

Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty

Analyse périodique n°3 : Période du 29 avril au 9 juin 2022

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



Déclarations d'intérêt

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

Table des matières

Déclarations d'intérêt.....	3
Contexte	4
RESULTATS.....	5
Présentation des données générales	5
Analyse des cas survenus après la deuxième injection de rappel (n=37 graves dont 27 sur la période)	7
Analyse des cas graves et non graves – enfants âgés de 5 à 11 ans (n=126 cas, dont 18 cas sur la période)	9
Analyse et expertise des cas de sclérose latérale amyotrophique (SLA)	13
Analyse et expertise des cas de surdité	16

ANALYSE PERIODIQUE DES CAS D'EFFETS D'INDESIRABLES ANALYSES PAR LES CRPV

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, Marseille, Strasbourg et Toulouse assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin Comirnaty.

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

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

Des analyses périodiques sont désormais publiées pour les vaccins ARN. Elles se substituent aux focus mensuels selon la même méthodologie. La rythmicité de ces analyses pourra évoluer en fonction des connaissances

Ainsi, cette analyse périodique présente uniquement la surveillance réalisée sur des populations ou situations particulières et certaines analyses ponctuelles sur des Événements indésirables spécifiques.

Cette analyse périodique concerne :

- Les Événements indésirables concernant les injections de 2eme rappel

- Les Événements indésirables concernant la population pédiatrique (5-11 ans)
- L'analyse des cas de SLA
- L'analyse des cas surdité

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

RESULTATS

Présentation des données générales

Tableau 1. Nombre de personnes vaccinées au 09/06/2022

	1�re Injection, N = 42 529 968	2�e Injection, N = 41 345 904	3�e Injection, N = 26 066 857	4�e Injection, N = 1 836 619	Total général, N= 111 779 348
Femme	21 987 683	21 450 042	13 951 569	1 034 620	58 423 914
Homme	20 372 111	19 748 923	12 056 465	800 515	52 978 014
NR	170 174	146 939	58 823	1 484	377 420

Tableau 2 : Caractéristiques générales des cas transmis au 09/06/2022

	Nombre de cas cumulés, N = 107 430 (%)
Cas déclarés par les patients/usagers	52066 (48,5)
Cas déclarés par les PS	55365 (51,5)
Nombre de cas non graves	80247 (74,7)
Sexe	
Féminin	59503 (74,1)
Masculin	20596 (25,7)
Inconnu	148 (0,2)
Tranches d'âge (en années)	
05-11	112 (0,1)
12-15	1298 (1,6)
16-18	1180 (1,5)
19-24	4944 (6,2)
25-29	5873 (7,3)
30-49	29922 (37,3)
50-64	18027 (22,5)
65-74	8974 (11,2)

75 – 84	6234 (7,8)
≥ 85	2783 (3,5)
NR	900 (1,1)
Nombre de cas graves	27183 (25,3)
Critères de gravité	
Décès	1499 (5,5)
Mise en jeu du pronostic vital	1172 (4,3)
Hospitalisation	8941 (32,9)
Anomalie congénitale	32 (0,1)
Invalidité ou incapacité	789 (2,9)
Autre situation médicale grave	14750 (54,3)
Sexe	
Féminin	16478 (60,6)
Masculin	10643 (39,2)
Inconnu	62 (0,2)
Tranches d'âge (en années)	
05-11	14 (0,1)
12-15	407 (1,5)
16-18	454 (1,7)
19-24	1297 (4,7)
25-29	1336 (4,8)
30-49	8136 (29,9)
50-64	5731 (21,1)
65-74	3960 (14,6)
75 – 84	3240 (11,9)
≥ 85	2361 (8,7)
NR	247 (0,9)

Analyse des cas survenus après la deuxième injection de rappel (n=37 graves dont 27 sur la période)

Face à l'extrême vulnérabilité des personnes sévèrement immunodéprimées, conformément aux recommandations du COSV, il est recommandé l'administration systématique d'une deuxième dose de rappel vaccinal dans un délai de 3 mois après le premier rappel. Cette recommandation s'applique à toute personne sévèrement immunodéprimée ayant reçu un premier rappel vaccinal, et ce quel que soit le nombre de doses injectées lors de la primo-vaccination ([DGS-URGENT N°2022 16](#), 28 janvier 2022)

Depuis le 14 mars 2022, les personnes âgées de 80 ans et plus ainsi que les résidents en établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) et en unités de soins de longue durée (USLD) sont (DGS-Urgent n°2022 40) sont éligibles à un deuxième rappel vaccinal, à partir de 3 mois après l'injection du premier rappel, conformément à l'avis du Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale du 18 février 2022 ([Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale -Opportunité de la mise en place d'une seconde dose de rappel vaccinal](#)).

Sur la période du 29/04 au 09/06/2022, 27 cas graves ont été analysés. Ils concernent 17 femmes et 10 hommes, de plus de 70 ans (moyenne =82,9 ans ; 71 ans à 96 ans).

Tableau 3 Types des événements graves au titre de la pharmacovigilance rapportés en France au 01/10/2021 pour les injections de rappel pour le vaccin Pfizer-BioNTech Comirnaty

	Effectif
Accident vasculaire cérébral ischémique	4
Infection à SARS Cov2	4
Embolie pulmonaire	3
Décès (cause non précisée)	2
Malaise	2
Troubles du rythme	2
Pancréatite	1
Paralysie faciale	1
PTI	1
Myocardite	1
Syndrome confusionnel	1
Surdite unilatérale	1
Baisse acuité visuelle	1
Syndrome coronarien aigu	1
Anurie	1
Uveite	1

Parmi ces 27 cas :

- 4 AVC sont survenus sur des terrains cardiovasculaires et/ou avec des ATCDs thromboemboliques ou de troubles de rythmes cardiaques (FA)
- Parmi les 4 infections à SARS Cov2, deux ont développé des formes graves ayant conduit au décès, deux ont été d'évolution favorable.
- Parmi les 2 décès, 1 cas chez un patient de plus de 90 ans avec de très lourds antécédents et le cas marquant décrit dans la précédente analyse périodique (cas analysé par l'expert pharmacologue et cardiologue du CRPV de Nice amenant à ce stade à plusieurs hypothèses non exclusives : BAV syncopal, asystolie, dissociation électromécanique, long QT acquis, décharge adrénurgique liée à la vaccination et/ou à l'effort...) (Lien ANSM CRPV analyse périodique N°2)
- 2 cas de troubles du rythme (Fibrillation auriculaire, Tachycardie ventriculaire)
- 1 cas de diagnostic de myocardite devant une douleur thoracique à J6 deu R2 chez un patient de plus de 75 ans, myocardite non compliquée de troubles du rythme cardiaque ou d'insuffisance cardiaque
- 1 cas de pancréatite aigue nécrotico-hémorragique sévère avec nécrose d'au moins 80% du pancréas, chez une patiente de plus de 70 ans, diabétique
- 1 cas de récurrence sévère de PTI à J3, dans un contexte de grippe A surajoutée et de décroissance du traitement de son PTI (romiplostim) initiée moins d'1 mois plus tôt

Sur l'ensemble de ces 27 cas, aucune caractéristique spécifique ne se dégage par rapport aux cas ayant pu être analysés après une 1ère ou une 2nde injection, ou premier rappel de Comirnaty. **En conclusion, à ce stade il n'y a pas de signal de sécurité avec R2. Ce type d'événements survenant après R2 continuera à être suivi dans les prochaines analyses.**

Analyse des cas graves et non graves – enfants âgés de 5 à 11 ans (n=126 cas, dont 18 cas sur la période)

Le Tableau 4 rapporte les données de vaccination chez les enfants de 5-11 ans.

Tableau 4. Données de vaccinations chez les enfants de 5-11 ans

	1 ^{ère} injection N = 298626	2 ^{ème} injection N=202141	3 ^{ème} injection N=5890	Total général N = 506657
Fille	142821	96509	2899	242229
Garçon	154693	104929	2977	262599
Non renseigné	1112	703	14	1829

Du 29 avril au 9 juin 2022, 18 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 ([Lien Focus PV N°4 – ANSM](#) ; [Lien Focus PV N°5 - ANSM](#) ; [rapport trimestriel N°20](#) ; [analyse périodique N°1](#) ; [analyse périodique N°2](#)), sans évoquer aucun signal de sécurité spécifique dans cette population.

Erreurs médicamenteuses

1 cas d'erreur médicamenteuse avec EI a été rapporté chez 1 enfant de 11 ans concernant l'administration d'une dose de 30 µg à D1 au lieu de la dose de 10 µg.

Tableau 5. 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 = 126 (%)
Erreurs médicamenteuses	42 (33,3%)
Erreur sans EI	30 (23,8%)
Erreur avec EI	12 (8,7%)

Évènements indésirables

Les caractéristiques générales de cas avec au moins un évènement rapporté (n=96) sont résumées dans le tableau 6.

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

	Cas pour la période (%)	Cas cumulés N = 18 = 96 (%)	N
Sexe			
• Masculin	11 (61,1%)	59 (61,45%)	
• Féminin	7 (38,9%)	37 (38,5%)	
Age médian (ans)			
	10 (5-11)	10 (5-11)	
Antécédents			
• Asthme	/	9 (9,4%)	
• Allergie	1 (5,6%)	5 (5,2%)	
• Covid-19	/	5 (5,2%)	
• Déficit immunitaire héréditaire	/	1 (1%)	
• Maladie de Willebrand	/	1 (1%)	
• Épilepsie + TDAH	/	1 (1%)	
• Maladie de Kawasaki	/	1 (1%)	
• Leucémie aiguë lymphoblastique + greffe MO + GVHD	/	1 (1%)	
• Neutropénie auto-immune	/	1 (1%)	
• Tachycardie sinusale	/	1 (1%)	
• Vitiligo	/	1 (1%)	
• Eczéma	/	1 (1%)	
• Urticaire	/	1 (1%)	
Diabète néonatal	1 (5,6%)	1 (1%)	
Intervention sur le col utérin	1 (5,6%)	1 (1%)	
Retard du développement moteur	1 (5,6%)	1 (1%)	
Cardiomyopathie dilatée	1 (5,6%)	1 (1%)	
Gravité			
• Hospitalisation	1 (5,6%)	9 (9,4%)	
• Médicalement significatif	1 (5,6%)	5 (5,2%)	
Rang vaccinal			
• D1	13 (72,2%)	75 (78,1%)	
• D2	5 (27,8%)	19 (19,8%)	
• Inconnue	/	2 (2,1%)	
Evolution			
• Rétabli	8 (44,4%)	41 (42,7%)	
• En cours de rétablissement	4 (22,2%)	32 (33,3%)	
• Non rétabli	5 (27,8%)	18 (18,75%)	
• Inconnue	1 (5,6%)	5 (5,2%)	

Evènements rapportés		
Troubles généraux		
• Malaise	1 (5,6%)	7 (7,3%)
• Réactogénicité	7 (38,9%)	32 (33,3%)
• Fièvre isolée	/	2 (2,1%)
• Adénopathie axillaire	/	2 (2,1%)
Dermatologie		
• Urticaire	1 (5,6%)	6 (6,25%)
• Erythème noueux	/	1 (1%)
• Eruption cutanée	1 (5,6%)	8 (8,3%)
• Eczéma localisé	/	1 (1%)
• Œdème labial	/	1 (1%)
Œdème du visage	1 (5,6%)	1 (1%)
Hypersensibilité/anaphylaxie	1 (5,6%)	3 (3,1%)
Affections cardiovasculaires		
• Myocardite	/	1 (1%)
• Douleur thoracique	1 (5,6%)	1 (1%)
Infection		
• Varicelle	/	1 (1%)
• Zona	/	3 (3,1%)
• Syndrome activation macrophages	1 (5,6%)	1 (1%)
Pneumologie		
• Accès d'asthme	/	2 (2,1%)
Affections neurologiques		
• Trouble neurologique moteur transitoire	/	1 (1%)
• Vertiges	/	1 (1%)
• Crise d'épilepsie	/	1 (1%)
• Paralyse faciale	1 (5,6%)	1 (1%)
• Paresthésies	1 (5,6%)	1 (1%)
• Névralgie plexus brachial	1 (5,6%)	1 (1%)
Affections gastroentérologiques		
• Vomissements	/	3 (3,1%)
• Pancréatite	/	1 (1%)
• Gastro-entérite	/	1 (1%)
• Douleurs abdominales	1 (5,6%)	1 (1%)
Affections gynécologiques		
• Ménarche	/	2 (2,1%)
Affections rhumatologiques		
• Synovite	1 (5,6%)	3 (3,1%)
• Douleur MIG	/	1 (1%)
• Spasme musculaire	/	1 (1%)

Hématologie		
• Epistaxis	/	1 (1%)
• Purpura thrombopénique idiopathique	/	1 (1%)
ORL		
• Otalgie	/	1 (1%)

* 1 patient peut présenter plus d'un symptôme

Cas graves

Un cas de syndrome d'activation des macrophages (SAM) d'étiologie incertaine chez un garçon à J9 de D1 (pas de confirmation au myélogramme ; patient sous anticoagulant et antiagrégant). On note une infection récente et antérieure à la vaccination par *Pseudomonas Aeruginosa* et une réactivation d'une infection par Parvovirus B19. L'hypothèse infectieuse est non écartée. L'évolution du SAM est favorable sous corticothérapie. Cet enfant présente un nombre important de comorbidités dont des ATCD de diabète néonatal, une cardiomyopathie dilatée nécessitant une greffe cardiaque ultérieure.

Les causes potentielles pour le syndrome d'activation macrophagique sont nombreuses, incluant :

- infection bactérienne
- infection virale
- cause génétique (en cours d'investigation)
- rôle du vaccin

Au vu de la temporalité, l'imputabilité du vaccin ne peut être exclue, mais plusieurs autres causes sont également à considérer.

Par ailleurs, le syndrome présenté par cet enfant ne correspond pas à la définition OMS des MIS-C.

Un cas de névralgie du plexus brachial droit et une tendinite du sterno-cléïdo-mastoïdien SAI chez une fillette dans un délai non exactement précisé (supérieur à 15 jours) à D2. L'évolution 8 mois plus tard note une récupération de l'amplitude de l'épaule mais quelques douleurs persistantes dans la zone basse du cou et sous la clavicule.

Cas non graves

On relève 16 cas non graves dont un cas dans un contexte d'EM avec EI :

- 7 cas de réactogénicité (4 D1, 3 D2, syndrome pseudogrippal ; douleur du bras, vomissements dans des délais allant de 1 heure à 1 jour). Le cas d'EM avec EI note en sus une douleur du bras vacciné
- M. : Malaise vagal post vaccinal avec chute 3mn après D1 d'évolution rapidement favorable. Réintroduction positive à D2
- F. (D1) : éruption maculo-papuleuse généralisée prurigineuse en faveur d'un tableau d'hypersensibilité immédiate à H4 d'évolution favorable en 3 jours.
- M. (D1) : urticaire généralisée d'allure virale à J18. Non rétabli
- M. (D1) : œdème prurigineux du visage à J3. En cours de rétablissement
- F. (D1) : éruption cutanée prurigineuse de la face dorsale des mains à J3. Rétablie

- M. (D1) : douleurs abdominales SAI à J1 ; biologie effectuée. Non rétabli
- M. (D2) : paralysie faciale droite à J5 d'évolution favorable en 4 à 6 semaines. Rétabli
- M. (D1) synovite aiguë de la hanche droite à J12. En cours de rétablissement
- M. (D1) : paresthésies des 2 mains à J1 qui ne s'estompent pas. Non rétabli

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

Analyse et expertise des cas de sclérose latérale amyotrophique (SLA)

Depuis le début de ce suivi national de pharmacovigilance, 17 cas de de SLA ont été analysés et ont été revus par l'expert pharmacologue et neurologue du CRPV d'Amiens. Dans un cas, le diagnostic de SLA n'a pu être retenu.

Les 16 cas (13 cas Comirnaty, 3 cas Spikevax) concernant 7 femmes et 9 hommes (âge médian : 68,5 ans ; âge moyen 63,25 ans) en provenance de 8 CRPV (dont un cluster de 6 cas en provenance d'un même service) se répartissent de la façon suivante :

- Début de la SLA avant la vaccination : 6 cas (dont un cas possible)
- Forme génétique : 2 cas
- Découverte inaugurale de SLA avec symptomatologie initiale apparaissant dans les suites de la vaccination : 8 cas

6 cas de début de la SLA avant la vaccination. Un cas mentionne clairement une aggravation de la maladie déjà connue ; dans les 5 autres, on retrouve des symptômes antérieurs à la vaccination.

Chez 3 hommes et 3 femmes (âge allant de 47 à 68 ans)

Rang de la vaccination : D1 : 1 cas ; D1+D2 : 1 cas ; D2 : 4 cas

Délais : J1, J8, J10, J31, 3-4 semaines, Non précisé)

2 cas rapportent une forme bulbaire. Une recherche génétique est en cours dans un cas.

2 cas concernant une forme génétique

Un cas concerne une femme entre 25 et 30 ans présentant quelques jours après D1 une forme de SLA d'origine génétique grave avec un tableau rapidement évolutif (même mutation retrouvée : c.1577 a>g à l'état hétérozygote du gène FUS que chez la mère et la sœur. Il s'agit d'une forme familiale

Une patiente septuagénaire présente quelques jours après D2 une forme plutôt spinale de SLA. Gène C9ORF72 montre une expansion d'hexanucléotides GGGGCC sur l'un des allèles, gène connu comme responsable du motoneurone à transmission autosomique dominante.

Dans ces 2 cas de forme génétique, le délai (quelques jours sans autre information) est court.

8 cas de découverte inaugurale de SLA avec symptomatologie initiale apparaissant dans les suites de la vaccination

Chez 6 hommes et 2 femmes (âge allant de 52 à 85 ans)

Rang de la vaccination : D1 : 3 cas ; D2 : 4 cas ; D1+D2 : 1 cas

Délais : J2, J5, J10, J21, 2-3 semaines, J122, J228, non précisé (dans le mois)

4 cas concernent des formes spinales et 2 cas des formes bulbaires. Un cas associe une démence frontale et une SLA. Dans 2 cas, le délai est court devant la forme de SLA très évoluée.

2 dossiers mentionnent des recherches génétiques en cours.

Données générales et discussion

L'estimation des délais se fait à partir des premiers signes évocateurs cliniques (qui sont parfois des symptômes sous-estimés d'où une certaine difficulté de diagnostic) d'un tableau

type SLA disponible dans les dossiers de pharmacovigilance, sachant que le diagnostic de SLA est souvent posé quelques semaines à quelques mois plus tard.

La prévalence de la SLA s'élève à 3-8/100 000 habitants (lui conférant le statut de maladie neurodégénérative rare) ; son incidence est de 1.5-2.5 /100 000 habitants. Le pic de fréquence se situe entre 65 et 75 ans mais elle n'est pas exceptionnelle chez les sujets jeunes. Les hommes sont légèrement plus touchés que les femmes. Dans la grande majorité des cas la SLA est sporadique (SLAs). Les formes familiales (SLAf) sont estimées à environ 10-15 % des cas.

Le premier gène identifié qui code pour la superoxide dismutase de type 1 (SOD1) est impliqué dans environ 10-20% des formes familiales. D'autres ont été impliqués (C9ORF72, TDP-43, FUS/TLS...).

L'étiologie de la SLA reste indéterminée.

La SLA est une maladie à très haut risque de COVID grave expliquant que les spécialistes aient très fortement recommandé la vaccination chez les patients.

L'analyse des cas à ce stade ne permet pas de relever une relation causale. On note que dans un certain nombre de cas la maladie était préexistante et il faut tenir compte de l'aggravation progressive de la maladie qui est dans certains cas très rapide. Certains auteurs ont avancé une possible aggravation de la maladie suite à des réactions postvaccinales. Ainsi Pradat (2015) souligne qu'il est compréhensible de penser que la gène fonctionnelle motrice puisse s'aggraver transitoirement dans un contexte de myalgies postvaccinales, la réalité d'aggravations irréversibles du handicap semble plus discutable. A ce titre, l'analyse des données post vaccinales à partir d'un registre de patients aux ATCD connus de SLA pourrait être intéressante notamment via les centres de références de SLA (filiale FILSLAN)

L(es) étiologie(s) de la SLA reste(nt) à ce jour indéterminée(s). A notre connaissance, aucune étiologie médicamenteuse n'est avancée à ce jour pour ce type de pathologie. Avec les vaccins, 1 publication par une équipe japonaise relate un cas de SLA, 1 semaine après la 3ème injection de vaccin contre le Papillomavirus. Les explorations réalisées chez cette adolescente de 15 ans mettront en évidence une mutation localisée sur le gène FUS, connue pour les formes précoces et les plus agressives de la maladie. Les auteurs japonais évoquent l'hypothèse d'une activation par un adjuvant du vaccin des récepteurs TLR-4 (Toll-Like receptor 4), dont certaines études animales évoquent le rôle possible dans la pathogénèse de la SLA.

En conclusion, les données disponibles actuellement n'évoquent pas de signal de sécurité de SLA, avec les vaccins à ARNm.

Références

Hikiami R, Yamakado H, Tatsumi S, Ayaki T, Hashi Y, Yamashita H, Sawamoto N, Tsuji T, Urushitani M, Takahashi R. Amyotrophic Lateral Sclerosis after Receiving the Human Papilloma Virus Vaccine: A Case Report of a 15-year-old Girl. Intern Med 2018; 57:1917-19. Doi: 10.2169/internalmedicine.0285-17

Li X, Bedlack R. COVID-19–accelerated disease progression in two patients with amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve. 2021 Sep; 64(3): E13–E15.

Pradat JF. Sclérose latérale amyotrophique. Rev Prat Med Gen 2012 ; 26(890) : 9-11.

Pradat JF. Peut-on vacciner les patients ayant une maladie neurologique ? la sclérose latérale amyotrophique. Lettre du Neurologue ; 2015 : vol XIX (7) : 224-31.

Schweikert K. Sclérose latérale amyotrophique. Forum Médical Suisse 2015 ; 15(46) : 1068-73

Analyse et expertise des cas de surdité

Un travail spécifique a été réalisé sur les cas de surdité, déclarés en pharmacovigilance, depuis le début de la vaccination. Ce travail a été mené en étroite collaboration avec 2 spécialistes ORL qui ont expertisé à la fois l'ensemble de ces cas graves jusqu'en février 2022 et analysé les données de la littérature scientifique.

Ainsi, cette analyse comprend plusieurs sections :

- i) Une section de synthèse générale sur la(les) surdité(s) (type, diagnostic, prévalence..)
- ii) Une section sur les étiologies médicamenteuses des surdités
- iii) Une section sur la synthèse de la littérature sur la surdité et vaccin anti COVID
- iv) Une section sur la méthode d'analyse des cas déclarés au réseau Français des CRPV
- v) Une section sur les résultats de cette analyse
- vi) Une section sur l'expertise réalisée sur l'ensemble de ce travail

Généralités

L'oreille est composée de trois parties :

- L'oreille **externe** qui comprend le pavillon (caisse de résonance) et le conduit auditif externe.
- L'oreille **moyenne** qui comprend le tympan, les osselets et la trompe d'Eustache.
- L'oreille **interne** qui contient l'organe de l'audition : la **cochlée** et l'organe de l'équilibre : le système vestibulaire.

La cochlée contient des **cellules ciliées** au contact desquelles naissent les fibres du nerf auditif. Ce sont des cellules (neurosensorielles) qui transforment un signal mécanique en signal électrique. Il existe deux grands types de surdité :

- Les surdités de transmission, dues à une affection de l'oreille externe ou moyenne.
- Les surdités de perception, dues à une affection de la cochlée ou du nerf auditif. Elles peuvent être associées à des vertiges.

La perte d'audition est caractérisée par une baisse de la capacité à percevoir les sons. Une surdité brusque se définit comme la survenue en moins de 72 heures d'une surdité neurosensorielle d'au moins 30 dB sur trois fréquences audiométriques successives (*Chandrasekhar et al*). Devant toute surdité d'installation brutale, il convient d'éliminer une pathologie rétrocochléaire dans l'angle ponto-cérébelleux dont la plus fréquente est le schwannome vestibulaire (*Moffat et al; Pons et al*). Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents à la survenue d'une surdité brutale idiopathique sont décrits comme pouvant être d'origine virale (*Wilson et al.; Rowson et al; Chen et al*), vasculaire (*Judkins et al; Igarashi et al., Lin et al*), pressionnelle (*Simmons et al; Gussen et al; Okazaki Y et al*), auto-immune (*Kang et al; McCabe et al; Di Stadio A et al*) ou encore génétique (*Oh et al; Cao Z et al; Corazzi V et al*). Différents degrés de perte auditive peuvent être observés en cas de surdité brusque. En France, le degré de surdité obéit à la classification du Bureau International d'Audiophonologie qui répertorie les surdités de légère à profonde en fonction de la perte tonale moyenne et non pondérée sur quatre fréquences conversationnelles : 0.5 kHz, 1 kHz, 2 kHz et 4 kHz (<https://www.biap.org/en/component/content/article/65-recommendations/ct-2-classification/5-biap-recommendation-021-bis>). Pour être significative, la perte auditive mesurée en conduction osseuse pour les surdités de perception pure, et en conduction aérienne pour les surdités mixtes, devait être supérieure ou égale à 30 dB HL. La surdité est caractérisée comme légère pour une perte entre 21-40 dB, de moyenne entre 41-70 dB, de sévère entre 71-90 dB, de profonde au-delà de 90 dB et totale (cophose) avec perte de 120 dB. Une surdité brusque peut également se traduire par différents types de perte audiométrique dont le pronostic fonctionnel n'est pas le même (*Lin et al; Held et al*). Il peut s'agir de perte audiométrique affectant les fréquences graves (association possible à des désordres vestibulaires responsables de vertiges et troubles de l'équilibre) ou les fréquences aiguës, de perte audiométrique en plateau ou en encoche, ou encore de surdité totale (cophose) au pronostic fonctionnel le plus péjoratif. L'incidence des surdités brusques se situe aux environs de 5-27 pour 100 000 habitants par an aux USA (*Alexander et al*). Le plus souvent unilatérales, les surdités

brusques peuvent être bilatérales en présence d'un contexte génétique ou auto-immun, l'atteinte bilatérale pouvant alors ne pas être simultanée (*Harris et al*).

Ototoxicité d'origine médicamenteuse

Les médicaments affectent généralement l'oreille interne et d'autres signes peuvent accompagner cette surdité tels que des acouphènes (sifflements), des vertiges, des nausées. L'atteinte peut être dose et/ou durée dépendante. Le délai de survenue d'une ototoxicité médicamenteuse varie selon le médicament, allant de quelques heures ou quelques jours, jusqu'à plusieurs années après le début du traitement. S'il s'agit d'une destruction des cellules ciliées, l'atteinte est irréversible. Il peut également s'agir d'une perturbation de l'équilibre des fluides de l'oreille interne (endolymphe).

Divers médicaments peuvent entraîner une ototoxicité, les plus décrits : les anti-infectieux avec les aminosides ou les macrolides, les sels de platine, les immunosuppresseurs, les diurétiques de l'anse, les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) avec essentiellement l'acide acétyl salicylique et la quinine et dérivés utilisés comme antipaludéen. Les aminosides comme les sels de platine, à la fois oto- et néphrotoxiques, agissent sur les cellules ciliées sensorielles de l'oreille interne entraînant une mort cellulaire. Une étude récente cas/non cas dans la Base Nationale de Pharmacovigilance réalisée sur la notification spontanée des cas de surdité de 2007 à 2017 a analysé 555 cas retrouve un ROR (Reporting Odd Ratio) significatif pour plusieurs classes médicamenteuses sus-citées mais aussi certains médicaments pour lesquels le risque ne figure pas dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) comme le vaccin contre la grippe ou la typhoïde, la névirapine,...(*Favrelière S et al, 2020*). Les atteintes auditives d'origine iatrogène sont souvent irréversibles (par atteinte des cellules ciliées, de la strie vasculaire ou du nerf auditif), bilatérales, symétriques ou asymétriques, et une oreille peut être atteinte avant l'autre.

Synthèse de la littérature sur la surdité et vaccin anti COVID

Les données sur les troubles d'audition potentiellement liés aux vaccins COVID ont été publiées à partir du 2^e semestre 2021 sous forme de cas rapportés, série de cas et 2 études de Pharmacoépidémiologie :

- **Case Reports** : Jeong et Choi rapportent 3 cas de surdité unilatérale dont un cas après Vaxzevria® et 2 cas après Comirnaty® : il s'agit de 2 hommes de 42 et 18 ans sans

antécédent ayant présenté une surdité brutale unilatérale respectivement 1 et 2 jours après la vaccination après D1 et D2. Evolution favorable après corticothérapie.

Ekobena et al. rapportent 4 cas de symptômes transitoires audio-vestibulaires après une vaccination soit par Comirnaty[®] soit par Spikevax[®], explorés par un ORL. Les délais de survenue sont assez variables et on retrouve un cas de rechallenge positif et un autre négatif.

- **Série de cas** : Wishova et al ont publié en 2021, la plus grande série de cas de trouble d'audition post vaccination. Il s'agit d'une étude rétrospective sur une base de données de consultation des patients dans une clinique spécialisée ORL en Californie. Ils ont comparé le taux de diagnostic de « surdité idiopathique » sans mise en évidence d'une étiologie précise (auto-immune, infectieuse,...) sur une durée de 30 jours (21 février-21 mars) en 2019, 2020 et 2021. L'incidence des cas de surdité au sein des fils actifs de la consultation de la clinique étant estimée à 1,6% en 2019, 2,44% en 2020 et 3,85% en 2021. Parmi les 1325 consultations de surdité en 2021, 30 cas étaient survenus post vaccin COVID chez 19 hommes et 11 femmes avec un délai moyen de survenue de 10,2 jours+/- 9 jours (extrêmes=1-42) dont 12 cas sous Comirnaty[®] (et 18 cas après Spikevax[®]) avec 1 cas de réintroduction positive, 7 cas post D1, 7 patients ayant présenté des symptômes associés (vertige, acouphène,...). On retrouve 5 cas avec antécédent de maladie de Menière et/ou pathologie auditive auto-immune. Parmi les limites, les auteurs discutent la difficulté d'accès aux consultations durant la période COVID-19 en 2020-21 et une sous-estimation du nombre de sujets atteints de trouble d'audition.
- **Etudes de Pharmacoépidémiologie** : on dispose essentiellement de 2 études publiées de manière concomitante dans le même journal en Février 2022 sur 2 bases de données américaines et israéliennes.
 - o Foremeister et al ont réalisé une étude sur 555 cas incidents de surdité brutale enregistrés au niveau CDC-VAERS sur 7 mois (14/12/2020 au 16/7/2021). Ce travail était précédé par une analyse préliminaire (14/12/2020-2/3/2021) de 40 cas par les mêmes auteurs. Les auteurs ont estimé une incidence de l'évènement de 0,6 à 28 cas/100000 sujets-année (incidence comparable entre les 3 vaccins) comparé à l'incidence dans la population générale avant la pandémie estimée de 11 à 77 cas/100000 patients-année. Par ailleurs, les

auteurs ont mené une analyse plus fine sur 21 cas et n'ont pas identifié un facteur de risque particulier pour la survenue de cet évènement.

- Yanir et al ont mené en 2021 une étude rétrospective sur les données médicales de santé israéliennes (incluant environ 4,7 millions sujets) entre 20/12/2020 et 31/5/2021. Un total de 91 cas de surdité brutale après vaccination Comirnaty® a été identifié dans les 3 semaines suivant la dose D1 et 79 cas post D2. L'incidence estimée pour 100 000 sujet-année est de 14,49 [11,69-17,29] en 2018, de 15,68 [12,79-18,58] en 2019 et de 22,44 [11,77-33,11] après D1 et de 22,90 [11,68-34,12] après D2 du vaccin. Ils ont évalué un risque attribuable de 0,91/100000-année [0,29-1,38] 95% CI après la D1 et de 0,61/100000-année [-0,07-1,12] après la D2 par rapport à l'incidence de référence en 2018. Le risque attribuable est de 0,75/100000-année [0,10-1,24] en post D1 et de 0,45/100000-année [-0,28-0,99] en post D2 par rapport à l'incidence en 2019. L'incidence étant significativement plus élevée chez les femmes >65 ans et les hommes âgés de 16-44 ans.

Un rapport de l'OMS paru en février 2022 rapporte une détection de signal au sujet des pertes d'audition et acouphènes suivant une vaccination contre la covid-19, nécessitant une investigation. A la date du 22/02/2021, on retrouve 172 cas de perte d'audition, dont 63% survenant chez des femmes, la moyenne d'âge est de 49 ans (142 cas avec Comirnaty®, 15 cas avec Spikevax® et 7 cas avec Vaxzevria®). Le délai médian de survenue est de 1 jour (quelques minutes-19 jours)

Méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive sur la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) avec estimation du taux de notification générale et par mois de survenue. L'extraction des données a été faite par l'ANSM sur une période allant du début de la vaccination jusqu'au 2 Février 2022. Le choix d'analyser les cas de « surdité » dans un premier temps a été motivé par la possibilité de récupération des explorations audiologiques et en particulier l'audiogramme et/ou compte rendu médical afin de pouvoir objectiver une surdité réelle et établir un lien avec le vaccin compte tenu de multiples facteurs pouvant générer une surdité provisoire. Ces cas pouvant être associés ou non à des troubles vestibulaires de type vertige et troubles de l'équilibre, ainsi qu'à d'autres troubles cochléaires de type acouphènes. L'extraction a été faite

sur les PT issus de la sous-SMQ (Standard Medical Queries): *Affections de l'oreille moyenne, affection du tympan, audiogramme anormal, diplacousie, dysacousie, électrocochléogramme anormal, épanchement de l'oreille moyenne, hématome dans la caisse du tympan, hypoacousie, hypoacousie neurosensorielle, inflammation de l'oreille moyenne, lésion du nerf auditif (VIII, myringite non infectieuse, obstruction de la trompe d'Eustache, ototoxicité, paracousie, perte soudaine de l'audition, surdité, surdité bilatérale, surdité de transmission, surdité définitive, mixte, transitoire, unilatérale, surdité neurosensorielle, trouble du nerf auditif, troubles auditifs, test de stimulation acoustique anormaux, test de Weber anormal, test de Rinne anormal.*

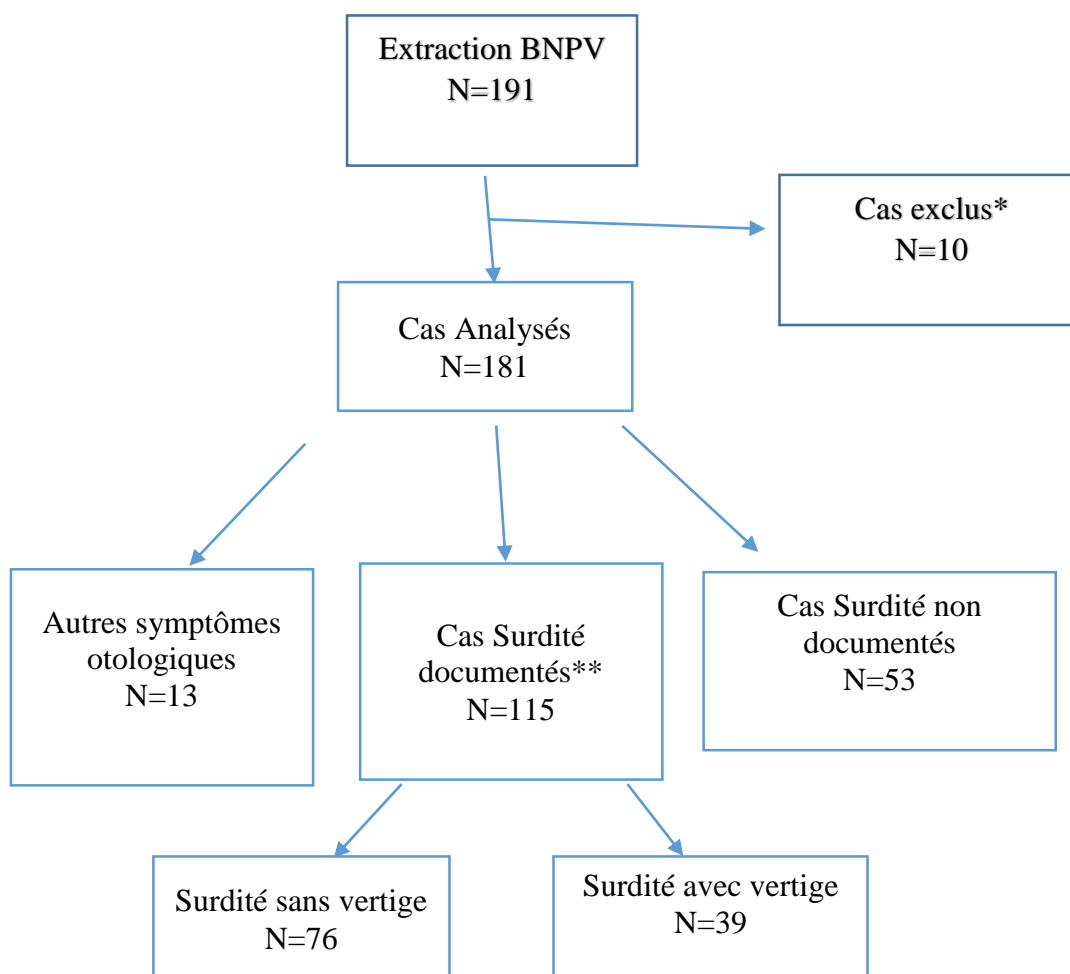
Pour chaque cas, nous avons vérifié la disponibilité d'un compte rendu médical et/ou un audiogramme, demandé aux CRPV correspondant de récupérer si possible ces informations complémentaires permettant de classer les notifications selon 2 catégories : notifications documentées (avec compte rendu informatif – contexte audio-vestibulaire incluant le délai de survenue, le degré de perte auditive selon la classification officielle (<https://www.biap.org/en/component/content/article/65-recommendations/ct-2-classification/5-biap-recommendation-021-bis>), la présence ou non de facteurs de risque - et/ou audiogramme tonal réalisé à l'octave) ou bien non documentées. Par ailleurs, pour certains cas, l'effet « surdité de perception » n'a pu être retenu au vu de la déclaration, et le cas a été classé dans la catégorie « autres symptômes » selon les informations. Enfin, le cas a pu être exclu, compte tenu de la chronologie de survenue et/ou la présence d'une étiologie évidente à la survenue d'un trouble auditif brutal ou manque d'informativité (par exemple, traitement concomitant pour une pathologie néoplasique, fracture de l'os temporal).

Pour chaque notification, nous avons collecté les informations suivantes : données démographiques (sexe, âge), facteurs de risque avec antécédent auditifs et/ou vestibulaires, antécédents cardio-vasculaires, maladie auto-immune, le rang vaccinal, le mois de survenue (caractère saisonnier), le délai de survenue, l'évolution de l'effet indésirable, association ou non avec des troubles vestibulaires (vertiges et troubles de l'équilibre) avec leur typologie, association ou non avec des acouphènes, nécessité d'un appareillage auditif en cas de persistance, le degré et type de surdité selon les données audiométriques (surdité de perception ou de transmission, le caractère uni- ou bilatéral, la sévérité de la surdité. Dans cette analyse, ont été retenues uniquement les surdités de perception et les surdités mixtes, les cas de surdité de transmission n'ayant pas été retenus. Les différentes données de la

littérature suggèrent un délai de survenue de 21 jours comme étant « compatible » pour établir un lien avec le vaccin (Foremeister et al, 2021). Nous avons classé les notifications selon 2 délais de survenue, inférieur ou supérieur à 21 jours.

Résultats

Le flow chart suivant montre la répartition des cas selon les critères indiqués.



BNPV : Base Nationale de Pharmacovigilance ;

*exclus pour données cliniques insuffisantes ou autres causes évidentes ou autres symptômes otologiques ne correspondant pas à une surdité neurosensorielle

**documentation sur la base d'une consultation ORL et/ou d'un audiogramme disponible

Une demande d'informations complémentaires (audiogramme et/ou compte rendu) a été demandée pour 90 dossiers aux CRPV avec une réponse pour 38% des dossiers (n=73). On retrouve une majorité de déclaration émanant du patient (60%, n=109).

Sur les 181 cas retenus, 128 cas ont été documentés (70%) et classés en « surdité documenté » (n=115, 63%) compte tenu d'un audiogramme et/ou un compte rendu disponible, « surdité non documenté » (n=53, 29,3%) et autres symptômes otologiques (n=13, 7%). Le tableau 7 récapitule les caractéristiques générales des cas de surdité documentés selon le délai de survenue < ou > 21 jours. Parmi les cas de surdité documentée, on note une absence d'antécédent cardiovasculaire, otoneurologique et/ou auto-immun dans 62% des cas (72 cas) dont 57 cas survenus dans un délai <21 jours et 20 cas survenus au-delà de 21 jours. Les antécédents connus sont indiqués dans le tableau 7.

Tableau 7 Caractéristiques des cas de surdité, suite à une vaccination par Comirnaty®

Caractéristiques générales	Cas graves <21 jours n=87	Cas graves >21 jours n=28	Total N=115
Genre			
Homme	37 (43%)	13 (46%)	50 (44%)
Femme	50 (57%)	15 (54%)	65 (56%)
Groupe d'âge			
0-18	3 (3%)	1 (3%)	4 (3%)
19-29	5 (6%)	0 (0%)	5 (4%)
30-49	35 (40%)	8 (29%)	43 (37%)
50-64	20 (23%)	16 (57%)	36 (31%)
65-74	15 (17%)	3 (11%)	18 (15%)
>=75	9 (10%)	0	9 (8%)
Age médian (extrêmes)	52 (13-83)	52 (16-72)	52 (13-72)
Evolution			
Rétabli	28 (32%)	10 (37%)	38 (33%)
Non rétabli au moment de la déclaration	54 (63%)	17 (63%)	71 (61%)
Rétabli avec séquelles (appareillage auditif)	4 (5%)	0 (0%)	4 (3%)
Inconnue	1	1	
Corticothérapie symptomatique	42 (81%)	18 (95%)	60 (52%)
Inconnue	35	9	
Délai médian de survenue (IQR)	4,0 (2,0-7,5)	43,5 (27,5-72,5)	

Rang vaccinal			
D1	41 (48%)	13 (48%)	54 (47%)
D2	34 (39%)	14 (52%)	48 (42%)
R1	11 (13%)	0 (0%)	12 (9,5%)
Inconnu	1	1	
Antécédent connu	32 (37%)	12 (42%)	44 (38%)
- Cardiovasculaire	9	5	14 (12%)
- Cardiovasculaire+otoneurologique	3	-	3 (3%)
- Otoneurologique	8	5	13 (11%)

- Autre cause otologique	2		2 (2%)
- Maladie Autoimmune	7	2	9 (8%)
- Autoimmune+otoneurologique	3	-	3 (3%)
Unilatérale	72 (87%)	24 (89%)	96 (83%)
Bilatérale	11 (13%)	4 (11%)	14 (12%)
Inconnu	4	1	5
Délai médian de régression (IQR)	32,5 (6,25-86,25)	11,0 (8,0-22,5)	
Degré de surdité			
Normale ou subnormale	3 (5%)	1 (5%)	4 (3%)
Légère	22 (34%)	4 (19%)	26 (22%)
Moyenne 1^{er} degré	13 (20%)	5 (23%)	18 (15%)
Moyenne 2 nd degré	6 (9%)	3 (15%)	9 (8%)
Sévère 1 ^{er} degré	8 (13%)	2 (9,5%)	10 (9%)
Sévère 2 nd degré	1 (2%)	2 (9,5%)	3 (3%)
Profonde 1 ^{er} degré	5 (8%)	1 (5%)	6 (5%)
Cophose	6 (9%)	3 (14%)	9 (8%)
Inconnu	23	7	30 (26%)
Troubles cochléo-vestibulaires associés			
Acouphène	47 (54%)	16 (57%)	63 (55%)
Vertige et Troubles de l'Equilibre	31 (35%)	8 (28%)	39 (34%)

Cas exclus

Dix cas ont été exclus pour les motifs suivant :

- Délai inconnu et cas peu documenté : 1 cas
- Absence de symptômes ORL et audiogramme normal : 3 cas
- Autres causes évidentes : 1 cas de traumatisme crânien avec fracture occipitale (audiogramme normal), 2 cas avec exposition à une chimiothérapie ototoxique (cisplatine), 2 cas de schwannome vestibulaire (dont 1 cas avec antécédent de schwannome ipsilatéral à la surdité et 1 cas de diagnostic de schwannome intra-canaire ipsilatéral à la surdité).

Autres symptômes otologiques (n=13)

- <21 jours (n=11)
 - 1 cas d'acouphène seul
 - 4 cas de vertige dont 3 cas de vertige ménièreiforme et un cas de vertige paroxystique rotatoire
 - 5 cas de troubles conductifs (otite, surdité de transmission, dysfonction tubaire dans un contexte d'angine)

- 1 cas de malformation otoneurologique (déhiscence du canal semi-circulaire)
- >21 jours (n=2)
 - 1 cas de scotome auditif
 - 1 cas de surdité de transmission

Cas non documentés (n=53)

Parmi les cas où les informations disponibles ne permettaient pas une confirmation d'un lien de surdité avec le vaccin, 36 cas (68%) sont survenus dans un délai <21 jours dont 25 cas sans antécédent relevé et sans vertige associé (n=32).

A noter 3 cas de possible « réintroduction positive » après la D2. Dans un cas l'hypoacousie était associée à un épisode d'hypertension et symptôme pseudo-grippal. Selon le narratif des patients, une hypoacousie est survenue après D1, résolutive et de nouveau survenue de manière plus importante après la D2.

Caractéristiques des cas documentés

Sur la totalité des cas documentés < et >21 jours, on peut retenir :

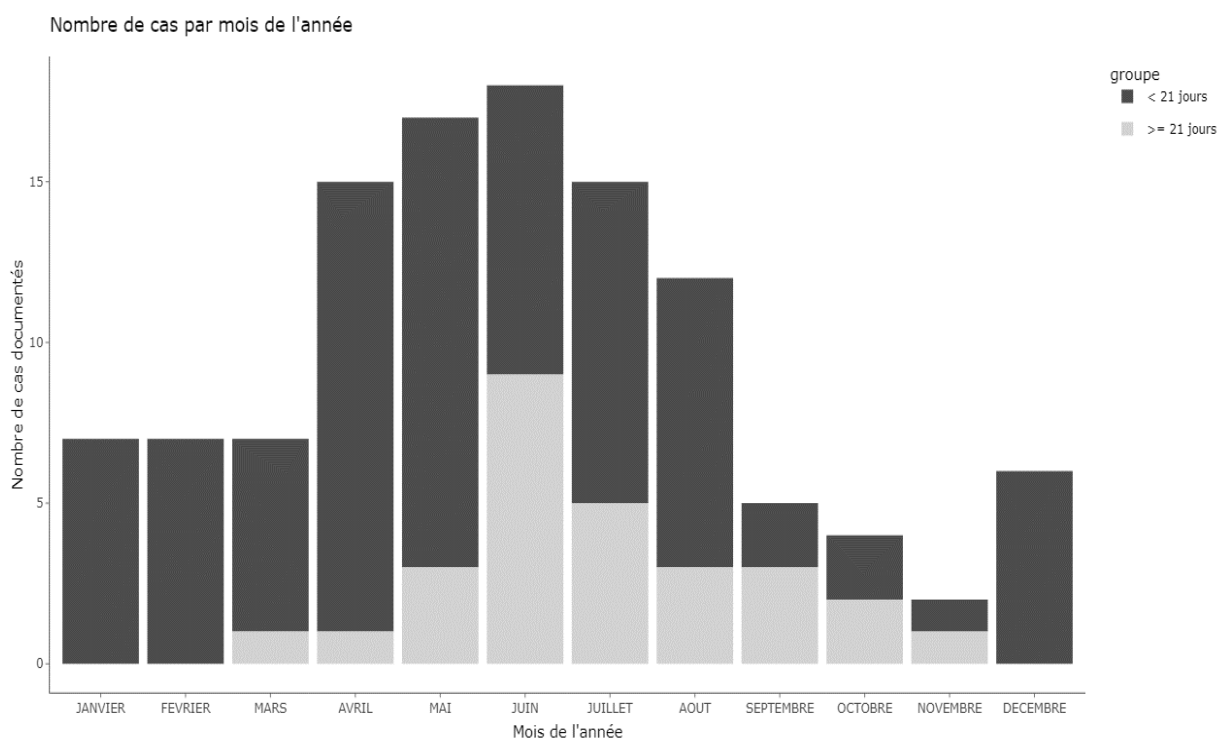
- Répartition genre/âge : majorité féminine (56%) et prédominance de la tranche d'âge 30-49 ans (37%) suivi de 50-65 ans (31%)
 - Délai de survenue médian de 4 jours (2,0-7,5) pour les cas survenus <21 jours
 - Rang vaccinal prédominant pour D1 (47%)
 - Antécédent connu (38%) avec essentiellement antécédent cardiovasculaire (12%) et otoneurologique (11%)
 - Latéralité : prédominance unilatérale (83%)
 - Degré de surdité : prédominance d'une surdité légère (22%) et moyenne (15%) suivie par surdité profonde+cophose (13%)
 - Traitement par corticothérapie dans 52% des cas
 - Troubles vestibulaires associés : acouphène (55%) et vertige (34%)
- Par rapport au caractère saisonnier, la majorité des cas sont survenus durant le printemps et l'été 2021 (avril-juin).
- Cas de cophose et surdité profonde (n=22)

- Cas de cophose (n=10) : ils concernent 4 hommes et 6 femmes, d'âge allant de 16 à 92 ans. On retrouve 4 cas avec un facteur de risque favorisant tel qu'un traumatisme sonore 15 jours auparavant (jeune de 16 ans), une otite moyenne et externe (pas de précision de date), 1 cas d'acouphène depuis 3 ans, des troubles vasculaires (chez une femme de plus de 90 ans). Par ailleurs, on note 3 cas de maladie auto-immune associée (psoriasis, angioedème du visage et un SAPL). Les vertiges et les acouphènes sont présents respectivement dans 5 et 6 cas. Le délai de survenue connu pour 10 cas étant <21 jours pour 9 cas variant de 3 heures (femme entre 30 et 35 ans sans antécédent) à 15 jours et de 40 jours pour 1 cas (homme entre 50 et 55 ans avec antécédent acouphène). L'effet est survenu en post D2 et R1 pour 4 cas chacun et en post D1 pour 1 cas. La cophose est unilatérale dans tous les cas. L'évolution est favorable dans la moitié des cas avec des délais de régression connus dans 4 cas variant de 1 à 4 mois. La surdité a été comme brusque dans 7 cas. Dans 5 cas un appareillage a été envisagé ou réalisé. Dans 2 cas, on note un antécédent de PCR Covid positive.
- Cas de surdité profonde (n=6) : ils concernent 4 hommes et 2 femmes d'âge allant de 14 à 66 ans. On retrouve 3 cas avec un facteur de risque favorisant tel que 2 cas d'hypertension vasculaire et un cas d'otite séro-muqueuse chez un garçon entre 11 et 15 ans (pas de précision de date). Par ailleurs, on note un cas de syndrome d'Ehlers-Danos chez une femme entre 35 et 40 ans. Les vertiges et les acouphènes sont présents dans chacun des 2 cas. Le délai de survenue s'avère <21 jours pour 5 cas variant de 2 à 18 jours et de 40 jours pour 1 cas. L'effet est survenu en post D2 pour 3 cas, post D1 pour 2 cas et post R1 pour 1 cas. La surdité est unilatérale dans tous les cas. L'évolution est favorable dans un cas dans un délai de 15 jours. La surdité a été comme brusque dans 5 cas. Dans 5/6 cas un appareillage a été envisagé ou réalisé dont le garçon entre 11 et 15 ans.
- Cas de surdité bilatérale (n=14): concernent 8 F et 6 hommes d'âge allant d'une tranche de 25-40 ans pour 3 cas et de 50-65 ans pour 5 cas et de 66-77 ans pour 6 cas. On retrouve uniquement dans 2 cas une maladie auto-immune associée (SAPL/lupus et psoriasis) et des facteurs de risque dans 8 cas (AVC, traumatisme sonore, malformation de l'oreille interne,...). La jeune femme entre 25 et 30 ans avait à la fois une malformation de l'oreille interne et un SAPL/lupus). Dans la moitié des cas l'effet indésirable est survenu en post D1 et dans l'autre moitié post D2. Le délai de survenue

varie de quelques heures pour 2 cas, <21 jours pour 10 cas et de 25-48 jours pour 2 cas. L'évolution a été favorable au moment de la déclaration pour 4 cas avec des délais allant de 2 jours pour 1 cas à 6 mois (2, 3, 6 mois). Le caractère de surdité brusque a été décrit pour 9 cas. Le degré de surdité a été qualifié comme léger ou moyen. L'appareillage a été envisagé dans 1 cas.

- Cas de réintroduction positive : dans 1 cas, survenue d'une baisse d'audition et vertiges après D1 et essentiellement vertiges sans mention spécifique de l'hypoacousie après D2. Dans un autre cas, surdité brusque avec vertige et acouphène une semaine après D1 améliorée de 40% après caisson hyperbare et mêmes symptômes une semaine après D2 sans récupération 6 mois plus tard.
- Cas de réintroduction négative : il s'agit d'une patiente entre 45 et 50 ans ayant présenté une perte d'audition à unilatérale 2 jours après D1, l'audiogramme ayant mis en évidence une presbyacousie sans vertige associé. Corticothérapie avec évolution favorable. L'audiogramme effectué à J2 de la D2 : pas de récidive de trouble d'audition.
- Cas adolescent : trois cas ont été notifié sur cette période :
 - o Adolescente entre 11 et 15 ans avec antécédent d'anémie hémolytique. Déficit cochléovestibulaire aigu unilatérale à J12 de la D2. L'audiométrie met en évidence une cophose gauche avec amélioration en cours associée à une atteinte canalaire aux fréquences rapides.
 - o Adolescent entre 11 et 15 ans ayant présenté une surdité brutale unilatérale d'allure cochléaire à j7 après la D2. IRM normal. Appareillage prévu.
 - o Adolescent entre 16 et 18 ans sans antécédent ayant présenté une surdité unilatérale 2 mois après la D2 et 15 jours après un probable traumatisme sonore

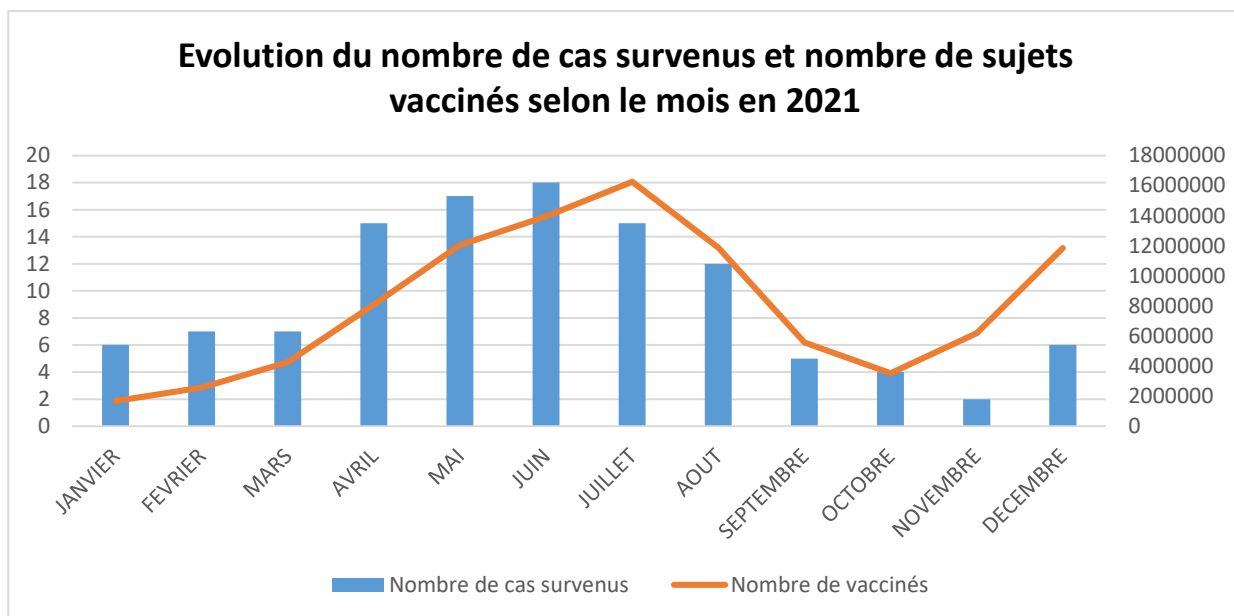
Le graphe 1 montre la répartition selon le délai de survenue > et < 21 jours et le mois de survenue.



Estimation du taux de notification des cas de surdité documentée/ 100 000 sujets vaccinés

Caractéristiques générales	Total (n=115)
Sexe	
Homme	0,10
Femme	0,12
Groupe d'âge	
30-49	0,14
50-64	0,16
65-74	0,13
>=75	0,07
Rang vaccinal	
D1	0,13
D2	0,12
R1	0,05

On ne retrouve pas un profil type pour l'incidence de survenue de surdité par rapport au genre, le groupe d'âge ou le rang de vaccination.



Discussion

Compte tenu du nombre de sujets vaccinés au 2/2/2022 (n=105 616 980), le taux de notification des cas graves de « surdité» est estimée à 0,16/100 000 (hors autres symptômes) sans identification d'un profil de risque particulier. On ne dispose pas de données précises sur l'incidence des troubles d'audition en France pour une comparaison au risque de surdité dans la population générale. La majorité des cas sont survenus durant le printemps et l'été 2021 (avril-août avec un pic en juin), pouvant concorder avec la généralisation de la vaccination chez les jeunes de 12-18 ans à partir de mi-juin 2021, mais on ne retrouve pas de cas survenus dans cette tranche d'âge durant mai, juin et juillet 2021. Ce chiffre s'avère inférieur aux études existantes et en particulier à celle de Yanir et al en 2021 en Israël incluant uniquement le vaccin Comirnaty®. Néanmoins, la comparaison reste difficile car il s'agit d'une étude pharmacoépidémiologique sur une base de données de santé (équivalente SNDS) sans analyse des cas pour confirmer le lien avec le vaccin. De même, l'étude de Formeister et al. aux USA en 2021 utilise les données du Centers for

Disease Control and Prevention (CDC) et Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) pour comparer l'incidence des surdités brusques chez les individus vaccinés contre le COVID-19 avec celle rapportée dans la population générale. Les auteurs rapportent un taux de survenue inférieur à celui historiquement décrit dans la population générale. En effet, le VAERS souffre du manque d'informativité et de pertinence du codage de l'évènement indésirable. De même, la vérification des données cliniques pour établir le lien causal avec le vaccin reste impossible. Les auteurs ont pu uniquement compléter leur étude avec une analyse clinique Ad-Hoc de 21 cas de troubles d'audition.

Le 3 cas de *possible réintroduction positive*, bien que non retenu pour respecter nos critères de sélection (non lecture de l'audiogramme par l'expert), et un cas documenté de réintroduction positive parmi les cas documentés interroge néanmoins sur le lien de causalité chronologique. La notion de réintroduction positive constitue un critère robuste pour l'évaluation de la causalité en pharmacovigilance. Ce résultat consiste donc à une estimation à minima compte tenu d'une éventuelle sous-notification, de la sélection des cas uniquement graves et ceux avec données « robustes ».

Un autre élément à retenir est le risque de survenue de surdité après infection COVID-19. Les premières publications sur le sujet sont apparues rapidement en 2020, puis des données plus nombreuses ont été publiées en 2021 par Beckers et al. et Umashankar et al, avec description de cas et/ou revue de la littérature, complété ultérieurement par de nombreux auteurs en 2021 et 2022. Selon ces auteurs, le virus peut affecter l'audition soit directement par infection, soit indirectement par différents mécanismes : thrombose de la microcirculation au niveau de l'oreille, atteinte du centre auditoire au niveau du lobe temporal conséquence d'une infection virale ou une atteinte directe des cellules cochléaires liée au neurotropisme du virus COVID-19. Le virus SARS-Cov-2 pénètre dans la cellule et infecte les différents tissus en se fixant sur le récepteur ACE2 (angiotensine-converting enzyme-2), abondant au niveau du cerveau et du lobe temporal, où se trouve le centre d'audition. De même, le virus pourrait favoriser une hypoxie du centre d'audition par desoxygénation des érythrocytes et entraîner une surdité définitive (*Saniasiaya*). Il faut souligner que les troubles d'audition ont été déjà décrits avec d'autres infections virales comme la famille des herpes virus (*Wilson*). Récemment, Parrino D et al. ont mené une étude dans un centre de référence d'audiologie en Italie en comparant les consultations pour troubles cochléo-vestibulaires avant et durant la COVID-19 ; ils

retrouvent une augmentation non significative des cas de surdité mais soulignent une gravité plus importante des atteintes de perception pures avec une augmentation des incidences des vertiges.

Discussion- Conclusion

Cette première analyse a évalué les cas de surdité graves déclarés en France jusqu'au 2 Février 2022. L'incidence de notification des cas de surdité brusque graves en France suggèrent une fréquence de survenue très rare de cet  v nement indésirable après vaccination Comirnaty®. Pour un certain nombre de cas, en se basant sur un faisceau d'arguments après l'analyse documentée de chaque notification, le rôle du vaccin ne peut être exclu : le délai de survenue <21 jours dans 73% cas, absence d'antécédent audiolgique, otologique et cardiovasculaire documenté dans 62% de cas et réintroduction positive dans 1 cas. Nous ne disposons pas d'information sur les cas avec réintroduction négative. De ce fait, afin de compléter cette première investigation, nous proposons d'inclure dans l'analyse, les cas de surdité codés comme « non grave ». En effet, la question comme pour d'autres effets indésirables (myocardite ou autres) reste dans la conduite à tenir en cas de renouvellement de la campagne vaccinale à l'automne chez les patients ayant présenté un trouble d'audition grave avec un lien potentiel post vaccinal.

Concernant les autres vaccins, les acouphènes sont mentionnés dans le RCP du vaccin Janssen.

Cette analyse détaillée des cas français complétés par les cas non graves, pourrait donc compléter les données pour l'évaluation Européenne. Il s'agit donc d'un signal potentiel.

Références

Chandrasekhar SS, Tsai Do BS, Schwartz SR, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss (update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;161 (1 suppl):S1-S45. doi:10.1177/0194599819859885

Moffat DA, Baguley DM, Von Blumenthal H. Sudden deafness in vestibular schwannoma. *J Laryngol Otol* 1994;108:116–9.

Pons Y, Ukkola-Pons E, Kossowski M. Sudden onset hearing loss: imaging work-up. *J Radiol* 2011;92:967–97.

Wilson WR. The relationship of the herpesvirus family to sudden hearing loss: a prospective clinical study and literature review. *Laryngoscope* 1986;96:870–7.

Rowson KE, Hinchcliffe R. A virological and epidemiological study of patients with acute hearing loss. *Lancet* 1975;1: 471–3.

Chen X, Fu YY, Zhang TY. Role of viral infection in sudden hearing loss. *J Int Med Res.* 2019;47:2865-2872

Judkins RF, Rubin AM. Sudden hearing loss and unstable angina pectoris. *Ear Nose Throat J* 1995;74:96–9.

Igarashi M, Alford BR, Konishi S. Functional and histopathological correlations after microembolism of the peripheral labyrinthine artery in the dog. *Laryngoscope* 1969;79:603–23.

Lin RJ, Krall R, Westerberg BD, et al. Systematic review and meta-analysis of the risk factors for sudden sensorineural hearing loss in adults. *Laryngoscope*. 2012;122:624-35.

Simmons FB. Theory of membrane breaks in sudden hearing loss. *Arch Otolaryngol* 1968;88:41–8.

Gussen R. Sudden hearing loss associated with cochlear membrane rupture. Two human temporal bone reports. *Arch Otolaryngol* 1981;107:598–600.

Okazaki Y, Yoshida T, Sugimoto S, et al. Significance of Endolymphatic Hydrops in Ears With Unilateral Sensorineural Hearing Loss. *Otol Neurotol*. 2017 ; 38:1076-1080.

Kang KT, Young YH. Sudden sensorineural hearing loss in a patient with primary antiphospholipid syndrome. *J Laryngol Otol* 2009;122:204–6.

McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979;88:585–9.

Di Stadio A, Dipietro L, Ralli M, et al. Sudden hearing loss as an early detector of multiple sclerosis: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22:4611-4624.

Oh JH, Park K, Lee SJ, et al. Bilateral versus unilateral sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:87–91.

Cao Z, Gao J, Huang S, et al. Genetic Polymorphisms and Susceptibility to Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Systematic Review. *Audiol Neurootol*. 2019;24:8-19.

Corazzi V, Ciorba A, Bianchini C, et al. Genetic Polymorphisms in Sudden Sensorineural Hearing Loss: An Update. *Ear Nose Throat J*. 2021 ;100(3_suppl):337S-342S.

Lin YT, Young YH. Retrocochlear mass lesion in mid-frequency sudden deafness. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;138:13–7.

Held P, Fellner C, Fellner F, et al. MRI of inner ear anatomy using 3D MP-RAGE and 3D CISS sequences. *Br J Radiol* 1997;70:465–72.

Alexander TH, Harris JP. Incidence of sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*. 2013 ;34 :1586-89.

Harris JP, Sharp PA. Inner ear autoantibodies in patients with rapidly progressive sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*. 1990;100:516–24.

Favrelière S, Delaunay P, Lebreton JP. Drug-induced hearing loss : a case-non case study in the French Pharmacovigilance Database. *Fundam Clin Pharmacol*, 2020 ;34 :397-40.

Jeong J, Choi HS. Sudden sensorineural hearing loss after COVID-19 vaccination. *Int J Infect Diseases*, 2021 ; 113 :341-43

Ekobena P, Rothuizen LE, Bedussi F, et al. Four cases of audio-vestibular disorders related to immunisation with sars cov2 mRNA vaccine. *International Journal of Audiology* 2022

Wishova H, Miller ME, Derebery MJ et al. Otologic manifestations after COVID-19 vaccination : the house ear clinic experience. *Otol Neurotol*, 202 ; 42 :e1213-e1218

Formeister EJ, Wu MJ, Chari DA, et al. Assessment of Sudden Sensorineural hearing loss after COVID-19 vaccination. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022 ; 148: 307-315 ;

Formeister EJ, Chien W, Agrawal Y, et al. Preliminary analysis of association between COVID-19 vaccination and Sudden hearing loss using US Centers for Disease Control and prevention vaccine adverse events reporting system data. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021 ; 147: 674-76

Yanir Y, Doweck I, Shibli R, et al. Association between the BNT162b2 Messenger RNA vaccine and Sudden hearing loss. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021 ; 148: 299-306

Rausch C, Qun-Ying Yue. Covid-19 vaccines and hearing loss and tinnitus. *WHO Pharmaceuticals Newsletter*. 2022 ; 1 :18-19-22. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1407437/retrieve>

Beckers E, Chouvel P, Cassetto V, et al. Sudden Sensorineural hearing loss in covid19 : a case report and literature review. *Clin Case Rep* 2021; 9:2300-2301

Umashankar A, Prakash P, Prabhu P. Sudden Sensorineural hearing loss post coronavirus disease : a systematic review of case reports. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2021; Jul 10;1-8. doi: 10.1007/s12070-021-02756-w.

Fancello V, Fancello G, Hatzopoulos S, et al. Sensorineural hearing loss post covid19 infection : an update. *Audiol Res* 2022, 12, 307-315

Saniasiaya J. Hearing loss in SARS-CoV-2 : what do we know. *Ear Nose Throat J*. 2021 ;100(2 suppl) :152S-154S.

Wilson WR. The relationship of the herpesvirus family to sudden hearing loss : a prospective clinical study and literature. *Laryngoscope*. 1989 ;96 :870-77.

Parrino D, Frosolini A, Torinato D, et al. Sudden hearing loss and vestibular disorders during and before COVID-19 pandemic : an audiology tertiary referral centre experience. *Am J Oto Laryngol.* 2022 ;43:103241.
doi: 10.1016/j.amjoto.2021.103241.

Oh JH, Park K, Lee SJ, et al. Bilateral versus unilateral sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:87–91.

Cao Z, Gao J, Huang S, et al. Genetic Polymorphisms and Susceptibility to Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Systematic Review. *Audiol Neurootol.* 2019;24:8-19.

Corazzi V, Ciorba A, Bianchini C, et al. Genetic Polymorphisms in Sudden Sensorineural Hearing Loss: An Update. *Ear Nose Throat J.* 2021 ;100(3_suppl):337S-342S.

Annexe

Définitions

Effet indésirable

Réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du médicament y compris en cas d'usage hors-AMM, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'interaction, lors d'une prise pendant la grossesse, l'allaitement et lors d'une exposition professionnelle.

Événement indésirable

Toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne traitée par un/des médicament(s), sans préjuger d'un lien avec le(s) médicament(s).

Note : les informations relatives à un cas de pharmacovigilance évoluent au cours du temps. Ainsi, le nombre de cas ainsi que toute information sur l'analyse d'un cas de pharmacovigilance reste valable à un moment donné.

Tableau A1. Événements indésirables graves rapportés en France au 09/06/2022 depuis le début de la vaccination. *Distribution pour les événements représentant > 0,1% des EIG rapportés.*

Événements indésirables	Cas cumulés
	N= 27 183 (%)
AIT	220 (0,8)
Appendicite	62 (0,2)
Arrêt Cardiaque	49 (0,2)
Arthralgies	355 (1,3)
Asthénie	39 (0,1)
Asthme	91 (0,3)
Atteintes Nerfs Crâniens (Hors Vii et Viii)	126 (0,5)
Atteintes Rétiniennes	28 (0,1)
Autres	567 (2,1)
AVC - Type Inconnu	97 (0,4)
AVC Hémorragique	130 (0,5)
AVC Ischémique	855 (3,1)
Cancer	47 (0,2)
Céphalée	124 (0,5)
Colite	28 (0,1)
Colite Hémorragique	41 (0,2)
Confusion	40 (0,1)
Convulsions	345 (1,3)
Décès d'origine inconnue	538 (2)

Décompensation de Diabète	65 (0,2)
Dermatoses Bulleuses	62 (0,2)
Diabète	29 (0,1)
Diarrhée	56 (0,2)
Dissection Artérielle	34 (0,1)
Douleur Abdominale	58 (0,2)
Douleur Thoracique	383 (1,4)
Douleurs	172 (0,6)
Dyspnée	137 (0,5)
Embolie Pulmonaire	1201 (4,4)
Encéphalites/Encéphalopathies	36 (0,1)
Eruption Cutanée	424 (1,6)
Fausse-Couche Spontanée	257 (0,9)
Herpès	40 (0,1)
Hypersensibilité / Anaphylaxie	808 (3)
Hypertension Artérielle	1179 (4,3)
Hypotension Artérielle	38 (0,1)
Ictus Amnésique	40 (0,1)
Impotence Fonctionnelle du Membre Vacciné	171 (0,6)
Infection à EBV	38 (0,1)
Infection à SARS COV-2	1840 (6,8)
Infection Non Virale	182 (0,7)
Insuffisance Cardiaque	195 (0,7)
Insuffisance Respiratoire Aiguë	41 (0,2)
Leucémies et Lymphomes	34 (0,1)
Lupus	29 (0,1)
Lymphadénopathie	123 (0,5)
Maladie de Horton	49 (0,2)
Malaise	382 (1,4)
Malaise Post-Vaccinal	355 (1,3)
Méningite	50 (0,2)
Méningoencéphalite	34 (0,1)
Migraine	41 (0,2)
Mort Fœtale	33 (0,1)
Myalgie	65 (0,2)
Myasthénie	52 (0,2)
Myélite	72 (0,3)
Myocardite	783 (2,9)
Neuropathie Périphérique	63 (0,2)
Névralgie	72 (0,3)
Occlusion d'Une Artère Rétinienne	42 (0,2)
Occlusion d'Une Veine Rétinienne	123 (0,5)

Œdème	75 (0,3)
Pancréatite	183 (0,7)
Paralysie Faciale	636 (2,3)
Parésies et Paralysies	125 (0,5)
Paresthésie	521 (1,9)
Péricardite	1115 (4,1)
Pneumopathie	64 (0,2)
Polyarthrite Rhumatoïde	130 (0,5)
Polyradiculonévrite	58 (0,2)
Poussée de Sclérose En Plaques	98 (0,4)
Pseudopolyarthrite Rhizomélique	176 (0,6)
Psoriasis	39 (0,1)
Purpura	62 (0,2)
Purpura Thrombopénique Immunologique	149 (0,5)
Réactogénicité	2269 (8,3)
SIRVA	50 (0,2)
Spondylarthrite Ankylosante	54 (0,2)
Syndrome Coronarien Aigu	389 (1,4)
Syndrome de Guillain-Barré	126 (0,5)
Syndrome de Parsonage-Turner	73 (0,3)
Syndrome Néphrotique	40 (0,1)
Tendinite	42 (0,2)
Thrombopénie	81 (0,3)
Thrombose	30 (0,1)
Thrombose Artérielle	81 (0,3)
Thrombose Veineuse	160 (0,6)
Thrombose veineuse cérébrale	101 (0,4)
Thrombose Veineuse Profonde	548 (2)
Thrombose Veineuse Splanchnique	46 (0,2)
Thrombose Veineuse Superficielle	195 (0,7)
Troubles de l'Audition	391 (1,4)
Troubles du Rythme	1028 (3,8)
Troubles Généraux Non Étiquetés	155 (0,6)
Troubles Gynécologiques	407 (1,5)
Troubles Hémorragiques	284 (1)
Troubles Hépatiques	182 (0,7)
Troubles Thyroïdiens	208 (0,8)
Troubles Vestibulaires	522 (1,9)
Troubles Visuels	217 (0,8)
Vascularite	108 (0,4)
Zona	715 (2,6)