

Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty

Focus mensuel n°4 situations spécifiques jusqu'au 6 janvier 2022

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



Déclarations d'intérêt

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

Table des matières

Déclarations d'intérêt	3
1. Contexte	4
2. Résultats	5
a) Evènements indésirables chez les sujets jeunes 5-11 ans (aucun cas grave, 29 cas non graves).....	5
b) Analyse des cas de PIMS (Pediatric Inflammatory Multisystemic Syndrome ; 9 cas).....	6
c) Evènements indésirables graves rapportés pour les injections de rappel effectuées avec le vaccin Pfizer-BioNTech Comirnaty (n=615).....	2
d) Analyse des cas graves de troubles thyroïdiens (n=54)	7

1. Contexte

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

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

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

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

Les rapports complets de pharmacovigilance sont désormais publiés trimestriellement. Le dernier rapport national concernant ce vaccin portait sur la période du 27 août au 11 novembre 2021 ([Lien ANSM Rapport PV N°19](#))

Ainsi, le rapport "Focus" mensuel présente uniquement la surveillance réalisée sur des populations ou situations particulières et certaines analyses ponctuelles sur des événements indésirables spécifiques, en fonction des demandes du comité spécifique et de la remontée de potentiel signaux durant la période

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

Le focus N°2 a porté sur les sujets jeunes 12-18 ans avec l'élargissement de la campagne vaccinale à partir de 12 ans depuis le 15 juin 2021 et les sujets ayant bénéficié d'un rappel vaccinal, c'est-à-dire d'une dose de vaccin, au moins 6 mois minimum après la fin du schéma vaccinal complet initial jusqu'au 4 novembre 2021 ([Lien Focus](#))

Le focus N°3 ([Lien Focus](#)) a concerné les sujets jeunes 12-18 ans, les cas de PIMS chez les sujets jeunes 12-18 ans, les sujets ayant bénéficié d'un rappel vaccinal, c'est-à-dire d'une dose de vaccin, au moins 5 mois minimum après la fin du schéma vaccinal complet initial, selon la définition des populations éligibles établie fin novembre 2021 ([Lien HAS](#)).

L'intensification de la campagne nationale de rappel ([Lien DGS](#)) a conduit à décrire, un point uniquement sur les données de la dose de rappel R1, couvrant la période allant du 13 décembre 2021 au 3 janvier 2022 ([Lien ANSM R1.pdf](#))

Ce focus N°4 concerne, jusqu'au 6 janvier 2022 :

- Les sujets jeunes de 5 à 11 ans, suite à l'extension de la stratégie vaccinale dans cette population ([Lien HAS](#))
- les cas de PIMS chez les sujets jeunes 12-18 ans
- Les sujets ayant bénéficié d'un rappel vaccinal
- Les cas graves de troubles thyroïdiens

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

2. Résultats

Tableau 1. Répartition du nombre de personnes vaccinées par Comirnaty et par rang vaccinal au 6/01/2022

	1ère Injection N =	2è Injection N =	3è Injection N =	Total général N=
Femme	41 525 122	39 065 469	16 836 541	97 427 132
Homme	21 505 052	20 278 829	9 285 578	51 069 459
NR	19 864 559	18 656 578	7 530 157	46 051 294
	155 511	130 062	20 806	306 379

a) Evènements indésirables chez les sujets jeunes 5-11 ans (aucun cas grave, 29 cas non graves)

Sur la période, aucun cas d'évènements indésirables graves survenus après la vaccination n'a été déclaré aux Centres régionaux de Pharmacovigilance pour des sujets de 5 à 11 ans. Ce point synthétise donc les 29 cas d'évènements indésirables **non graves** survenus dans cette population pédiatrique.

Ces 29 cas sont survenus chez 9 filles et 20 garçons, d'âge moyen de 10,5 ans. Sur ces 29 cas, 26 concernaient des erreurs médicamenteuses :

- 18 erreurs médicamenteuses sans effet : erreurs d'administration du vaccin entre juillet et août 2021, en provenance de 4 régions différentes, chez des enfants de 11 ans, cibles non ouvertes à la campagne vaccinale sur cette période estivale 2021
- 8 erreurs médicamenteuses avec effets (6 avec réactogénicité locale ou systémique, 1 cas de malaise, 1 cas de crise d'asthme) : 4 cas concernent des enfants de 11 ans vaccinés durant la période estivale 2021, et 4 autres cas concernent des erreurs de préparation (flacon adulte de 30 µg à la place de 20 µg, dilution selon le protocole pédiatrique)

Les autres 3 cas sont des évènements de type fièvre, nausées, vomissements. Aucun signal de sécurité n'a été identifié à ce jour dans cette population.

b) Analyse des cas de PIMS (Pediatric Inflammatory Multisystemic Syndrome ; 9 cas)

Le PIMS appelé aussi MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children) est un syndrome rare associée aussi à l'infection à SARS CoV-2 chez les enfants âgés de 0 à 19 ans ayant de la fièvre > 3 jours ET deux des signes suivants :

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

Le 26/8/2021, l'Agence du Médicament danoise a alerté quant au risque éventuel de cet effet indésirable suite à la survenue d'un cas de PIMS chez un adolescent de 17 ans avec Comirnaty.

Six cas de PIMS avait fait l'objet d'une première analyse dans le focus mensuel (Lien Focus PV N°2 - ANSM), conduisant, devant la complexité des tableaux cliniques et de ses différentes étiologies à poursuivre l'analyse avec un expert pédiatre, expertise présentée dans le cadre de le rapport N°19 (Lien Rapport N°19- ANSM). Cette première expertise avait conclu que :

- Le diagnostic de PIMS est bien établi dans les 6 cas. Pour 4 cas, des données complémentaires s'avèrent indispensables pour confirmer le lien avec le vaccin.
- A ce stade, les données disponibles ne permettent pas de se prononcer en faveur d'un signal potentiel. Les cas de PIMS continueront à être suivis et feront l'objet d'une analyse ultérieure le cas échéant.

Nous avons réactualisé les notifications de PIMS enregistrés dans la Base Nationale de

Pharmacovigilance jusqu'au 31 Décembre 2021 avec identification de 9 cas. Le tableau 2 récapitule les caractéristiques clinico-biologiques des cas. Ces cas ont été classés selon la méthode OMS (Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification, 2nd ed., 2019 update. Accessed January 1, 2022. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/causality-assessment-ae-fi-user-manual-2019>) qui selon un algorithme classant les cas en 4 grandes catégories (A : association causale consistante ; B : indéterminée et C : inconsistante et inclassable). Pour chaque catégorie A, B et C, il existe des sous-catégories selon le niveau d'informations disponibles (A1, A2, A3, A4 ; B1 et B2 ; C et inclassable). Cette classification est basée comme les autres méthodes sur la chronologie (délai de survenue, réadministration,...) et la sémiologie (autres causes pouvant être à l'origine des événements) mais aussi sur le circuit de vaccination (vaccin défectueux, mauvaises conditions de conservation, erreur d'administration,...).

Pour les 9 cas analysés, nous avons obtenu 3 niveaux de classification :

- A1= relation « consistante » avec le vaccin pour 4 cas (N° 1, 2, 5 et 6) ;
- B1 = relation « indéterminée » pour 2 cas avec une chronologie compatible mais d'autres étiologies ne pouvant pas être écartées (cas N° 7 et 8). Il s'agit du cas N° 7 qui enregistré au départ comme un cas de SAM (Syndrome d'Activation Macrophagique). Néanmoins, Les arguments en faveur du PIMS n'excluent en rien le diagnostic de SAM, le SAM faisant partie du tableau clinique parfois observé dans les PIMS. L'enfant correspond aux critères du PIMS selon la classification OMS : fièvre > 3 jours, syndrome inflammatoire biologique, au moins 2 atteintes d'organes (ici troubles digestifs et coagulopathie), pas d'autre cause microbiologiste identifiée. La cytolyse hépatique reste aussi un élément retrouvé fréquemment chez les autres enfants. Enfin l'argument de temporalité vis à vis du vaccin s'avère un élément important. Par ailleurs, les anticorps anti- S sont négatifs liés peut être à sa pathologie (leucémie). Pour le cas N°8, les anticorps anti-N sont à la limite ne pouvant pas complètement exclure une infection COVID et un délai long de 42 jours après la D2 ;
- B2= relation « indéterminée » pour 3 cas (N° 3, 4 et 9) avec des données controversées puisque le délai de survenue et les critères cliniques sont compatibles mais les anticorps anti-N positifs témoigneraient d'une infection virale par la COVID-19.

L'âge médian est de 12,5 ans et 3 adolescents ont des comorbidités (diabète, ostéochondrite avec surpoids et leucémie en rémission). Les symptômes cliniques les plus fréquents étant les manifestations cardiaques (8 cas), digestives (7 cas), type coagulopathie (5 cas), cutanées (5 cas) et hépatique (4 cas). La majorité sont de sexe masculin (8 cas). L'évolution a été favorable après pris en charge adaptée (immunoglobuline et corticothérapie) avec néanmoins un séjour en réanimation pour 3 cas (N° 1,2 et 5). Dans 2 cas, on note un antécédent d'infection COVID-

19 (dont dans un cas 7 mois auparavant). En dehors des caractères communs à tous les cas permettant de confirmer le diagnostic de PIMS, nous pouvons souligner quelques particularités :

- Délai de survenue : les premiers symptômes sont survenus après la D1 pour 5 cas dans des délais précoces, de 4 à 20 jours, parmi lesquels 2 cas sont classés comme *indéterminé* pour anticorps anti-N positive (cas N° 3) et anti-S négative (cas N°7, PIMS+SAM). Pour les 4 autres cas survenus après la D2, le délai s'avère précoce pour 2 cas (2 et 7 jours) mais classé comme *indéterminé* du fait des anticorps anti-N positif et retardé pour les 2 autres cas (26 et 42 jours) dont 1 cas classé comme *indéterminé* (cas N°8) du fait des anticorps anti-N limite. La question de délai de survenue post-vaccinal reste ouverte. Les délais longs (>20 jours) peuvent interroger sur le lien de temporalité avec le vaccin, mais il est encore difficile d'exclure à ce jour, les cas avec un délai de survenue long. A rappeler que le délai de PIMS post COVID rapporté à ce jour est de l'ordre de 4 semaines (*Belot A, Antona D, renolleau S et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. Eurosurveillance. 2020 ; 25(22) :2001010.*)
- Manifestations cutanées : présentes dans 5 cas, avec un diagnostic de PEAG dans le cas N° 5 associée à une hyperéosinophilie suggérant une hypothèse de DRESS ?
- Hyperéosinophilie : présente dans 2 cas (N° 2 et 5) avec des manifestations cutanées dans un cas. L'hyperéosinophilie n'est pas observée dans les PIMS post COVID.
- SAM et PIMS : le cas N° 7 discuté ci-dessus
- Iléite dans 2 cas (cas N° 4 et 9) classés comme *indéterminé* à cause des anticorps anti-N positif. Durant cette période, 8,113,058 doses de vaccin ont été administrés à la population 12-17 ans soit un taux de notification de PIMS estimé de 1,1 cas/1million [0,5-2,1] IC95% adolescent vacciné, donc très rare (<http://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/article/le-tableau-de-bord-de-la-vaccination>). Selon les données de Santé Publique France et le Consortium Français de COVID-19 pédiatrique (*Belot A, Levy-Bruhl D, French COVID-19 Pediatric Inflammation Consortium. N Engl J Med. 2020 ;383 : 1793-94*) durant la même période, 113 cas de PIMS post COVID sont survenus pour 1 million d'adolescent de 12-17 ans, soit une incidence multipliée par 100.

En conclusion, ces données restent en faveur de la balance bénéfice/risque de la vaccination chez cette population et ne donne pas lieu à la génération d'un signal. Compte tenu de la gravité de cet effet indésirable, cette entité sera surveillée dans l'enquête de pharmacovigilance nationale et fera l'objet d'analyse ultérieure si nécessaire.

Tableau 2 : descriptif des 9 cas de PIMS chez les 12 – 18 ans (*: Titre d’anticorps : 1.2 (Normes du laboratoire : positivité: ≥ 1.68 , négativité »: < 0.49 , limite: $0.49 \leq x < 1.68$).

Cas	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Sexe	Masculin	Masculin	Masculin	Masculin	Masculin	Masculin	Féminin	Masculin	Masculin
Comorbidité	Non	Non	Non	Non	Diabète de type 1	Ostéocondrite	Leucémie	Non	Non
Surpoids	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non
Début des symptômes	Novembre 2021	Aout 2021	Septembre 2021	Octobre 2021	Octobre 2021	Juillet 2021	Septembre 2021	Décembre 2021	Décembre 2021
Rang vaccinal	2	1	1	2	1	1	1	2	2
Délai entre l’administration et le début des symptômes	26 jours (50 jours depuis la 1ère injection)	6 jours	6 jours	2 jours (24 jours depuis la 1ère injection)	4 jours	20 jours	19 jours	42 jours (72 jours depuis la 1ère injection)	7 jours (28 jours depuis la 1ère injection)
Critères OMS des MIS-C	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Critères	Fièvre > 3 jours, Atteinte cutanéomuqueuse, Atteinte cardiaque, Syndrome inflammatoire biologique, Pas d’autre cause microbiologique	Fièvre > 3 jours, Choc, Atteinte cardiaque, Coagulopathie, Symptômes digestifs, Syndrome inflammatoire biologique, Pas d’autre cause microbiologique	Fièvre > 3 jours, Atteinte cutanéomuqueuse, Choc, Atteinte cardiaque, Coagulopathie, Symptômes digestifs, Syndrome inflammatoire biologique, Pas d’autre cause microbiologique	Fièvre > 3 jours, Atteinte cardiaque, Coagulopathie, Symptômes digestifs, Syndrome inflammatoire biologique, Pas d’autre cause microbiologique	Fièvre > 3 jours, Atteinte cutanéomuqueuse, Choc, Atteinte cardiaque, Symptômes digestifs, Syndrome inflammatoire biologique, Pas d’autre cause microbiologique	Fièvre > 3 jours, Atteinte cutanéomuqueuse, Atteinte cardiaque, Syndrome inflammatoire biologique, Pas d’autre cause microbiologique	Fièvre > 3 jours, Coagulopathie, Symptômes digestifs, Syndrome inflammatoire biologique, Pas d’autre cause microbiologique	Fièvre > 3 jours, Coagulopathie, Atteinte cardiaque, Symptômes digestifs, Syndrome inflammatoire biologique, Pas d’autre cause microbiologique	Fièvre > 3 jours, Atteinte cutanéomuqueuse, Atteinte cardiaque, Symptômes digestifs, Syndrome inflammatoire biologique, Pas d’autre cause microbiologique
PCR SARS-CoV-2 nasopharyngée	Négative	Négative	Négative	Négative	Négative	Négative	Négative	Négative	Négative
Sérologie SARS-CoV-2	Anti-Spike: positive Anti-N : négative	Anti-Spike: positive Anti-N : négative	Anti-Spike : positive Anti-N : positive	Anti-Spike : positive Anti-N : positive	Anti-Spike : positive Anti-N : négative	Anti-Spike : positive Anti-N : négative	Anti-Spike : négative Anti-N : négative	Anti-Spike : positive Anti-N : limite*	Anti-Spike : positive Anti-N : positive
Autres manifestations	Lymphopénie, lymphadénopathie cervicale	Insuffisance rénale, protéinurie, cytolyse hépatique, hyperéosinophilie, effets neurologiques	Lymphopénie, dilatation coronaire	Insuffisance rénale, cytolyse hépatique, iléocolite, pyérite	Lymphadénopathie cervicale, hyperéosinophilie, PEAG	lymphopénie	SAM, cytolyse hépatique	Lymphopénie, lymphadénopathie cervicale, cytolyse hépatique	Iléite, lymphopénie
Réanimation	Oui	Oui	No	No	Oui	No	No	No	No
Classification OMS)**	A1	A1	B2	B2	A1	A1	B1	B1	B2

c) Evènements indésirables graves rapportés pour les injections de rappel effectuées avec le vaccin Pfizer-BioNTech Comirnaty (n=615)

La méthode a été mise à jour pour ce rapport : la présentation des événements concernant les injections de rappel est dorénavant individualisée au lieu d'être commune à la présentation des événements concernant une 3e injection (schéma vaccinal concernant les personnes immunodéprimées ou à risque particulier de non réponse à un schéma initial à 2 injections) comme c'était le cas jusqu'au précédent point réalisé dans le Focus Mensuel n°3 publié fin décembre 2021.

Au 6 Janvier 2022, 615 cas d'évènements indésirables graves survenus après la vaccination avaient été rapportés aux Centres de Pharmacovigilance concernant des injections de rappel effectuées avec le vaccin Pfizer-BioNTech Comirnaty.

Parmi ceux-ci, 359 (58,4 %) concernaient des femmes et 256 (41,6 %) des hommes. La répartition par âge et par principal critère de gravité est détaillée dans le Tableau 3.

Ces cas incluent 427 nouveaux cas rapportés depuis le 13/12/2021, dernière date considérée dans le Focus Mensuel n°3 publié fin décembre 2021.

La distribution des évènements est présentée par catégorie dans le Tableau 4, et par catégorie et par type d'évènements dans le Tableau 5 pour les événements représentant plus de 1 % du total des événements graves rapportés pour les injections de rappel.

Tableau 3. Caractéristiques principales des cas avec événements indésirables graves rapportés pour les injections de rappel réalisées avec le vaccin Pfizer-BioNTech Comirnaty (au 07/01/2022).

	Cas cumulés, N = 615 (%)
Critère de gravité	
Anomalies congénitales	1 (0,2)
Décès	50 (8,1)
Mise en jeu du pronostic vital	28 (4,6)
Hospitalisation	232 (37,7)
Invalidité ou incapacité	8 (1,3)
Médicalement significatif	296 (48,1)
Sexe, N (%)	
Masculin	256 (41,6)
Féminin	359 (58,4)
Tranches d'âge, N (%)	
Inférieur à 20	3 (0,5)
de 20 à 29	34 (5,5)
de 30 à 39	45 (7,3)
de 40 à 49	56 (9,1)
de 50 à 59	83 (13,5)
de 60 à 69	116 (18,9)
de 70 à 79	140 (22,8)
de 80 à 89	95 (15,4)
supérieur ou égal à 90	42 (6,8)
Inconnu	1 (0,2)

Comme précédemment, les cas rapportés concernaient majoritairement des sujets de 60 ans et plus (63,9 % des cas) et davantage les femmes (58,4 %), en cohérence avec les données de vaccination (Tableaux 1.). Les événements les plus représentés étaient les événements de nature cardiovasculaire (44,9 %), comme cela était également le cas pour les événements rapportés après 1^{ère} ou 2^{ème} injection chez les personnes âgées (Tableau 4).

Tableau 4. Distribution par catégorie d'évènement des cas avec événements indésirables graves rapportés pour les injections de rappel réalisées avec le vaccin Pfizer-BioNTech Comirnaty (au 07/01/2022).

Catégorie	Cas cumulés, N = 615 (%)
Affections cardiovasculaires	277 (44,9)
Infections	80 (13,0)
Affections neurologiques	72 (11,7)
Troubles généraux	63 (10,2)
Affections musculosquelettiques	23 (3,7)
Décès*	22 (3,6)
Hypersensibilité / Anaphylaxie	21 (3,4)
Affections dermatologiques	14 (2,3)
Affections hématologiques	13 (2,1)
Affections gastrointestinales	10 (1,6)
Affections respiratoires	6 (1,0)
Grossesse	3 (0,5)
Affections gynécologiques	3 (0,5)
Affections du rein et des voies urinaires	3 (0,5)
Affections ophtalmologiques	3 (0,5)
Affections endocriniennes	1 (0,2)
Tumeurs et Cancers	1 (0,2)
Affections psychiatriques	1 (0,2)
Total des EIG déclarés après injection de rappel	615

* Décès de cause non attribuée à un événement classé dans une autre catégorie

Myocardites - Péricardites

Au-delà des événements thrombo-emboliques, ces événements comprenaient également des événements à type de péricardite et de myocardite. Ces dernières (n=10) concernaient 7 hommes pour 3 femmes, dont 3 personnes de moins de 30 ans, 3 âgées de 30 à 49 ans, et 4 âgées de 50 ans et plus. Le délai de survenue était inférieur à 2 jours pour deux cas (dont un survenu à J0), compris entre 3 et 6 jours pour 7 cas.

Le dernier cas est survenu 8 jours après la réalisation de l'injection de rappel chez un patient de 50 à 59 ans avec hémopathie maligne et présentant de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire. Le patient a été pris en charge dans un tableau de douleur thoracique avec un bilan comprenant une élévation forte des troponines et une altération de la fraction d'éjection à 10-20%. Les explorations ont permis d'éliminer un processus ischémique. La myocardite, non confirmée, reste une hypothèse

diagnostique (une autopsie est programmée) ; le bilan a conduit à suspecter une cardiopathie amyloïde.

En dehors de ce cas non confirmé survenu chez un patient au terrain très particulier, les cas d'événements de myocardite rapportés après injections de rappel présentent des caractéristiques similaires à celles rapportées après 2^{ème} injection à l'exception notable d'un âge plus élevé. Il convient de surveiller spécifiquement ce point dans les semaines à venir et dans la perspective du prochain focus mensuel.

Les cas de péricardite ne présentaient en revanche pas de spécificité particulière comparativement aux cas rapportés après 1^{ère} ou 2^{ème} injection.

Tableau 5. Distribution par catégorie et type d'évènement des cas avec événements indésirables graves rapportés pour les injections de rappel réalisées avec le vaccin Pfizer-BioNTech Comirnaty (au 07/01/2022). *Distribution pour les événements représentant > 1% des EIG rapportés avec dose de rappel.*

Evénements rapportés	N (%)
Affections cardiovasculaires	277 (44,9)
Embolie pulmonaire	47 (7,6)
AVC ischémique	42 (6,8)
Péricardite	38 (6,2)
Hypertension artérielle	27 (4,4)
Thrombose veineuse profonde	22 (3,6)
Troubles Du Rythme	21 (3,4)
Douleur thoracique	12 (2,0)
Syndrome coronarien aigu	11 (1,8)
Myocardite	10 (1,6)
AIT	6 (1,0)
Infections	80 (13,0)
Zona	34 (5,5)
Infection à SARS Cov-2	28 (4,6)
Affections neurologiques	72 (11,7)
Paralysie faciale	13 (2,1)
Convulsions	12 (2,0)
Troubles vestibulaires	10 (1,6)
Troubles généraux	63 (10,2)
Réactogénicité	33 (5,4)
Malaise	9 (1,5)
Lymphadénopathie	6 (1,0)
Affections musculosquelettiques	23 (3,7)
Arthralgies	11 (1,8)
Décès	22 (3,6)
Hypersensibilité / Anaphylaxie	21 (3,4)
Hypersensibilité / Anaphylaxie	17 (2,8)
Affections dermatologiques	14 (2,3)
Eruption cutanée	10 (1,6)
TOTAL	615

Décès

Parmi les cas rapportés, 50 cas au total ont conduit au décès (soit 29 cas supplémentaires par rapport à la période précédente). Ces cas concernaient uniquement des sujets âgés de 60 ans et plus (60-69 ans : 8 cas (16 %) ; 70-79 ans : 12 (24 %) ; 80-89 ans : 17 (34 %) ; 90 ans et plus : 13 (26 %)). L'origine du décès n'était pas précisée dans 22 cas. La description des types d'événements survenus chez des personnes décédées par la suite est présentée dans le Tableau 6.

Parmi les événements rapportés pour des personnes décédées par la suite, on notait 8 cas (16 %) concernant des infections à SARS-Cov-2 (70-79 ans : 1 cas ; 80-89 ans : 4 ; 90 ans et plus : 3). Le délai entre la réalisation du rappel et l'infection était compris dans ces cas entre 10 et 83 jours. Six de ces patients présentaient de lourds facteurs de risque cardiovasculaires et facteurs de risque de covid grave (dont une avec antécédent d'hémopathie maligne, une avec antécédent de maladie inflammatoire chronique, et deux avec antécédent d'insuffisance rénale ; le schéma vaccinal correspondait bien à un schéma à deux injections plus rappel pour ces personnes). Les antécédents n'étaient pas renseignés pour deux personnes de 80 à 89 ans. Ces cas ne présentent donc pas de caractéristique particulière par rapport aux cas d'échecs vaccinaux rapportés après schéma vaccinal à 2 doses. **Ils confirment cependant la possibilité d'infection à SARS-Cov-2 malgré injection de rappel et, potentiellement, d'infection grave, en particulier chez les personnes âgées avec comorbidités à risque d'infection grave. Aucun élément dans cette analyse cependant à suspecter une efficacité moindre que démontrée pour la dose de rappel. A ce jour, l'ensemble des cas d'EIG d'infection à SARS-Cov2 rapporté après injection de rappel concernent des sujets de 60 ans et plus.**

Parmi les autres événements rapportés, le cas avec suspicion d'événement de myocardite a déjà été discuté. Le cas associé à un zona concerne en fait une personne très âgée avec perte d'autonomie importante ayant présenté un zona après injection de rappel et, dans les jours suivant cet événement, ayant fait une chute avec traumatisme crânien et hémorragie intracrânienne, cette dernière étant à l'origine du décès. **Les autres événements apparaissent comparables à ceux rapportés pour des personnes de 60 ans et plus dans les cas de décès analysés après 1^{ère} et 2^{ème} injection.**

Tableau 6. Distribution par catégorie et type des événements rapportés après dose de rappel pour des personnes décédées par la suite (au 07/01/2022).

Événement	N = 50 (%)
Décès*	22 (44,0)
Infection à SARS Cov-2	8 (16,0)
AVC Ischémique	4 (8,0)
Syndrome Coronarien Aigu	3 (6,0)
Arrêt cardiaque	2 (4,0)
AVC hémorragique	2 (4,0)
Anévrisme Artériel	1 (2,0)
AVC - Type Inconnu	1 (2,0)
Douleur Cardiaque	1 (2,0)
Embolie pulmonaire	1 (2,0)
Insuffisance cardiaque	1 (2,0)
Malaise	1 (2,0)
Myocardite	1 (2,0)
Thrombose splanchnique	1 (2,0)
Zona	1 (2,0)

* Décès de cause non attribuée à un événement classé dans une autre catégorie

Thrombose veineuse cérébrale, thrombose veineuse splanchnique, thrombose artérielle mésentérique

Parmi les cas rapportés après injection de rappel, cinq concernent des événements de thrombose veineuse cérébrale. Trois sont cependant survenus chez des patients avec facteurs de risque thrombotique connus ou mise en évidence d'une autre cause lors du bilan effectué. Un cas en cours d'exploration ne mentionne pas de tels antécédents. Les informations obtenues à ce jour permettent d'écartier un tableau du type observé avec vaccin à adénovirus (pas de thrombopénie), la recherche de thrombophilie est en cours. Le dernier cas concerne une personne ayant reçu initialement un schéma vaccinal à deux injections par le vaccin Oxford-AstraZeneca. Les informations disponibles à ce jour concernent uniquement la localisation de la thrombose ; ce cas est en cours de documentation.

Par ailleurs, deux cas concernaient des événements de thrombose veineuse splanchnique (survenus à J6 chez une personne de 20 à 29 ans et J9 chez une personne de 50 à 59 ans) et un cas un événement de thrombose artérielle mésentérique (survenu à J30 chez une personne de 70 à 79 ans). Les deux premiers cas sont survenus chez des personnes avec facteurs de risques thromboemboliques (contraception oestroprogestative, cancer) ; aucun antécédent n'est en revanche renseigné pour le dernier. La numération plaquettaire n'est renseignée pour aucun des cas ce qui ne permet pas d'exclure un événement du type observé avec les vaccins à adénovirus. Aucun élément ne va cependant dans ce sens au vu des données analysées pour ce rapport.

En synthèse, de rares cas de thrombose veineuse et de thrombose splanchnique ont été rapportés après injections de rappel par le vaccin Pfizer-BioNTech Comirnaty. Ces cas sont survenus pour la majorité chez des patients présentant des facteurs de risque renseignés de thrombose. Aucun élément ne permet de suspecter un tableau du même type que ceux observés avec les vaccins à adénovirus au vu des données analysées pour ce rapport ; un cas rapporté concerne un rappel effectué chez une patiente avec deux injections initiales par vaccin Oxford-AstraZeneca. Un suivi de ces cas devra cependant être réalisé.

Hypersensibilité

On note au total 21 cas d'hypersensibilité / anaphylaxie rapportés à ce jour après les injections de rappel avec le de vaccin Pfizer-BioNTech Comirnaty, dont 16 dans un délai inférieur ou égal à 24 heures.

Parmi celles-ci, on note un cas d'Hypersensibilité / Anaphylaxie déclaré comme un choc anaphylactique pour une patiente de 50 à 59 ans ayant reçu un schéma vaccinal avec deux injections de vaccin Pfizer-BioNTech Comirnaty avant de recevoir l'injection de rappel. La description du cas mentionne, 15 minutes après l'injection, la survenue de paresthésies des membres quatre membres puis, 15 minutes après, la survenue d'une hypotension, d'une dyspnée, et d'une urticaire géante.

Les autres cas d'Hypersensibilité / Anaphylaxie comprenait un cas de grade II survenu le jour de l'injection de rappel dans un délai non précisé après la réalisation de l'injection. Tous les autres cas étaient de grade I ou d'un délai de survenue supérieur à 24 heures.

En synthèse, un cas de choc anaphylactique potentiel a été déclaré après injection de rappel chez une patiente ayant reçu un schéma vaccinal complet par le vaccin Pfizer-BioNTech Comirnaty. Le rapport de ce cas potentiel, avec premiers symptômes survenus dans le quart d'heure suivant la vaccination, appelle à maintenir la période de surveillance post-vaccinale pour les injections de rappel même chez des patients ayant déjà reçu une injection précédent par le vaccin Pfizer-BioNTech Comirnaty.

d) Analyse des cas graves de troubles thyroïdiens (n=54)

Un total de 54 cas d'effets indésirables thyroïdiens a été enregistré sur la période de l'étude. La majorité des cas concernent les femmes (n=49, 91%). La moyenne d'âge est de 37,5 +/- 16,2 ans (extrêmes=22-96 ans). Le délai médian de survenue de l'effet indésirable est de 83 jours (extrêmes=1-165 jours). Le délai médian de survenue varie selon de type d'effets : pour les hyperthyroïdies, il est de 22 jours (variant de 1 à 43 jours), pour les hypothyroïdies de 20 jours (variant de 1 à 39 jours), pour la maladie de Basedow de 70 jours (variant de 2 à 120 jours) et pour la thyroïdite d'Hashimoto de 14 jours (1 jour pour 1 cas, puis 14, 17 et 18 jours pour les 3 autres cas).

L'effet indésirable est survenu dans 44,4% des cas après la D2 (24 cas), dans 37% des cas après la D1 (20 cas), et dans un cas après la R1. Dans un cas, l'effet est survenu après la D1 et D2 (rechallenge positif) : il s'agit d'une femme entre 30 et 39 ans avec antécédent de cancer de la thyroïde et thyroïdectomie qui a présenté une hypothyroïdie (environ 15 jours) après la D1 et une hypothyroïdie et troubles menstruels après la D2 (cas non confirmé médicalement sans informations complémentaires).

Dans 8 cas (15%), on note un antécédent thyroïdien : thyroïdectomie (2 cas), hypothyroïdie (3 cas), maladie de Basedow (2 cas) et nodules thyroïdiens (1 cas).

Les dysthyroïdies sont réparties dans l'ordre décroissant comme suivant :

- Hyperthyroïdie (n=18)
- Maladie de Basedow (n=18)
- Hypothyroïdie (n=7)
- Maladie d'Hashimoto (n=4)
- Aggravation troubles existant : 6 cas avec 3 cas d'aggravation hyperthyroïdie et 3 cas aggravation hypothyroïdie
- Trouble thyroïdien sans précision : 1 cas

L'aggravation ou récurrence d'une dysthyroïdie préexistante concerne :

- F de plus de 90 ans avec survenue d'une hyperthyroïdie 165 jours après la D2 et 60 jours suivant l'administration d'un produit de contraste (Visipaque*)
- F d'une quarantaine d'années ayant présenté un déséquilibre de sa maladie de Basedow 5 jours après la D1
- F d'une quarantaine d'années ayant présenté un déséquilibre de sa maladie de Basedow 2 jours après la D2
- F d'une quarantaine d'années ayant présenté une récurrence de son hypothyroïdie quelques jours après la D2
- F d'une cinquantaine d'années, poussée d'hypothyroïdie chez une patiente thyroïdectomisée supplémentée par Levothyrox* 30 jours après la D1.
- F d'une cinquantaine d'années avec antécédent d'hypothyroïdie et sous Levothyrox* ayant présenté un déséquilibre thyroïdien à j7 de la D2

Dans la littérature, on ne retrouve pas de données avec un niveau de preuve suffisante par rapport au lien entre dysthyroïdie et vaccin ARNm. Le métabolisme thyroïdien étant sensible,

toute modification physiopathologique ou d'environnement peut générer un déséquilibre du métabolisme thyroïdien en particulier chez les sujets avec une pathologie thyroïdienne sous-jacente. On retrouve essentiellement des « case reports ». Jeeyavudeen et al (*BMJ Case Rep* 2021 ;14 :e24625) ont rapporté un cas de Thyroïdite de Quervain (thyroïdite subaigüe) chez une femme sans antécédent, 2 semaines après la D2. Un des facteurs favorisant pour la survenue d'une thyroïdite subaigüe est l'infection virale de la sphère ORL précédant environ 2-3 semaines les symptômes thyroïdiens (Volpé R. *Thyroiditis : current views of pathogenesis. Med Clin North Am*, 1975 ;59 :1163-75). En effet, des dysthyroïdies ont été observées chez environ 1/3 des sujets atteints de l'infection par la COVID-19 chez qui la fonction thyroïdienne a été mesurée (Lania A et al. *Thyrotoxicosis in patients with COVID-19 : the THYROCOV study. Eur J Endocrinol*, 2020 ; 183 :381-7). De même, des thyroïdites subaigües ont été aussi décrites après la vaccination contre la grippe (Desailloud R, et al. *Viruses and thyroiditis : an update. Virol J*. 2009 ;6 :5). On ne retrouve pas une incidence significative des troubles thyroïdiens durant les essais cliniques des vaccins contre la COVID-19. Parmi les hypothèses suggérées, on retrouve le rôle des adjuvants dans certains vaccins pouvant favoriser une réaction immunologique et la survenue des thyroïdites (Watah A, et al. *Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants and thyroid autoimmunity. Front Endocrinol*, 2016 ;7 :150). Pour le vaccin à ARNm, le PolyEthylene Glycol (PEG) existant comme excipient pourrait mimer le rôle d'adjuvant. Par ailleurs, Le virus SARS-CoV-2 entre dans les cellules folliculaires thyroïdiennes du fait de l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine au niveau de leur surface. Des études ont montré une réaction croisée entre les anticorps anti S et la thyroglobuline ou la TPO (thyroperoxydase) (Vojdani A, et al. *Reaction of human monoclonal antibodies to SARS-CoV-2 proteins with tissue antigens : implications for autoimmune diseases. Front Immunol*, 2020 ;11 :617089). Parmi les cas identifiés, la discussion essentielle c'est de distinguer les cas de thyroïdite auto-immune chez des patients sans antécédent (De Novo) et ceux survenus chez des patients avec antécédent et souvent substitués présentant un déséquilibre de la fonction thyroïdienne. Certains cas ont un délai de survenue très court (1 jour), rendant difficilement interprétable le lien de causalité avec le vaccin. Compte tenu du nombre de cas, leur hétérogénéité et du nombre de vaccinés, cette première analyse ne met pas en évidence un signal potentiel à ce jour. Compte tenu des multiples facteurs intervenant dans les troubles thyroïdiens, un expert endocrinologue sera sollicité pour la revue de ces cas.