue)	6,25 (1 – 15)	5,3 (1-15)

Sa prévalence est estimée à 0,3 % de la population générale adulte française ce qui représenterait environ 180 000 patients en France. La prévalence est plus élevée chez les femmes (ratio 5,6 pour 1), entre 45 et 74 ans. L'incidence de la polyarthrite rhumatoïde est relativement faible : 8,8 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants. L'incidence augmente avec l'âge ; elle est plus importante chez la femme. Le profil observé dans le cadre de ce suivi de pharmacovigilance correspond à ces caractéristiques.

Parmi ces 22 cas, la majorité correspond à des poussées chez des patients avec ATCD de PR (15 cas avec PR avérée et 2 cas avec douleurs articulaires avant la vaccination). Les données de ce suivi de pharmacovigilance sont en phase avec les données préliminaires du registre européen EULAR (qui rapportent une poussée de maladie chez 5% des patients atteints de

maladies rhumatismales et musculosquelettiques vaccinés (73/1375), avec un délai moyen de survenue de 5 jours.¹⁷ La publication de Watad et al rappelle que les vaccins peuvent être à l'origine de poussées et décrit également quelques cas de poussées de PR¹⁸

Le délai court, et encore plus court en D2, la notion de 2 rechallenges positif, sont en faveur d'un rôle potentiel du vaccin dans la survenue de ces poussées, poussées rares (d'après les données du registre EULAR), mais néanmoins possibles.

Analyse et expertise des cas graves concernant le rein et les voies urinaires (n=20, dont 6 dans la période)

Depuis le début de ce suivi national, 20 cas graves ont été notifiés.

Ils concernaient :

- Des récurrences de néphropathies glomérulaires :
 - Néphropathie à IgA : 4 cas
 - Néphropathies à lésions glomérulaires minimales (LGM) : 3
 - Syndrome néphrotique idiopathique : 1
- Des néphropathies glomérulaires de novo : 4 cas
- Insuffisances rénales aiguës (IRA) : 4 cas d'IRA dont 3 IRA sur IRC dans des contextes de diarrhées post vaccinal, d'AEG et inconnu pour le 3^{ème} cas. 1 cas avec une imputabilité supérieure de la cyclophosphamide dans un contexte de connectivité mixte.
- Néphrite interstitielle avec IRA : étiologie soit granulomateuse soit médicamenteuse (vaccin, AINS)
- Saignements sur polykystose rénale : 1 cas
- Colique néphrétique : 2 cas dans des délais très courts par rapport à la vaccination

Récurrences de néphropathies glomérulaires

Quatre cas de récurrence de syndrome néphrotique chez des patients âgés de 16 à 42 ans (2F, 2M) survenant après D1 dans des délais allant de 5 à 30 jours. Il s'agit dans 3 cas de syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales et dans un cas d'un syndrome néphrotique idiopathique (**Tableau 15**).

¹⁷ P. M. Machado, *et al.* Covid-19 vaccine safety in patients with rheumatic and musculoskeletal disease. *Ann Rheum Disease*. Abstract LB002. Page 199

¹⁸ Watad A, *et al.* Immune-Mediated Disease Flares or New-Onset Disease in 27 Subjects Following mRNA/DNA SARS-CoV-2 Vaccination. *Vaccines (Basel)*. 2021 Apr 29;9(5):435.

Tableau 15. Répartition des cas de récurrence de néphropathies glomérulaires.

Tranche âge	ATCD	Délai (jours) / rang	Tableau	Evolution
Vingtenaire	Syndrome néphrotique à LGM avec nombreuses rechutes sous immunosuppresseurs	17 / D1	Rechute de syndrome néphrotique, corticothérapie puis obinutuzmab	Non rétabli
Trentenaire	Syndrome néphrotique à LGM depuis 6 mois thyroïdite de Hashimoto pancréatite présumée auto-immune	5-7 /D1	Récidive de syndrome néphrotique dans un contexte de décroissance de la corticothérapie qui est réaugmentée	En cours de rétablissement
Adolescent	Syndrome néphrotique idiopathique en rémission depuis 2 ans	17 /D1	Rechute du syndrome néphrotique. Corticothérapie.	Non rétabli
Quarantenaire	Syndrome néphrotique à LGM depuis 4 ans en rémission depuis 1 an	30 /D1	Rechute du syndrome néphrotique. corticothérapie puis tacrolimus	Non rétabli

Récurrences de néphropathies à IgA

Quatre cas de récurrences de syndrome néphrotiques chez des patients ayant une néphropathie à IgA (3F,1M) survenant après D1 dans 2 cas et après D2 dans 2 cas dans des délais allant de 1 – 31 jours (Tableau 16).

Tableau 16. Répartition des cas de récurrence de néphropathies glomérulaires.

Tranche d'âge	ATCD	Délai (jours) /rang	Tableau	Evolution
Trentenaire	Néphropathie à IgA avec reprise de la maladie fin 2020	31/ D2	Angine à J1 de D2. Récidive de syndrome néphrotique. Immunosuppresseurs	Non rétabli
Cinquantenaire	Néphropathie à IgA	1 / D1	Hématurie et baisse du DFG	Non rétabli
Quarantenaire	Néphropathie à IgA. Greffe rénale sous immunosuppresseurs	1 / D1	Hématurie et protéinurie	Non rétabli
Soixantenaire	Néphropathie à IgA	2 / D2	Hématurie et protéinurie dans un contexte fébrile	Non rétabli

A ces 4 cas graves, il faut signaler 2 cas de récurrences de syndrome néphrotique dans les 24 heures après la vaccination côtés en non graves chez des patientes ayant une néphropathie à IgA avec une évolution favorable spontanée. Ces 2 cas ont fait l'objet d'une publication (Perrin et al, 2021)

Syndrome néphrotique de novo

Quatre cas de syndrome néphrotiques chez de patients sans antécédents de syndrome néphrotique (3M, 1F) hormis un cas avec un ATCD récent d'hématurie macroscopique ; survenant dans des délais de 2 et de 30 jours (**Tableau 17**).

Tableau 17. Répartition des cas de syndrome néphrotiques de novo.

Tranche d'âge	ATCD	Délai (jours)/rang	Tableau	Evolution
Septuagenaire	AVC HTA DNID	2 / D1	Syndrome néphrotique impur. Glomérulonéphrite extra membraneuse à Ac anti PLR2.rémission partielle sous ARA2	Non rétabli Réintroduction positive à D2
Septuagenaire	HTA DNID Hématurie microscopique 1 mois auparavant	21 / D1	Syndrome néphrotique impur dans un contexte vaccinal au décours d'une infection urinaire	Rétabli
Septuagenaire	HTA	NC / D1	Syndrome néphrotique	Non précisé
Cinquantenaire		2/ D1	Syndrome néphrotique	Amélioration en cours

L'analyse de la littérature retrouve 12 *case report* concernant :

- 7 syndromes néphrotiques à LGM après D1 (4 récurrences après D1 dans des délais allant de 3 à 10 jours et 3 néphropathies de novo dans des délais allant de 7 à 10 jours. Schwotzer note une réintroduction négative sous immunosuppresseurs dans un cas de récurrence et Kervella note lui une réintroduction positive.
- 4 néphropathies à IgA (3 récurrences dont 2 après D1 et 1 après D2 dans des délais allant de 1 à 2 jours et 1 néphropathie de novo 1 jour après D2)
- 1 syndrome de Goodpasture de novo 1 jour après D2.

La plupart des cas ont bénéficié d'un traitement par immunosuppresseurs avec une évolution favorable ; on note des résolutions spontanées parmi les cas de néphropathies à IgA.

On relève une association temporelle d'environ 7-10 jours pour les cas de néphropathie à LGM alors que les épisodes d'hématurie macroscopique surviennent dans des délais plus courts chez les patients ayant une néphropathie à IgA. Nous retrouvons ce profil également parmi les cas notifiés. Mais le faible nombre de cas ne permet évidemment pas de conclure.

Certains auteurs soulignent qu'il pourrait s'agir d'une relation causale ; d'autres discutent un effet lié à une coïncidence au regard du délai de survenue (la vaccination ayant précédé de près l'hématurie macroscopique).

Ces *case report* concernent essentiellement des néphropathies à LGM qui se caractérisent par une atteinte du podocyte et les néphropathies à IgA, maladie auto-immune à dépôts mésangiaux d'IgA.

Suite à l'injection de vaccin à mRNA, une réponse immunitaire rapide médiée par une activation des lymphocytes T et le relargage de cytokines ou d'autres mécanismes comme

déclencheur possible des poussées de néphropathie à IgA et de la podocytopathie dans le cas de néphropathie à LGM pourrait expliquer les effets indésirables.

Bien que le nombre de néphropathies glomérulaires (récidive ou de novo) rapportés en France soit faible, l'existence de cas de réintroduction positive aussi bien dans les données de pharmacovigilance que dans la littérature constitue un signal potentiel. Ces cas continueront de faire l'objet d'un suivi spécifique.

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

Le Tableau 18 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 19 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 18. Récapitulatif des 8689 effets graves rapportés en France jusqu'au 01/07/2021 par type et motif de gravité ; uniquement les effets avec un effectif ≥5 cas y sont listés.

Type	Total N = 8689 (%)	Décès N = 762 (%)	Hospitalisation N = 2550 (%)	Incapacité N = 175 (%)	Pronostic vital N = 460 (%)	Médicalement significatif N= 4740 (%)	Anomalie congénitale N = 2 (%)
AIT	89 (1,0)	0	60 (2,4)	0	5 (1,1)	24 (0,5)	0
Appendicite	16 (0,2)	0	13 (0,5)	1 (0,6)	2 (0,4)	0	0
Arrêt Cardiaque	19 (0,2)	13 (1,7)	0	0	6 (1,3)	0	0
Arthralgies	11 (0,1)	0	0	0	0	11 (0,2)	0
Asthénie	5 (0,1)	0	0	0	0	5 (0,1)	0
Asthme	18 (0,2)	0	5 (0,2)	0	1 (0,2)	12 (0,3)	0
Atteinte Nerfs Crâniens (Hors VII et VIII)	42 (0,5)	0	20 (0,8)	0	0	22 (0,5)	0
Atteinte Rétinienne	6 (0,1)	0	3 (0,1)	1 (0,6)	0	2 (0,0)	0
Autres	204 (2,3)	2 (0,3)	53 (2,1)	10 (5,7)	3 (0,7)	136 (2,9)	0
AVC - Type Inconnu	30 (0,3)	7 (0,9)	15 (0,6)	1 (0,6)	4 (0,9)	3 (0,1)	0
AVC Hémostatique	69 (0,8)	29 (3,8)	24 (0,9)	2 (1,1)	10 (2,2)	4 (0,1)	0
AVC Ischémique	405 (4,7)	23 (3,0)	285 (11,2)	21 (12,0)	53 (11,5)	23 (0,5)	0
BPCO	7 (0,1)	2 (0,3)	4 (0,2)	0	1 (0,2)	0	0
Céphalée	7 (0,1)	0	3 (0,1)	0	0	4 (0,1)	0
Cholécystite	5 (0,1)	1 (0,1)	4 (0,2)	0	0	0	0
Colite Hémostatique	5 (0,1)	0	2 (0,1)	0	0	3 (0,1)	0
Confusion	19 (0,2)	0	9 (0,4)	1 (0,6)	0	9 (0,2)	0
Contractions Utérines Anormales	5 (0,1)	0	1 (0,0)	0	0	4 (0,1)	0
Convulsions	135 (1,6)	3 (0,4)	63 (2,5)	0	17 (3,7)	52 (1,1)	0
Décès	368 (4,2)	362 (47,5)	3 (0,1)	0	0	3 (0,1)	0
Décompensation De Diabète	43 (0,5)	2 (0,3)	13 (0,5)	0	0	28 (0,6)	0
Dermatoses Bulleuses	16 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,2)	0	0	9 (0,2)	0
Diarrhée	7 (0,1)	0	2 (0,1)	0	1 (0,2)	4 (0,1)	0
Dissection Artérielle	12 (0,1)	2 (0,3)	6 (0,2)	0	3 (0,7)	1 (0,0)	0
Douleur	27 (0,3)	0	3 (0,1)	1 (0,6)	1 (0,2)	22 (0,5)	0
Douleur Thoracique	50 (0,6)	0	15 (0,6)	0	3 (0,7)	32 (0,7)	0
Dyspnée	28 (0,3)	0	10 (0,4)	1 (0,6)	0	17 (0,4)	0
Embolie Pulmonaire	423 (4,9)	10 (1,3)	305 (12,0)	1 (0,6)	45 (9,8)	62 (1,3)	0
Encéphalite	5 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,1)	0	1 (0,2)	0	0
Eruption Cutanée	53 (0,6)	0	11 (0,4)	0	0	42 (0,9)	0
Érythème Noux	5 (0,1)	0	0	0	0	5 (0,1)	0
Fausse-Couche Spontanée	28 (0,3)	0	4 (0,2)	0	0	22 (0,5)	2 (100,0)

Type	Total N = 8689 (%)	Décès N = 762 (%)	Hospitalisation N = 2550 (%)	Incapacité N = 175 (%)	Pronostic vital N = 460 (%)	Médicalement significatif N= 4740 (%)	Anomalie congénitale N = 2 (%)
Hallucinations	7 (0,1)	0	1 (0,0)	0	0	6 (0,1)	0
Hémi-parésie	11 (0,1)	0	5 (0,2)	0	0	6 (0,1)	0
Hémophilie Acquis	6 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,1)	0	1 (0,2)	1 (0,0)	0
Herpès	18 (0,2)	1 (0,1)	3 (0,1)	0	0	14 (0,3)	0
Hypersensibilité / Anaphylaxie	412 (4,7)	0	69 (2,7)	1 (0,6)	74 (16,1)	268 (5,7)	0
Hypertension Artérielle	729 (8,4)	2 (0,3)	105 (4,1)	4 (2,3)	17 (3,7)	601 (12,7)	0
Hypotension Artérielle	11 (0,1)	0	1 (0,0)	0	3 (0,7)	7 (0,1)	0
Ictus Amnésique	20 (0,2)	0	11 (0,4)	0	0	9 (0,2)	0
Impotence Fonctionnelle Du Membre Vacciné	69 (0,8)	0	1 (0,0)	11 (6,3)	0	57 (1,2)	0
Infection À Ebv	7 (0,1)	0	3 (0,1)	0	0	4 (0,1)	0
Infection À Sars Cov-2	474 (5,5)	149 (19,6)	153 (6,0)	3 (1,7)	21 (4,6)	148 (3,1)	0
Infection Non Virale	94 (1,1)	14 (1,8)	42 (1,6)	0	4 (0,9)	34 (0,7)	0
Insuffisance Cardiaque	102 (1,2)	20 (2,6)	54 (2,1)	1 (0,6)	15 (3,3)	12 (0,3)	0
Insuffisance Respiratoire Aiguë	25 (0,3)	9 (1,2)	5 (0,2)	0	2 (0,4)	9 (0,2)	0
Ischémie Aiguë De Membre	11 (0,1)	2 (0,3)	4 (0,2)	0	3 (0,7)	2 (0,0)	0
Lymphadénopathie	49 (0,6)	0	1 (0,0)	0	0	48 (1,0)	0
Maladie De Horton	15 (0,2)	0	8 (0,3)	0	1 (0,2)	6 (0,1)	0
Malaise	105 (1,2)	0	30 (1,2)	2 (1,1)	5 (1,1)	68 (1,4)	0
Malaise Post-Vaccinal	153 (1,8)	0	39 (1,5)	1 (0,6)	8 (1,7)	105 (2,2)	0
Méningite	8 (0,1)	0	6 (0,2)	0	2 (0,4)	0	0
Méningoradiculite	6 (0,1)	1 (0,1)	5 (0,2)	0	0	0	0
Migraine	5 (0,1)	0	3 (0,1)	0	0	2 (0,0)	0
Myalgie	5 (0,1)	0	1 (0,0)	0	1 (0,2)	3 (0,1)	0
Myasthénie	12 (0,1)	0	6 (0,2)	1 (0,6)	0	5 (0,1)	0
Myélite	7 (0,1)	0	6 (0,2)	0	1 (0,2)	0	0
Myocardite	64 (0,7)	1 (0,1)	49 (1,9)	0	8 (1,7)	6 (0,1)	0
Neuropathie Périphérique	7 (0,1)	0	3 (0,1)	2 (1,1)	0	2 (0,0)	0
Névralgies	19 (0,2)	0	0	1 (0,6)	0	18 (0,4)	0
Occlusion De La Veine Centrale De La Rétine	22 (0,3)	0	3 (0,1)	3 (1,7)	0	16 (0,3)	0
Occlusion De La Veine Rétinienne	5 (0,1)	0	0	1 (0,6)	1 (0,2)	3 (0,1)	0
Occlusion De L'Artère Rétinienne	20 (0,2)	0	6 (0,2)	6 (3,4)	0	8 (0,2)	0
Œdème	12 (0,1)	0	4 (0,2)	0	0	8 (0,2)	0
Pancréatite	57 (0,7)	1 (0,1)	48 (1,9)	0	1 (0,2)	7 (0,1)	0
Pancytopénie	5 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,1)	0	0	1 (0,0)	0

Type	Total N = 8689 (%)	Décès N = 762 (%)	Hospitalisation N = 2550 (%)	Incapacité N = 175 (%)	Pronostic vital N = 460 (%)	Médicalement significatif N= 4740 (%)	Anomalie congénitale N = 2 (%)
Paralysie Faciale	220 (2,5)	1 (0,1)	39 (1,5)	11 (6,3)	1 (0,2)	168 (3,5)	0
Parésie	6 (0,1)	0	2 (0,1)	2 (1,1)	0	2 (0,0)	0
Paresthésie	111 (1,3)	0	16 (0,6)	4 (2,3)	0	91 (1,9)	0
Péricardite	111 (1,3)	0	52 (2,0)	0	7 (1,5)	52 (1,1)	0
Pneumopathie	19 (0,2)	2 (0,3)	10 (0,4)	1 (0,6)	3 (0,7)	3 (0,1)	0
Pneumopathie D'Inhalation	19 (0,2)	11 (1,4)	8 (0,3)	0	0	0	0
Polyarthrite	5 (0,1)	0	2 (0,1)	0	0	3 (0,1)	0
Polyarthrite Rhumatoïde	22 (0,3)	0	1 (0,0)	2 (1,1)	0	19 (0,4)	0
Polyradiculonévrite	6 (0,1)	0	4 (0,2)	1 (0,6)	0	1 (0,0)	0
Poussée De Sclérose En Plaques	13 (0,1)	0	7 (0,3)	0	0	6 (0,1)	0
Pseudopolyarthrite Rhizomélique	20 (0,2)	0	6 (0,2)	0	0	14 (0,3)	0
Psoriasis	6 (0,1)	0	0	0	0	6 (0,1)	0
Purpura	29 (0,3)	1 (0,1)	8 (0,3)	0	1 (0,2)	19 (0,4)	0
Purpura Thrombopénique Immunologique	35 (0,4)	2 (0,3)	28 (1,1)	0	2 (0,4)	3 (0,1)	0
Réactogénicité	1180 (13,6)	9 (1,2)	105 (4,1)	46 (26,3)	5 (1,1)	1015 (21,4)	0
Spondylarthrite Ankylosante	9 (0,1)	0	0	1 (0,6)	0	8 (0,2)	0
Syncope	17 (0,2)	0	7 (0,3)	0	0	10 (0,2)	0
Syndrome Coronarien Aigu	147 (1,7)	30 (3,9)	73 (2,9)	1 (0,6)	36 (7,8)	7 (0,1)	0
Syndrome D'Activation Des Macrophages	5 (0,1)	0	4 (0,2)	0	1 (0,2)	0	0
Syndrome De Guillain-Barré	17 (0,2)	1 (0,1)	14 (0,5)	0	2 (0,4)	0	0
Syndrome Néphrotique	8 (0,1)	0	3 (0,1)	0	0	5 (0,1)	0
Tendinite	7 (0,1)	0	0	0	0	7 (0,1)	0
Thrombopénie	40 (0,5)	0	23 (0,9)	0	0	17 (0,4)	0
Thrombose	18 (0,2)	0	4 (0,2)	1 (0,6)	0	13 (0,3)	0
Thrombose Artérielle	22 (0,3)	2 (0,3)	14 (0,5)	0	2 (0,4)	4 (0,1)	0
Thrombose Veineuse	51 (0,6)	0	10 (0,4)	0	1 (0,2)	40 (0,8)	0
Thrombose Veineuse Cérébrale	20 (0,2)	0	10 (0,4)	0	8 (1,7)	2 (0,0)	0
Thrombose Veineuse Profonde	232 (2,7)	1 (0,1)	42 (1,6)	1 (0,6)	12 (2,6)	176 (3,7)	0
Thrombose Veineuse Splanchnique	16 (0,2)	2 (0,3)	10 (0,4)	0	2 (0,4)	2 (0,0)	0
Thrombose Veineuse Superficielle	78 (0,9)	0	4 (0,2)	0	1 (0,2)	73 (1,5)	0
Toux	5 (0,1)	0	0	0	0	5 (0,1)	0
Troubles De L'Audition	70 (0,8)	0	3 (0,1)	8 (4,6)	0	59 (1,2)	0
Troubles Du Comportement	12 (0,1)	0	8 (0,3)	0	0	4 (0,1)	0
Troubles Du Rythme	396 (4,6)	5 (0,7)	144 (5,6)	1 (0,6)	30 (6,5)	216 (4,6)	0

Type	Total N = 8689 (%)	Décès N = 762 (%)	Hospitalisation N = 2550 (%)	Incapacité N = 175 (%)	Pronostic vital N = 460 (%)	Médicalement significatif N= 4740 (%)	Anomalie congénitale N = 2 (%)
Troubles Généraux Non Étiquetés	19 (0,2)	1 (0,1)	10 (0,4)	0	1 (0,2)	7 (0,1)	0
Troubles Hémorragiques	98 (1,1)	8 (1,0)	29 (1,1)	0	5 (1,1)	56 (1,2)	0
Troubles Hépatiques	42 (0,5)	2 (0,3)	18 (0,7)	0	0	22 (0,5)	0
Troubles Thyroïdiens	22 (0,3)	1 (0,1)	4 (0,2)	1 (0,6)	0	16 (0,3)	0
Troubles Vestibulaires	135 (1,6)	0	36 (1,4)	7 (4,0)	0	92 (1,9)	0
Troubles Visuels	48 (0,6)	0	7 (0,3)	3 (1,7)	1 (0,2)	37 (0,8)	0
Vascularite	22 (0,3)	1 (0,1)	15 (0,6)	0	0	6 (0,1)	0
Zona	298 (3,4)	1 (0,1)	25 (1,0)	4 (2,3)	3 (0,7)	265 (5,6)	0

Tableau 19. Récapitulatif des 2536 cas graves rapportés en France entre le 28/05/2021 et le 01/07/2021 par type et motif de gravité ; uniquement les effets avec un effectif ≥ 2 cas y sont listés.

Type	Total N = 2536 (%)	Décès N = 128 (%)	Hospitalisation N = 814 (%)	Incapacité N = 50 (%)	Pronostic vital N = 133 (%)	Médicalement significatifs N = 1410 (%)	Anomalie congénitale N = 1 (%)
Agranulocytose	2 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	1 (0,1)	0
AIT	24 (0,9)	0	16 (2,0)	0	1 (0,8)	7 (0,5)	0
Amnésie	3 (0,1)	0	0	0	0	3 (0,2)	0
Anémie Hémolytique Auto-Immune	4 (0,2)	0	3 (0,4)	0	1 (0,8)	0	0
Aphasie	4 (0,2)	0	2 (0,2)	0	0	2 (0,1)	0
Appendicite	6 (0,2)	0	5 (0,6)	0	1 (0,8)	0	0
Arrêt Cardiaque	4 (0,2)	2 (1,6)	0	0	2 (1,5)	0	0
Arthralgies	11 (0,4)	0	0	0	0	11 (0,8)	0
Asthénie	5 (0,2)	0	0	0	0	5 (0,4)	0
Asthme	5 (0,2)	0	0	0	0	5 (0,4)	0
Atteinte Nerfs Crâniens (Hors VII et VIII)	20 (0,8)	0	8 (1,0)	0	0	12 (0,9)	0
Atteinte Rétinienne	5 (0,2)	0	3 (0,4)	1 (2,0)	0	1 (0,1)	0
Autres	34 (1,3)	0	8 (1,0)	1 (2,0)	0	25 (1,8)	0
AVC - Type Inconnu	10 (0,4)	1 (0,8)	5 (0,6)	0	2 (1,5)	2 (0,1)	0
AVC Héorragique	19 (0,7)	9 (7,0)	6 (0,7)	0	4 (3,0)	0	0
AVC Ischémique	128 (5,0)	5 (3,9)	92 (11,3)	2 (4,0)	15 (11,3)	14 (1,0)	0
Céphalée	5 (0,2)	0	3 (0,4)	0	0	2 (0,1)	0
Choc Cardiogénique	2 (0,1)	2 (1,6)	0	0	0	0	0
Cholécystite	2 (0,1)	0	2 (0,2)	0	0	0	0
Colite	3 (0,1)	0	2 (0,2)	0	0	1 (0,1)	0
Colite Héorragique	2 (0,1)	0	2 (0,2)	0	0	0	0
Confusion	2 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	1 (0,1)	0
Contractions Utérines Anormales	3 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	2 (0,1)	0
Convulsions	30 (1,2)	0	14 (1,7)	0	3 (2,3)	13 (0,9)	0
Covid Long Aggravé	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)	0
Décès	41 (1,6)	41 (32,0)	0	0	0	0	0
Décollement Du Vitré	3 (0,1)	0	0	0	0	3 (0,2)	0
Décompensation De Diabète	11 (0,4)	1 (0,8)	4 (0,5)	0	0	6 (0,4)	0
Dermatoses Bulleuses	5 (0,2)	0	1 (0,1)	0	0	4 (0,3)	0
Diarrhée	3 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	2 (0,1)	0

Type	Total N = 2536 (%)	Décès N = 128 (%)	Hospitalisation N = 814 (%)	Incapacité N = 50 (%)	Pronostic vital N = 133 (%)	Médicalement significatifs N = 1410 (%)	Anomalie congénitale N = 1 (%)
Dissection Artérielle	7 (0,3)	1 (0,8)	5 (0,6)	0	1 (0,8)	0	0
Douleur	17 (0,7)	0	2 (0,2)	1 (2,0)	0	14 (1,0)	0
Douleur Lombaire	2 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	1 (0,1)	0
Douleur Thoracique	15 (0,6)	0	4 (0,5)	0	1 (0,8)	10 (0,7)	0
Dyspnée	10 (0,4)	0	1 (0,1)	1 (2,0)	0	8 (0,6)	0
Embolie Pulmonaire	153 (6,0)	3 (2,3)	110 (13,5)	0	14 (10,5)	26 (1,8)	0
Encéphalite	3 (0,1)	0	2 (0,2)	0	1 (0,8)	0	0
Epistaxis	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)	0
Eruption Cutanée	23 (0,9)	0	2 (0,2)	0	0	21 (1,5)	0
Érythème Polymorphe	2 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	1 (0,1)	0
Fausse-Couche Spontanée	12 (0,5)	0	1 (0,1)	0	0	10 (0,7)	1 (100,0)
Fièvre	3 (0,1)	0	2 (0,2)	0	0	1 (0,1)	0
Goutte	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)	0
Hémi-parésie	6 (0,2)	0	2 (0,2)	0	0	4 (0,3)	0
Hémophilie Acquisée	3 (0,1)	1 (0,8)	2 (0,2)	0	0	0	0
Herpès	8 (0,3)	0	2 (0,2)	0	0	6 (0,4)	0
Hyperglycémie	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)	0
Hypersensibilité / Anaphylaxie	100 (3,9)	0	13 (1,6)	0	22 (16,5)	65 (4,6)	0
Hypertension Artérielle	152 (6,0)	0	19 (2,3)	0	4 (3,0)	129 (9,1)	0
Ictus Amnésique	7 (0,3)	0	3 (0,4)	0	0	4 (0,3)	0
Iléite	2 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	1 (0,1)	0
Impotence Fonctionnelle Du Membre Vacciné	22 (0,9)	0	0	3 (6,0)	0	19 (1,3)	0
Infarctus Splénique	2 (0,1)	0	2 (0,2)	0	0	0	0
Infection À Ebv	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)	0
Infection À Sars Cov-2	75 (3,0)	24 (18,8)	34 (4,2)	0	5 (3,8)	12 (0,9)	0
Infection Non Virale	22 (0,9)	1 (0,8)	13 (1,6)	0	0	8 (0,6)	0
Insuffisance Cardiaque	20 (0,8)	4 (3,1)	12 (1,5)	0	2 (1,5)	2 (0,1)	0
Insuffisance Respiratoire Aiguë	2 (0,1)	2 (1,6)	0	0	0	0	0
Ischémie Mésentérique	2 (0,1)	1 (0,8)	1 (0,1)	0	0	0	0
Leucémies	2 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	1 (0,1)	0
Lymphadénopathie	15 (0,6)	0	0	0	0	15 (1,1)	0

Type	Total N = 2536 (%)	Décès N = 128 (%)	Hospitalisation N = 814 (%)	Incapacité N = 50 (%)	Pronostic vital N = 133 (%)	Médicalement significatifs N = 1410 (%)	Anomalie congénitale N = 1 (%)
Maladie de Horton	2 (0,1)	0	2 (0,2)	0	0	0	0
Maladie De Horton	3 (0,1)	0	2 (0,2)	0	0	1 (0,1)	0
Malaise	41 (1,6)	0	10 (1,2)	0	1 (0,8)	30 (2,1)	0
Malaise Post-Vaccinal	62 (2,4)	0	15 (1,8)	1 (2,0)	2 (1,5)	44 (3,1)	0
Mastite	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)	0
Méningite	4 (0,2)	0	3 (0,4)	0	1 (0,8)	0	0
Méningo-Encéphalite À VzV	2 (0,1)	1 (0,8)	1 (0,1)	0	0	0	0
Migraine	5 (0,2)	0	3 (0,4)	0	0	2 (0,1)	0
Mort Fœtale	3 (0,1)	1 (0,8)	1 (0,1)	0	0	1 (0,1)	0
Myalgie	5 (0,2)	0	1 (0,1)	0	1 (0,8)	3 (0,2)	0
Myasthénie	4 (0,2)	0	2 (0,2)	1 (2,0)	0	1 (0,1)	0
Myélite	3 (0,1)	0	2 (0,2)	0	1 (0,8)	0	0
Myocardite	42 (1,7)	1 (0,8)	32 (3,9)	0	4 (3,0)	5 (0,4)	0
Myosite	2 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	1 (0,1)	0
Néphropathie À Iga	2 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	1 (0,1)	0
Neuropathie Périphérique	5 (0,2)	0	2 (0,2)	2 (4,0)	0	1 (0,1)	0
Névralgies	3 (0,1)	0	0	1 (2,0)	0	2 (0,1)	0
Névrite	2 (0,1)	0	0	1 (2,0)	0	1 (0,1)	0
Occlusion De La Veine Centrale De La Rétine	10 (0,4)	0	1 (0,1)	2 (4,0)	0	7 (0,5)	0
Occlusion De La Veine Rétinienne	4 (0,2)	0	0	1 (2,0)	1 (0,8)	2 (0,1)	0
Occlusion De L'Artère Rétinienne	11 (0,4)	0	3 (0,4)	2 (4,0)	0	6 (0,4)	0
Œdème	7 (0,3)	0	3 (0,4)	0	0	4 (0,3)	0
Pancréatite	26 (1,0)	0	23 (2,8)	0	0	3 (0,2)	0
Paralyse	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)	0
Paralyse Faciale	94 (3,7)	0	16 (2,0)	6 (12,0)	1 (0,8)	71 (5,0)	0
Parésie	2 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (2,0)	0	0	0
Paresthésie	51 (2,0)	0	10 (1,2)	2 (4,0)	0	39 (2,8)	0
Péricardite	54 (2,1)	0	25 (3,1)	0	3 (2,3)	26 (1,8)	0
Pneumopathie	6 (0,2)	0	3 (0,4)	1 (2,0)	1 (0,8)	1 (0,1)	0
Polyarthrite	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)	0
Polyarthrite Rhumatoïde	9 (0,4)	0	1 (0,1)	2 (4,0)	0	6 (0,4)	0

Type	Total N = 2536 (%)	Décès N = 128 (%)	Hospitalisation N = 814 (%)	Incapacité N = 50 (%)	Pronostic vital N = 133 (%)	Médicalement significatifs N = 1410 (%)	Anomalie congénitale N = 1 (%)
Polyradiculonévrite	3 (0,1)	0	3 (0,4)	0	0	0	0
Poussée De Sclérose En Plaques	9 (0,4)	0	4 (0,5)	0	0	5 (0,4)	0
Pseudopolyarthrite Rhizomélique	8 (0,3)	0	2 (0,2)	0	0	6 (0,4)	0
Psoriasis	3 (0,1)	0	0	0	0	3 (0,2)	0
Purpura	3 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	2 (0,1)	0
Purpura Thrombopénique Immunologique	9 (0,4)	1 (0,8)	8 (1,0)	0	0	0	0
Purpura Thrombotique Thrombocytopénique	2 (0,1)	0	1 (0,1)	0	1 (0,8)	0	0
Réactogénicité	203 (8,0)	2 (1,6)	20 (2,5)	8 (16,0)	1 (0,8)	172 (12,2)	0
Spondylarthrite Ankylosante	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)	0
Syncope	7 (0,3)	0	1 (0,1)	0	0	6 (0,4)	0
Syndrôme Coronarien Aigu	46 (1,8)	7 (5,5)	25 (3,1)	0	13 (9,8)	1 (0,1)	0
Syndrôme De Guillain-Barré	7 (0,3)	0	6 (0,7)	0	1 (0,8)	0	0
Syndrôme Néphrotique	3 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	2 (0,1)	0
Tendinite	3 (0,1)	0	0	0	0	3 (0,2)	0
Thrombopénie	14 (0,6)	0	9 (1,1)	0	0	5 (0,4)	0
Thrombose	7 (0,3)	0	3 (0,4)	0	0	4 (0,3)	0
Thrombose Artérielle	11 (0,4)	2 (1,6)	5 (0,6)	0	1 (0,8)	3 (0,2)	0
Thrombose Veineuse	28 (1,1)	0	3 (0,4)	0	1 (0,8)	24 (1,7)	0
Thrombose Veineuse Cérébrale	9 (0,4)	0	4 (0,5)	0	5 (3,8)	0	0
Thrombose Veineuse Profonde	70 (2,8)	0	11 (1,4)	0	2 (1,5)	57 (4,0)	0
Thrombose Veineuse Splanchnique	4 (0,2)	0	4 (0,5)	0	0	0	0
Thrombose Veineuse Superficielle	37 (1,5)	0	0	0	1 (0,8)	36 (2,6)	0
Toux	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)	0
Troubles De L'Audition	24 (0,9)	0	2 (0,2)	2 (4,0)	0	20 (1,4)	0
Troubles Du Comportement	4 (0,2)	0	3 (0,4)	0	0	1 (0,1)	0
Troubles Du Rythme	94 (3,7)	0	35 (4,3)	1 (2,0)	6 (4,5)	52 (3,7)	0
Troubles Généraux Non Étiquetés	7 (0,3)	1 (0,8)	4 (0,5)	0	0	2 (0,1)	0
Troubles Hémorragiques	40 (1,6)	2 (1,6)	6 (0,7)	0	2 (1,5)	30 (2,1)	0
Troubles Hépatiques	17 (0,7)	0	7 (0,9)	0	0	10 (0,7)	0
Troubles Thyroïdiens	10 (0,4)	0	2 (0,2)	1 (2,0)	0	7 (0,5)	0
Troubles Vestibulaires	49 (1,9)	0	13 (1,6)	2 (4,0)	0	34 (2,4)	0

Type	Total N = 2536 (%)	Décès N = 128 (%)	Hospitalisation N = 814 (%)	Incapacité N = 50 (%)	Pronostic vital N = 133 (%)	Médicalement significatifs N = 1410 (%)	Anomalie congénitale N = 1 (%)
Troubles Visuels	21 (0,8)	0	3 (0,4)	2 (4,0)	0	16 (1,1)	0
Uvéite	3 (0,1)	0	0	0	0	3 (0,2)	0
Vascularite	13 (0,5)	1 (0,8)	10 (1,2)	0	0	2 (0,1)	0
Zona	114 (4,5)	1 (0,8)	4 (0,5)	2 (4,0)	0	107 (7,6)	0

IV.1.6. Analyse et expertise des situations particulières

Erreurs médicamenteuses

Parmi les cas rapportés en France au 01/07/2021, 78 (0,2 %) correspondaient à des erreurs d'administration, 7 cas ont été transmis entre le 28/05/2021 et le 01/07/2021, dont 2 avec effet indésirable grave associé (Tableau 20).

Tableau 20. Description des erreurs identifiées dans les cas rapportés en France jusqu'au 01/07/2021.

Cause de l'erreur	Cas avec EI associés N = 27 (%)	Cas sur la période N= 7 (%)	Cas cumulés d'erreur N= 78 (%)
Administration d'une dose incorrecte	7 (25,9)	2 (7,4)	36 (46,2)
Schéma d'administration inapproprié	8 (29,6)	3 (11,1)	22 (28,2)
Site/voie d'administration inappropriée	5 (18,5)	0 (0)	9 (11,5)
Problème de préparation du produit	7 (25,9)	2 (7,4)	10 (12,8)
Autres circonstances	0 (0)	0 (0)	1 (1,3)
Cas graves	9 (33,3)	2 (7,4)	10 (12,8)

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

Analyse et expertise des cas graves rapportés après une troisième injection (n=16, dont 10 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=33, dont 26 dans la période)

A ce jour, 33 événements graves ont été rapportés pour des sujets ayant reçu une 2^{ème} injection par Comirnaty après une 1^{ère} injection par Vaxzevria. Les types d'événements graves rapportés sont décrits dans le Tableau 21 Le délai de survenue après la réalisation de l'injection de Comirnaty était inférieur à 24h pour 9 cas (27,3 %) ; les événements étaient survenus en médiane à J0 (IIQ : J0-J11 ; délai de survenue maximal : J28).

Tableau 21. Événements graves rapportés pour des sujets ayant reçu une 2^{ème} injection par Comirnaty après une 1^{ère} injection par Vaxzevria, en France, au 02/07/2021.

Type d'effet	Effectif N (%)
Réactogénicité	5 (15,2)
AVC Ischémique	2 (6,1)
Embolie Pulmonaire	2 (6,1)
Hypersensibilité / Anaphylaxie	2 (6,1)
Malaise	2 (6,1)
Paralysie Faciale	2 (6,1)
Péricardite	2 (6,1)
Troubles Vestibulaires	2 (6,1)
Arthralgies	1 (3,0)
Atteinte Nerfs Crâniens (Hors VII et VIII)	1 (3,0)
AVC Hémorragique	1 (3,0)
Douleur Abdominale	1 (3,0)
Eruption Cutanée	1 (3,0)
Hypertension Artérielle	1 (3,0)
Idées Suicidaires	1 (3,0)
Infection À Sars Cov-2	1 (3,0)
Syndrome Coronarien Aigu	1 (3,0)
Thrombose Artérielle	1 (3,0)
Thrombose Veineuse Profonde	1 (3,0)
Troubles Hémorragiques	1 (3,0)
Vascularite	1 (3,0)
Zona	1 (3,0)

* Le rapport précédent mentionnait un cas de pancréatite aiguë : le suivi des cas effectué par les CRPV a permis de corriger les informations initialement reçues pour ce cas qui ne concernait pas une personne ayant reçu une injection de Comirnaty après une injection de Vaxzevria mais une personne ayant reçu un schéma vaccinal comprenant uniquement Comirnaty.

A total, sept cas concernaient des événements thromboemboliques artériels ou veineux. Ceux-ci comprenaient 2 AVC ischémiques survenus à J0 et J2 chez deux sujets de 60 à 69 ans avec antécédents cardiovasculaires, un syndrome coronarien aigu survenu à J4 chez un homme de 50 à 59 ans lui aussi avec antécédents cardiovasculaires. Le dernier événement artériel correspondait à une thrombose iliaque externe survenue à J6 de l'injection chez une personne de 40-45 ans avec antécédent de tabagisme et pris en charge par mise en place de stent.

Les événements thrombo-emboliques veineux correspondaient à deux embolies pulmonaires survenues à J2 et J27 chez deux sujets de 60-64 ans et 70-75 ans et à une thrombose veineuse profonde survenue à J8 chez une personne sexagénaire après un long trajet en voiture.

Les informations renseignées pour ces cas ne mettaient pas en avant de thrombopénie associée à l'événement ou d'élément compatible avec un tableau de thrombose(s) associée(s) à une thrombopénie tel qu'identifié avec le vaccin Vaxzevria.

Les caractéristiques générales des cas graves et non graves rapportés pour des personnes ayant reçu une 2^{ème} injection par Comirnaty après une 1^{ère} injection par Vaxzevria sont détaillées dans le Tableau 22.

Tableau 22. Caractéristiques générales des cas rapportés pour des sujets ayant reçu une 2^{ème} injection par Comirnaty après une 1^{ère} injection par Vaxzevria.

	Cas cumulé n = 133 (%)
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV, n (%)	
Cas déclarés par les patients/usagers	57 (42,9)
Cas déclarés par les professionnels de santé	76 (57,1)
Cas non graves, n (%)	100 (75,2)
Sexe, n (%)	
Féminin	74 (55,6)
Inconnu	1 (0,8)
Masculin	25 (18,8)
Tranches d'âge, n (%)	
0-11	3 (2,3)
19-25	7 (5,3)
26-29	6 (4,5)
30-49	36 (27,1)
50-64	34 (25,6)
65-74	8 (6,0)
75-84	4 (3,0)
>= 85	2 (1,5)
Evolution, n (%)	
En cours de rétablissement/résolution	29 (21,8)
Inconnu	2 (1,5)
Non rétabli/non résolu	20 (15,0)
Rétabli/résolu	49 (36,8)
Cas graves, n (%)	33 (24,8)
Critère de gravité, n (%)	
Hospitalisation	9 (6,8)
Mise en jeu du pronostic vital	2 (1,5)
Médicalement significatif	22 (16,5)
Sexe, n (%)	
Féminin	20 (15,0)
Masculin	13 (9,8)
Tranches d'âge, n (%)	
26-29	2 (1,5)
30-49	12 (9,0)
50-64	14 (10,5)
65-74	2 (1,5)
75-84	2 (1,5)

>= 85	1 (0,8)
Évolution, n (%)	
En cours de rétablissement/résolution	12 (9,0)
Inconnu	1 (0,8)
Non rétabli/non résolu	11 (8,3)
Rétabli/résolu	7 (5,3)
Rétabli/résolu avec séquelles	2 (1,5)

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 demeurent limitées. 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.

V. Conclusions

Ce 17^{ème} rapport de suivi de la sécurité du vaccin Comirnaty, confirme globalement les signaux déjà évoqués dans les rapports précédents.

Péricardites et myocardites ont été confirmées comme des effets indésirables potentiellement liés à la vaccination ; ces deux effets indésirables sont désormais listés dans le RCP du vaccin Comirnaty.

Parmi les autres faits notables, les analyses présentées dans ce rapport, suggèrent deux nouveaux signaux potentiels :

- **Polyarthrite rhumatoïde : Le délai court, et encore plus court en D2, la notion de 2 rechallenge positif, sont en faveur d'un rôle potentiel du vaccin dans la survenue de ces poussées, poussées rares mais néanmoins possibles.**
- **Néphropathies glomérulaires (récidive ou de novo) : Bien que le nombre de cas rapportés en France soit faible, l'existence de cas de réintroduction positive aussi bien dans les données françaises de pharmacovigilance que dans la littérature constitue un signal potentiel.**

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 \leq 90 mm Hg ou baisse de plus de 30% de la valeur de base habituelle), tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme,

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

Grade IV

Arrêt circulatoire et/ou respiratoire,

