

Enquête de pharmacovigilance du vaccin VAXZEVRIA®

Rapport n°17 : période du 24 septembre 2021 au 30 décembre 2021

CRPV d'Amiens - CRPV de Rouen



Centre régional de
pharmacovigilance
Amiens
Hauts-de-France



CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE
ET D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT
DE ROUEN



Déclarations d'intérêts

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

I. Contexte.....	4
II. Périmètre et vaccin concerné	4
III. Organisation et calendrier	4
IV. Méthodes.....	4
V. Résultats	5
V.1 Données générales sur les cas issus de la BNPV.....	5
V.1.1 Nombre d'injections réalisées avec le vaccin VaxZevria® depuis le début de la campagne vaccinal (Source VACSI).....	5
V.1.2 Evolution du nombre de cas notifiés	6
V.1.3 Evolution du type d'effets indésirables notifiés	8
V.2 Analyse et expertise des cas graves de décès	11
V.3 Analyse et expertise des autres effets/événements d'intérêt	12
V.3.1 Signaux confirmés.....	14
V.3.2 Signaux potentiels.....	15
V.3.3 Effets indésirables sous surveillance	18
V.4 Analyse et expertise des situations particulières	20
V.4.1 Erreurs médicamenteuses	20
V.4.2 Echech de la primo-vaccination.....	21
VI. Conclusion.....	22
VII.1 Annexe 1	24
VII.2 Annexe 2	25
VII.3 Annexe 3	25

I. Contexte

Un suivi 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. Cette analyse prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques. 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) d'AMIENS et le CRPV de ROUEN assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin VAXZEVRIA® du laboratoire ASTRAZENECA.

En complément, s'il est observé un nombre conséquent de cas d'Effets 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 au rapport, sur demande directe du CRPV rapporteur de l'enquête en concertation avec l'ANSM.

Les résultats de cette évaluation et de ce suivi 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.

II. Périmètre et vaccin concerné

[Voir rapport précédent](#)

III. Organisation et calendrier

[Voir rapport précédent](#)

IV. Méthodes

[Voir rapport précédent](#)

A l'issue du [16^{ème} rapport](#) mis en ligne le 08/10/2021 par l'ANSM, la stabilité des résultats au cours des dernières semaines a conduit à décider d'espacer la publication des rapports détaillés de pharmacovigilance ; ces derniers seront maintenant publiés de façon trimestrielle.

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

Les cas pouvant faire l'objet de mises à jour, les données figurant dans un rapport sont susceptibles d'être modifiées dans les rapports ultérieurs compte tenu des nouvelles informations.

V. Résultats

V.1 Données générales sur les cas issus de la BNPV

Ce 17^{ème} rapport comprend l'analyse des données de pharmacovigilance pour la période comprise entre le 24 septembre 2021 et le 30 décembre 2021. Comme pour les précédents rapports, en dehors de la mise à jour des données cumulées, 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. Par ailleurs et pour permettre une présentation plus synthétique dans un contexte de stabilité des résultats, les descriptions générales sont dorénavant présentées pour l'ensemble des données analysées depuis le début du suivi, sans description individualisée des données analysées sur la période couverte par le dernier rapport.

V.1.1 Nombre d'injections réalisées avec le vaccin VaxZevria® depuis le début de la campagne vaccinal (Source VACSI).

Depuis le début de la vaccination au 30/12/2021					
		D1	D2	D3	Total
		4 400 937	3 427 205	4 081	7 832 223
Sexe	Femme	2 182 370	1 644 887	1 943	3 829 200
	Homme	2 208 359	1 776 880	2 133	3 987 372
	NR	10 208	5 438	5	15 651
Tranches d'âge	0-11	413	142		555
	12-15	330	82	1	413
	16-18	2 757	384	2	3 143
	19-25	59 242	3 463	12	62 717
	26-29	42 746	2 485	12	45 243
	30-49	311 981	25 549	92	337 622
	50-64	2 007 681	1 600 151	1 961	3 609 793
	65-74	1 585 516	1 447 551	1 592	3 034 659
	75-84	266 978	240 375	326	507 679
	85+	123 293	107 023	83	230 399

Depuis le début de la campagne de vaccination, 7 832 223 doses ont été administrées au 30/12/2021 majoritairement dans la population ciblée par les recommandations vaccinales des plus de 55 ans, on note néanmoins 968 doses tracées comme administrées chez des patients de moins de 16 ans.

On peut noter sur cette nouvelle période :

- 21900 D1 ont été réalisées

- Bien que dans son avis du 19 mars 2021¹, la HAS recommande de ne plus utiliser VaxZevria® chez les personnes de moins de 55 ans, on note au moins 13199 personnes vaccinées dans cette tranche d'âge.
- Bien que dans son avis du 8 juillet 2021² la Haute Autorité de Santé ait recommandé de privilégier un schéma hétérologue après une D1 VaxZevria®, on note encore 21444 injections D2 et 1313 injections D3 après cette date.

V.1.2 Evolution du nombre de cas notifiés

Ce rapport est le dix-septième réalisé dans le cadre du suivi de pharmacovigilance renforcé du vaccin VaxZevria®. Il concerne l'ensemble des cas d'effets/événements indésirables (EI) potentiels déclarés au Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance pour la période du 06/02/2021 au 30/12/2021 inclus, après exclusion des cas d'effets indésirables impliquant un schéma hétérologue (*définis comme étant un schéma vaccinal avec au moins 2 vaccins différents d'une même plateforme vaccinale ou d'une plateforme vaccinale différente*).

La nouvelle période couverte par ce rapport s'étend du 24/09/2021 au 30/12/2021 inclus. A noter que certains effets graves enregistrés sur cette période ont été vus dans le rapport précédent dans la procédure des cas marquants.

A la date du 30/12/2021 et depuis le début de la campagne vaccinale, 28313 cas d'effets/événements indésirables potentiellement (6527 graves) liés au vaccin VaxZevria® et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 53388 effets / événements (11561 graves). Il s'agit de 19053 femmes et 9197 hommes (inconnu pour 63 personnes), âgés en moyenne de 52,7 ± 15,7 ans (médiane 56 ans et extrêmes 10 à 101 ans (non renseigné dans 283 cas). **Le tableau 1** reprend les caractéristiques générales des cas.

Sur la période d'étude (24/09/2021 au 30/12/2021), 2688 cas (516 graves) ont été validés (4208 effets/événements indésirables dont 742 graves) et transmis aux CRPV rapporteurs. Il s'agit de 1688 femmes et de 978 hommes, (inconnu 22) âgés en moyenne de 57,3 ± 14,7 ans (médiane 60,0 ans et extrêmes 18 à 96 ans (non renseigné dans 34 cas). Parmi ces cas, 516 (19,2%) sont graves avec 27 décès, 27 mises en jeu du pronostic vital, 250 hospitalisations, 20 incapacités et 192 médicalement significatifs. Il y a 4 cas marquants sur cette période.

Tableau 1 : Caractéristiques générales des cas

	Nombre de cas cumulés		Nombre de cas période	
N=Nombre de cas enregistrés dans la BNPV	N= 28313	%	N= 2688	%
Cas déclarés par les professionnels de santé	17588	62,12%	1660	61,76%
Cas déclarés par les patients/usagers	10725	37,88%	1028	38,24%
Cas confirmés médicalement	6045	21,35%	1713	63,73%

¹ Haute autorité de santé. Avis n° 2021.0018/AC/SEESP du 19 mars 2021 du collège de la Haute Autorité de santé sur la place du vaccin AstraZeneca dans la stratégie vaccinale suite à l'avis de l'agence européenne des médicaments concernant des événements indésirables survenus dans plusieurs pays européens chez des personnes vaccinées

² Haute autorité de santé. Avis n° 2021.0047/AC/SEESP du 8 juillet 2021 relatif à l'adaptation de la stratégie vaccinale devant l'émergence de variants du SARS-CoV-2

Cas non graves	21786	76,95%	2172	80,80%
Sexe n (%)				
Masculin	6509	29,88%	688	31,68%
Féminin	15225	69,88%	1462	67,31%
Inconnu	52	0,24%	22	1,01%
Tranches d'âge, n (%)				
<16 ans	1			
16-18 ans	16	0,07%	1	0,05%
19-24 ans	1183	5,43%	51	2,35%
25-29 ans	1467	6,73%	180	8,29%
30-49 ans	5644	25,91%	341	15,70%
50-64 ans	8509	39,06%	961	44,24%
65-74 ans	4183	19,20%	531	24,45%
75-84 ans	425	1,95%	67	3,08%
85 ans et +	123	0,56%	14	0,64%
NR	235	1,08%	26	1,20%
cas graves, n	6527	23,05%	516	19,20%
Critère de gravité				
Décès	243	0,86%	27	1,00%
Mise en jeu du pronostic vital	332	1,17%	27	1,00%
Hospitalisation	1846	6,52%	250	9,30%
Invalidité ou incapacité	180	0,64%	20	0,74%
Médicalement significatif	3926	13,87%	192	7,14%
Sexe n (%)				
Masculin	2688	41,18%	290	56,20%
Féminin	3828	58,65%	226	43,80%
NR	11	0,17%		
Tranches d'âge, n (%)				
<16 ans				
16-18 ans	6	0,09%		
19-24 ans	227	3,48%	3	0,58%
25-29 ans	337	5,16%	5	0,97%
30-49 ans	1389	21,28%	24	4,65%
50-64 ans	2377	36,42%	196	37,98%
65-74 ans	1652	25,31%	203	39,34%
75-84 ans	328	5,03%	54	10,47%
85 ans et +	163	2,50%	23	4,46%
NR	48	0,74%	8	1,55%

Sur les 28313 cas rapportés, 21786 (76,95%) correspondaient à des cas non graves et 6527 (23,05 %) à des cas graves au regard des définitions réglementaires internationales de pharmacovigilance. Depuis le précédent rapport, 2688 nouveaux cas ont été transmis, dont 516 graves (19,20%).

V.1.3 Evolution du type d'effets indésirables notifiés

La répartition par System Organ Class (SOC) des effets sur l'ensemble du suivi est présentée dans la **figure 1**. Le SOC « troubles généraux » rassemble 46,1% des effets indésirables décrits et 31,5% des effets graves. **Le tableau 2** reprend le détail des effets/événements indésirables graves et non graves rapportés en France au 31/12/2021 par SOC.

Parmi les 28313 cas analysés, 19892 (70,26 %) présentent des signes de réactogénicité* seuls ou associés à d'autres effets (Cf. Annexe 2), pourcentage élevé mais les cas graves ne représentent que 2724 de ces cas (9,6%).

**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).*

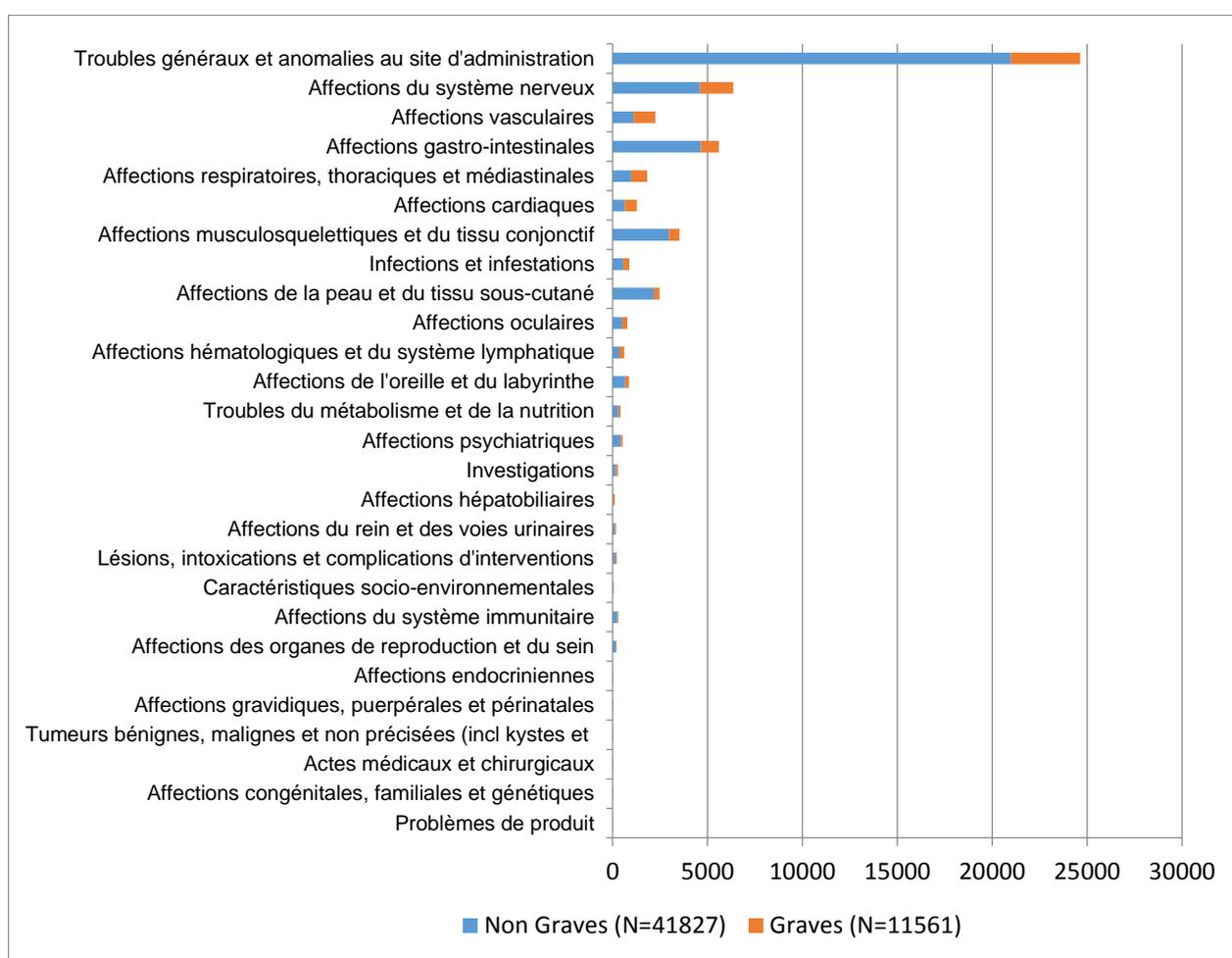


Figure 1 : Répartition des 53388 effets indésirables par System Organ Class (SOC)

Tableau 2 : Détail des effets/événements indésirables (EI) rapportés dans les cas graves et non graves en France jusqu'au 31/12/2021, par SOC.

	EI cumulés (N=53388)			
	Non Graves (N= 41827)	%	Graves (N=11561)	%
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	20981	50,16	3646	31,54
Affections du système nerveux	4603	11,00	1759	15,21
Affections vasculaires	1099	2,63	1159	10,03
Affections gastro-intestinales	4647	11,11	945	8,17
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	972	2,32	847	7,33
Affections cardiaques	634	1,52	648	5,61
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	2965	7,09	552	4,77
Infections et infestations	580	1,39	298	2,58
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	2175	5,20	288	2,49
Affections oculaires	506	1,21	268	2,32
Affections hématologiques et du système lymphatique	367	0,88	246	2,13
Affections de l'oreille et du labyrinthe	659	1,58	205	1,77
Troubles du métabolisme et de la nutrition	301	0,72	117	1,01
Affections psychiatriques	426	1,02	96	0,83
Investigations	179	0,43	94	0,81
Affections hépatobiliaires	25	0,06	83	0,72
Affections du rein et des voies urinaires	104	0,25	71	0,61
Lésions, intoxications et complications d'interventions	152	0,36	66	0,57
Caractéristiques socio-environnementales	3	0,01	50	0,43
Affections du système immunitaire	248	0,59	44	0,38
Affections des organes de reproduction et du sein	176	0,42	31	0,27
Affections endocriniennes	15	0,04	15	0,13
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	2	0,00	13	0,11
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et	2	0,00	11	0,10
Actes médicaux et chirurgicaux	5	0,01	6	0,05
Affections congénitales, familiales et génétiques	1	0,00	2	0,02
Problèmes de produit			1	0,01

Parmi les effets indésirables graves, **2159** sont des effets indésirables considérés comme d'intérêt particulier (d'après la liste pré-définie avec ANSM/ & Liste ACCESS, harmonisation codage CRPV) et sont répertoriés dans le **tableau 3**.

Tableau 3 : Effets indésirables d'intérêt particulier*

	Nombre d'effets sur la période trimestrielle** avec les cas marquants (n=147)	Nombre d'effets cumulés*** (n=2159)
AVC	16	327
-Ischémique	16	292
-Hémorragique (hors complication de thrombose cérébrale)	0	35
Thrombocytopénie :	12	168
- PTT	0	3
- PTI	6	49
- CIVD/thrombopénie + thrombose	0	42
- Thrombopénie sans précision	6	74
Troubles du rythme cardiaque :	9	106
- Tachycardie ventriculaire	0	3
- ACFA	6	82
- Extrasystoles	3	15
- Flutter	0	6
Infarctus du myocarde	3	86
Thrombus intra-cardiaque	1	5
Embolie pulmonaire (EP)	36	471
Thromboses veineuses cérébrales	1	37
Thromboses veineuses splanchniques	6	53
Thromboses veineuses profondes sans EP	12	418
Myocardite et myopéricardite	4	19
Méningoencéphalite	1	5
Convulsions/crises d'épilepsie	1	44
Paralysie faciale périphérique	3	54
Polyradiculonévrite/Syndrome de Guillain-Barré/Parsonage-Turner	8	76
Réaction anaphylactique de grade II	0	7
Pathologie démyélinisante centrale	1	14
Myélite	2	9
Lésions type engelures	0	1
Anosmie/agueusie	3	11
Schéma d'administration inapproprié	1	5
Décès	27	243

*les effets indésirables répertoriés ne concernent plus les schémas hétérologues **24/09/2021 au 30/12/2021; *** jusqu'au 30/12/2021

V.2 Analyse et expertise des cas graves de décès

Il y a sur la période 27 cas de décès (dont 19 cas d'échec vaccinaux), portant à 243 le nombre de décès sur l'ensemble du suivi.

Sur l'ensemble du suivi, il y a 27 décès rapportés à un échec de vaccination. Il s'agit de 5 femmes et de 22 hommes âgés en moyenne de $72,2 \pm 11,6$ ans [extrêmes 55-94]. L'infection à SARSCov2 est survenue dans un délai médian post-D2 (ou D1 si ATCD de Covid-19) de 96 jours [extrêmes 23 jours-6 mois]. Le variant est identifié comme un delta dans 6 cas et est non renseigné dans les 21 autres. Toutes ces personnes, hormis deux non renseigné, ont des facteurs de risque de forme grave de Covid-19.

Parmi eux, 1 cas concerne un prématuré de 27 SA décédé à 2 jours de vie de complications liées à une maladie des membranes hyalines (cas déjà évoqué dans le rapport 15). La mère de 41 ans, fumeuse, traitée au long cours par aténolol, avec notion de retard de croissance intra-utérin (RCIU) lors de précédentes grossesses, avait reçu au terme imprécis d'environ 14 SA une 1ère dose de vaccin alors qu'elle ne se savait pas enceinte ; découverte d'un RCIU à 22 SA s'aggravant, puis, accouchement prématuré au terme de 27 SA. Ce cas a été analysé dans le [rapport 4 \(page 11\)](#) des experts responsables du suivi des effets indésirables des vaccins Covid-19 chez les femmes enceintes et allaitantes.

Concernant les 215 autres cas (tableau), 112 (52,1%) sont survenus dans la semaine suivant la vaccination (dont 51 dans les 48h) chez des patients ambulatoires. Lorsqu'ils sont renseignés, dans 193 cas (94,1%), des facteurs de risque cardiovasculaires sont avérés. On note au total qu'il y a 13 personnes de moins de 55 ans (extrêmes 24 à 54 ans), parmi lesquelles 10 ont des facteurs de risque cardiovasculaires connus.

Nous avons considéré la date des premiers symptômes ou, en cas de mort subite inexpliquée, celle du décès, pour calculer le délai de survenue de l'évènement ; on constate ici que dans 58 cas (27,0%) ce délai est supérieur à 15 jours post-vaccination [extrêmes 16 jours à 4 mois].

Quatre-vingt-quatre décès (39,0%) correspondent à des morts subites inexpliquées, soit un taux de notification de 1,07/100000 doses [0,86-1,33] (en prenant le nombre de doses injectées jusqu'au 16/12/2021). Ces décès sont survenus pour 50 (59,5%) cas dans la semaine suivant la vaccination (dont 25 dans les 48h).

Il y a 15 cas correspondant à des évènements thromboemboliques atypiques (dont 11 thrombocytopenie thrombotique immunitaire induite par le vaccin, TTIIV) qui se rapportent à un signal discuté dans les précédents rapports et 1 cas antérieur réintégré dans ce bilan après analyse complémentaire. Dans 9 cas les anticorps anti-PF4 sont positifs, négatifs dans 3 et non recherchés dans 2.

Dans 24 cas, il est mentionné dans le résumé de ceux-ci qu'une autopsie a été faite et/ou demandée. A ce jour, nous disposons des comptes-rendus de 5 autopsies. Trois concernent, un soixantenaire mort à J7 post-D1 une trentenaire morte à J1 post-D1 et une septuagénaire morte à J45 post-D1 pour lesquels les éléments ne permettent pas de retenir un lien avec le vaccin. Pour les deux autres, les résultats partiels dont nous disposons ne permettent pas de conclure pour le moment. Enfin, concernant les 19 autres patients, nous sommes dans l'attente des comptes-rendus d'autopsie.

	Total	Catégorie 1a	Catégorie 1b	Catégorie 1c	Catégorie 2
Décès, n	215	84	39	8	84
Age (n=215)					
médiane [extrêmes]	67 [24-97]	69 [48-97]	66 [54-93]	68,5 [60-86]	66 [24-92]
< 55 ans	13	2	1	0	10

≥ 55 ans	202	82	38	8	74
Sexe (n=215)					
Femme (%)	82 (38,1)	30 (35,7)	11 (28,2)	2 (25)	39 (46,4)
Homme (%)	133 (61,9)	54 (64,3)	28 (71,8)	6 (75)	45 (53,6)
Facteurs de risque renseignés (n=205)					
Oui (%)	193 (94,1)	77 (95,0)	34 (100)	6 (100)	74 (93,7)
Délai de survenue des premiers symptômes (n=215)					
≤ 24 heures	13	4	6		3
1 à 2 jours	38	21	11		6
3 à 7 jours	60	24	13	3	20
8 à 15 jours	44	10	6	2	26
> 15 jours	60	25	3	3	29

1/ Cas déclarés d'emblée comme décès: - a) Mort soudaine ou inexplicable dans les jours suivants la vaccination (différencier moins d'une semaine/ plus d'une semaine de la vaccination chez une personne qui n'a présenté aucune manifestation nouvelle entre la vaccination et le décès (en dehors d'éventuels effets réactogènes bénins) - b) Arrêt cardiorespiratoire précédé de manifestations cliniques inaugurales (par ex: douleur thoracique puis ACR sur EP massive, dyspnée aiguë, manifestations anaphylactiques,...) orientant vers une étiologie éventuelle du décès - c) Décès en lien avec l'évolution d'une pathologie chronique déjà présente avant la vaccination (insuffisant respiratoire ou cardiaque connu qui se dégrade après le vaccin). 2/ Cas pour lesquels le décès est l'évolution de l'EI : -Décès après un ou plusieurs jours d'évolution d'une symptomatologie aiguë apparue après la vaccination.

Au total, le taux de décès semble bien inférieur à l'attendu et il n'y a pas de signal de sécurité concernant la mortalité post-vaccinale soulevé par la notification spontanée à ce jour en dehors des cas liés à une TTIV. On note que parmi ces décès, 27 sont rapportés à un échec de vaccination. La surveillance des morts subites et inexplicables, des décès concernant des événements thromboemboliques/CIVD ainsi que des décès suite à des échecs de vaccination sont à poursuivre.

V.3 Analyse et expertise des autres effets/événements d'intérêt

Depuis le début du suivi, 25663 cas d'effets/événements indésirables potentiellement liés au vaccin VaxZevria® ont été analysés pour un total de 49217 effets / événements. **Le tableau 4** récapitule les effets indésirables ayant déjà fait l'objet d'une analyse qualitative.

Tableau 4 : récapitulatif des EI ayant fait l'objet d'une analyse qualitative depuis le début du suivi

Effets indésirables (EI)*	EI cumulés, N (graves)	EI période/cas marquants, n (graves)	Commentaires
Signaux confirmés			
Syndromes pseudo-grippaux	14370 (2091)	717 (22)	Ces syndromes sont désormais moins souvent notifiés et codés majoritairement en EI non graves. Conclusions inchangées depuis le dernier rapport. (RCP 4.8)
Thromboses atypiques	68 (68)	3 (3)	RCP 4.4 et 4.8
Dont TTIV	30 (30)	0 (0)	
Syndromes de fuite capillaire	0	0	2 cas déclarés mais aucun d'eux n'est retenu

			RCP 4.3, 4.4 et 4.8
<i>Thrombopénies immunitaires</i>	49 (49)	6 (6)	RCP 4.4 et 4.8
<i>Thromboses des veines et sinus cérébro-vasculaires</i>	37 (37)	1 (1)	RCP 4.4 et 4.8
<i>Syndrome de Guillain-Barré</i>	47 (47)	2 (2)	RCP 4.4 et 4.8
<i>Paralysies faciales périphériques</i>	80 (54)	9 (3)	RCP 4.8
<i>Myélites transverses</i>	3 (3)	0	RCP en cours de mise à jour
Signaux potentiels			
<i>Hypertension artérielle</i>	652 (244)	51 (17)	Cela confirme qu'il s'agit d'un signal potentiel
<i>Saignements cutanéomuqueux</i>	755 (98)	66 (2)	Seuls sont considérés les PT « hématomes » à distance du point d'injection, « pétéchies » et sans thrombopénie, « épistaxis » et « ménométrorragies »
<i>Dont saignements menstruels</i>	104 (17)	13 (1)	Cela confirme qu'il s'agit d'un signal potentiel Cf.V.3.2
<i>Réactivations virales</i>	475 (99)	60 (6)	Cela confirme qu'il s'agit d'un signal potentiel Cf. V.3.2
<i>Dont Herpesviridae</i>	465 (95)	22 (6)	
<i>Autres polyradiculonévrites dont les Parsonage-Turner</i>	32 (29)	8 (8)	Cela confirme qu'il s'agit d'un signal potentiel
<i>Myocardites</i>	19 (19)	4 (4)	Cela confirme qu'il s'agit d'un signal potentiel
<i>Péricardites</i>	64 (62)	11 (11)	Cela confirme qu'il s'agit d'un signal potentiel
<i>Pertes d'audition</i>	49 (31)	8 (3)	Cela confirme qu'il s'agit d'un signal potentiel
<i>Maladie de Still</i>	1 (1)	1 (1)	Cela confirme qu'il s'agit d'un signal potentiel Cf. V.3.2 (focus N°2)
<i>Sarcoïdose</i>	2 (2)	2 (2)	Cela confirme qu'il s'agit d'un signal potentiel Cf. V.3.2 (focus N°2)
Effets indésirables sous surveillance			
<i>Décès dont morts soudaines et inexplicables</i>	243 (243) 84 (84)	27 (27) 1(1)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Pathologies démyélinisantes centrales (dont 10 cas de poussées)</i>	14 (13)	1(1)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Névrites optiques rétrobulbaires</i>	5(5)	0	Avis d'expert attendu.
<i>Neuropathie optique ischémique antérieure aigüe (NOIAA)</i>	14(14)	4(4)	
<i>Neurorétinites</i>	2 (2)	0	
<i>Affections oculaires (hors troubles non précisés ou s'intégrant dans d'autres tableaux)</i>	147 (130)	19 (18)	
<i>Encéphalites et méningoencéphalites non infectieuses</i>	14 (14)	1 (1)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>AVC ischémique</i>	292 (292)	16 (16)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports. <i>A noter que chez ces patients des facteurs de risque cardiovasculaires connus dans 95,2% et que dans 67,7% des cas sont survenus à distance de la vaccination (≥ 8 jours).</i>
<i>Infarctus du myocarde</i>	86 (86)	3 (3)	Aucun nouvel élément dans le suivi Cf.V.3.3 Données EPI-PHARE en faveur d'un sur-risque à 2 semaines post-D1 : signal potentiel
<i>Thrombus intracardiaque</i>	5 (4)	1 (1)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>AIT</i>	67 (66)	4 (3)	Aucun nouvel élément par rapport aux

			précédents rapports.
<i>Thrombose artérielle autres</i>	69 (68)	6 (5)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Thrombose veineuse périphérique sans EP</i>	491 (418)	21 (12)	Signal potentiel sur les évènements thromboemboliques veineux. Cf. V.3.3
<i>Embolie pulmonaire (EP)</i>	471 (471)	36 (36)	
<i>Thrombose veineuse superficielle</i>	170 (109)	8 (1)	
<i>Occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCR)</i>	68 (64)	11 (11)	
<i>Thrombose veineuse autres</i>	44 (21)	1 (0)	
<i>Troubles du rythme et de la conduction</i>	843 (295)	18 (11)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Erythèmes nouveaux</i>	11 (5)	0	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports
<i>Vascularites cutanées</i>	117 (35)	4 (1)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports
<i>Colites ischémiques</i>	21 (21)	2 (2)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Acrosyndromes de type S. Raynaud (durée >1heure)</i>	32 (3)	3(0)	« Syndrome de Raynaud » et « ischémie périphérique » et lecture des résumés des cas. Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Décompensations de pathologies préexistantes</i>	200 (102)	18 (9)	Seuls les cas codés avec les termes « aggravée » ou « décompensation » ou « récurrence » ont été pris en compte pour le calcul. Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports
<i>Artérites à cellules géantes</i>	9 (9)	2 (2)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports
<i>Pseudopolyarthrites rhizoméliques (PPR)</i>	27 (17)	11 (5)	Signal potentiel. Cf. V.3.3.
<i>Pancréatites (après exclusion des cas relevant d'autres étiologies)</i>	15 (14)	0	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Echecs de vaccination</i>	262 (228)	153 (19)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.

* les effets indésirables répertoriés ne concernent plus les schémas hétérologues

V.3.1 Signaux confirmés

THROMBOSES ATYPIQUES

Sur la période, aucun cas de thrombocytopénie thrombotique immunitaire induite par le vaccin (TTIV) n'est rapporté. Après discussion avec l'expert et analyses complémentaires, un cas vu précédemment a été requalifié en TTIV. Cela porte donc à 30 les cas de TTIV dont 11 décès ; pour les 19 autres cas, nous ne disposons pas d'information quant à la poursuite du schéma vaccinal.

Il y a 3 nouveaux cas suspects de thromboses atypiques rapportés sur la période :

- Une sexagénaire (atcd appendicectomie, hystérectomie, thyroïdectomie totale, chirurgie réparatrice d'événement, hypertension artérielle, hypothyroïdie, dépression, consommateur de tabac) qui, à J24 de la D2 voit

apparaître un syndrome douloureux abdominal intense évoluant par crises conduisant au diagnostic sur échographie doppler de thrombus flottant de la veine mésentérique supérieure de 7 cm.

- Un septuagénaire (atcd d'AVC sans séquelle) qui à J11 de sa D1 a présenté une thrombose splanchnique.
- Une sexagénaire (atcd SEP) qui a présenté une thrombose artérielle de l'artère abdominale étendue à l'artère iliaque conduisant à une ischémie mésentérique, thrombose rénale gauche compliquée d'infarctus rénal et ischémie fémorale à J8 de sa D2. Evolution défavorable à distance dans un tableau de défaillance multiviscérale sur choc septique.

A ce jour, on retient un total de 30 cas répondant à la définition de TTV. Le nombre de thromboses de localisation atypiques sans étiologie autre formelle survenant dans un délai de 28 jours après administration vaccinale est lui de 68 à l'issue de ce bilan. Pas de nouveaux éléments sur ce signal confirmé (RCP 4.4 et 4.8).

V.3.2 Signaux potentiels

REACTIVATIONS VIRALES

Nous avons déjà évoqué dans le [rapport 8](#) les réactivations virales post VaxZevria® mais la remontée (hors période) selon la procédure des cas marquants d'un cas de réactivation d'une hépatite virale C nous conduit à actualiser cette synthèse.

Ce nouveau cas concerne un soixantenaire avec antécédent d'hépatite C depuis 30 ans, non traitée car non active. A 3 mois de sa D2 VaxZevria®, survenues de lésions bulleuses amenant au diagnostic de porphyrie cutanée tardive et découverte au bilan étiologique de cette porphyrie d'une hépatite virale C active. Prescription d'un traitement associant sofosbuvir, velpatasvir pour une durée de 12 semaines.

En plus de ce cas est depuis le début du suivi, ont été rapportés 475 cas de réactivations virales (60 sur la période) dont 99 cas considérés graves (6 sur la période), chez 281 femmes et 192 hommes de médiane d'âge 63 ans [22-99]. Il s'agit essentiellement de réactivations des virus du groupe des *Herpesviridae* (383 VZV et 83 HSV), et dans une moindre mesure des virus EBV (7 cas), hépatite E (2 cas). Le délai de survenu médian est de 7 jours [0-98]. L'évolution est considérée rétablie sans séquelle (100 cas), rétablie avec séquelles (9 cas), en cours de rétablissement (196 cas), non encore rétablie (136 cas), inconnue (33 cas) et il y a 1 cas de décès suite à une hépatite fulminante nécrotique à HSV1.

Dans la littérature scientifique, il existe plusieurs case reports et revues de cas rapportant des réactivations virales post vaccin Covid-19, y compris VaxZevria^{3,4,5,6}. Nous n'avons relevé qu'un seul cas publié de réactivation du virus de l'hépatite virale C à J3 mais post vaccin Comirnaty⁷.

L'ensemble de ces cas confirment le signal potentiel.

3 Iwanaga J, Fukuoka H, Fukuoka N, Yutori H, Ibaragi S, Tubbs RS. A narrative review and clinical anatomy of herpes zoster infection following COVID-19 vaccination. Clin Anat. 2022 Jan;35(1):45-51. doi: 10.1002/ca.23790.

4 Tejada Cifuentes F, Lloret Callejo Á, Tirado Peláez MJ. COVID-19 vaccines and herpes infection. Med Clin (Barc). 2021 Dec 24;157(12):e355-e356.

5 Alpalhão M, Filipe P. Herpes Zoster following SARS-CoV-2 vaccination - a series of four cases. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021 Nov;35(11):e750-e752. doi: 10.1111/jdv.17555.

6 Katsikas Triantafyllidis K, Giannos P, Mian IT, Kyrtonis G, Kechagias KS. Varicella Zoster Virus Reactivation Following COVID-19 Vaccination: A Systematic Review of Case Reports. Vaccines (Basel). 2021 Sep 11;9(9):1013. doi: 10.3390/vaccines9091013.

7 Lensen R, Netea M G, Rosendaal FR. Hepatitis C virus reactivation following COVID-19 vaccination. International Medical Case Reports Journal 2021;14 573-576

MENO-METRRORRAGIES/DYSMENORRHEES

Il y a **104 cas de saignements menstruels** répartis en 31 ménorragies (1 cas compliqué d'anémie et traitée par Exacyl), 69 métrorragies, 4 méno-métrorragies. Il s'agit de femmes de 21 à 81 ans, médiane 45 ans, moyenne 46,04 +/- 11,54 ans. Le délai de survenue médian est de 2 jours [0-45] (non renseigné dans 3 cas) avec une évolution favorable dans 75 cas ; 16 cas sont jugés graves dont 2 hospitalisations.

- 8 de ces patientes sont ménopausées
- 7 cas de patientes porteuses de DIU, dont 5 en cuivre
- 16 cas s'accompagnent de douleurs importantes pelviennes voire contractions utérines-like dont 5 chez des patientes de plus de 50 ans ménopausées

Il y a **2 cas de polyménorrhée**, un chez une femme trentenaire et l'autre chez une cinquantenaire.

Il y a **3 cas de dysménorrhée** sans saignement associé :

- 2 cas d'aménorrhée chez des femmes entre 20 et 25 ans non enceintes, non rétablies au moment de la déclaration (déclarés à M2, même CRPV et même date d'injection mais pas le même numéro de lot)
- 1 cas d'oligoménorrhée chez une femme de 30 ans et d'évolution favorable

L'ensemble de ces cas confirment le signal potentiel. En cours d'analyse EMA

MALADIE DE STILL

Il s'agit du premier cas de Maladie de Still rapporté, notifié à la pharmacovigilance par la procédure des cas marquants, qui nous a conduit à faire un point sur les données existantes.

La maladie de Still de l'adulte est une cause rare de fièvre prolongée d'étiologie indéterminée. Sa symptomatologie clinique et ses manifestations biologiques sont polymorphes et peu spécifiques. Son diagnostic repose sur la présence d'éléments clinico-biologiques et l'absence d'autres pathologies. Les critères de Yamaguchi mais aussi ceux de Fautrel sont les plus utilisés (ci-dessous). La physiopathologie reste mal connue et le traitement s'appuie principalement sur les glucocorticoïdes par voie systémique. Sa prévalence est de 1 à 9 cas/100 000 habitants.

Yamaguchi	Fautrel
Critères majeurs	
1. Fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$, depuis 1 semaine ou plus	1. Pics fébriles $\geq 39^{\circ}\text{C}$
2. Arthralgies depuis 2 semaines ou plus	2. Arthralgies ou arthrites
3. Rash cutané typique : maculo-papuleux, non prurigineux, rose saumon, concomitant des pics fébriles	3. Erythème transitoire ou fugace
4. Hyperleucocytose $\geq 10\ 000/\text{mm}^3$ avec polynucléaires neutrophiles $\geq 80\%$	4. Pharyngite
	5. Polynucléaires neutrophiles $\geq 80\%$
	6. Fraction glycosylée de la ferritine sérique (ferritine glycosylée) $\leq 20\%$
Critères mineurs	
1. Pharyngite ou mal de gorge	1. Rash typique
2. Lymphadénopathie ou splénomégalie	2. Hyperleucocytose $\geq 10\ 000/\text{mm}^3$
3. Perturbation du bilan hépatique (élévation des transaminases)	
4. Absence de facteur rhumatoïde ou d'anticorps antinucléaires	
Critères d'exclusion	
1. Absence d'infection, notamment sepsis profond et infection liée à l'EBV	Aucun
2. Absence de néoplasie, notamment de lymphome	
3. Absence de maladie inflammatoire, notamment de périartérite noueuse	
Au moins 5 critères dont 2 critères majeurs et pas de critère d'exclusion	4 critères majeurs ou 3 critères majeurs et 2 critères mineurs

Le cas BNPV concerne un cinquantenaire (atcd : HTA, pas de tabagisme, alcool occasionnel, ATCD familiaux : Polyarthrite rhumatoïde tardive chez la mère) qui à J16 post-D1 VaxZevria®, a présenté un syndrome pseudo-grippal fébrile avec toux. Le bilan infectieux est négatif. A J31, le bilan biologique objective une CRP à 224 mg/l, des GB à 15,9 G/l, et une ferritine glycosylée à 876 µg/l (14%). Antibiothérapie sans amélioration clinique. Le scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien est sans particularité. A J42, hospitalisation pour fièvre, hyperleucocytose, syndrome inflammatoire, pharyngite, myalgie, arthralgie avec douleur exquise à la palpation de l'articulation coxo-fémorale et à la mobilisation et éruption maculeuse avec livedo racemosa. Le bilan infectieux est toujours négatif, facteur rhumatoïde faiblement positif sans spécificité. Maladie de Still (répondant aux critères de Yamaguchi et de Fautrel) conduit à la prescription d'une corticothérapie et de méthotrexate avec nette amélioration clinico-biologique mais récidive à la décroissance des corticoïdes. D2 et R1 par le vaccin Comirnaty, sans récidive.

Dans la littérature scientifique, il y a quelques case-reports de maladie de Still après vaccination par VaxZevria :

- Femme de 34 ans atteinte d'une maladie de Still bien stabilisée depuis 14 ans par un traitement associant étanercept et corticoïde. A J7 post-D1 VaxZevria, elle a présenté une poussée de cette maladie. Elle a reçu une thérapie par méthylprednisolone, étanercept et méthotrexate mais ses symptômes n'ont pas été entièrement contrôlés et elle a développé une péricardite, une pleurite, et des éruptions maculaires étendues. Après avoir exclu une cause infectieuse l'administration de tocilizumab, méthotrexate et prednisolone a permis une nette amélioration en 1 semaine⁸.
- Série de 3 cas de maladie de Still chez des femmes initialement en bonne santé (20, 47 et 35 ans) respectivement à J10, J21 et à 3 mois post-D1 VaxZevria® avec pour deux des patientes dont l'atteinte était sévère le recours à la corticothérapie, au méthotrexate et au tocilizumab⁹.
- Homme de 53 ans qui a présenté une maladie de Still typique à 10 semaines post-D1 VaxZevria®, régressant rapidement sous corticothérapie¹⁰.
- Homme de 36 ans qui a présenté à J4 post-D1 VaxZevria®, une maladie de Still évoluant favorablement à un mois sous corticoïdes et un anti-IL1, anakinra.¹¹

Des cas de maladie de Still sont également rapportés après les vaccins ARNm Covid-19¹² ainsi qu'avec d'autres vaccins (grippe, hépatite A et B)¹³ mais également après la Covid-19¹⁴.

L'interrogation de VigiBase retrouve 28 cas de maladie de Still avec VaxZevria® mais sans disproportionnalité par rapport aux cas attendus.

Ce cas ainsi que ceux de la littérature constituent un signal potentiel (Focus 2). En cours d'analyse EMA.

⁸ Jeon YH, Lim DH, Choi SW, Choi SJ. A flare of Still's disease following COVID-19 vaccination in a 34-year-old patient. *Rheumatol Int.* 2021 Nov 19:1–6. doi: 10.1007/s00296-021-05052-6.

⁹ Padiyar S, Kamath N, Mathew J, Chandu AS, Deodhar D, Shastry BA, Shashikala T, Ganapati A. New-onset Adult-onset Still's disease-like syndrome after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination—a case series with review of literature. *Clin Rheumatol.* 2022 Jan 18:1–7. doi: 10.1007/s10067-022-06065-7.

¹⁰ Sweeney A, Tracey G, Garnham K. Adult-onset Still disease post-adenovirus vector COVID-19 vaccine. *Intern Med J.* 2021 Dec;51(12):2144-2145. doi: 10.1111/imj.15563.

¹¹ Leone F, Cerasuolo PG, Bosello SL, Verardi L, Fiori E, Cocciolillo F, Merlino B, Zoli A, D'Agostino MA. Adult-onset Still's disease following COVID-19 vaccination. *Lancet Rheumatol.* 2021 Oct;3(10):e678-e680. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00218-6.

¹² Magliulo D, Narayan S, Ue F, Boulougoura A, Badlissi F. Adult-onset Still's disease after mRNA COVID-19 vaccine. *Lancet Rheumatol.* 2021 Oct;3(10):e680-e682. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00219-8.

¹³ Yoshioka K, Fujimoto S, Oba H, Minami M, Aoki T. Onset of adult-onset Still's disease following influenza vaccination. *Mod Rheumatol.* 2011 Aug;21(4):432-5. doi: 10.1007/s10165-011-0418-7

¹⁴ Bamidis AD, Koehler P, di Cristanziano V, Rasche K, Demirel B, Bacher P, Hallek M, Kochanek M, Klein F, Hofmann SC, Wesselmann U, Kofler DM. First manifestation of adult-onset Still's disease after COVID-19. *Lancet Rheumatol.* 2021 May;3(5):e319-e321. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00072-2

SARCOÏDOSE

Un cas marquant de sarcoïdose post vaccination hétérologue D1 VaxZevria® et D2 Spikevax®, nous conduit à faire un point dans ce rapport sur les cas de sarcoïdoses post-Vaxzevria®.

C'est une maladie inflammatoire multisystémique de cause inconnue, qui atteint préférentiellement les poumons mais également d'autres organes (ganglions lymphatiques, articulations, peau, yeux, cœur, reins ...). Les cellules de l'inflammation vont s'organiser en amas appelés « granulomes », avec des conséquences variables selon l'organe touché. Sa prévalence est de 10 à 50 cas/100 000 habitants.

Il y a sur l'ensemble du suivi 2 cas de sarcoïdose :

- Quinquagénaire ayant présenté une aggravation de sarcoïdose à J12 jours post-D1 VaxZevria®: signes cliniques seraient antérieurs à D1 mais imagerie normale 10-15 jours avant la réalisation de l'injection; aggravation et apparition d'adénopathies >> diagnostic de sarcoïdose à 7 semaines de D1 ; D2 par Comirnaty®. Non rétabli au moment de la déclaration.
- Quarantenaire ayant présenté à J23 post-D1 VaxZevria®, un tableau de sarcoïdose avec syndrome de Herfordt, syndrome de Löfgren, puis polyarthralgies, oedèmes des membres inférieurs, asthénie, troubles ophtalmologiques conduisant au diagnostic de sarcoïdose au TEP scan à 4 mois. Non rétabli au moment de la déclaration.

La littérature scientifique retrouve quelques publications impliquant les vaccins Covi-19¹⁵ dont VaxZevria® dans l'article de Rademacher JG et al¹⁶. Les auteurs rapportent deux cas de sarcoïdose ; le premier chez une femme de 21 ans à J3 de sa D2 Spikevax® après une D1 VaxZevria® réalisée 12 semaines auparavant, le second est celui d'un homme de 27 ans dont les premiers symptômes sont apparus à J28 post-D1 VaxZevria®.

L'interrogatoire de Vigilyze ne retrouve pas de disproportionnalité dans les 56 notifications de sarcoïdose impliquant le Vaxzevria® parmi les 351 suspectant les vaccins covi-19.

Bien que les cas soient peu nombreux, ils méritent de faire l'objet d'une analyse à plus grande échelle et constituent un signal potentiel. En cours d'analyse EMA.

V.3.3 Effets indésirables sous surveillance

PSEUDO-POLYARTHRITE RHIZOMELIQUE (PPR)

Nous avons déjà évoqué dans le [rapport 15](#) cet effet indésirable mais la remontée d'un nouveau cas de PPR selon la procédure des cas marquants conduit à actualiser cette synthèse.

La PPR se traduit par des douleurs inflammatoires et un enraidissement de la ceinture scapulaire et/ou pelvienne, un syndrome inflammatoire clinico-biologique qui débute habituellement chez les plus de 50 ans et prédomine chez les femmes. L'incidence est de 20-100/100 000 habitants suivant un gradient nord-sud. Il s'agit d'une pathologie bénigne mais qui peut se compliquer par exemple de maladie de Horton (artérite gigantocellulaire). Les techniques d'imagerie ont permis de préciser ses atteintes anatomiques qui concernent la synoviale, les

¹⁵ Bauckneht M, Aloè T, Tagliabue E, Cittadini G, Guadagno A, Morbelli S, Barisione E. Beyond Covid-19 vaccination-associated pitfalls on [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose (FDG) PET: a case of a concomitant sarcoidosis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Jul;48(8):2661-2662. doi: 10.1007/s00259-021-05360-w.

¹⁶ Rademacher JG, Tampe B, Korsten P. First Report of Two Cases of Löfgren's Syndrome after SARS-CoV-2 Vaccination-Coincidence or Causality? Vaccines (Basel). 2021 Nov 11;9(11):1313. doi: 10.3390/vaccines9111313.

bourses séreuses et les gaines ténosynoviales mais également la paroi vasculaire. Les corticoïdes sont généralement très efficaces.

Ainsi, le diagnostic de PPR repose sur la topographie des douleurs, leur caractéristique inflammatoire, la présence d'un syndrome inflammatoire biologique et la bonne réponse aux corticoïdes. Par ailleurs, sous l'égide de [l'ACR et de l'EULAR](#) différents critères ont été proposés en 2012 pour orienter le diagnostic¹⁷.

Depuis le début du suivi, il est rapporté 27 cas de PPR.

Treize de ces cas répondent aux critères diagnostiques de l'EULAR/ACR 2012.

Pour les 14 autres :

- 8 ont les critères minimums de l'EULAR (âge > 50A, douleurs ceintures, Sd inflammatoire biologique) dont 2 mentionnent un avis spécialisé par un rhumatologue,
- 2 bénéficient d'un avis spécialisé par un rhumatologue
- et 4 dossiers sont trop incomplets pour pouvoir statuer.

Pour les 23 cas qui peuvent être considérés comme des PPR très probables, il y a 9 femmes et 14 hommes, d'âge médian 70 ans [56-82]. Treize cas sont survenus en post-D1 et 10 cas en post-D2 avec un délai de survenue médian de 8 jours [1-76]. Vingt ont bénéficié d'un traitement par un corticoïde. L'évolution est favorable dans 4 cas (dont un cas avec séquelles), en cours de rétablissement dans 9 et non rétabli dans 10 au moment de la notification.

Dans la littérature scientifique, il y a quelques case-reports de PPR^{18,5} mais aucun cas impliquant *stricto sensu* VaxZevria®. On peut citer également l'analyse de disproportionnalité¹⁹ réalisée sur la base de données mondiale de pharmacovigilance (Vigibase®). Cette étude a retrouvé 290 cas de PPR (dont 9 cas associés à une maladie de Horton) et a montré que les vaccins Covid-19 étaient associés à une augmentation des cas de PPR [ROR 2,3, CI95% 2-2,6] avec pour les vaccins à vecteur viral un ROR à 1,5 [CI95% 1,3-2,0]. La comparaison avec le vaccin de la grippe ne retrouve pas d'augmentation de ces cas par rapport aux vaccins Covid-19 [ROR 0,2, CI 95% 0,2-0,2].

L'évaluation sur ces cas entre observés et attendus avec une fenêtre de 15 jours ou 1 mois ne retrouve pas de majoration du risque de PPR significative.

A ce jour, en France, on n'objective pas de sur-risque de PPR post-VaxZevria®. Néanmoins, celui-ci est retrouvé au niveau international et les données nationales sont à considérer au regard de la sous notification potentielle et de l'existence de cas rapportés de syndromes polyalgiques persistants sans diagnostic établi, car souvent non explorés. Signal potentiel.

EVENEMENTS THROMBOEMBOLIQUES VEINEUX ET ARTERIELS

Considérant le nombre toujours important de troubles thromboemboliques veineux rapportés, il nous a paru nécessaire de refaire un point sur les cas d'embolie pulmonaire (EP), de thrombose veineuse profonde (TVP) ainsi que sur les évènements artériels en ciblant les infarctus du myocarde (IDM).

17 Dasgupta B, et al. 2012 Provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2012 Apr;71(4):484-92.

18 Manzo C, Natale M, Castagna A. Polymyalgia rheumatica as uncommon adverse event following immunization with COVID-19 vaccine: A case report and review of literature. *Aging Med (Milton).* 2021 Aug 15;4(3):234-8. doi: 10.1002/agm2.12171.

19 Mettler C, Jonville-Bera AP, Grandvuillemin A, Treluyer JM, Terrier B, Chouchana L. Risk of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica following COVID-19 vaccination: a global pharmacovigilance study. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Oct 9:keab756. doi: 10.1093/rheumatology/keab756.

Concernant les EP : sur les 471 cas rapportés, 247 sont survenus dans les 15 jours post-D1 ou D2 chez 116 femmes et 131 hommes d'âge médian 67 ans [26-97]. En tenant compte de ces 247 cas et en considérant une incidence d'EP comprise entre 34 et 67/100 000 habitants²⁰, le ratio observés/attendus est de 2,26 [IC95% 1,98-2,56] et 1,15 [IC95% 1,00-1,30] respectivement.

Concernant les TVP : sur les 491 cas rapportés, 272 sont survenues dans les 15 jours post-D1 ou D2, chez 125 femmes et 147 hommes d'âge médian 66 ans [19-101]. En tenant compte de ces 272 cas et en considérant une incidence de TVP comprise entre 67 et 133/100 000 habitants^{11,21}, le ratio observés/attendus est de 1,26 [IC95% 1,11-1,42] et 0,64 [IC95% 0,56-0,72] respectivement.

Concernant les IDM : sur les 86 cas rapportés, 61 sont survenus dans les 15 jours post-D1 ou D2 chez 16 femmes et 45 hommes d'âge médian 63 ans [46-92]. En tenant compte de ces 61 cas et en considérant une incidence d'IDM comprise entre 100 et 300/100 000 habitants²², le ratio observés/attendus est de 0,19 [IC95% 0,14-0,24] et 0,06 [IC95% 0,04-0,08] respectivement.

A ce jour, au vue de ces données et en fonction du seuil d'incidence considéré, il pourrait exister une légère augmentation du risque de maladie thromboembolique veineuse dans les 15 jours suivant l'administration de VaxZevria®. Cette constatation est également soulevée par l'étude EPI-PHARE²³ et dans la littérature^{24,25} avec un risque s'il existe qui semble modéré et inférieur à celui induit par la Covid-19. Signal potentiel.

Concernant le risque d'IDM, il n'y a pas de sur-risque sur les données de pharmacovigilance, mais la légère augmentation du risque d'IDM à 2 semaines post-D1 VaxZevria, et plus généralement avec les vaccins à adénovirus, retrouvée dans l'étude EPI-PHARE²³, pourrait constituer un signal potentiel.

V.4 Analyse et expertise des situations particulières

V.4.1 Erreurs médicamenteuses (avec ou sans effet) avec le nombre de cas observés sur la période du suivi et en cumulé (en précisant la cause de l'erreur)

Cause de l'erreur	Effets Indésirables associés Oui/Non	Nombre de cas sur la période* n= 1	Nombre de cas Cumulés** n= 19
Schéma d'administration erroné	7 Oui/ 4 Non	2	11
Exposition professionnelle à un produit	1 Oui	0	1
Erreur de stockage	5 Oui	0	5
Erreur de technique d'administration	2 Oui	0	2

*24/09/2021 au 30/12/2021 ; ** jusqu'au 30/12/2021

²⁰ Collège des Enseignants de Pneumologie - 2021

²¹ <https://www.fedecardio.org/je-m-informe/phlebite-tout-savoir-sur-la-thrombose/>

²² <https://www.belgiqueenbonnesante.be/fr/etat-de-sante/maladies-non-transmissibles/cardiopathie-ischemique>

²³ EPI-PHARE Évaluation du risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et d'embolie pulmonaire suite aux différents vaccins anti-COVID-19 chez les adultes de moins de 75 ans en France

²⁴ Hippisley-Cox J, Patone M, Mei XW, Saatci D, Dixon S, Khunti K, Zaccardi F, Watkinson P, Shankar-Hari M, Doidge J, Harrison DA, Griffin SJ, Sheikh A, Coupland CAC. Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. *BMJ*. 2021 Aug 26;374:n1931. doi: 10.1136/bmj.n1931.

²⁵ Pottegård A, Lund LC, Karlstad Ø, Dahl J, Andersen M, Hallas J, Lidegaard Ø, Tapia G, Gulseth HL, Ruiz PL, Watle SV, Mikkelsen AP, Pedersen L, Sørensen HT, Thomsen RW, Hviid A. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study. *BMJ*. 2021 May 5;373:n1114. doi: 10.1136/bmj.n1114.

Sur la période, il y a 2 erreurs médicamenteuses dont l'une considérée grave avec effet indésirable correspondant à un schéma d'administration erroné :

- Erreur de médicament à la dose 2, vaccination VaxZevria[®], chez un vingtenaire, entraînant un syndrome grippal d'évolution favorable.
- Vaccination par erreur de 5 personnes d'âges exacts non précisés avec VaxZevria[®] au lieu de Spikevax[®] pour le rappel, sans effet indésirable.

V.4.2 Echec de la primo-vaccination

Nous avons considéré la définition d'un échec de vaccination selon le « Guide d'investigation des échecs vaccinaux liés à la vaccination contre la Covid-19 » version 26/05/2021 : *un échec de vaccination contre la Covid-19 est une infection symptomatique au SARSCoV-2 confirmée biologiquement par amplification moléculaire (RT-PCR ou RT-LAMP) ou par test antigénique survenant au moins 21 jours suivant l'injection de la deuxième dose du vaccin VaxZevria[®] (AstraZeneca) (ou après une dose pour les personnes immunocompétentes ayant reçu une seule dose vaccinale en raison d'un antécédent d'infection au SARS-Cov-2 symptomatique ou non, prouvée biologiquement)²⁶.*

Sur l'ensemble du suivi, il y a un total de 269 cas codés en PT « échec de vaccination », « inefficacité médicamenteuse » ou « pneumonie/pneumopathie Covid-19 ». Parmi ceux-ci, 7 cas ne répondent pas à la définition ci-dessus :

- 2 cas correspondent à une maladie Covid-19 survenue à J39 et J41 post-D1.
- 2 cas correspondent à une maladie Covid-19 survenue respectivement à J16 et J19 post-D2.
- 1 cas correspond à une personne ayant une PCR SARS-CoV2 positive sans signe clinique à J53 post-D2.
- 1 cas est très incomplet sans date de vaccination indiquée.
- 1 cas très incomplet avec « échec de vaccination » à J21 d'un rang vaccinal non indiqué.

Parmi les 262 cas répondant à la définition DGS « d'échec de vaccination », 228 (87,0%) correspondent à des cas graves (153 sur la période) et 34 cas sont considérés non graves (19 sur la période).

Il s'agit de 81 femmes et 181 hommes, de médiane d'âge 69 ans [extrêmes 23-94 ans].

Parmi les 234 cas où les antécédents sont renseignés, on note plus particulièrement, 122 poids excessifs (80 obésités, 42 surpoids), 116 HTA, 83 diabètes (47 DNID, 6 DID, 30 type non précisé), 47 affections respiratoires (29 BPCO, 16 asthmes, 1 fibrose pulmonaire, 1 emphysème pulmonaire), 43 affections cardiaques, 41 tumeurs malignes, 21 insuffisances rénales chroniques, 16 maladies auto-immunes, 14 AVC, 3 fumeurs actifs et 1 transplanté rénal ; seuls 5 patients n'ont aucun facteur de risque. Pour 28 les antécédents sont non renseignés.

Le délai de survenue médian post-D2 (ou D1 si ATCD de Covid-19) est de 99 jours [extrêmes 21 jours-7,5 mois] ; **dans 109 cas ce délai est de moins de 3 mois (87 graves).**

Le variant est identifié comme un delta (80 cas), alpha (2 cas) et est non renseigné dans 180 cas.

²⁶ « Guide d'investigation des échecs vaccinaux liés à la vaccination contre la Covid-19, Ministère des solidarités et de la santé, version du 26/05/2021-CCS/SpF/ANSM)

Soixante-douze patients ont été hospitalisés en réanimation (27,5%), 6 en service de soins intensifs (2,3%) et 150 en service conventionnel (57,2%).

L'évolution est favorable dans 50 cas, en cours de rétablissement dans 85, non rétabli dans 88, inconnue dans 12 et 27 patients sont décédés.

Au total, les cas d'échecs de vaccination notifiés sont essentiellement les cas graves (plus de 87%). Les 228 cas d'infections symptomatiques graves à Covid-19 sont survenues majoritairement chez des patients âgés, polyopathologiques avec le variant de type delta lorsque celui-ci est renseigné. L'évolution est favorable ou en cours dans près de 51% des cas au moment de la notification.

Ainsi, les cas d'échecs vaccinaux survenant dans les 3 mois suivant une primovaccination par VaxZevria® continueront à faire l'objet d'un suivi, notamment avec le variant Omicron sur lequel celle-ci n'apparaît que très partiellement efficace²⁷. Les données en vie réelle permettraient une meilleure évaluation de ces échecs et une comparaison entre vaccins.

VI. Conclusion

- ⇒ **Dans ce 17^e bilan**, on toujours une prédominance des syndromes pseudo-grippaux qui sont néanmoins notifiés en moins grand nombre.
- ⇒ **Nous n'avons pas identifié de nouveau cas de TTV mais un cas a été requalifié portant le total sur l'ensemble du suivi à 30 cas.**
- ⇒ **A l'issu de ce 17^{ème} bilan, les maladies de Still, les sarcoïdoses, les PPR, les IDM et les troubles thromboemboliques veineux sont identifiés comme nouveaux signaux potentiels s'ajoutant aux signaux potentiels déjà évoqués dans les précédents bilans :**
 - ✓ Hypertension artérielle,
 - ✓ Saignements cutanéomuqueux,
 - ✓ Réactivations virales,
 - ✓ Polyradiculonévrites
 - ✓ Syndrome de Parsonage-Turner
 - ✓ Myo-péricardites/péricardites
 - ✓ Pertes d'auditions
- ⇒ **Nécessitant une surveillance particulière**
 - ✓ Les morts soudaines et inexpliquées
 - ✓ Les pathologies démyélinisantes centrales
 - ✓ Les névrites optiques rétrobulbaires
 - ✓ Les neurorétinites
 - ✓ Les encéphalites/méningoencéphalites non infectieuses
 - ✓ Les troubles thromboemboliques artérielles

²⁷ [Avis n° 2021.0088/AC/SESPEV du 23 décembre 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la diminution du délai entre primovaccination et administration d'une dose de rappel et à l'administration d'une dose de rappel chez les adolescents fragiles âgés de 12 à 17 ans](#)

- ✓ Les troubles du rythme cardiaque
- ✓ Les érythèmes noueux
- ✓ Les colites ischémiques
- ✓ Les acrosyndromes de type S. de Raynaud
- ✓ Les décompensations de pathologies préexistantes
- ✓ Les pancréatites
- ✓ Les échecs de vaccination
- ✓ Les troubles ophtalmologiques qui nécessitent un avis d'expert
- ✓ Les vascularites cutanées
- ✓ Les artérites à cellules géantes

HARMONISATION CODAGE GRAVITE



Problématique :

L'information du critère de gravité des cas patients tel qu'apparent sur le portail des signalements des événements indésirables du ministère de la santé ne reprend pas les termes ci-dessus.

Par ailleurs, certains cas actuellement codés en « médicalement significatif » n'ont pas une « gravité » clinique avérée et peut conduire à surestimer la sévérité des effets indésirables rapportés avec les vaccins.

Critères de gravité en pharmacovigilance, rappel¹

- Décès
- Mise en jeu (immédiate) du pronostic vital
- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
- Incapacité / invalidité
- Anomalie congénitale
- Médicalement significatif

Définition du critère « médicalement significatif »²

"Medical and scientific judgment should be exercised in deciding whether other situations should be considered serious such as important medical events that might not be immediately life-threatening or result in death or hospitalisation but might jeopardise the patient or might require intervention to prevent one of the other outcomes listed in the definition above. Examples of such events are intensive treatment in an emergency room or at home for allergic bronchospasm, blood dyscrasias or convulsions that do not result in hospitalization, or development of drug dependency or drug abuse. "

Critères de sévérité des EI³

- Grade 1 : Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement
- Grade 2 : Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne (cf ci-dessous)
- Grade 3 : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne (cf ci-dessous)
- Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
- Grade 5 : Décès lié à l'EI

Activités de la vie quotidienne :

- **Les activités instrumentales** de la vie quotidienne font référence à la capacité à préparer ses repas, faire les courses (alimentation, vêtements), utiliser un téléphone, gérer son argent...
- **Les activités élémentaires** de la vie quotidienne font référence à la capacité de faire sa toilette, de s'habiller et se déshabiller, manger seul, aller aux toilettes, prendre ses médicaments et ne pas rester alité.

Propositions

Les critères de gravité suivants seront codés dans la BNPV si l'information est clairement apparente dans les précisions apportées dans la déclaration ou au cours de la documentation du cas :

- Décès
- Mise en jeu (immédiate) du pronostic vital
- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation pour l'EI
- Incapacité / invalidité (importante ou durable)
- Anomalie congénitale

VII.2 Annexe 2

Effet	HLGT	HLT	PT
Locaux			
<i>Réactions au site d'administration</i>	10001316		
Généraux			
<i>Complications liées à une vaccination</i>		10068755	
<i>Fièvre</i>		10016286	
<i>Céphalées</i>	10019231		
<i>Diarrhée</i>		10012736	
<i>Douleur articulaire</i>			10003239
<i>Asthénie/Fatigue/Malaise</i>		10003550	
<i>Frissons</i>			10008531
<i>Douleur et inconfort musculosquelettiques et du tissu conjonctif</i>		10068757	
<i>Myalgies</i>			
<i>Nausée/Vomissement</i>		10028817	

VII.3 Annexe 3

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
Cardiaque					
Arythmie	20000051				
Cardiomyopathie provoquée par le stress		10066286			
Maladie coronarienne (Cardiopathie ischémique)	20000043				
Insuffisance cardiaque	20000004				
Microangiopathie		10054044 OU 10067466 OU 10062198 OU 10043645			
Myocardite			10029548		
Cutanée					
Erythème polymorphe		10015218			
Lésions type engelures		10022119 OU 10081993			
Vasculite	20000174				
Gastro-intestinale					
Affections hépatiques aiguës	20000006				

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
Hématologie/Circulation					
AVC	20000061				
Embolie Pulmonaire		10037377			
Maladie hémorragique	20000038				
Ischémie des membres			10034640 OU 10034572		
Thrombocytopénie			10043555		
Thrombose veineuse profonde	20000084				
Immunologie					
Arthrite	20000216				
Réaction anaphylactique	20000021				
Choc anaphylactique	20000071				
Syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant		10023320; 10084767			
Diabète tout confondu	20000041				
Neurologie					
Anosmie ou agueusie		10002653; 10001480			
Convulsions généralisées	20000212				
Narcolepsie		10028714			
Encéphalomyélite disséminée aiguë		10012302			
Méningoencéphalite		10014581			
Méningite aseptique		10027201			
Myélite transverse		10028527			
Paralysie faciale		10016062			
Syndrome de Guillain-Barré	20000131				
Rein					
Insuffisance rénale aiguë	20000003				
Respiratoire					
Syndrome de détresse respiratoire aiguë		10001052			
Autres effets d'intérêt					
Mortalité toute cause*				100531 72	DECES dans champs évolution OU gravité

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
Mort subite		10042434			
COVID-19	20000237				