

Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty

Rapport n°20 : période du 12 novembre 2021 au 10 février 2022

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

Version Finale



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.

Sommaire

I. Périmètre et vaccin concerné	4
II. Organisation et calendrier	4
III. Méthodes	4
IV. Résultats	5
IV.1. Données sur les cas issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance	5
IV.1.1. Analyse quantitative	5
IV.1.2. Événements indésirables d'intérêt spécifique (Adverse events of specific interest ; n= 16 782 dont 3 852 sur la période ; 10 358 cas graves)	10
IV.1.3. Analyse qualitative : sujets âgés entre 5 et 11 ans	12
Analyse des cas graves et non graves – enfants âgées de 5 à 11 ans (n=76 cas, dont 55 sur la période).....	12
IV.1.4. Analyse qualitative, autres effets	17
EVENEMENTS INDESIRABLES A SUIVRE.....	17
Analyse et expertise des cas graves d'événements thromboemboliques veineux cérébrales (n=87, dont 23 dans la période).....	17
Analyse des cas de Syndrome Inflammatoire Multi-Systémique De L'Enfant (Pediatric Inflammatory Multisystemic Syndrome [PIMS]; 10 cas, 1 dans la période)	18
Analyse et expertise des cas de syndrome de Parsonage-Turner (n=43, dont 27 sur la période).....	20
Analyse et expertise des cas d'auto-anticorps dirigés contre le facteur VIII (« hémophilie acquise » ; n=18 cas, dont 2 cas sur la période)	23
IV.1.5. Synthèse concernant les cas graves rapportés depuis le début de la campagne vaccinale.....	28
IV.1.6. Analyse et expertise des situations particulières	34
Erreurs médicamenteuses.....	34
Analyse et expertise des cas graves rapportés après une troisième injection	35
V. Conclusions.....	35

Contexte

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

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

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

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

I. Périmètre et vaccin concerné

[Voir rapport précédent](#)

II. Organisation et calendrier

[Voir rapport précédent](#)

III. Méthodes

[Voir rapport précédent](#)

Modification apportée

A l'issue du 18^{ème} rapport mis en ligne le 24/09/2021 par l'ANSM, la stabilité des résultats au cours des dernières semaines a conduit à décider, après dix mois de rendu hebdomadaire, bimensuel et mensuel, d'espacer la publication des rapports détaillés de pharmacovigilance ; ces derniers seront maintenant publiés sur une rythmicité trimestrielle.

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

Comme pour les rapports précédents, en dehors de la mise à jour des données, seules les informations marquantes identifiées lors de l'analyse réalisée pour cette nouvelle période sont détaillées, ainsi que les nouvelles conclusions que ces faits ont pu apporter.

IV. Résultats

IV.1. Données sur les cas issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance

IV.1.1. Analyse quantitative

Données générales

Ce rapport est le 20ème réalisé dans le cadre de l'enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer-BioNTech Comirnaty. Il concerne l'ensemble des cas d'effets/événements indésirables potentiels déclarés au Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance pour la période du 27/12/2020 au 10/02/2022 inclus.

La nouvelle période couverte par ce rapport s'étend du 12/11/2021 au jeudi 10/02/2022 inclus. Le nombre d'injections réalisées depuis le début de la campagne de vaccination et au cours de la période mensuelle est détaillé dans le Tableau 1.

Tableau 1. Nombre d'injections réalisées avec le vaccin Pfizer-BioNTech Comirnaty depuis le début de la campagne vaccinal (Source VACSI).

Cumul depuis le 27/12/2020 au 10/02/2022 N = 106 822 043			
	1ère injection, N = 42541657	2ème injection, N= 40807955	3ème injection, N= 23736396
Sexe			
Femmes	21984167	21164686	12793103
Hommes	20391698	19501989	10897399
Non renseigné	166642	141280	45894
Age (ans)			
0-11	265482	127453	2376
12-15	2671135	2344361	164244
16-18	2062152	1858171	711350
19-25	4594698	4305168	2616100
26-29	2489654	2333614	1331521
30-49	12978065	12180310	4777363
50-64	8214208	8316789	5404150
65-74	4531043	4633546	4563407
75-84	3106787	3098526	2810802
85 et +	1628433	1610017	1355083

* Le nombre de 2ème injection correspond au nombre de patients avec schéma vaccinal complété depuis le début de la campagne vaccinal Jusqu'au 30/08/2021 ; l'information n'est pas encore disponible pour les 3èmes injections.

A la date du 10/02/2022 et depuis le début de la campagne vaccinale, 89 176 cas d'effets / évènements indésirables potentiellement liés au vaccin Comirnaty et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 167 678 effets / évènements (nombre médian d'effets renseignés par cas : 1 ; Intervalle Inter-Quartile, IIQ : 1-2).

Le délai de survenue médian des effets était d'un jour (IIQ : 0-5) ; 24 795 (27,8 %) cas étaient renseignés comme résolus avec un délai médian de résolution d'un jour (IIQ : 0-4).

Parmi les 89 176 cas pris en compte et déclarés entre le 27/12/2020 et le 10/02/2022, 20 535 (23,0 %) au total étaient renseignés comme résolus, dont 62 résolus avec séquelle.

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

Tableau 2. Caractéristiques générales des cas.

	Cas cumulés N = 89 176 (%)
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV	
Cas déclarés par les professionnels de santé	48054 (53,9)
Cas déclarés par les patients/usagers	41122 (46,1)
Cas non graves, N (%)	65 888 (73,9)
Sexe	
Masculin	16823 (18,9)
Féminin	48934 (54,9)
Inconnu	131 (0,1)
Tranches d'âge, N (%)	
12-15	1002 (1,1)
16-18	923 (1,0)
19-24	4757 (5,3)
25-29	3696 (4,1)
30-49	22659 (25,4)
50-64	16572 (18,6)
65-74	7399 (8,3)
75-84	5581 (6,3)
≥ 85	2549 (2,9)
Inconnu	750 (0,8)
Évolution, N (%)	
En cours de rétablissement/résolution	15109 (16,9)
Rétabli/résolu	24570 (27,6)
Rétabli/résolu avec séquelles	225 (0,3)
Non rétabli/non résolu	22339 (25,1)
Décès	0 (0,0)
Inconnu	3645 (4,1)

Cas graves, N (%)	Cas cumulés 23 288 (26,1)
Critère de gravité	
Anomalies congénitales	34 (0,0)
Décès	1379 (1,5)
Mise en jeu du pronostic vital	7722 (8,7)
Hospitalisation	614 (0,7)
Incapacité ou invalidité	1069 (1,2)
Médicalement significatif	12470 (14,0)
Sexe, N (%)	
Masculin	9170 (10,3)
Féminin	14063 (15,8)
Inconnu	55 (0,1)
Tranches d'âge, N (%)	
12-15	344 (0,4)
16-18	375 (0,4)
19-24	1254 (1,4)
25-29	892 (1,0)
30-49	6323 (7,1)
50-64	5303 (5,9)
65-74	3405 (3,8)
75-84	2974 (3,3)
≥ 85	2215 (2,5)
Inconnu	203 (0,2)
Évolution, N (%)	
En cours de rétablissement/résolution	6974 (7,8)
Rétabli/résolu	5969 (6,7)
Rétabli/résolu avec séquelles	752 (0,8)
Non rétabli/non résolu	7508 (8,4)
Décès	1385 (1,6)
Inconnu	700 (0,8)

Description générale des cas graves et non graves

Au total, sur les 89 176 cas rapportés, 65 888 (73,9 %) correspondaient à des cas non graves et 23 288 (26,1 %) à des cas graves au regard des définitions réglementaires internationales de pharmacovigilance. Depuis le précédent rapport, **20 535 nouveaux cas** ont été transmis, dont **5 225 graves (25,4 %)**.

Parmi les 89 176 cas analysés, 38 682 correspondent à des effets indésirables de réactogénicité (définition : *propriété d'un vaccin de produire des réactions indésirables sous forme d'une réponse immunologique excessive se manifestant par de la fièvre, de la douleur à l'endroit d'injection accompagnée d'un gonflement, une induration et une rougeur attendus, car déjà identifiés et caractérisés dans les essais cliniques*). Parmi ces 38 682 effets indésirables de réactogénicité, 5 602 sont graves.

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

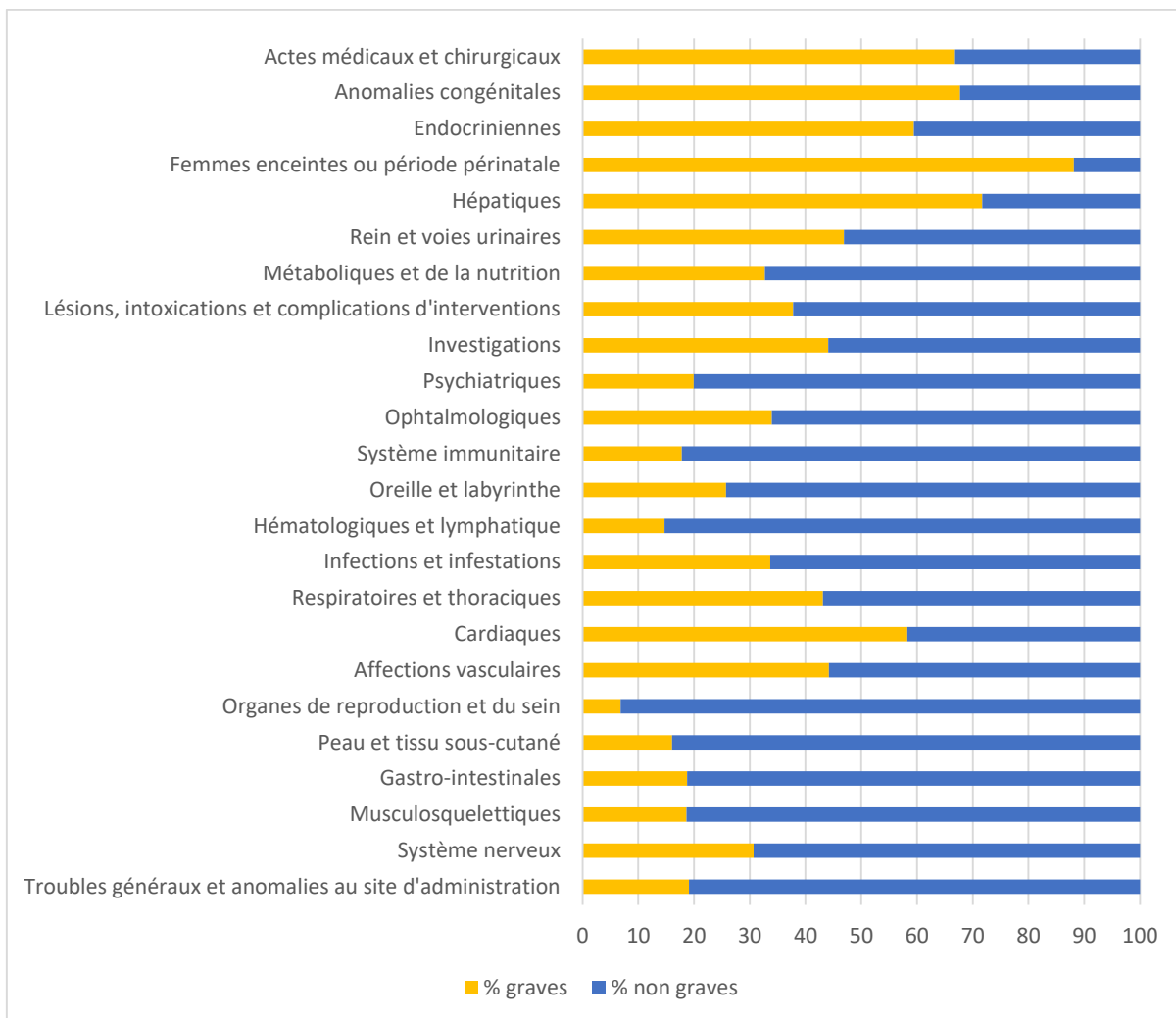


Figure 1. Proportion représentée par les effets graves parmi l'ensemble des effets rapportés en France au 10/02/2022, par System Organ Class (avec au moins 5 cas).

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

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

Une présentation plus détaillée des effets renseignés pour l'ensemble des effets est donnée en Annexe 2.

Tableau 3. Détail des effets rapportés dans les cas non graves et dans les cas graves rapportés en France jusqu'au 10/02/2022, par *System Organ Class.**

Effet (SOC)	Cas cumulés	
	Non graves, N = 65888 (%)*	Graves, N = 22288 (%)*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	37240 (41.8)	6380 (31.1)
Système nerveux	20062 (22.5)	4117 (20.0)
Musculosquelettiques	10958 (12.3)	2424 (11.8)
Gastro-intestinales	10728 (12.0)	1767 (8.6)
Peau et tissu sous-cutané	8755 (9.8)	1948 (9.5)
Organes de reproduction et du sein	8310 (9.3)	3298 (16.1)
Affections vasculaires	7436 (8.3)	1340 (6.5)
Cardiaques	6678 (7.5)	1760 (8.6)
Respiratoires et thoraciques	6127 (6.9)	1460 (7.1)
Infections et infestations	5880 (6.6)	1196 (5.8)
Hématologiques et lymphatique	5357 (6.0)	1274 (6.2)
Oreille et labyrinthe	3514 (3.9)	856 (4.2)
Système immunitaire	3086 (3.5)	2267 (11.0)
Ophtalmologiques	2257 (2.5)	549 (2.7)
Psychiatriques	1965 (2.2)	484 (2.4)
Investigations	1277 (1.4)	337 (1.6)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	1025 (1.1)	167 (0.8)
Métaboliques et de la nutrition	944 (1.1)	169 (0.8)
Rein et voies urinaires	520 (0.6)	141 (0.7)
Hépatiques	385 (0.4)	100 (0.5)
Femmes enceintes ou période périnatale	346 (0.4)	98 (0.5)
Endocriniennes	313 (0.4)	119 (0.6)
Caractéristiques socio-environnementales	84 (0.1)	14 (0.1)
Anomalies congénitales	62 (0.1)	28 (0.1)
Actes médicaux et chirurgicaux	45 (0.1)	10 (0.0)
Problèmes de produit	9 (0.0)	3 (0.0)

* Les proportions renseignées correspondent à la proportion des cas mentionnant au moins un effet appartenant à la catégorie correspondante de la classification en *System Organ Class*

IV.1.2. Événements indésirables d'intérêt spécifique (Adverse events of specific interest ; n= 16 782 dont 3 852 sur la période ; 10 358 cas graves)

Sur les 89 176 cas rapportés, 16 782 comprennent des événements / effets indésirables considérés comme d'intérêt particulier ; 3 852 ont été déclarés sur la nouvelle période de suivi.

Sur ces 16 782 cas d'événements / effets indésirables d'intérêt spécifique rapportés depuis le début de la campagne vaccinale, 10 358 étaient considérés comme graves (65,0 %), incluant 2 237 cas graves déclarés sur cette nouvelle période de suivi (Tableau 5).

Tableau 4. Description des événements / effets d'intérêt spécifiques identifiés (AESI), hors hypersensibilités/anaphylaxies, dans les cas rapportés en France jusqu'au 10/02/2022*.

	Cas cumulés		Cas 12/11/2021 – 10/02/2022	
	Non graves, N = 65888 (%)*	Graves, N = 23288 (%)*	Non graves, N = 15310 (%)*	Graves, N = 5225 (%)*
Cas avec au moins un AESI	6424 (9.7)	10358 (44.5)	1615 (10.5)	2237 (42.8)
Cardiaques	2479 (3,8)	2857 (12,3)	622 (4,1)	665 (12,7)
Cardiomyopathie provoquée par le stress	0 (0,0)	14 (0,1)	0 (0,0)	5 (0,1)
Maladie coronarienne (Cardiopathie ischémique)	46 (0,1)	415 (1,8)	15 (0,1)	105 (2,0)
Insuffisance cardiaque	12 (0,0)	274 (1,2)	3 (0,0)	45 (0,9)
Microangiopathie	0 (0,0)	8 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,0)
Myocardite	8 (0,0)	665 (2,9)	4 (0,0)	192 (3,7)
Troubles du rythme cardiaque	2422 (3,7)	1617 (6,9)	603 (3,9)	357 (6,8)
Cutanés	99 (0,2)	309 (1,3)	27 (0,2)	90 (1,7)
Erythème polymorphe	30 (0,0)	22 (0,1)	12 (0,1)	5 (0,1)
Lésions type engelures	13 (0,0)	1 (0,0)	4 (0,0)	1 (0,0)
Vasculite	56 (0,1)	286 (1,2)	11 (0,1)	84 (1,6)
Gastro-intestinaux	142 (0,2)	179 (0,8)	35 (0,2)	53 (1,0)
Affections hépatiques aiguës	142 (0,2)	179 (0,8)	35 (0,2)	53 (1,0)
Hématologiques	2531 (3,8)	4285 (18,4)	654 (4,3)	878 (16,8)
AVC	23 (0,0)	1383 (5,9)	5 (0,0)	254 (4,9)
Embolie pulmonaire	19 (0,0)	1114 (4,8)	6 (0,0)	234 (4,5)
Maladie hémorragique	2153 (3,3)	933 (4,0)	552 (3,6)	184 (3,5)
Ischémie des membres	284 (0,4)	1019 (4,4)	74 (0,5)	220 (4,2)
Thrombocytopénie	44 (0,1)	251 (1,1)	13 (0,1)	44 (0,8)
Thrombose veineuse profonde	190 (0,3)	2059 (8,8)	44 (0,3)	430 (8,2)
Immunologiques	474 (0,7)	468 (2,0)	124 (0,8)	142 (2,7)
Arthrite	362 (0,5)	352 (1,5)	103 (0,7)	125 (2,4)
Syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant	0 (0,0)	10 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,1)
Diabète tout confondu	112 (0,2)	107 (0,5)	21 (0,1)	15 (0,3)
Neurologiques	620 (0,9)	1121 (4,8)	156 (1,0)	242 (4,6)
Anosmie ou agueusie	314 (0,5)	37 (0,2)	66 (0,4)	9 (0,2)
Convulsions généralisées	49 (0,1)	306 (1,3)	17 (0,1)	52 (1,0)
Méningoencéphalite	0 (0,0)	26 (0,1)	0 (0,0)	4 (0,1)
Méningite aseptique	0 (0,0)	16 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Myélite transverse	0 (0,0)	7 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,1)
Paralysie faciale	257 (0,4)	613 (2,6)	73 (0,5)	133 (2,5)
Syndrome de Guillain-Barré	2 (0,0)	128 (0,5)	0 (0,0)	46 (0,9)
Rénaux	13 (0,0)	53 (0,2)	4 (0,0)	9 (0,2)
Insuffisance rénale aiguë	13 (0,0)	53 (0,2)	4 (0,0)	9 (0,2)
Respiratoires	0 (0,0)	24 (0,1)	0 (0,0)	2 (0,0)
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	0 (0,0)	24 (0,1)	0 (0,0)	2 (0,0)
Autres	165 (0,3)	1811 (7,8)	17 (0,1)	291 (5,6)
Mortalité toute cause	0 (0,0)	1388 (6,0)	0 (0,0)	200 (3,8)
COVID-19	165 (0,3)	564 (2,4)	17 (0,1)	106 (2,0)

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

IV.1.3. Analyse qualitative : sujets âgés entre 5 et 11 ans

Analyse des cas graves et non graves – enfants âgés de 5 à 11 ans (n=76 cas, dont 55 sur la période)

Le Tableau 5 rapporte les données de vaccination chez les enfants de 5-11 ans.

Tableau 5. Données de vaccinations chez les enfants de 5-11 ans

	1 ^{ère} injection N =284 164	2 ^{ème} injection N= 177 460	3 ^{ème} injection N=4 917	Total général N = 466 541
Fille	135 568	84 484	2 407	222 459
Garçon	147 473	92 326	2 491	242 290
Non renseigné	1 123	650	19	1 792

Au **4 mars 2022**, 76 cas d'évènements indésirables survenus dans une population d'enfants âgés de 5 à 11 ans après une vaccination Pfizer-BioNTch Comirnaty ont été rapportés aux Centres de Pharmacovigilance. Certaines des données concernant le suivi de pharmacovigilance chez les enfants de 5 à 11 ans ont déjà été présentés dans les focus mensuel n°4 et n°5 ([Lien Focus PV N°4 – ANSM](#) ; [Lien Focus PV N°5 - ANSM](#)), sans évoquer aucun signal de sécurité spécifique dans cette population.

Erreurs médicamenteuses

Au total, 23 cas d'erreur médicamenteuse dont 18 concernent des erreurs d'administration du vaccin entre juillet et septembre 2021 chez des enfants de 11 ans, population non concernée par la campagne vaccinale à cette période estivale 2021 (Tableau 6). Les 5 autres cas d'erreurs concernent 2 erreurs d'administration de dose adulte et 3 cas d'oubli de reconstitution.

Les 10 cas d'erreurs médicamenteuses avec évènement indésirables non graves (7 cas de réactogénicité locale ou systémique, 1 cas de malaise, 1 cas de crise d'asthme, 1 cas de fièvre isolée à J21) : 4 cas concernent des enfants de 11 ans vaccinés durant la période estivale 2021, 4 autres cas concernent des erreurs de préparation (flacon adolescent et adulte de 30 µg à la place de 10µg, dilution selon le protocole pédiatrique), et 2 cas d'administration de dose adulte.

Tableau 6. Caractéristiques des cas d'erreurs médicamenteuses rapportés chez les enfants de 5-11 ans suite à une vaccination avec le vaccin Comirnaty

	Cas cumulés N = 76 (%)
Erreurs médicamenteuses	33 (43,4%)
Erreur sans EI	23 (30,3%)
Erreur avec EI	10 (13,15%)

Événements indésirables

Les caractéristiques générales de cas avec au moins un événement rapporté (n=53) sont résumées dans les Tableaux 6.

Tableau 7. Caractéristiques des cas d'événements indésirables rapportés chez les enfants de 5-11ans suite à une vaccination avec le vaccin Comirnaty

Cas cumulés N = 53 (%)	
Sexe	
Masculin	34 (64,2%)
Féminin	19 (35,8%)
Age médian (ans, n=53)	10 (5-11)
Antécédents	
Asthme	9 (17%)
Allergie	3 (5,7%)
Covid-19	4 (7,5%)
Déficit immunitaire héréditaire	1 (1,9%)
Maladie de Willebrand	1 (1,9%)
Gravité	9 (17%)
Hospitalisation	6 (11,3%)
Médicalement significatif	3 (5,7%)
Rang vaccinal	
D1	43 (81,1%)
D2	9 (17%)
Inconnue	1 (1,9%)
Evolution	
Rétabli	21 (39,6%)
En cours de rétablissement	20 (37,7%)
Non rétabli	8 (15,1%)
Inconnue	4 (7,5%)
Evènements rapportés	
Troubles généraux	
Malaise	6 (11,3%)
Réactogénicité	18 (33,9%)
Fièvre isolée	1 (1,9%)
Dermatologie	
Urticaire	5 (9,4%)
Erythème noueux	1 (1,9%)
Eruption cutanée	5 (5,4%)
Eczéma localisé	1 (1,9%)

Cas cumulés N = 53 (%)	
Œdème labial	1 (1,9%)
Hypersensibilité/anaphylaxie	1 (1,9%)
Affections cardiovasculaires	
Myocardite	1 (1,9%)
Infection	
Varicelle	1 (1,9%)
Zona	1 (1,9%)
Pneumologie	
Accès d'asthme	1 (1,9%)
Affections neurologiques	
Trouble neurologique moteur transitoire	1 (1,9%)
Affections gastroentérologiques	
Vomissements	2 (3,8%)
Affections gynécologiques	
Ménarche	2 (3,8%)
Affections rhumatologiques	
Synovite	1 (1,9%)
Douleur MIG	1 (1,9%)
Hématologie	
Epistaxis	1 (1,9%)

* 1 patient peut présenter plus d'un symptôme

Cas graves

Les 9 cas graves sont les suivants :

- Un garçon a présenté durant la perfusion sous-cutanée hebdomadaire d'immunoglobulines polyvalentes (l'indication est un déficit immunitaire de type Job-Buckley diagnostiqué en période néonatale) et à J4 de D1 par Comirnaty, un trouble neurologique moteur transitoire (déficit moteur concernant les 2 membres inférieurs et le membre supérieur droit) associé à des troubles visuels, céphalées, sueurs, frissons. L'évolution est favorable en quelques heures. Les IRM cérébrale et médullaire sont sans particularité. Ce tableau peut évoquer un **vasospasme artériel réversible**. On note une réintroduction des immunoglobulines avec une prémédication par paracétamol. La vaccination est poursuivie.
- Un garçon (obésité >99^{ème} percentile) présente une **myocardite** avec augmentation des troponines à 1563 ng/L et anomalies ECG, confirmée à l'IRM cardiaque. Les FeVG et FeVD sont de 50% avec un œdème de la paroi latéro-inférieure du ventricule gauche. L'évolution est favorable

Sur le plan étiologique, on ne peut ni écarter ni confirmer une imputabilité du Comirnaty administré à J-4. La PCR Sars cov-2 est négative. La PCR naso-pharyngée à la recherche d'agents pathogènes respiratoires était faiblement positive à Adénovirus. En cours de rétablissement. Les PCR CMV, EBV, toxoplasmose, adénovirus, entérovirus et parvovirus

B19 sont négatives. La PCR HHV6 est très faiblement positive, évoquant une étiologie virale. Néanmoins, un rôle potentiel du vaccin ne peut pas être exclu.

- Un cas rapporte la survenue de **céphalées** une heure après D1 le matin chez un garçon associée à des douleurs cervicales et abdominales. Le soir, les vomissements durant 3 heures associés à un érythème localisé passager motivent le passage aux urgences. Une surveillance est mise en place ; biologie non réalisée. Devant l'amendement des vomissements, l'enfant est déclaré sortant 12 heures plus tard avec une prescription d'un antihistaminique per os.
- Un **zona** localisé au niveau cervical et du cuir chevelu à J2 chez un garçon ; ce délai de survenue est peu compatible avec une imputabilité vaccinale. non rétabli.
- Un garçon a présenté un **malaise lipothymique** avec asthénie, sensation de chaleur à J0 de D1. Surveillance en milieu hospitalier durant quelques heures. Rétabli
- Un garçon a présenté un syndrome de **réactogénicité** à J1 de D1 (fièvre à 39,6°C, céphalées, étourdissements) Absence scolaire
- Un garçon a présenté une **éruption cutanée** localisée au visage, cou et haut du dos 2 mn après D2 sans signe de gravité. Évolution favorable spontanée en 4 heures en milieu hospitalier. Rétabli
- Un garçon a présenté une **synovite aiguë transitoire** de la hanche droite diagnostiquée à J14 de D1. Hospitalisation. En cours de rétablissement.
- Une fillette a présenté un **malaise lipothymique** immédiatement après la D1 d'évolution favorable rapidement.

Cas non graves

Réactogénicité

Les 17 cas de réactogénicité (dont 8 apparaissent dans les suites d'erreur médicamenteuses) sont des événements soit de réactogénicité locale (douleur du bras, œdème au site de vaccination, adénopathies) soit de type syndrome pseudo-grippal (fièvre, céphalées, vomissements, myalgies). Le délai de survenue est très précoce dans 8 cas (de 5 heures à 24 heures), le lendemain de la vaccination dans 7 cas et de 3 jours dans 2 cas.

Malaise (4 cas)

Parmi ces cas, 3 étaient des malaises isolés survenant très précocement après la vaccination (immédiat, 15 mn et 2 heures) dont l'un avec une chute ; ces tableaux sont en faveur de réaction vaso-vagale. Le dernier était un cas de malaise à 3 reprises le lendemain de la vaccination dans un contexte de syndrome pseudo- grippal.

Evènements cutanés

6 cas d'urticaire, généralisée (dans 5 cas) et localisée au torse dans un cas survenant dans des délais de 30 min, 1 jour, 2 jours (3cas) et 8 jours après D1 (5 cas) sans signe de gravité ont été relevés ; un cas note l'association d'une symptomatologie digestive. 3 enfants ont parmi leur ATCD une allergie au pollen (2 cas), un asthme (2 cas).

Le cas d'érythème noueux à J8 au niveau pré tibial bilatéral (dans un contexte pseudo-grippal) chez un garçon motive une antibiothérapie sans que nous disposions d'autre information avec une évolution favorable.

5 cas d'éruption cutanée assez peu documentée (de type maculopapuleuse dans 2 cas, morbilliforme dans 1 cas et non précisée dans 2 autres cas) survenant dans des délais de 1 jour (3 cas), 2 jours (1 cas), et de 5 jours (1 cas) ont été rapportés

Infection

Une varicelle à J10 chez un garçon ayant été en contact avec des personnes infectées.

Conclusions

Les données disponibles actuellement confirment les analyses précédentes et n'évoquent pas de signal de sécurité spécifique au vaccin Comirnaty dans une population d'enfants d'âge compris entre 5 et 11 ans.

IV.1.4. Analyse qualitative, autres effets

Tous les EI ayant fait l'objet d'une analyse qualitative dans le rapport 20 sont résumés dans le Tableau 8.

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

Événement indésirable	Cas cumulés, N = 23 288	Cas Rapport, N = 5 225	Conclusions
<u>EI à suivre</u>			
Troubles vestibulaires	406 (1,7)	63 (1,2)	<i>Une expertise ORL des cas sera réalisée pour un des prochains rapports ou focus</i>
Troubles de l'audition	240 (1,0)	83 (1,6)	
Thrombose veineuse cérébrale	87 (0,4)	23 (0,4)	Aucun nouvel élément n'a été retrouvé dans les cas transmis dans la période.
<u>EI nouvellement analysé ou ré-analysé</u>			
Syndrome Inflammatoire Multi-Systémique De L'Enfant (Pediatric Inflammatory Multisystemic Syndrome [PIMS])	10 (0,04)	1 (0,02)	Aucun nouvel élément n'a été retrouvé dans les cas transmis dans la période.
Syndrome de Parsonage - Turner	43 (0,2)	27 (0,5)	Confirmation du signal potentiel
Hémophilie acquise	18 (0,1)	2 (0,4)	Signal Confirmation du signal potentiel
Troubles Thyroïdiens	162 (0,7)	67 (1,2)	Suite à l'analyse réalisée lors du Focus N°4 , une expertise endocrinologique des cas sera réalisée pour un des prochains rapports ou focus

EVENEMENTS INDESIRABLES A SUIVRE

Analyse et expertise des cas graves d'événements thromboemboliques veineux cérébrales (n=87, dont 23 dans la période).

Depuis le début du suivi, 87 cas de thrombose veineuse cérébrale ont été notifiés au système de pharmacovigilance française, dont 23 dans la période couverte par ce rapport. Aucun nouvel élément n'a été retrouvé dans les cas transmis dans la période par rapport à l'analyse présenté dans le [rapport 19](#).

Conclusion inchangée. A ce jour, les éléments récoltés sur la sécurité cardiovasculaire du vaccin Comirnaty, sont rassurants. Cet événement continuera donc à faire l'objet d'un suivi particulier dans les focus ou dans les rapports ultérieurs.

EVENEMENTS INDESIRABLES NOUVELLEMENT ANALYSES OU REANALYSES

Analyse des cas de Syndrome Inflammatoire Multi-Systémique De L'Enfant (Pediatric Inflammatory Multisystemic Syndrome [PIMS]; 10 cas, 1 dans la période)

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 N°2](#), 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](#). 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.

Par la suite, nous avons réactualisé les notifications de PIMS enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance jusqu'au 31 Décembre 2021 avec identification de 3 cas supplémentaires (total de 9 cas) ayant fait l'objet d'une analyse dans le [focus mensuel N°4](#).

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

- A1= relation « consistante » avec le vaccin pour 4 cas ;

- B1 = relation « indéterminée » pour 2 cas avec une chronologie compatible mais d'autres étiologies ne pouvant pas être écartées ;
- B2 = relation « indéterminée » pour 3 cas 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.

Une nouvelle réactualisation des données a été réalisée jusqu'au 10/2/2022. Durant cette période, un seul cas de PIMS a été enregistré dans la base nationale de Pharmacovigilance, soit un total de 10 cas.

Ce cas concerne un adolescent de 12 ans, sans antécédent, vacciné le 22/8/21 pour la D1 et qui a présenté les premiers symptômes à J16 avec fièvre > 3 jours, symptômes gastro-intestinaux, atteinte cardiaque, anémie, inflammation et absence d'étiologie d'infection bactérienne. Transfert en réanimation et évolution favorable sous corticothérapie et immunoglobuline. Le PCR COVID 19 était négatif mais les anticorps anti-N (15/9/22/ et anti-S étaient positifs. De ce fait, ce cas est classé comme « indéterminée » du fait d'une éventualité de PIMS post COVID.

Compte tenu de l'incidence des cas de PIMS post COVID estimée à 100 fois plus à celle lié au vaccin, l'incidence de cet effet indésirable reste rare.

Conclusion

En conclusion, ces données restent en faveur de la balance bénéfique/risque de la vaccination chez cette population et ne donne pas lieu à la génération d'un signal. Néanmoins, cette entité sera surveillée dans l'enquête de pharmacovigilance nationale.

Analyse et expertise des cas de syndrome de Parsonage-Turner (n=43, dont 27 sur la période)

Depuis le début de ce suivi national de pharmacovigilance, 43 cas de syndrome de Parsonage-Turner ont été rapportés.

Le syndrome de Parsonage-Turner ou névralgie amyotrophiante de l'épaule est une pathologie rare (plus fréquente chez l'homme) dont l'étiopathogénie reste mal élucidée, l'hypothèse dysimmunitaire reste plausible en présence de facteurs déclenchants infectieux ou vaccinaux ; des cas de syndrome de Parsonage-Turner ont été rapportés après une infection par SARS CoV-2. Les formes post-vaccinales représentent 10 à 15 % des cas.¹ Diverses valences vaccinales ont été incriminées.

Pour rappel, 6 cas avaient été présentés dans le [rapport N°18](#). Ce rapport avait conduit à la conclusion : « *Bien que le nombre de syndrome de Parsonage-Turner rapportés en France soit très faible avec le Comirnaty, ces cas constituent un signal potentiel et continuent de faire l'objet d'un suivi spécifique.* »

Tous les cas rapportés ont été revus et analysés avec un expert neurologue et 18 cas n'ont pas été retenus pour les motifs suivants :

- délai de survenue trop long : 5 cas ;
- délai de survenue trop court : 1 cas ;
- autre diagnostic : 1 cas ;
- aucun élément ne pouvant supporter le diagnostic : 7 cas ;
- élément non suffisants pour retenir le diagnostic : 4 cas

Par conséquent, le tableau clinique et les examens complémentaires confirment le diagnostic de syndrome de Parsonage-Turner dans 25 cas (Tableau 9).

Tableau 9. Caractéristiques générales des cas graves de syndrome de Parsonage-Turner retenus

Caractéristiques générales des cas	Cas Graves N=25 (%)
Cas déclarés par les patients confirmés médicalement	7 (28%)
Cas déclarés par les professionnels de santé	18 (72%)
Sexe	
Homme	16 (64%)
Femme	9 (36%)
Age médian , années	51 [25-75]
Groupe d'âge	
0-18	0
19-29	2 (8%)
30-49	9 (36%)

¹ Legre V, Azulay JP, Serratrice J. Syndrome de Parsonage Turner (névralgie amyotrophiante). EMC 2009 14-347-A-10 ; Doi : 10.1016/S0246-0521(09)48234-2.

Caractéristiques générales des cas	Cas Graves N=25 (%)
50-64	5 (20%)
65 et +	9 (36%)
Délai médian de survenue (jours)	21
0-7	6 (24%)
8-15	3 (12%)
16-22	5 (20%)
23-30	3 (12%)
31 et +	8 (32%)
Critères de gravité	
Hospitalisation	3 (12%)
Incapacité	5 (20%)
Médicalement significatif	17 (68%)
Évolution	
En cours de rétablissement/résolution	8 (32%)
Non rétabli/non résolu	14 (56%)
Rétabli/résolu	1 (4%)
Rétabli avec séquelles	1 (4%)
Inconnue	1 (4%)
Rang vaccinal	
D1	7 (28%)
D2	14 (56%)
R1	4 (16%)
Examens complémentaires effectués	
EMG	19 (76%)
IRM	13 (52%)

L'estimation des délais de survenue se fait à partir des premiers éléments douloureux évocateurs disponibles lorsqu'ils sont mentionnés dans les narratifs des dossiers suivis de confirmation de l'examen clinique et des examens complémentaires ; lorsque ces éléments ne sont pas mentionnés, la date de début est celle mentionnée.

Parmi ces 25 cas, on relève dans 8 cas des formes particulières :

- dans leur expression clinique : une forme focale ; une forme atypique (une forme débutante) ;
- dans leur contexte de survenue : une rechute chez une patiente ayant un ATCD de Parsonage-Turner dont elle avait totalement récupéré ;
- un cas rapporte un syndrome de Parsonage-Turner controlatéral du bras vacciné ;
- un cas concerne un syndrome de Parsonage-Turner survenant dans un contexte de post-partum (période considérée comme à risque d'une telle pathologie) ;
- 2 cas mentionnent l'existence d'un traumatisme (chute à ski, effort de jardinage).

Analyse de la littérature

La littérature retrouve 10 *case report* après vaccination par Comirnaty.

Mahajan *et al.* rapporte le cas d'un homme présentant une symptomatologie brutale douloureuse sévère à J7 avec apparition d'une faiblesse musculaire périphérique secondairement. L'EMG confirme le diagnostic de syndrome de Parsonage-Turner ; le tableau clinique est amélioré sous corticothérapie.²

Queler *et al.* mentionne la survenue d'un syndrome de Parsonage-Turner avec une symptomatologie douloureuse au niveau de l'avant-bras G 13 heures après D1 effectué au niveau du membre supérieur droit. A noter un ATCD récent de maladie de Lyme (pouvant être à l'origine de névralgie amyotrophique) dans les 2 mois précédents traitée par doxycycline.³

Diaz-Segarra *et al.* rapporte une névralgie amyotrophique non algique à J9 de la vaccination. On note une très nette amélioration sous corticothérapie.⁴

Coffman *et al.* rapporte une névralgie amyotrophique 15 jours après D2 d'évolution favorable en 3 mois.⁵

Shields *et al.* rapporte 4 cas de névralgie amyotrophique dans des délais de survenue respectivement de 7 jours (1 cas) ; 15 jours (2 cas) et 2 mois (1 cas) confirmés secondairement par un EMG. 2 patients notent une disparition de la douleur et une persistance des troubles moteurs ; 2 autres patients notent une amélioration clinique.⁶

Koh *et al.* rapporte 2 cas de syndrome de Parsonage-Turner chez 2 patients ; le délai de survenue est de 25 jours après D1 avec une évolution favorable sous corticothérapie dans un cas et de 4 jours après D2 avec une évolution favorable spontanée.⁷

Conclusions

Bien que le nombre de syndrome de Parsonage-Turner rapportés en France soit faible, cette actualisation permet de noter comme antérieurement que le rôle du vaccin ne peut être exclu. Le nombre de cas de cette analyse complémentaire, l'existence de cas similaires avec d'autres vaccins contre la COVID et les données de la littérature sont en faveur du signal potentiel relevé précédemment.

² Mahajan S, Zhang F, Mahajan A, Zimnowski S. Parsonage turner syndrome after COVID-19 vaccination. Muscle Nerve. 2021 apr23 doi :10.1002/mus.27255.

³ Queler SC, Towbin AJ, Milani C, Whang J, Sneag DB. Parsonage-Turner Syndrome following COVID-19 vaccination : MR Neurography Radiology (2021) in press.

⁴ Diaz-Segarra N, Edmond A, Gilbert C, McKay O, Kloepping C, Yonclas P. Painless idiopathic Neuralgic amyotrophy after COVID1-19 Vaccination. A case report. PM R 2021, Apr 22.

⁵ Coffman JR, Randolph AC, Somerson JS. Parsonage-Turner Syndrome After SARS-CoV-2 BNT162b2 Vaccine. JBJS Case Connect 2021 ; 11 :e21.00370. DOI: 10.2106/JBJS.CC.21.00370.

⁶ Shields LBE, Lyer VG, Zhang YP, Burger JT, Shields CB. .Parsonage-Turner Syndrome Following COVID-19 Vaccination: Clinical and Electromyographic Findings in 6 Patients. Case Rep Neurol 2022 ; 14 :58-67.

⁷ Koh, JS, Goh Y, Tan BY-Q, Hui AC-F, Hoe RHM, Makmur A, Kei PL, Vijayan J, Ng KWP, Quek AML, Thirugnanm U. Neuralgic amyotrophy following COVID-19 mRNA vaccination. QJM 2021 Nov 5;114(7):503-505. doi: 10.1093/qjmed/hcab216.

Analyse et expertise des cas d'auto-anticorps dirigés contre le facteur VIII (« hémophilie acquise » ; n=18 cas, dont 2 cas sur la période)

Depuis le début de ce suivi national de pharmacovigilance, 18 cas d' « hémophilie acquise » en provenance de 14 CRPV, ont été reçus et analysés.

Pour rappel, 3 cas avait été présentés dans le [rapport N°15](#), 6 cas dans le [rapport N°17](#), et 10 cas dans le [rapport 18](#). Ces rapports avaient conduit à la conclusion : « Aussi à ce stade, le rôle du vaccin dans la survenue de ces « hémophilies acquises » ne peut être exclu. S'agissant d'un évènement rare, la survenue de ces cas et d'autres survenus dans le monde, justifie à la fois de penser à le rechercher devant toute manifestations hémorragiques d'apparition brutale ou d'intensité inhabituelle avec un TCA allongé et d'être identifié en signal potentiel ».

Pour rappel, l'hémophilie acquise est une maladie rare avec une prévalence estimée à d'environ 1 à 1,5 cas/millions d'individus/an qui touche le plus souvent des patients de plus de 60 ans. Dans 2/3 des cas, la recherche d'un contexte pathologique étiologique (Lupus, polyarthrite Rhumatoïde ; maladie cancéreuse) est négative.⁸ Ce déficit isolé et acquis en facteur VIII ne peut être dû qu'à des auto-anticorps inhibiteurs dirigés contre ce facteur de la coagulation. Le terme « d'hémophilie acquise » bien qu'étant souvent utilisé est donc bien différent de l'hémophilie qui est un déficit constitutionnel, génétiquement modifié. Étant donnée la population concernée, la présence d'un traitement anti-thrombotique de type AVK ou inhibiteur plaquettaire (aspirine, clopidogrel) peut faire retarder le diagnostic car les complications hémorragiques sont alors faussement attribuées au traitement anticoagulant. Le diagnostic est le plus souvent évoqué cliniquement mais ne peut être affirmé que par un allongement isolé du TCA avec un déficit isolé du facteur VIII et sur l'identification d'anticorps-Anti-Facteur VIII.

Concernant les 18 cas de cette analyse, il s'agit tous de cas confirmés d'hémophile acquise mis en évidence majoritairement devant un tableau clinique d'hématomes multiples et/ou d'ecchymoses.

⁸ Trossaert M, Guillet B. Auto-anticorps dirigés contre le facteur VIII : Hémophilie acquise.
https://sfh.hematologie.net/sites/sfh.hematologie.net/files/medias/documents/hemophilie_acquise

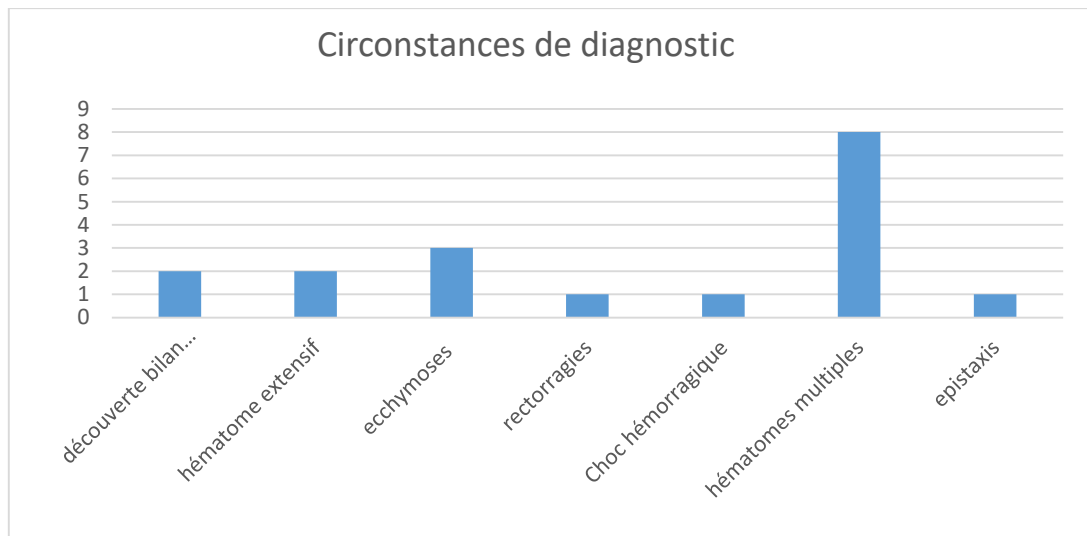


Figure 2. Tableaux cliniques de cas confirmés d'hémophilie acquise.

Ces 18 cas (10 femmes, 8 hommes ; moyenne d'âge =75 ans) sont survenus :

- Pour 5 cas après la première injection (D1)
Chez 3 hommes et 2 femmes (âge allant de 25 à 90 ans)
Délais : J4, J10, J12, J32, J90
- Pour 12 cas après la deuxième injection (D2)
Chez 4 hommes et 8 femmes (âge allant de 45 ans à 90 ans)
Délais : J2, J13, J15 (2cas), J17, J21, J22, J23, J30, J49, J57, J60
- Pour 1 cas après le rappel (R1)
Chez un homme de plus de 70 ans,
Délai : J60

L'estimation des délais se fait à partir des premiers éléments évocateurs de l'hémophilie disponibles dans les dossiers de pharmacovigilance (date des premières manifestations cliniques ou date du bilan biologique pour les découvertes fortuites).

A noter parmi ces 18 cas :

- 3 cas d'évolution fatale :

Une personne de plus de 65 ans (ATCD polyarthrite rhumatoïde) admis à J30 de D2 pour choc hémorragique sévère en lien avec un facteur VIII indosable et un anticorps anti-Facteur VIII à 15 Unités Bethesda, dans un contexte de multiples hématomes suite à une chute et sans doute acutisés par ce trouble de la coagulation. Le décès surviendra à J32.

Une personne nonagénaire (avec introduction récente d'antiagrégant et AVK pour FA), ayant été hospitalisée devant un syndrome anémique (hémoglobine à 6.1g/dl normocytaire arégénérative) à J90 de D1. Les examens réalisés confirment le diagnostic d'hémophilie acquise et le patient transféré en Service de médecine Interne, séjour marqué par le décès du patient.

Une personne de plus de 80 ans (sous apixaban pour FA) ayant présenté à J21 de D2 une épistaxis abondante ayant cédé après vingt minutes de compression bidigitale, associé à recrudescence du nombre de ses hématomes. Le bilan biologique retrouve un TCA ratio à 4.97, un facteur VIII effondré <0.5% avec un taux d'anticorps anti-VIII = 38.4 UB/ml. Le patient est traité par prednisolone et FEIBA. 15 jours plus tard, suite à une chute du patient : survenue de nouveaux saignements sur le membre supérieur gauche et mis en évidence au TDM cérébrale d'une Infiltration hématique et hématome sous-cutané Nouvelle administration de Feiba et d'un culot de globule rouge devant la reprise des hématomes, puis début de traitement par rituximab. Le bilan étiologique extensif à la recherche d'une étiologie néoplasie ou auto-immune est négatif. Le patient reçoit une 3^{ème} dose de vaccin et le lendemain présente des céphalées puis à 48h Perte de connaissance du patient retrouvé inconscient (score de Glasgow à 5) et le TDM cérébral met en évidence un hématome sous-dural de la convexité droite de 22mm d'épaisseur maximale exerçant un effet de masse sur les structures médianes avec compression du ventricule latéral droit et engagement sous falcoriel à 15 mm, engagement temporal interne droit. Pas de prise en charge chirurgicale possible. Le facteur VIII est à 1%. Le décès du patient est constaté le jour même.

- 1 cas survenu chez une femme entre 25 et 30 ans (seul ATCD obésité avec chirurgie bariatrique) qui présente à J12 de D1 une ecchymose de la jambe droite, puis quelques jours plus tard une ecchymose face antérieure de poignet droit et une douleur au mollet. Le bilan retrouve un TCA allongé (à 1,81), un déficit isolé en FVIII <1%, la recherche positive d'un inhibiteur du facteur VIII et un titrage antiFacteur VIII à 8,5 unités Béthesda. L'échographie des parties molles met en évidence un hématome en cours de consolidation de 45*15*8 mm localisé au tiers proximal du tibia antérieur droit, non ponctionnable. Le bilan infectieux et auto-immun extensif est négatif ainsi que le test PCR Sars CoV2 et les betaHCG. Un traitement par prednisone 100mg/j est instauré ainsi qu'un traitement par FEIBA pendant 4 jours.
- 1 cas survenu chez une femme septuagénaire ayant un ATCD d'hémophilie acquise (découverte en octobre 2020 FVIII à 3%, anticorps anti facteur VIII à 1,5UB traitée en 1ère ligne par corticothérapie seule pendant 6 semaines puis par corticothérapie et cyclophosphamide entre janvier et avril 2021 devant une rechute à M2, considérée en rémission), D1 et D2 mi 2021. A J57 à l'occasion d'un bilan, il est mis en évidence une

rechute biologique de l'hémophilie A acquise sans manifestation hémorragique avec TCA à 2 fois le témoin, FVIII à 4%, les anticorps anti-facteurs VIII titrés à 1,6 unités Bethesda. Un traitement par corticothérapie et cyclophosphamide est instauré. L'évolution est favorable. Depuis 5 mois, pas de nouvel événement hémorragique et dosage normal du facteur VIII.

- 1 cas survenu chez une femme de plus de 85 ans ayant un ATCD de maladie de Horton traitée par corticothérapie, ayant présenté à J49 de la D2 des hématomes spontanés multiples. Le bilan biologique montre un TCA très allongé à 2.55, un déficit en facteur VIII à 2%, un anti facteur VIII titré à 5 UB/mL. Elle sera traitée par NOVOSEVEN et corticothérapie. Puis devant l'aggravation des hématomes sous Novoseven, switch pour FEIBA et introduction de rituximab. Le bilan étiologique met en évidence une population lymphoïde B CD19+ CD20+ monotypique avec un Immunophénotypage en faveur d'une localisation leucémique d'un lymphome B, qui constitue l'étiologie la plus probable de l'hémophilie acquise.

D'un point de vue gravité médicale, tous ces cas ont bénéficié d'une prise en charge hospitalière par des services spécialisés pour un traitement en urgence. Sur ces 18 cas, 3 ont été d'évolution fatale soit un taux de mortalité de 16,6% ce qui correspond à la mortalité rapportée dans la littérature (estimée entre 8-20%).

La détermination d'une fenêtre à risque c'est-à-dire du délai entre l'exposition au vaccin et à la survenue d'une hémophilie acquise, est donc difficile du fait du retard diagnostique non exceptionnel qui peut avoir plusieurs causes (manifestations hémorragiques non explorées, allongement du TCA passé inaperçu...) ce qui est bien connu avec cette maladie.⁹ Les délais observés de notre série de 18 cas sont également variables et en sont également une illustration.

D'un point de vue étiologique, la littérature scientifique décrit des cas d'hémophilie acquise chez les patients avec des maladies auto-immune ou cancéreuse. Parmi les 18 cas de cette analyse :

- 1 cas est survenu chez un patient atteint d'une polyarthrite rhumatoïde ;
- 1 cas chez un patient dont le bilan étiologique retrouve une lymphopathie ;
- 1 cas qui correspond à une rechute d'une hémophilie acquise déjà connue.

Pour les 15 autres, le bilan étiologique (auto-immun, infectieux, néoplasique) est négatif.

⁹ Graveleau J, *et al.* Acquired hemophilia A. A monocentric retrospective study of 39 patients. Rev Med Interne. 2013 Jan;34(1):4-11

Ce type d'évènements est également possible dans le cadre de vaccination.¹⁰ D'ailleurs des cas ont été publiés : à J8 avec le vaccin contre la grippe,¹¹ et à J20 de la vaccination H1N1.¹² La littérature scientifique fait également état de plusieurs cas d'hémophilie acquise chez des patients vaccinés avec le vaccin COMIRNATY.^{13,14,15,16,17,18}

L'interrogation dans la base Mondiale de l'OMS (Vigibase® - 8 mars 2022) retrouve 102 cas d'« *hémophilie acquise* » avec le vaccin Comirnaty® dont 52 en provenance des USA, suivi par ces 18 cas Français et 15 cas Italiens.

D'un point de vue mécanistique, il est intéressant de noter des cas publiés d'hémophilie acquise post infection COVID-19,^{19,20} ainsi qu'une récente publication ayant réalisé des travaux expérimentaux pour évaluer si la réponse anticorps induite par le vaccin contre la protéine de pointe SARS-COV2 pouvait présenter des fonctions inhibitrices du FVIII.²¹

Conclusions

Au total, l'actualisation de cette analyse montre que le rôle du vaccin dans la survenue de ces « *hémophilies acquises* » ne peut être exclu. Le nombre de cas de cette nouvelle analyse, ainsi que le nombre de cas dans VIGIBASE, les articles scientifiques parus depuis, confortent le signal potentiel émis il y a quelques mois.

S'agissant d'un évènement rare, il est utile de rechercher une hémophilie acquise devant toute manifestation hémorragique d'apparition brutale ou d'intensité inhabituelle ou devant un TCA allongé.

¹⁰ Wraith DC, *et al.* Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? Lancet. 2003 Nov 15;362(9396):1659-66.

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

¹² Pirrotta MT, *et al.* A case of acquired haemophilia following H1N1 vaccination. Haemophilia. 2011 Sep;17(5):815.

¹³ Radwi M, Farsi S. A case report of acquired hemophilia following COVID-19 vaccine. J Thromb Haemost. 2021 Jun;19(6):1515-1518.

¹⁴ Murali A, *et al.* Acquired Hemophilia A following Pfizer-BioNTech SARS CoV-2 mRNA vaccine, successfully treated with prednisolone and rituximab. J Oncol Pharm Pract. 2022 Jan 28;10781552221075545.

¹⁵ Al Hennawi H, *et al.* Acquired Hemophilia A Post-COVID-19 Vaccination: A Case Report and Review. Cureus. 2022 Feb 4;14(2):e21909.

¹⁶ Leone MC, *et al.* Four cases of acquired hemophilia A following immunization with mRNA BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccine. Thromb Res. 2022 Mar;211:60-62.

¹⁷ Farley S, *et al.* Autoimmunity after Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccine: A Case of Acquired Hemophilia A. Thromb Haemost. 2021 Dec;121(12):1674-1676.

¹⁸ Ai Vuen L, *et al.* Case of acquired haemophilia a in Southeast Asia following COVID-19 vaccine. BMJ Case Rep. 2022 Mar 9;15(3):e246922.

¹⁹ Franchini M, *et al.* The first case of acquired hemophilia A associated with SARS-CoV-2 infection. Am J Hematol. 2020;95(8):E197-e198

²⁰ Olsen GM, *et al.* De novo acquired hemophilia as an immune dysregulation phenomenon following SARS-CoV-2 infection. Transfusion. 2020;61(3):989-991.

²¹ Hirsiger JR, *et al.* Investigating potential mechanisms underlying FVIII inhibition in acquired hemophilia A associated with mRNA COVID-19 vaccines. J Thromb Haemost. 2022 Feb 2. doi: 10.1111/jth.15665.

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

Le **Tableau 10** récapitule la distribution des 6 152 cas graves déclarés au 10/02/2022 par type et par gravité depuis le début de la campagne vaccinale. *Uniquement les effets rapportés au moins 5 fois y sont listés.*

Tableau 10. Récapitulatif des 23 288 effets graves rapportés en France jusqu'au 10/02/2022 par type et motif de gravité ; uniquement les effets avec un effectif ≥5 cas y sont listé.

	Total N = 23288 (%)	Décès N = 1379 (%)	Hospitalisation N = 7722 (%)	Incapacité N = 614 (%)	Pronostic vital N = 1069 (%)	Médicalement significatif N = 12470 (%)	Anomalie congénitale N = 34 (%)
1Ère Poussée De Sclérose En Plaques	9 (0,0)	0 (0,0)	6 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,0)	0 (0,0)
Accouchement Prématuro	12 (0,1)	0 (0,0)	9 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,0)	0 (0,0)
Agranulocytose	14 (0,1)	1 (0,1)	7 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)	5 (0,0)	0 (0,0)
AIT	194 (0,8)	0 (0,0)	135 (1,7)	1 (0,2)	8 (0,7)	50 (0,4)	0 (0,0)
Amnésie	17 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (0,1)	0 (0,0)
Anémie	8 (0,0)	1 (0,1)	6 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	0 (0,0)
Anémie Hémoiytique	21 (0,1)	1 (0,1)	14 (0,2)	0 (0,0)	2 (0,2)	4 (0,0)	0 (0,0)
Anévrisme Artériel	5 (0,0)	1 (0,1)	3 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	0 (0,0)
Anomalies Du Fœtus	15 (0,1)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (0,0)	10 (29,4)
Aphasie	10 (0,0)	0 (0,0)	5 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (0,0)	0 (0,0)
Aplasie Médullaire	6 (0,0)	2 (0,1)	2 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Appendicite	58 (0,2)	0 (0,0)	52 (0,7)	1 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,0)	0 (0,0)
Arrêt Cardiaque	42 (0,2)	27 (2,0)	2 (0,0)	0 (0,0)	13 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Artériopathie	5 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,0)	2 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Arthralgies	255 (1,1)	0 (0,0)	44 (0,6)	26 (4,2)	0 (0,0)	185 (1,5)	0 (0,0)
Asthénie	28 (0,1)	0 (0,0)	3 (0,0)	4 (0,7)	0 (0,0)	21 (0,2)	0 (0,0)
Asthme	77 (0,3)	0 (0,0)	18 (0,2)	0 (0,0)	3 (0,3)	56 (0,4)	0 (0,0)
Atteintes Nerfs Crâniens (Hors Vii Et Viii)	116 (0,5)	0 (0,0)	43 (0,6)	9 (1,5)	0 (0,0)	64 (0,5)	0 (0,0)
Atteintes Rétiniennes	24 (0,1)	0 (0,0)	7 (0,1)	6 (1,0)	0 (0,0)	11 (0,1)	0 (0,0)
Autres	478 (2,1)	9 (0,7)	135 (1,7)	20 (3,3)	9 (0,8)	299 (2,4)	6 (17,6)
Avc - Type Inconnu	86 (0,4)	12 (0,9)	47 (0,6)	5 (0,8)	11 (1,0)	11 (0,1)	0 (0,0)
Avc Hémoiytique	116 (0,5)	45 (3,3)	46 (0,6)	3 (0,5)	16 (1,5)	6 (0,0)	0 (0,0)
Avc Ischémique	789 (3,4)	45 (3,3)	570 (7,4)	30 (4,9)	104 (9,7)	40 (0,3)	0 (0,0)
Bpco	19 (0,1)	4 (0,3)	10 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)	4 (0,0)	0 (0,0)
Bursite	5 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	4 (0,0)	0 (0,0)
Cancer	23 (0,1)	3 (0,2)	4 (0,1)	0 (0,0)	3 (0,3)	13 (0,1)	0 (0,0)
Cardiopathie Dilatée	7 (0,0)	1 (0,1)	3 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	2 (0,0)	0 (0,0)
Céphalée	99 (0,4)	0 (0,0)	16 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	83 (0,7)	0 (0,0)
Choc Cardiogénique	6 (0,0)	2 (0,1)	3 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Cholécystite	7 (0,0)	1 (0,1)	5 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	0 (0,0)
Colique Néphrétique	12 (0,1)	0 (0,0)	9 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,0)	0 (0,0)
Colite	21 (0,1)	0 (0,0)	13 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (0,1)	0 (0,0)
Colite Hémoiytique	36 (0,2)	0 (0,0)	9 (0,1)	1 (0,2)	0 (0,0)	26 (0,2)	0 (0,0)
Colite Ischémique	10 (0,0)	1 (0,1)	7 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,0)	0 (0,0)
Coma	5 (0,0)	1 (0,1)	2 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Confusion	33 (0,1)	0 (0,0)	17 (0,2)	1 (0,2)	0 (0,0)	15 (0,1)	0 (0,0)
Conjonctivite	6 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (0,0)	0 (0,0)
Contractions Utérines Anormales	13 (0,1)	0 (0,0)	7 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (0,0)	0 (0,0)
Convulsions	303 (1,3)	5 (0,4)	128 (1,7)	2 (0,3)	25 (2,3)	143 (1,1)	0 (0,0)
Décès	526 (2,3)	520 (37,7)	3 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,0)	0 (0,0)
Décollement Du Vitro	11 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	7 (0,1)	0 (0,0)
Décompensation De Diabète	63 (0,3)	2 (0,1)	20 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	41 (0,3)	0 (0,0)
Dépression	12 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (0,1)	0 (0,0)

	Total N = 23288 (%)	Décès N = 1379 (%)	Hospitalisation N = 7722 (%)	Incapacité N = 614 (%)	Pronostic vital N = 1069 (%)	Médicalement significatif N = 12470 (%)	Anomalie congénitale N = 34 (%)
Dermatomyosite	12 (0,1)	0 (0,0)	8 (0,1)	1 (0,2)	1 (0,1)	2 (0,0)	0 (0,0)
Dermatoses Bulleuses	55 (0,2)	3 (0,2)	15 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	37 (0,3)	0 (0,0)
Diabète	19 (0,1)	0 (0,0)	12 (0,2)	3 (0,5)	0 (0,0)	4 (0,0)	0 (0,0)
Diarrhée	45 (0,2)	0 (0,0)	8 (0,1)	1 (0,2)	1 (0,1)	35 (0,3)	0 (0,0)
Dissection Artérielle	29 (0,1)	3 (0,2)	16 (0,2)	0 (0,0)	8 (0,7)	2 (0,0)	0 (0,0)
Diverticulite	9 (0,0)	0 (0,0)	6 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,0)	0 (0,0)
Douleur Abdominale	49 (0,2)	0 (0,0)	9 (0,1)	2 (0,3)	0 (0,0)	38 (0,3)	0 (0,0)
Douleur Thoracique	293 (1,3)	2 (0,1)	77 (1,0)	1 (0,2)	7 (0,7)	206 (1,7)	0 (0,0)
Douleurs	111 (0,5)	0 (0,0)	12 (0,2)	10 (1,6)	2 (0,2)	87 (0,7)	0 (0,0)
Douleurs Neuropathiques	13 (0,1)	0 (0,0)	2 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	10 (0,1)	0 (0,0)
Drépanocytose	10 (0,0)	0 (0,0)	8 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,0)	0 (0,0)
Dysarthrie	6 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (0,0)	0 (0,0)
Dysfonction Motrice	13 (0,1)	0 (0,0)	5 (0,1)	1 (0,2)	0 (0,0)	7 (0,1)	0 (0,0)
Dyspnée	109 (0,5)	2 (0,1)	25 (0,3)	3 (0,5)	1 (0,1)	78 (0,6)	0 (0,0)
Embolie Pulmonaire	1067 (4,6)	21 (1,5)	753 (9,8)	5 (0,8)	114 (10,7)	174 (1,4)	0 (0,0)
Encéphalites/Encéphalopathies	33 (0,1)	4 (0,3)	19 (0,2)	2 (0,3)	6 (0,6)	2 (0,0)	0 (0,0)
Engelure	13 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (0,1)	0 (0,0)
Épanchement Pleural	10 (0,0)	0 (0,0)	5 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (0,0)	0 (0,0)
Eruption Cutanée	331 (1,4)	0 (0,0)	56 (0,7)	5 (0,8)	1 (0,1)	269 (2,2)	0 (0,0)
Érythème Noueux	17 (0,1)	0 (0,0)	3 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (0,1)	0 (0,0)
Erythème Polymorphe	18 (0,1)	0 (0,0)	10 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (0,1)	0 (0,0)
Fausse-Couche Spontanée	223 (1,0)	0 (0,0)	45 (0,6)	1 (0,2)	0 (0,0)	168 (1,3)	9 (26,5)
Fibromyalgie	8 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (0,1)	0 (0,0)
Fièvre	7 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (0,0)	0 (0,0)
Gastrite	5 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (0,0)	0 (0,0)
Glomérulonéphrite Extramembraneuse	5 (0,0)	0 (0,0)	5 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Goutte	9 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (0,1)	0 (0,0)
Granulomatose	6 (0,0)	0 (0,0)	5 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	0 (0,0)
Grossesse Extra-Utérine	6 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,0)	0 (0,0)
Hallucinations	13 (0,1)	0 (0,0)	2 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (0,1)	0 (0,0)
Hémophilie Acquise	18 (0,1)	3 (0,2)	12 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,1)	2 (0,0)	0 (0,0)
Herpès	33 (0,1)	1 (0,1)	5 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	27 (0,2)	0 (0,0)
Hyperéosinophilie	5 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,0)	0 (0,0)
Hyperglycémie	6 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	5 (0,0)	0 (0,0)
Hypersensibilité / Anaphylaxie	770 (3,3)	1 (0,1)	129 (1,7)	4 (0,7)	124 (11,6)	512 (4,1)	0 (0,0)
Hypertension Artérielle	1098 (4,7)	5 (0,4)	151 (2,0)	12 (2,0)	23 (2,2)	907 (7,3)	0 (0,0)
Hypertension Intracrânienne	5 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	2 (0,0)	0 (0,0)
Hypoglycémie	10 (0,0)	1 (0,1)	2 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (0,1)	0 (0,0)
Hypotension Artérielle	31 (0,1)	0 (0,0)	2 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,3)	26 (0,2)	0 (0,0)
Ictus Amnésique	38 (0,2)	0 (0,0)	19 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	19 (0,2)	0 (0,0)
Impotence Fonctionnelle Du Membre Vacciné	138 (0,6)	0 (0,0)	3 (0,0)	18 (2,9)	0 (0,0)	117 (0,9)	0 (0,0)
Infection À Cmv	12 (0,1)	0 (0,0)	4 (0,1)	1 (0,2)	0 (0,0)	5 (0,0)	2 (5,9)
Infection À Ebv	31 (0,1)	1 (0,1)	11 (0,1)	1 (0,2)	0 (0,0)	18 (0,1)	0 (0,0)
Infection À Sars Cov-2	1651 (7,1)	417 (30,2)	892 (11,6)	3 (0,5)	124 (11,6)	215 (1,7)	0 (0,0)
Infection D'Origine Non Précisé	15 (0,1)	0 (0,0)	6 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)	8 (0,1)	0 (0,0)
Infection Non Virale	171 (0,7)	18 (1,3)	78 (1,0)	2 (0,3)	4 (0,4)	69 (0,6)	0 (0,0)
Infection Virale	20 (0,1)	0 (0,0)	7 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (0,1)	0 (0,0)
Inr Augmenté	5 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (0,0)	0 (0,0)

	Total N = 23288 (%)	Décès N = 1379 (%)	Hospitalisation N = 7722 (%)	Incapacité N = 614 (%)	Pronostic vital N = 1069 (%)	Médicalement significatif N = 12470 (%)	Anomalie congénitale N = 34 (%)
Insuffisance Cardiaque	180 (0,8)	34 (2,5)	103 (1,3)	2 (0,3)	17 (1,6)	24 (0,2)	0 (0,0)
Insuffisance Rénale	17 (0,1)	0 (0,0)	8 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)	8 (0,1)	0 (0,0)
Insuffisance Respiratoire Aiguë	39 (0,2)	13 (0,9)	10 (0,1)	1 (0,2)	4 (0,4)	11 (0,1)	0 (0,0)
Ischémie Aiguë De Membre	24 (0,1)	2 (0,1)	14 (0,2)	2 (0,3)	4 (0,4)	2 (0,0)	0 (0,0)
Leucémies Et Lymphomes	22 (0,1)	2 (0,1)	7 (0,1)	0 (0,0)	4 (0,4)	9 (0,1)	0 (0,0)
Lupus	19 (0,1)	0 (0,0)	6 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (0,1)	0 (0,0)
Lymphadénopathie	110 (0,5)	0 (0,0)	8 (0,1)	1 (0,2)	0 (0,0)	101 (0,8)	0 (0,0)
Maladie De Creutzfeldt-Jakob	7 (0,0)	5 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Maladie De Crohn	17 (0,1)	0 (0,0)	4 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (0,1)	0 (0,0)
Maladie De Horton	42 (0,2)	1 (0,1)	27 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,1)	13 (0,1)	0 (0,0)
Maladie De Parkinson	8 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	7 (0,1)	0 (0,0)
Maladie De Still	9 (0,0)	0 (0,0)	9 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Maladies Du Spectre De La Neuromyéélite Optique	6 (0,0)	0 (0,0)	6 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Malaise	321 (1,4)	1 (0,1)	81 (1,0)	5 (0,8)	11 (1,0)	223 (1,8)	0 (0,0)
Malaise Post-Vaccinal	322 (1,4)	0 (0,0)	80 (1,0)	3 (0,5)	14 (1,3)	225 (1,8)	0 (0,0)
Malformation Congénitale	6 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)	3 (8,8)
Méningite	43 (0,2)	0 (0,0)	37 (0,5)	0 (0,0)	3 (0,3)	3 (0,0)	0 (0,0)
Méningoencéphalite	27 (0,1)	1 (0,1)	20 (0,3)	0 (0,0)	6 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Méningoradiculite	11 (0,0)	1 (0,1)	9 (0,1)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Migraine	34 (0,1)	0 (0,0)	11 (0,1)	1 (0,2)	0 (0,0)	22 (0,2)	0 (0,0)
Mort Fœtale	28 (0,1)	5 (0,4)	14 (0,2)	0 (0,0)	3 (0,3)	5 (0,0)	1 (2,9)
Mouvements Anormaux	10 (0,0)	0 (0,0)	4 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (0,0)	0 (0,0)
Myalgie	43 (0,2)	0 (0,0)	3 (0,0)	2 (0,3)	1 (0,1)	37 (0,3)	0 (0,0)
Myasthénie	41 (0,2)	0 (0,0)	24 (0,3)	2 (0,3)	2 (0,2)	13 (0,1)	0 (0,0)
Myélite	55 (0,2)	0 (0,0)	35 (0,5)	4 (0,7)	1 (0,1)	14 (0,1)	1 (2,9)
Myocardite	643 (2,8)	3 (0,2)	528 (6,8)	1 (0,2)	46 (4,3)	65 (0,5)	0 (0,0)
Myosite	9 (0,0)	0 (0,0)	7 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,0)	0 (0,0)
Néphropathie À Iga	12 (0,1)	0 (0,0)	5 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (0,1)	0 (0,0)
Neuropathie Périphérique	53 (0,2)	0 (0,0)	21 (0,3)	5 (0,8)	1 (0,1)	26 (0,2)	0 (0,0)
Neutropénie	11 (0,0)	0 (0,0)	5 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (0,0)	0 (0,0)
Névralgie	52 (0,2)	0 (0,0)	5 (0,1)	6 (1,0)	0 (0,0)	41 (0,3)	0 (0,0)
Occlusion D'Une Artère Rétinienne	38 (0,2)	0 (0,0)	12 (0,2)	12 (2,0)	0 (0,0)	14 (0,1)	0 (0,0)
Occlusion D'Une Veine Rétinienne	99 (0,4)	0 (0,0)	11 (0,1)	16 (2,6)	1 (0,1)	71 (0,6)	0 (0,0)
Occlusion Intestinale	5 (0,0)	1 (0,1)	2 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,0)	0 (0,0)
Œdème	60 (0,3)	0 (0,0)	6 (0,1)	1 (0,2)	1 (0,1)	52 (0,4)	0 (0,0)
Œdème Angioneurotique	12 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,2)	6 (0,0)	0 (0,0)
Orchi / Epididymite	6 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (0,0)	0 (0,0)
Pancréatite	164 (0,7)	2 (0,1)	134 (1,7)	1 (0,2)	2 (0,2)	25 (0,2)	0 (0,0)
Pancytopenie	9 (0,0)	1 (0,1)	6 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,0)	0 (0,0)
Paralysie Faciale	583 (2,5)	1 (0,1)	95 (1,2)	25 (4,1)	2 (0,2)	460 (3,7)	0 (0,0)
Parésies Et Paralysies	101 (0,4)	1 (0,1)	38 (0,5)	8 (1,3)	0 (0,0)	54 (0,4)	0 (0,0)
Paresthésie	431 (1,9)	0 (0,0)	71 (0,9)	16 (2,6)	3 (0,3)	341 (2,7)	0 (0,0)
Péricardite	915 (3,9)	0 (0,0)	348 (4,5)	14 (2,3)	33 (3,1)	520 (4,2)	0 (0,0)
Pityriasis Rosé De Gibert	7 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (0,0)	0 (0,0)
Pleurésie	5 (0,0)	0 (0,0)	4 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	0 (0,0)
Pneumopathie	52 (0,2)	4 (0,3)	27 (0,3)	2 (0,3)	3 (0,3)	16 (0,1)	0 (0,0)
Pneumopathie D'Inhalation	19 (0,1)	11 (0,8)	8 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

	Total N = 23288 (%)	Décès N = 1379 (%)	Hospitalisation N = 7722 (%)	Incapacité N = 614 (%)	Pronostic vital N = 1069 (%)	Médicalement significatif N = 12470 (%)	Anomalie congénitale N = 34 (%)
Pneumothorax	20 (0,1)	0 (0,0)	16 (0,2)	1 (0,2)	0 (0,0)	3 (0,0)	0 (0,0)
Polyarthrite Rhumatoïde	95 (0,4)	0 (0,0)	11 (0,1)	8 (1,3)	0 (0,0)	76 (0,6)	0 (0,0)
Polyneuropathie	10 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	6 (0,0)	0 (0,0)
Polyradiculonévrite	51 (0,2)	1 (0,1)	34 (0,4)	4 (0,7)	2 (0,2)	10 (0,1)	0 (0,0)
Poussée De Sclérose En Plaques	74 (0,3)	0 (0,0)	30 (0,4)	7 (1,1)	1 (0,1)	36 (0,3)	0 (0,0)
Prurit	11 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (0,1)	0 (0,0)
Pseudopolyarthrite Rhizomélique	117 (0,5)	0 (0,0)	23 (0,3)	11 (1,8)	0 (0,0)	83 (0,7)	0 (0,0)
Psoriasis	30 (0,1)	0 (0,0)	4 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	26 (0,2)	0 (0,0)
Purpura	55 (0,2)	2 (0,1)	18 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,1)	34 (0,3)	0 (0,0)
Purpura De Henoch-Schönlein	8 (0,0)	1 (0,1)	5 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,0)	0 (0,0)
Purpura Thrombopénique Immunologique	135 (0,6)	2 (0,1)	99 (1,3)	0 (0,0)	9 (0,8)	25 (0,2)	0 (0,0)
Purpura Thrombotique Thrombocytopénique	9 (0,0)	0 (0,0)	6 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)	2 (0,0)	0 (0,0)
Réactogénicité	2099 (9,0)	10 (0,7)	200 (2,6)	83 (13,5)	6 (0,6)	1800 (14,4)	0 (0,0)
Rhabdomyolyse	16 (0,1)	0 (0,0)	9 (0,1)	1 (0,2)	0 (0,0)	6 (0,0)	0 (0,0)
Rupture Tendineuse	7 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (0,1)	0 (0,0)
Sarcoïdose	18 (0,1)	0 (0,0)	4 (0,1)	1 (0,2)	0 (0,0)	13 (0,1)	0 (0,0)
Sirva	32 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,3)	0 (0,0)	30 (0,2)	0 (0,0)
Spondylarthrite Ankylosante	42 (0,2)	0 (0,0)	2 (0,0)	6 (1,0)	0 (0,0)	34 (0,3)	0 (0,0)
Syncope	20 (0,1)	0 (0,0)	8 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)	11 (0,1)	0 (0,0)
Syndrome Coronarien Aigu	341 (1,5)	45 (3,3)	198 (2,6)	2 (0,3)	81 (7,6)	15 (0,1)	0 (0,0)
Syndrome D'Activation Des Macrophages	10 (0,0)	0 (0,0)	7 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)	2 (0,0)	0 (0,0)
Syndrome De Gougerot Sjogren	7 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (0,0)	0 (0,0)
Syndrome De Guillain-Barré	107 (0,5)	2 (0,1)	85 (1,1)	4 (0,7)	12 (1,1)	4 (0,0)	0 (0,0)
Syndrome De Parsonage-Turner	43 (0,2)	0 (0,0)	4 (0,1)	6 (1,0)	0 (0,0)	33 (0,2)	0 (0,0)
Syndrome De Raynaud	5 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,0)	0 (0,0)
Syndrome De Sweet	7 (0,0)	0 (0,0)	6 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	0 (0,0)
Syndrome Des Antiphospholipides	6 (0,0)	1 (0,1)	4 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	0 (0,0)
Syndrome D'Evans	5 (0,0)	0 (0,0)	4 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	0 (0,0)
Syndrome Inflammatoire Multi-Systémique (PIMS) De L'Enfant	8 (0,0)	0 (0,0)	4 (0,1)	0 (0,0)	4 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Syndrome Néphrotique	39 (0,2)	1 (0,1)	23 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	15 (0,1)	0 (0,0)
Tendinite	28 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,5)	0 (0,0)	25 (0,2)	0 (0,0)
Thrombopénie	74 (0,3)	1 (0,1)	41 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	32 (0,3)	0 (0,0)
Thrombose	27 (0,1)	0 (0,0)	8 (0,1)	1 (0,2)	1 (0,1)	17 (0,1)	0 (0,0)
Thrombose Artérielle	75 (0,3)	6 (0,4)	40 (0,5)	2 (0,3)	8 (0,7)	19 (0,2)	0 (0,0)
Thrombose Cérébrale	5 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,2)	1 (0,0)	0 (0,0)
Thrombose Intracardiaque	7 (0,0)	2 (0,1)	1 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,2)	2 (0,0)	0 (0,0)
Thrombose Veineuse	148 (0,6)	0 (0,0)	33 (0,4)	2 (0,3)	2 (0,2)	111 (0,9)	0 (0,0)
Thrombose Veineuse Cérébrale	87 (0,4)	1 (0,1)	55 (0,7)	3 (0,5)	23 (2,2)	5 (0,0)	0 (0,0)
Thrombose Veineuse Profonde	498 (2,1)	1 (0,1)	81 (1,0)	1 (0,2)	27 (2,5)	388 (3,1)	0 (0,0)
Thrombose Veineuse Splanchnique	43 (0,2)	3 (0,2)	28 (0,4)	1 (0,2)	3 (0,3)	8 (0,1)	0 (0,0)
Thrombose Veineuse Superficielle	170 (0,7)	0 (0,0)	13 (0,2)	0 (0,0)	4 (0,4)	153 (1,2)	0 (0,0)
Toux	14 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (0,1)	0 (0,0)
Tremblements	5 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	3 (0,0)	0 (0,0)
Troubles Anxieux	10 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (0,1)	0 (0,0)
Troubles De L'Audition	240 (1,0)	0 (0,0)	11 (0,1)	38 (6,2)	0 (0,0)	191 (1,5)	0 (0,0)
Troubles Du Comportement	16 (0,1)	0 (0,0)	11 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (0,0)	0 (0,0)
Troubles Du Rythme	894 (3,8)	10 (0,7)	302 (3,9)	9 (1,5)	51 (4,8)	522 (4,2)	0 (0,0)

	Total N = 23288 (%)	Décès N = 1379 (%)	Hospitalisation N = 7722 (%)	Incapacité N = 614 (%)	Pronostic vital N = 1069 (%)	Médicalement significatif N = 12470 (%)	Anomalie congénitale N = 34 (%)
Troubles Généraux Non Étiquetés	104 (0,4)	2 (0,1)	33 (0,4)	3 (0,5)	4 (0,4)	62 (0,5)	0 (0,0)
Troubles Gynécologiques	265 (1,1)	0 (0,0)	26 (0,3)	5 (0,8)	1 (0,1)	233 (1,9)	0 (0,0)
Troubles Hémorragiques	248 (1,1)	12 (0,9)	71 (0,9)	1 (0,2)	8 (0,7)	156 (1,3)	0 (0,0)
Troubles Hépatiques	166 (0,7)	2 (0,1)	73 (0,9)	0 (0,0)	2 (0,2)	89 (0,7)	0 (0,0)
Troubles Mammaires	15 (0,1)	0 (0,0)	2 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (0,1)	0 (0,0)
Troubles Thyroïdiens	162 (0,7)	1 (0,1)	15 (0,2)	6 (1,0)	0 (0,0)	140 (1,1)	0 (0,0)
Troubles Vestibulaires	406 (1,7)	0 (0,0)	95 (1,2)	23 (3,7)	0 (0,0)	286 (2,3)	2 (5,9)
Troubles Visuels	192 (0,8)	0 (0,0)	34 (0,4)	21 (3,4)	2 (0,2)	135 (1,1)	0 (0,0)
Uvéite	9 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	7 (0,1)	0 (0,0)
Varicelle	9 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (0,1)	0 (0,0)
Vascularite	80 (0,3)	1 (0,1)	49 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,1)	29 (0,2)	0 (0,0)
Zona	655 (2,8)	2 (0,1)	54 (0,7)	20 (3,3)	3 (0,3)	576 (4,6)	0 (0,0)

IV.1.6. Analyse et expertise des situations particulières

Erreurs médicamenteuses

Parmi les cas rapportés en France au 10/02/2022, 123 (0,2 %) correspondaient à des erreurs d'administration, 40 cas ont été transmis entre le 12/11/2021 et le 10/02/2022, dont aucun avec effet indésirable grave associé (Tableau 11).

Tableau 11. Description des erreurs identifiées dans les cas rapportés en France jusqu'au 10/02/2022.

Type d'erreur	Cas période, N = 37 (%)	Cas cumulés, N = 123 (%)	Cas cumulé avec EI associé, N= 48 (%)
Administration d'une dose incorrecte	16 (34)	54 (33,1)	7 (14,9)
Dose adulte administrée à un enfant de 5-11 ans	5 (10,6)	5 (3,1)	0 (0)
Schéma d'administration inapproprié	9 (19,1)	62 (38)	25 (53,2)
Problème de préparation du produit	9 (19,1)	28 (17,2)	8 (17)
Site/voie d'administration inappropriée	1 (2,1)	13 (8)	7 (14,9)
Autres circonstances	0 (0)	1 (0,6)	0 (0)
Cas considérés comme graves, sans ou avec EI	9 (19,1)	24 (14,7)	10 (21,3)

Concernant les 9 cas considérés comme graves et transmis dans la période :

- 1) 5 cas de réactogénicité : avec des erreurs de préparation du produit et l'administration d'un équivalent de 2 à 6 doses ;
- 2) 1 cas d'impotence fonctionnelle du membre vaccinée associé à une erreur d'administration du produit (injection trop haute dans le deltoïde) ;
- 3) 1 cas de choc anaphylactique chez un patient avec des ATCD d'hypersensibilité au vaccin.
- 4) 1 cas de myocardite chez un adolescent entre 12 et 18 ans suite à une R1, avant que le 3eme injections soit recommandée dans cette tranche d'âge.
- 5) 1 cas d'œdème aigu du poumon survenu chez un patient d'âge compris entre 85 et 90 ans aux nombreux antécédents cardiovasculaires survenu deux jours après l'injection d'une 4eme injection administrée suite à un erreur de traçabilité du produit.

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

Analyse et expertise des cas graves rapportés après une troisième injection (n=1 497, dont 1 395 dans la période)

L'analyse de ces cas a fait l'objet d'une description détaillée dans les rapports/focus suivants

- Rapport trimestriel N°19 ([Lien Rapport PV 19 - ANSM](#)).
- Focus mensuel N°1 ([Lien Focus PV N°1 - ANSM](#))
- Focus mensuel N°2 ([Lien Focus PV N°2 - ANSM](#))
- Focus mensuel N°3 ([Lien Focus PV N°3 - ANSM](#))
- Focus mensuel N°4 ([Lien Focus PV N°4 - ANSM](#))
- Focus mensuel N°5 ([Lien Focus PV N°5 - ANSM](#))

Conclusions

Globalement, à ce jour aucun signal de sécurité spécifique à l'injection de rappel pour le vaccin Comirnaty n'est mis en évidence à ce jour par le système de notification spontanée française.

V. Conclusions

Suite au début de la campagne vaccinale chez les enfants de 5-11, un faible nombre de cas d'événements indésirables ont été transmis, n'évoquant **pas de signal de sécurité spécifique dans une population**.

L'actualisation de l'analyse des cas d'auto-anticorps dirigés contre le facteur VIII (« **hémophilie acquise** ») rapportés en France montre que le rôle du vaccin dans la survenue de ces cas ne peut être exclu. Le nombre de cas de cette nouvelle analyse, ainsi que le nombre de cas dans VIGIBASE, les articles scientifiques parus depuis, confortent le signal potentiel émis il y a quelques mois. S'agissant d'un événement rare, il est utile de rechercher une hémophilie acquise devant toute manifestation hémorragique d'apparition brutale ou d'intensité inhabituelle ou devant un TCA allongé.

L'actualisation de l'analyse des cas de **syndrome de Parsonage-Turner** rapportés en France montre que le rôle du vaccin dans la survenue de ces cas ne peut être exclu. Le nombre de cas de cette analyse complémentaire, l'existence de cas similaires avec d'autres vaccins contre la COVID et les données de la littérature sont en faveur du signal potentiel relevé précédemment.

