

## RAPPORT D'ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE

### ENQUETE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE RELATIVE AUX VACCINS CONTRE LA COVID RAPPORT ANNUEL N°21

#### COMIRNATY® Tozinaméran

<b>Référence de l'enquête</b>	E-2021-00799
<b>Date d'ouverture de l'enquête</b>	12/10/2020
<b>CRPV rapporteur</b>	Marseille, Strasbourg et Toulouse
<b>Nom des experts rapporteurs</b>	
<b>Autre(s) participant(s) du CRPV rapporteur- (nom et fonction dans le CRPV) nommés par l'ANSM</b>	
<b>CRPV point de contact</b>	Tours et Dijon
<b>Noms des point de contact</b>	
<b>Nom du ou des laboratoires</b>	Pfizer BioNTech
<b>Période couverte par le rapport</b>	24/02/2023 au 23/02/2024

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 MATIERES

### Table des matières

RESUME .....	3
I/ Introduction.....	4
III/ Contexte/Objectifs/Périmètres .....	6
IV/ Méthodes.....	6
V/ Résultats et discussions .....	7
VI/ Conclusions des CRPV rapporteurs.....	33

### **1- Introduction**

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19, le centre régional de pharmacovigilance (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. Ce suivi a pour objectif d'identifier des effets indésirables inattendus (en termes de nouveauté ou de gravité) sur la base des cas marquants issus de la base nationale de pharmacovigilance, afin de détecter le cas échéant de nouveaux signaux, en vue de prendre des mesures de réduction du risque pertinentes. L'analyse des cas marquants (correspondant à un ou plusieurs cas d'effets indésirables pouvant constituer un signal potentiel) déclarés prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques. Ce rapport présente les cas marquants pour lesquels le rôle du vaccin est confirmé ou suspecté, seul ou avec d'autres médicaments, et a été validé et enregistré comme tel par le CRPV qui l'a pris en charge. Leur analyse peut conduire à écarter la responsabilité du vaccin dans la survenue d'un événement indésirable observé dès lors qu'une autre cause, certaine, est mise en évidence.

Par ailleurs, une synthèse sur les cas graves de convulsions est également fournie dans le cadre de ce rapport.

### **2- Méthode**

Le suivi de pharmacovigilance a été réalisé à partir des cas marquants enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance sur la période du 23/02/2023 au 22/02/2024. Ce rapport présente les cas marquants pour lesquels le rôle du vaccin est confirmé ou suspecté, seul ou avec d'autres médicaments, et a été validé et enregistré comme tel par le CRPV qui l'a pris en charge. Une analyse d'éventuels faits marquants après la période de gel des données de ce rapport a été réalisée.

### **3- Principaux résultats et discussion**

L'analyse et l'expertise des 368 cas de convulsions graves ne sont pas en faveur d'un signal.

L'analyse et l'expertise des 52 cas marquants de cette période amènent :

- A émettre un signal potentiel sur les neuropathies à petites fibres : à date de ce rapport de pharmacovigilance, il y a un total de 32 cas de neuropathies à petits fibres dans la base nationale de pharmacovigilance dont les 3 cas marquants de cette période (revus également avec l'expert neurologue du CRPV d'Amiens) et un cas d'aggravation chez un patient avec ATCD de neuropathie à petites fibres diagnostiquée en 2017. Parmi ces 32 cas, 10 cas sont confirmés histologiquement par les résultats de biopsie de peau. La plupart, ont bénéficié au plan clinique de consultation et d'investigation poussées. Au plan étiologique, comme pour les 3 cas marquants, ils ont souvent bénéficié d'un bilan étiologique extensif sans argument en faveur d'un diabète, une maladie systémique, une gammopathie monoclonale, une carence en folates ou en B9, ou une origine dysimmune. Des cas sont également rapportés dans la littérature scientifique avec le vaccin Pfizer et également avec d'autres vaccins (varicelle, rage,...). Une analyse sur VIGIBASE (tant sur les cas français que les cas mondiaux) met en évidence une disproportionnalité statistique (IC025 = 1,6 en France, IC025= 2,5 sur Monde)
- Au maintien du signal potentiel sur les hémophilies acquises
- Au maintien du signal sur les hépatites auto-immunes
- Au maintien du signal potentiel sur le zona
- Au maintien du signal potentiel sur les PPR
- A demander une expertise des cas ophtalmologiques (OVCR et uvéite) par un expert ophtalmologue
- A demander une expertise des cas de PoTS, encéphalomyélite myalgique et syndrome de fatigue chronique par un expert interniste

Les signaux potentiels émis dans les rapports précédents restent d'actualité dont notamment le syndrome de Parsonage Turner.

### **4- Conclusions**

Nous proposons une fermeture de l'enquête et réouverture possible sur certains signaux potentiels en cas d'éléments nouveaux dont les cas marquants.

## I/ Introduction

	<b>PRINCEPS</b>
<b>Nom commercial</b>	<b>Comirnaty</b>
<b>DCI</b>	<b>Tozinaméran</b>
<b>Classe ATC</b>	<b>vaccins, autres vaccins viraux, Code ATC : J07BX03</b>
<b>Excipient(s) à effet notoire</b>	
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	<b>Comirnaty 10 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable</b> <b>Comirnaty 3 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable</b> <b>Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgrammes)/dose pour dispersion injectable</b> <b>Comirnaty 30 microgrammes/dose pour dispersion injectable</b> <b>Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable</b> <b>Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgrammes)/dose, dispersion injectable</b> <b>Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgrammes)/dose, dispersion injectable</b> <b>Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammes)/dose, dispersion injectable</b>
<b>Classe pharmacologique</b>	<b>vaccins, autres vaccins viraux</b>
<b>Indication(s)</b>	<b>Immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2</b>
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	<b>Liste 1</b>
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Procédure centralisée
<b>PSUR : EURD list,<sup>1</sup> (oui/non)</b> <b>Si oui :</b> - pays rapporteur - prochaine DLP - fréquence de soumission	Pays rapporteur = Pays-Bas ; Co-rapporteur : Norvège PSUR n°3 (période du 19/12/2021 au 18/06/2022) PSUR n°4 (période du 19/06/2022 au 18/12/2022) PSUR 5 (période du 19/12/2022 au 18/06/2023) PSUR 6 (période du 19/06/2023 au 18/12/2023)  Fréquence de soumission : A ce jour, 6 mois, passage à 1 an pour le PSUR 7.
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	<b>PFIZER BIONTECH</b>
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	<b>21/12/2020</b>
<b>Date de commercialisation en France</b>	<b>27/12/2020</b>
<b>Pays en Europe commercialisant la (les) spécialité(s)</b>	<b>Tous</b>

<sup>1</sup> [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000361.jsp&mid=WC0b01ac058066f910](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000361.jsp&mid=WC0b01ac058066f910)

## **II/ Généralités sur COMIRNATY (Tozinaméran)**

### **A. Données de pharmacodynamie**

#### Mécanisme d'action

L'ARN messager à nucléoside modifié contenu dans Comirnaty est formulé dans des nanoparticules lipidiques, permettant de délivrer l'ARN non réplicatif dans les cellules-hôtes et l'expression directe et transitoire de l'antigène S du SARS-CoV-2. L'ARNm code pour la protéine S de pleine longueur, à ancrage membranaire, avec deux mutations ponctuelles au sein de l'hélice centrale. La mutation de ces deux acides aminés en proline permet de stabiliser la protéine S dans sa conformation de préfusion pour une meilleure antigénicité. Le vaccin induit à la fois la production d'anticorps neutralisants et une immunité cellulaire en réponse à l'antigène Spike (S), pouvant contribuer à la protection contre la COVID-19.

### **B. Population cible, indication(s) et posologie**

Comirnaty est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2.

#### Personnes âgées de 12 ans et plus

Comirnaty doit être administré par voie intramusculaire selon un schéma de primovaccination en 2 doses (de 0,3 mL chacune). Il est recommandé d'administrer la seconde dose 3 semaines après la première dose.

#### Personnes sévèrement immunodéprimées âgées de 12 ans et plus

Une troisième dose de primo-vaccination peut être administrée par voie intramusculaire au moins 28 jours après la deuxième dose chez les personnes sévèrement immunodéprimées.

#### Interchangeabilité

L'interchangeabilité de Comirnaty avec les vaccins contre la COVID-19 des autres fabricants afin de compléter le schéma de primo-vaccination n'a pas été établie. Les personnes ayant reçu une dose de Comirnaty doivent continuer à recevoir Comirnaty afin que le schéma de primo-vaccination soit complet.

Les doses de Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable (fourni dans un flacon avec un couvercle violet) et de Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion injectable (fourni dans un flacon avec un couvercle gris) sont considérées comme interchangeables.

#### Dose de rappel

La dose de rappel de Comirnaty est de 0,3 mL à administrer par voie intramusculaire.

Une dose de rappel peut être administrée chez les personnes âgées de 12 ans et plus. Un intervalle d'au moins 3 mois doit être respecté entre l'administration de Comirnaty et la dernière dose de vaccin contre la COVID-19 reçue précédemment.

#### Population pédiatrique

Une formulation pédiatrique est disponible pour les enfants âgés de 6 mois à 4 ans. (3 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable)

Une formulation pédiatrique est disponible pour les enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans). Pour plus de précisions (10 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable)

La sécurité et l'efficacité de Comirnaty chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois n'ont pas encore été établies.

#### Population gériatrique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées de  $\geq 65$  ans.

### **III/ Contexte/Objectifs/Périmètres**

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.

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19, le CRPV de Marseille, le CRPV de Strasbourg et le CRPV de Toulouse assurent la synthèse et le suivi des cas marquants rapportés avec le vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty. Ce suivi a pour objectif d'identifier des effets indésirables inattendus (en termes de nouveauté ou de gravité) afin de détecter le cas échéant de nouveaux signaux en vue de prendre des mesures de réduction du risque pertinentes. Ce rapport s'inscrit dans la continuité des 31 expertises de pharmacovigilance déjà réalisées depuis le déploiement de cette vaccination en France (Annexe 1).

L'analyse des cas marquants (correspondant à un ou plusieurs cas d'effets indésirables pouvant constituer un signal potentiel) déclarés prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques. Ce rapport présente les cas marquants pour lesquels le rôle du vaccin est confirmé ou suspecté, seul ou avec d'autres médicaments, et a été validé et enregistré comme tel par le CRPV qui l'a pris en charge. Leur analyse peut conduire à écarter la responsabilité du vaccin dans la survenue d'un évènement indésirable observé dès lors qu'une autre cause, certaine, est mise en évidence.

Par ailleurs, une synthèse sur les cas graves de convulsions est également fournie dans le cadre de ce rapport.

### **IV/ Méthodes**

#### **Données issues des bases de PV**

- Critères de la requête dans la BNPV:
  - Produit « Comirnaty »,
  - Date de saisie initiale de la version zéro du cas : 23/02/23 – 22/02/24,
  - Imputabilité OMS : Suspect/Interaction,
  - Cas marquants transmis par les CRPV

Comme mentionné dans un précédent rapport, un point spécifique sur les cas graves de convulsions a été effectué. L'interrogation de la BNPV a été réalisée par l'ANSM en relation avec les critères suivants et envoyée aux rapporteurs le 5/02/2024 :

1. Source des cas : Cas CRPV/CEIP ;
2. Type des cas : Sans restriction ;
3. Date : Date de saisie de la V0 validée jusqu'au au 31/01/2024 ;
4. Médicament (Substance) :
  - ARNM CODANT POUR LA PROTÉINE VIRALE DE POINTE (S) DU SARS-COV-2 ;
  - FAMTOZINAMERAN ;
  - RAXTOZINAMERAN ;
  - RILTOZINAMERAN ;
  - TOZINAMERAN ;
5. Imputabilité OMS : Suspect ou Interaction ;
6. Gravité : Sans restriction ;
7. Population : Sans restriction ;
8. Effet(s) :
  - codé(s) en HLT :
  - Crises et troubles convulsifs NCA

#### **Données issues des cas marquants**

Un total de 52 cas sur la période correspondant à ce rapport a été transmis.

## VI Résultats et discussions

### **A. Données en France**

#### 1. Données de vaccination

**Nombre de personnes vaccinées au 01/03/2024 : n=128 036 331**

	1ère Injection, N =	2è Injection, N =	3è Injection, N =	4è Injection, N =	5è Injection, N =	6è injection N=	7è injection N=	8è injection N=	9è injection N=
<i>Femme</i>	22253131	21712208	14629855	5539515	2821292	871801	49125	1239	126
<i>Homme</i>	20633259	19987912	12631927	4651208	1052356	760991	41555	1676	222
<i>NR</i>	174207	149522	62410	7138	2669	858	51	5	-

	10è Injection, N =	Total général
<i>Femme</i>	21	67878313
<i>Homme</i>	52	59761158
<i>NR</i>	-	396860

#### 2. Caractéristiques générales des cas :

#### **Caractéristiques générales des cas transmis au 17/05/2024**

	Cas entre le 23/02/2023 et le 22/02/2024 N = 4020 (%)
Cas déclarés par les patients/usagers	2341 (58,2)
Cas déclarés par les professionnels de santé	1679 (41,7)
Cas non graves	<b>2652 (66,0)</b>
<i>Sexe</i>	
Féminin	1917 (47,6)
Masculin	729 (1,8)
Inconnu	6
<i>Groupes d'âge</i>	
6 mois - 4 ans	1
5-11 ans	1
12-15 ans	36
16-18 ans	43
19-24 ans	169

25-29 ans	218
30-49 ans	1099
50-64 ans	452
65-74 ans	365
75-84 ans	179
85 ans et plus	67
Non renseigné	22
Cas graves	<b>1368 (34,0)</b>
<i>Critères de gravité</i>	
Décès	58 (1,4)
Mise en jeu du pronostic vital	42 (1,0)
Hospitalisation	383 (9,5)
Anomalie congénitale	2
Invalidité ou incapacité	122 (3,0)
Autre situation médicale grave	761 (18,9)
<i>Sexe</i>	
Féminin	860 (21,4)
Masculin	507 (12,6)
Inconnu	1
<i>Groupes d'âge</i>	
6 mois-4 ans	2
5-11 ans	3
12-15 ans	11
16-18 ans	11
19-24 ans	78
25-29 ans	70
30-49 ans	448
50-64 ans	281
65-74 ans	223
75-84 ans	137
85 ans et plus	77
Non renseigné	27

### 3. Analyse et expertise des cas marquants de cette nouvelle période de suivi

#### Cas de neuropathie à petits fibres (3 cas)

- *Patiente entre 50 et 59 ans sans antécédent particulier ayant présenté une symptomatologie probablement en lien avec une neuropathie des petites fibres à la suite d'une vaccination contre la COVID-19. Début des symptômes environ 1 mois après la seconde dose de vaccin : l'apparition de douleurs d'allure neuropathique à type de brûlures et fourmillements initialement au niveau des membres inférieurs puis ensuite au niveau des extrémités des mains. Douleurs diurnes et nocturnes, sans gonflement articulaire ni AEG. Bilan biologique, immunologique, et sérologique sans anomalie. Consultation pour suspicion d'une neuropathie des petites fibres avec proposition de réalisation de différents examens : biopsie cutanée, thermotest, exploration du SN autonome et potentiels évoqués laser. CR d'hospitalisation en hôpital de jour : Exploration du SN autonome : Test CV : ensemble des tests ne met pas en évidence de dysautonomie cardiovasculaire associée à une éventuelle neuropathie des petites fibres; A noter une sécheresse oculaire. - SUDOSCAN : Conductance moyenne au niveau des pieds est normale et au niveau des mains légèrement abaissée. - Thermotest : normal. Biopsie de peau en cours Conclusion : l'ensemble des tests ne retrouve qu'une valeur limite de la réponse sudorale au niveau des mains, insuffisante pour conclure au diagnostic de neuropathie des petites fibres bien que la symptomatologie soit évocatrice.*
  
- *Patient entre 50 et 59 ans qui a présenté des douleurs neuropathiques (DN4 5/10) des extrémités et du rachis cervicothoracolombaire, avec développement par la suite d'un syndrome douloureux chronique diffus, irradiant, avec des symptômes de fatigabilité motrice. Apparition dans les suites des deux premières vaccinations (premiers symptômes après D1 puis extension après D2). Consultation de Rhumatologue et neurologues avec nombreux examens réalisés (ENMG, Radiographie rachis, IRM) éliminant notamment un rhumatisme inflammatoire chronique et une neuropathie des grosses fibres. Bilans biologique, immunologique et sérologique sans particularité hormis une carence en vitamine D. Biopsie de peau un an plus tard avec réduction sévère de la densité des fibres nerveuses intra-épidermiques au niveau des membres inférieurs et en distalité confirmant une neuropathie des petites fibres. Prise en charge multimodale (TENS, kétamine, kinésithérapies, sophrologie, puis introduction prégabaline).*
  
- *Patiente entre 30 et 39 ans, ayant présenté à 1 mois de D1, des douleurs neuropathiques des membres inférieurs à type de brûlure. La biopsie a mis en évidence une réduction très significative de la densité en fibres nerveuses intra-épidermiques avec un gradient proximodistal anormal. Plus de 2 ans après, douleurs permanentes des pieds et des jambes surtout jusqu'aux genoux avec impossibilité de port de pantalon, de chaussure, de chaussette, dort la nuit avec un arceau et un oreiller entre les jambes, gêne pour conduire, notamment à la marche, etc. Traitement par duloxetine CYMBALTA, amitriptyline LAROXYL et suivi psychologique régulier. Bilan biologique extensif (inflammatoire, immunitaire notamment absence d'AC anti-FGFR3) sans anomalie.*

**Commentaires/ conclusion :** Les neuropathies des petites fibres sont un groupe hétérogène d'affections du système nerveux périphérique dues à l'atteinte sélective et quasi-exclusive des fibres somatiques de petits diamètres et des fibres autonomes, de type A delta et C. Elles se présentent comme des neuropathies sensibles douloureuses et peuvent être associées à des manifestations dysautonomiques. A date de ce rapport de Pharmacovigilance, il y a un total de 32 cas de neuropathies à petits fibres dans la base nationale de pharmacovigilance avec le vaccin COMIRNATY dont les 3 cas marquants ci-dessus (revus également avec l'expert neurologue) et un cas d'aggravation chez un patient avec ATCD de neuropathie à petites fibres diagnostiquée en 2017. Parmi ces 32 cas, 10 cas sont confirmés histologiquement par les résultats de biopsie de peau. La plupart ont bénéficié au plan clinique de consultation et d'investigations poussées. Au plan étiologique, comme pour les 3 cas marquants, ils ont souvent bénéficié d'un bilan extensif sans argument en faveur d'un diabète, d'une maladie systémique, d'une gammopathie monoclonale, d'une carence en folates ou en B9, ou d'une origine dysimmune. Une analyse de disproportionnalité sur VIGIBASE (tant sur les cas français

que les cas mondiaux) met en évidence une disproportionnalité statistique (IC025 = 1,6 en France, IC025= 2,5 sur Monde)

Des cas sont également rapportés dans la littérature scientifique avec le vaccin Pfizer et également avec d'autres vaccins (varicelle, rage) (cf infra).

A noter parmi ces publications, celle de Mastropaolo et al. qui est particulièrement illustrative avec :

- une symptomatologie évolutive et extensive à type de paresthésies, engourdissements, dysesthésies à sensations de brûlures, dans les suites de la vaccination chez un homme de 39 ans,
- une biopsie ayant montré une diminution importante de la densité des fibres nerveuses, épidermiques, une diminution importante de la densité des fibres nerveuses des glandes sudoripares,
- un bilan étiologique extensif négatif,
- la mise en évidence d'Ig G anti FGFR3 (anti-fibroblast growth factor) à 17 000 (N < 3000) et négatif pour les autres autoanticorps du panel des neuropathies,
- la mise sous traitement par Immunoglobulines,
- une évolution clinique favorable,
- une biopsie post traitement par Ig montrant une cicatrisation et une densité des fibres nerveuses épidermiques normale.

*Finsterer J et al. Small fiber neuropathy with long-term, multifocal paresthesias after a SARS-CoV-2 vaccination. Clinics (Sao Paulo). 2023 Mar 13;78:100186.*

*Waheed W, Carey ME, Tandan SR, Tandan R. Post COVID-19 vaccine small fiber neuropathy. Muscle Nerve. 2021 Jul;64(1):E1-E2.*

*Mastropaolo M et al. Small Fiber Neuropathy Triggered by COVID-19 Vaccination: Association with FGFR3 Autoantibodies and Improvement during Intravenous Immunoglobulin Treatment. Case Rep Neurol. 2023 Jan 27;15(1):6-10.*

*Schelke MW et al. Post-COVID-19 vaccine small-fiber neuropathy and tinnitus treated with plasma exchange. Muscle Nerve. 2022 Oct;66(4):E21-E23.*

**L'ensemble de ces arguments est en faveur d'un signal potentiel pour la neuropathie à petits fibres et vaccination par COMIRNATY.**

### Cas d'hémophilie acquise (3 cas)

*Patiente entre 80 et 89 ans ayant reçu sa 5eme dose du vaccin COMIRNATY avec deux mois plus tard, hospitalisation pour anémie sévère et hémorragies cutanéomuqueuses révélant une hémophilie A acquise avec mise en évidence d'anticorps anti-facteur VIII. Le bilan étiologique revient négatif.*

*Homme entre 60 et 69 ans ayant présenté une hémophilie A acquise diagnostiquée 66 jours après une quatrième dose de rappel de vaccin contre la COVID-19. Les 2 premières doses et les 2 premiers rappels avaient été réalisés avec le vaccin SPIKEVAX. Les deux dernières doses de rappel ont été réalisées avec le vaccin COMIRNATY. Le tableau clinique était caractérisé par une hémorragie sévère au niveau de la cuisse et du membre supérieur entraînant un choc hémorragique réfractaire et le décès du patient. L'origine paranéoplasique est également suspectée par l'équipe médicale (adénocarcinome de prostate métastatique).*

*Homme entre 60 et 69 ans avec antécédent de myélofibrose, vacciné (R2) par COMIRNATY Omicron XBB1.5. Puis 1 mois plus tard, patient entré en hospitalisation pour greffe de moëlle osseuse. Découverte dans ce contexte, d'une hémophilie acquise A avec anti-FVIII à 1,5 Unités Bethesda/mL et FVIII à 25%. Rémission complète après Prednisone et Rituximab.*

**Commentaires/ conclusion :** Les cas d'auto-anticorps dirigés contre le facteur VIII (« hémophilie acquise ») ont fait l'objet d'un signal potentiel dès 2021 (rapport N°15, rapport N°17). A date de ce rapport de Pharmacovigilance, il y a un total de 32 cas d'hémophilie acquise dans la base nationale de pharmacovigilance dont les 3 cas marquants ci-dessus. **Basé sur ces cas marquants et l'argumentaire actualisé et détaillé du rapport N°20, les hémophilies acquises constituent toujours un signal potentiel.**

**Purpura thrombopénique thrombocytopénique** (PTT-1 cas grave). *PTT chez une femme entre 70 et 79 ans à J20 de la 2° dose de rappel du XBB COMIRNATY et dont les premiers symptômes neurologiques se sont manifestés à J11 avec un AVC ischémique cérébelleux et une thrombopénie sévère à J14. Etat de mal épileptique et réanimation. Rechute de PTT à J15 de l'arrêt des traitements spécifiques.*

**Commentaire/conclusion :** Le délai de survenue est compatible avec la vaccination et le mécanisme est d'origine immunologique. Ce cas marquant ne modifie pas le profil de sécurité du vaccin. A rappeler que ce sujet a été traité dans les rapports 15, 16 et 18 et une série de cas de PTI post vaccin COVID (tout vaccin confondu) a été publiée incluant 58 cas avec COMIRNATY (Moulis G et al, Blood. 2022,139(16), 2561-65). A la date de 12/04/2024, on retrouve 15 autres cas enregistrés cas dans la BNPV. **Pas d'élément nouveau.**

### Cas d'hépatite auto-immune (1 cas)

*Enfant entre 11 et 15 ans qui présente dans les suites de sa deuxième dose, des douleurs abdominales (bonne évolution sous 3 jours), idem 4 mois plus tard (sans notion de vaccination). Puis apparition d'un ictère associé à des anomalies du bilan hépatique qui conduit à l'hospitalisation. Le diagnostic d'hépatite auto-immune de type 1 est porté devant des IgG augmentées avec des anticorps anti muscle lisse à 160, des anticorps anti actine F positifs et les résultats de la biopsie hépatique. Le patient est mis sous IMUREL. La mise à jour de ce dossier retrouve deux mois plus tard la réalisation d'une endoscopie qui met en évidence une rectocolite ulcéro hémorragique (RCH).*

**Commentaires/conclusion :** Ce cas d'hépatite auto-immune s'inscrit davantage dans les atteintes hépatobiliaires des maladies inflammatoires de l'intestin (RCH notamment) que dans une conséquence de la vaccination. Pour rappel, les troubles hépatiques ont fait l'objet d'une expertise dans le rapport N°18. Une synthèse spécifique sur les cas graves d'atteintes hépatiques d'allure auto-immune avait été menée par le CRPV de Paris Pitié-Saint Antoine ayant une expertise sur les hépatites médicamenteuses. **Les cas d'hépatites auto-immunes constituent toujours à ce jour un signal potentiel.**

**Polychondrite chronique atrophiante (1 cas).** *Femme entre 30 et 39 ans sans antécédent qui a présenté après le rappel R1 un syndrome pseudo-grippal pendant quelques jours sans gravité (même syndrome après D1 et D2). Environ 3 mois après, survenue d'un gonflement douloureux du cartilage des oreilles. Diagnostic de polychondrite 4 mois après le R1. Sérologie virale négative. Patient non rétablie*

**Commentaire/conclusion :** Il s'agit d'une maladie rare (incidence estimée à 3,5/million), intermittente, inflammatoire et destructrice atteignant principalement le cartilage de l'oreille et du nez, mais qui touche aussi potentiellement les yeux, l'arbre trachéobronchique, les valvules cardiaques, les reins, les articulations, la peau et les vaisseaux ... Elle se déclenche en général vers 47 ans mais peut survenir à tout âge ([https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/pnds\\_pca\\_vf\\_juin\\_2021.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/pnds_pca_vf_juin_2021.pdf)). L'hypothèse avancée est celle d'une réaction auto-immune dirigée contre certains antigènes du cartilage, également exprimés par d'autres tissus habituellement touchés par le processus inflammatoire (yeux, parois vasculaires). On suppose à l'origine un traumatisme ou une infection, qui expose des antigènes cartilagineux habituellement à l'abri d'interactions avec le système immunitaire. En présence de facteurs de risques (prédisposition génétique ou dérèglement auto-immun pré-existant), le patient développe une réponse immunitaire dirigée contre ces antigènes. A la date de 12/4/2024, on retrouve 2 autres cas dans la BNPV (et 29 cas dans vigilyze). **La rareté de ce cas ne permet pas à ce jour de statuer sur un signal potentiel.**

**Syndrome des antisynthétases (1 cas grave)** : Homme entre 50 et 59 ans sans antécédent, diagnostic du syndrome des anti-synthétases un mois après le R1 avec atteinte cutanée, pulmonaire et musculaire. Traitement par immunosuppresseur (méthotrexate et corticothérapie) avec amélioration des symptômes. A la date de 12/4/2024, on retrouve 6 autres cas dans la BNPV. Nous n'avons pas retrouvé de cas décrits dans la littérature

**Commentaire/conclusion:** La rareté de ce cas ne permet pas à ce jour de statuer sur un signal potentiel.

#### **Cas de Vascularite associée aux ANCA (anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles) (1 cas)**

Patiente entre 40 et 49 ans ayant comme antécédent des douleurs abdominales diffuses débutées un mois avant la vaccination, qui a présenté à J13 de la première dose de vaccin en 2021, une asthénie importante associée à des douleurs abdominales inhabituelles, une sensation de malaises, des frissons sans fièvre avec sueurs profuses diurnes et bouffées de chaleur. Lors de l'hospitalisation, survenue d'une IRA avec hématurie associées à une protéinurie à 1g/24h. La biopsie rénale et le bilan immunologie conduiront au diagnostic d'une glomérulonéphrite rapidement progressive sur vascularite à double positivité ANCA anti-MPO et anti MBG.

**Commentaires/conclusion :** Il s'agit d'un cas dont la symptomatologie abdominale a débuté avant la vaccination, ce qui n'est pas en faveur du rôle direct du vaccin. **Pas d'élément suffisant à ce stade pour un signal**

#### **Cas d'anticoagulant de type lupique avec multithromboses (1 cas)**

Patient entre 70 et 79 ans, ayant présenté 3 mois après l'injection, en 2021, une ischémie aiguë poplitée du membre inférieur gauche avec thrombopénie à 40G/l, compliquée d'AVC, d'un SCA puis d'une CIVD et du décès. Le bilan étiologique à la recherche d'un syndrome des anti-phospholipides revient négative pour ce qui est des anticardiolipines mais en revanche une recherche d'anticoagulant circulant de type lupique revient positive.

**Commentaires/conclusion :** Pas d'éléments suffisant pour un signal

**Myosite auto-immune/sclérodémie) (1 cas grave)** : Femme entre 30 et 39 ans avec antécédent de Bypass, présentant 2 semaines après D1, un syndrome de Raynaud et des arthralgies, traitée par hydroxychloroquine PLAQUENIL sans efficacité. Diagnostic de scléromyosite avec atteinte articulaire et pulmonaire 2 mois plus tard. Pneumopathie interstitielle non spécifique.

**Commentaire/conclusion :** Il s'agit d'une maladie auto-immune rare. A la date de 12/4/2024, on retrouve 23 autres cas dans la BNPV. La revue de Zou et al (Zou H et al. Skinmed. 2023, 21(4): 253-256) rapporte 4 cas de sclérodémie après l'infection COVID-19 et 10 cas après les vaccins COVID-19 dont 2 cas avec Spikevax et 7 cas avec COMIRNATY (et un cas VAXZEVRIA). Le mécanisme proposé reste peu clair avec un mimétisme moléculaire, une activation des cytokines et une atteinte endothéliale. Le sujet "myosite" a été discuté et clos sans établir de lien au niveau européen. **La rareté de ce cas ne permet pas à ce jour de statuer sur un signal potentiel.**

**Arrêt cardio-respiratoire.** Femme entre 70 et 77 ans, porteuse d'un pace maker, avec nombreux facteurs de risque cardiovasculaires pouvant occasionner une mort subite : cardiopathie ischémique, FA paroxystique, HTA, artériopathie oblitérante, athérome de la carotide, BPCO, ex tabagique et syndrome de cushing. Elle a

présenté le lendemain de la 4<sup>e</sup> dose de rappel de COMIRNATY Omicron un arrêt cardiorespiratoire évoluant au décès de la patiente.

**Commentaire/conclusion** : ce cas a été expertisé par l'expert cardiologue : Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées :1) une dégradation progressive de la conduction et le dernier rappel vaccinal pourrait avoir précipité ce phénomène sur une conduction déjà chancelante; 2) le pacemaker était placé en position ventriculaire, et la vaccination pourrait avoir aggravé, sinon causé une dissociation électromécanique par des phénomènes inflammatoires divers (si ce n'est pas une myocardite dont certaines peuvent être très précoces); 3) un spasme est toujours possible dans le territoire inférieur expliquant le sus-décalage du segment ST en position inférieure (D3), et les phénomènes ischémiques dans ce territoire ont tendance à causer des troubles de la conduction sévères qui expliqueraient l'arrêt cardiorespiratoire. En conclusion, des autres causes cardiaques (hors infarctus et EP qui ont été éliminés), les facteurs confondants dont la patiente était porteuse sont suffisamment importants minimisant le rôle du vaccin. L'hypothèse serait une conduction décrémente chancelante, mal appareillée qui se serait dégradée et pour laquelle le dernier rappel vaccinal aurait été l'élément exacerbant sa révélation. Le sujet d'arrêt cardio-respiratoire a été traité dans les rapports précédents. L'étude EPI-PHARE réalisée sur le SNDS n'a pas montré d'augmentation du risque cardio-vasculaire (cérébral ou cardiaque) dans les 21 jours suivant la vaccination chez les sujets âgés de plus de 50 ans (Jabagi MJ et al. NEJM, 2023. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc2302134> ).

### Cas de mort subite

*Patient entre 30 et 39 ans, sans antécédent médical signalé, retrouvé décédé dans son lit, le matin. A reçu sa deuxième injection, il y a 100 jours. L'autopsie retrouve un aspect dilaté du ventricule gauche sur le plan macroscopique faisant suspecter une cardiomyopathie dilatée.*

**Commentaires/ conclusion** : Cas ayant bénéficié de l'expertise du cardiologue. Ce cas, présente un délai très long, incompatible avec le rôle du vaccin dans la survenue d'un trouble du rythme sur un terrain favorisant (potentielle CMD). L'absence d'éléments d'anamnèse sur une échographie antérieure stipulant l'absence de cardiopathie ne permet pas de faire un lien avec le vaccin. Pas de myocardite objectivée dans la déclaration de pharmacovigilance. L'absence de ces éléments d'anamnèse et de résultats toxicologiques et anatomopathologiques du cœur dans la déclaration de pharmacovigilance ne permet pas d'établir un lien entre les événements décrits et la vaccination **A ce stade, pas assez d'éléments pour un signal**

### Cas de Myocardite

*Patient entre 40 et 49 ans, ayant effectué la première dose de vaccin, en mai 2021, et ayant présenté 18 jours après une myocardite (IRM mettant en évidence une myocardite étendue semi-récente, pratiquée suite à une baisse de performances physiques chez un sportif depuis la vaccination, et dans le prolongement d'une épreuve d'effort anormale avec ESV et échographie cardiaque avec FEV à 45%). En 2023 Mort subite avec fibrillation ventriculaire non récupérée par le SAMU. Autopsie en faveur de l'hypothèse d'un trouble du rythme sur des lésions cicatricielles développées dans les suites de la myocardite survenue en Juillet 2021 et soulignant également l'existence d'une cardiopathie congénitale sous-jacente qui ne peut formellement être éliminée, et ce d'autant plus qu'il existe focalement un remplacement du tissu myocardique par du tissu adipeux dans le ventricule droit.*

**Commentaires/conclusion** : Cas ayant bénéficié de l'expertise de l'expert cardiologue. Il s'agit d'une mort subite liée à une dysplasie arythmogène du ventricule droit dont c'est l'évolution fréquente. L'examen anatomopathologique est relativement parlant avec un envahissement lipidique de l'infundibulum. Il est possible que les éléments vus sur le VG et ailleurs fassent aussi partie de cette dernière affection (canalopathie) ce qui expliquerait la perte de la fonction VG. Un facteur confondant est le panel de virologie non fait de manière exhaustive lors de la myocardite et/ou non mentionné dans la déclaration de pharmacovigilance.

Les myocardites ont fait l'objet d'une évaluation au niveau national (cf rapport de pharmacovigilance) et également au niveau européen. **Signal confirmé et ayant donné lieu à décisions par les instances sanitaires**

### Cas de MINOCA (infarctus du myocarde sans obstruction coronarienne significative ou MINOCA pour myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries)

*Patiente entre 70 et 79 ans avec terrain vasculaire qui va présenter le lendemain d'une vaccination par COMIRNATY (5<sup>ème</sup> ou 6<sup>ème</sup> injection) un tableau de douleurs diffuses avec nausées, vomissements et diarrhées (selles molles puis liquidiennes vertes, sans pertes de sang décrites), avec parfois des épigastalgies, sans réelle douleur thoracique. Il n'y a pas de palpitations, pas de dyspnée. Le bilan réalisé lors de l'hospitalisation objective des séquelles d'infarctus myocardique dans le territoire antéro-septal moyen et apical (IRM cardiaque) et des lésions à la coronarographie notamment de l'IVA moyenne n'expliquant pas le tableau clinique (épigastalgies, vomissements, sus décalage de 1 mm en ASA avec miroir en inférieur) amenant au diagnostic de probable MINOCA*

**Commentaires/conclusion : A ce stade, pas assez d'éléments pour un signal**

### Syndrome de tachycardie en posture orthostatique/COVID long alias PoTS (3 cas) & encéphalomyélite myalgique ou syndrome de fatigue chronique (2 cas)

*Homme entre 30 et 39 ans avec antécédents d'obésité, HTA et bloc de branche droite a présenté un PoTS (Tilt Test positif) à J15 du R1 Comirnaty puis de façon différée, plusieurs symptômes prolongés compatibles avec un COVID long (sommeil et intolérance à l'effort et fatigabilité. Diverses explorations négatives. Le narratif ne permet pas de retenir de manière pertinente le diagnostic de PoTS (en faveur de). L'absence de proposition thérapeutique reste étrange du fait de l'impact invalidant du PoTS sur la qualité de vie du patient.*

*Femme entre 30 et 39 ans sans antécédent, ayant présenté un PoTS dans un contexte de possible COVID long 4 mois après la D2. Chaque crise (céphalée, douleurs thoraciques, dyspnée, sensation de chaleur) dure environ 2 heures. Amélioration avec le temps et rechute après le R1. Episode de COVID ensuite. Diverses explorations négatives. Néanmoins, le holter est normal, le délai de survenue s'avère long et pas de tachycardie en orthostatisme décrit dans le narratif. Le lien paraît peu plausible.*

*Un autre cas de PoTS a été identifié comme cas marquant chez une femme entre 30 et 39 ans sans antécédent ayant présenté à J3 de la vaccination (D1) un syndrome pseudo-grippal avec des règles abondantes, paresthésie, tachycardie et malaise sans perte de connaissance.*

Le PoTS est un syndrome multifactoriel défini par une augmentation de la fréquence cardiaque supérieure à 30 bpm, dans les 10 premières minutes après la mise en station debout ou sur un tilt-test et l'absence d'hypotension orthostatique. Il s'associe à des symptômes d'hypoperfusion cérébrale et une hyperréactivité sympathique s'accroissant à l'orthostatisme et s'améliorant en décubitus. Les patients ont une asthénie intense avec une répercussion importante sur la qualité de vie. Ce syndrome correspond à différents mécanismes physiopathologiques. Il peut s'associer à la maladie d'Ehlers-Danlos et à certaines maladies auto-immunes (Astudillo L et al. Rev. Med. Interne, 2018, 39(8) : 627-34. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.04.017> ).

- *Femme entre 20 et 29 ans avec antécédent COVID, asthme obstructif et une tachycardie de repos présentant des crampes, faiblesse des membres, hématomes, troubles menstruels 4 jours après la D2 du vaccin avec diagnostic ultérieur d'une neuropathie à petites fibres et une encéphalomyélite myalgique avec un syndrome d'activation mastocytaire associé. Diverses explorations écartant d'autres étiologies. Néanmoins, l'infection COVID reste un facteur confondant avec toutefois une chronologie compatible avec D2.*
- *Femme entre 60 et 69 ans avec antécédent de leuco-neutropénie, chute, vertige paroxystique, acouphène, dyslipidémie et tabagisme passif présentant un SFC 3 mois après la D1 (et 2 mois après D2) ayant*

*présenté des symptômes multiples (arthralgie, rachialgie, lésions cutanées) avec diagnostic de SFC. Néanmoins, il faut souligner des troubles anxieux et attaque de panique et possible dépression post deuil avec persistance des symptômes 2 ans après le début des symptômes.*

L'encéphalomyélite myalgique ou syndrome de fatigue chronique est un syndrome de fatigue qui perturbe la vie durant > 6 mois, qui est inexpliquée et est accompagnée d'un certain nombre de symptômes associés. L'étiologie reste inconnue. Aucune cause infectieuse, hormonale, immunologique ou psychologique n'a été établie. De même, il n'y a pas de marqueurs allergiques et aucune immunosuppression. Les patients ont souvent également des troubles du sommeil et de la cognition, tels que des problèmes de mémoire, une "pensée brumeuse", une hypersomnolence et un sentiment d'avoir eu un sommeil non réparateur. La douleur généralisée est également une plainte fréquente. L'examen clinique est normal, sans signe objectif de faiblesse musculaire, d'arthrite, de neuropathie ou d'organomégalie. Cependant, certains patients présentent une fébricule, une pharyngite non exsudative et/ou des ganglions palpables ou douloureux (<https://www.caducee.net/DossierSpecialises/neurologie/fatigue-chronique.asp>)

**Commentaire/conclusion** : A la date de 12/4/2024, un total de 12 PoTs et 23 cas de fatigue chronique est enregistré dans la BNPV. Le nombre restreint de cas et le facteur confondant, à savoir l'infection COVID-19 pour certains cas ne permettent pas de conclure à un signal potentiel à ce jour. Le LAREB a analysé les cas du syndrome de fatigue chronique (n=78) aux Pays-Bas avec tous les vaccins COVID-19 et conclut sur la similitude des symptômes avec le COVID long, la difficulté d'établir une relation causale (éliminer toute autre cause possible) et suggère la nécessité de réaliser des études complémentaires (cliniques, immunologiques et pharmacoépidémiologiques ([https://www.lareb.nl/media/g54d3xrc/signals\\_2024\\_long-covid-like-symptoms-after-covid-19-vaccination\\_website.pdf](https://www.lareb.nl/media/g54d3xrc/signals_2024_long-covid-like-symptoms-after-covid-19-vaccination_website.pdf))). Le même type de tableau a été longtemps débattu en France pour les vaccins hépatite B sous le nom de syndrome de fatigue chronique, myofasciites à macrophages, suspectant l'adjuvant aluminique à l'origine de ce syndrome. Ce débat n'est plus d'actualité aujourd'hui.

**Nous proposons l'expertise de tous les cas de syndrome de fatigue chronique/PoTs & encéphalomyélite myalgique par un expert interniste.**

### Cas de Zona (cluster de 3 cas)

*Zona (3 cas) : cluster de 3 cas non graves survenant dans le même établissement sur la même période avec le même numéro de lot. Zona survenant chez 2 femmes (entre 90 et 99 ans) et 1 homme (entre 60 et 69 ans) avec la spécialité COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA-4-5 dans un délai de 23, 24 et 30 jours. Evolution favorable.*

**Commentaire/conclusion** : le signal zona a été clos et non validé au niveau européen (Monthly Safety Report 4) et l'évaluation européenne n'avait pas identifié de lien avec le vaccin (mai 2023). Le sujet a été traité dans les rapports 10, 13 et 14 en évoquant le rôle favorisant du vaccin dans la réactivation virale zostérienne (109 cas de zona graves analysés dans le rapport 14). La littérature suggère la possibilité d'une survenue de zona après la vaccination Comirnaty chez des patients ayant une maladie auto-immunitaire rhumatologique et traités avec immunosuppresseurs (Furer V, et al. Herpes zoster following BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a case series. Rheumatology (Oxford) 2021 doi: 10.1093/rheumatology/keab345). Amblard et al. rapportent 1 cas de zona ophtalmique chez un patient immunocompétent dans un délai de 23 jours (et un autre cas avec Spikevax) (Amblard MA et al. J Fr Ophtalmol. 2022, 45-1000-3). Massip et al rapportent une série de 10 cas avec les vaccins COVID-19 dont 8 cas avec Comirnaty avec un délai médian de 3,5 jours et PCR positive dans 2 cas et un antécédent de zona dans 1 cas. (Massip E et al. Zona après vaccination anti-COVID-19 : série descriptive de 10 cas. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2021, 1 :A250-A251). L'institut national de santé publique du Québec estime un taux global de déclaration de Zona post vaccin COVID de 2,1/100000 doses et un taux similaire de consultations ou hospitalisations pour Zona comparables à ceux observés de 2017 à 2019 et conclut à l'absence d'augmentation du risque post vaccin COVID-19. (<https://www.inspq.qc.ca/publications/3320-zona-vaccination-covid-19>). A la

date de 12/4/2024, on retrouve un total de 3982 cas de zona enregistrés dans la BNPV. **Nous maintenons le zona en signal potentiel.**

### Cas de pseudopolyarthrite rhizomélique (1 cas)

*Patiente entre 80 et 89 ans qui présente une pseudopolyarthrite rhizomélique (arthralgies des ceintures, CRP augmentée, PET-scan avec un hyper métabolisme articulaire et péri-articulaire sur les ceintures et en inter-épineux L4-L5.) sans maladie de Horton associée, à J23 d'une vaccination anti covid19 par COMIRNATY (5<sup>ème</sup> dose) et antigrippale par INFLUVAC TETRA. Mise en place d'une corticothérapie au long cours.*

**Commentaires/ conclusion :** Il s'agit d'un cas qui présente les mêmes caractéristiques que ceux déjà analysés, hormis la vaccination concomitante antigrippale. Les PPR avaient fait l'objet d'une première présentation dans le rapport N°15, puis d'une analyse actualisée et détaillée avec l'expert rhumatologue dans le rapport N°19, ayant conduit à un signal potentiel.

**Basé sur ce cas marquant, sur l'argumentaire actualisé et détaillé du rapport N°19, et les données de la littérature scientifique (cf ci-dessous), les pseudopolyarthrites rhizoméliques constituent toujours un signal potentiel**

*Jarrot PA, et al. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis following COVID-19 vaccination: Results from a nationwide survey. Hum Vaccin Immunother. 2024 Dec 31;20(1):2334084.*

### Méningite (2 cas)

*Méningite aseptique (1 cas) : patiente entre 60 et 69 ans avec antécédent de leucémie myéloblastique, lymphome, adénocarcinome du sein en rémission après immunothérapie CAR-T cell. qui a présenté à J9 du vaccin, des céphalées avec vomissements motivant son hospitalisation. Diagnostic de méningite aseptique. Evolution favorable. Facteurs de risque présents chez cette patiente compte tenu du contexte.*

*Méningite à entérovirus (1 cas) : patient entre 20 et 29 ans avec antécédent de rhinopharyngite allergique qui a présenté 12 heures après R1 des adénopathies axillaires pendant 3 jours suivies de céphalées, courbature, précordialgies et dyspnée et rash cutané. Diagnostic de myocardite. Prescription d'aspirine (1g) puis kétoprofène. Persistance du syndrome pseudo-grippal. A J12, Hypertension intracrânienne motivant son hospitalisation. Diagnostic de méningite lymphocytaire. Pas d'argument en faveur d'encéphalomyélite aiguë disséminée post-vaccinale. Suspicion de méningite virale avec PCR positive à Enterovirus dans le LCR. Evolution favorable.*

**Commentaire/conclusion :** Il s'agit du seul cas de méningite à entérovirus dans la BNPV. La prescription d'Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien (AINS) pour la suspicion de péricardite a pu aussi contribuer à la survenue de la méningite, puisque les AINS sont connus pour entraîner des méningites aseptiques (Yelehe-Okouma et al. Drug-induced aseptic meningitis : a mini review. FCP, 2018, 32 :252-60). Dans la littérature, on retrouve plusieurs case reports pour la méningite ou encéphalo-méningite aseptique (Kato Y et al, Aseptic meningitis after BNT-162b2 COVID-19 vaccination. Case report and literature review. Keio J Med. 2023, 72: 102-105). A la date du 12/4/24, on retrouve dans la BNPV, un total de 13 cas de méningite sans précision, 24 cas de méningite aseptique, 6 cas de méningite virale, 13 cas de méningite herpétique, 15 cas de méningite zostérienne, soit un total de 71 cas. Le taux de notification de méningite aseptique s'avère faible. La prescription d'AINS pour le syndrome grippal post vaccinal constitue un facteur confondant. Le signal méningite a été clos et non validé au niveau européen (Monthly Signal Report 4). **Pas d'élément nouveau.**

## Carcinome (4 cas)

*Carcinome basocellulaire nodulaire (1 cas) : patient entre 70 et 79 ans ayant présenté un carcinome basocellulaire au niveau du point d'injection de la dose de rappel de COMIRNATY le jour même de la vaccination. Pas de surexposition au soleil et pas de cancer cutané familial.*

*Compte tenu du délai très rapide la relation causale s'avère peu plausible. Il pourrait s'agir d'un carcinome existant se révélant avec la vaccination. Le CRPV rapporteur cite 3 autres cas dans la BNPV et 30 cas dans vigilyze.*

*Cancer de la vessie (1 cas) : patient entre 50 et 59 ans sans facteur de risque (tabac, substances chimiques) survenue d'une hématurie 7 mois après la D1 et diagnostic cancer de la vessie à 22 mois. Chimiothérapie. Dans la BNPV, on retrouve un autre cas.*

*Cancer du sein (1 cas) : patiente entre 50 et 59 ans avec antécédent du kyste au sein. Diagnostic d'un cancer du sein à 6 mois de la dose de rappel (R1) et 13 mois de D1. Le CRPV rapporteur cite 28 cas de cancer du sein de NOVO ou d'aggravation de cancer du sein dans la BNPV.*

*Lymphome de Hodgkin (1 cas) : patiente de entre 30 et 39 ans avec antécédent de carence martiale et asthme allergique ayant présenté des adénopathies à J3 du rappel vaccinal (R1). Diagnostic du lymphome hodgkinien à J73 du R1. La 1<sup>o</sup> vaccination était par VAXZEVRIA. Instauration de chimiothérapie.*

**Commentaire/conclusion** : d'une manière générale, il est difficile d'évaluer la cancérogénicité d'un médicament à travers la notification spontanée, compte tenu de la durée du processus physiopathologique avant le diagnostic et d'autant plus qu'il s'agit d'une exposition ponctuelle et non pas continue. A ce jour, aucun lien entre vaccin et cancer n'a été suggéré. **Pas d'éléments/arguments suffisants pour un signal.**

## Evènements neuro-dégénératifs

*Ces cas ont été revus par l'expert neurologue du CRPV d'Amiens.*

*Maladie de Creutzfeldt-Jakob : patient entre 70 et 79 ans, nombreux voyages pour cause professionnelle à l'étranger, avec antécédent d'infarctus du myocarde, goutte et BPCO, tabagisme sévère, dont les premiers symptômes sont apparus une quinzaine de jours après la seconde dose de rappel de COMIRNATY (instabilité ébrieuse évoquant un syndrome cérébelleux. Aggravation des symptômes, chutes, dysgraphie, Investigation exhaustive écartant toute autre étiologie. IRM compatible avec l'hypothèse de Creutzfeldt-Jacob Evolution fatale par pneumopathie d'inhalation. Pas d'autopsie.*

**Commentaire/conclusion** : comme les autres cas enregistrés dans la BNPV et expertisés auparavant (20 cas), compte tenu de la longue incubation du virus, le court délai de survenue ne permet pas de retenir le rôle des vaccins contre la Covid-19 dans la survenue de ces cas.

## Sclérose Latérale Amyotrophique-SLA (2 cas) :

*Patient entre 70 et 79 ans avec antécédent de syndrome de jambe sans repos et syndrome dépressif ayant présenté 4 jours après la vaccination saisonnière INFLUVAC et COMIRNATY (fin novembre 2023), des paresthésies d'aggravation progressive. Suspicion de SLA. Décès 2 mois plus tard.*

Le délai de survenue est trop court par rapport aux 2 vaccins. Pas d'EMG, ni d'autres explorations en faveur du diagnostic de SLA (IRM). Il existe une paresthésie qui ne se manifeste pas en général dans une SLA. Enfin, l'évolution trop rapide aussi par rapport à une SLA classique : décès en 2 mois.

*Patient entre 40 et 49 ans avec antécédent du déficit moteur du membre supérieur, vacciné par 2 doses de COMIRNATY. Le début des symptômes reste imprécis par rapport à la vaccination. SLA de forme spinale. La chronologie imprécise et les antécédents du déficit moteur du patient ne permettent pas à conclure sur ce cas.*

**Commentaires/conclusion** Dans la BNPV, à la date du 12/4/24, on retrouve 37 autres cas enregistrés et expertisés auparavant par l'expert neurologue. Il n'existe pas de données suggérant une augmentation de l'incidence des pathologies neuro-dégénératives avec COMIRNATY.

### **Neuromyéélite optique (NMO ou maladie de Devic-1 cas)**

*Adolescente hospitalisée à j21 de COMIRNATY (D1). Le tableau clinique avec anticorps anti-AQP4 et l'élimination des étiologies virales, toxiques,, oriente vers un diagnostic de NMO débutant avec un tableau d'asthénie le lendemain du vaccin et évoluant vers une hémiparésie droite avec paralysie faciale. Administration corticoïdes et rituximab, échange plasmatique. Le diagnostic de la NMO (maladie de Devic) est confirmé.*

**Commentaire/conclusion** : Compte tenu du mécanisme auto-immun et le délai de survenue après le D1, le rôle du vaccin ne peut être écarté dans ce cas. Néanmoins, comme pour les autres pathologies neuro-dégénératives auto-immunes (SEP,...), les données ne suggèrent pas d'augmentation d'incidence de cet effet indésirable avec les vaccins COVID-19. L'hypothèse, restant à démontrer, pourrait être une accélération de la maladie après vaccination sur un terrain sous-jacent. Nous n'avons pas retrouvé de cas similaires dans la littérature.

### **Evènements ophtalmologiques (5 cas)**

#### **Uvéite (2 cas)**

- *Uvéite antérieure : patiente entre 70 et 79 ans avec antécédent de HTA et cystocèle, ayant présenté une uvéite antérieure non granulomateuse concomitante à un accident vasculaire de l'œil et hémorragie rétinienne à j5 du rappel de vaccination COMIRNATY OMICRON XBB (4° dose) sans étiologie retrouvée (virale, immunologique,...). HLA-B27 positive, haplotype pouvant participer à la survenue de l'uveite. Finalement, découverte d'un schwannome sur le nerf sciatique gauche et pas d'argument pour une atteinte ophtalmologique.*

L'hémorragie rétinienne reste un facteur confondant. La relation causale reste difficile à établir avec le vaccin.

- *Rétinopathie de Birdshot (uveite postérieure) : patiente entre 30 et 39 ans avec diminution de l'acuité visuelle deux mois après le R1 conduisant quelques mois après au diagnostic de la maladie de Birdshot.*

A noter que la patiente présentait depuis 2019 des myodésopsies pouvant être évocatrices de la maladie. La question étant le rôle précipitant du vaccin. A noter un HLA A29 + en faveur du diagnostic.

**Commentaire/conclusion** : A la date du 12/4/24, on retrouve 61 autres cas d'uvéite dans la BNPV. Dans la littérature, on retrouve plusieurs cas ou séries de cas d'uvéite ou réactivation d'uvéite post vaccins ARNm [Chaudry E et al. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37598099/>]. Singh et al ont analysé les cas d'uvéite post-vaccin COVID dans la base de données VAERS (n=1094) et retrouvent un taux de notification plus important avec le Comirnaty (78%) comparé à Spikevax et Vaxzevria, avec une prédominance féminine et la majorité survenant après D1 et durant la 1° semaine. L'incidence estimée d'uvéite reste rare. Une réaction inflammatoire ou immunologique post-vaccinale pourrait expliquer cet effet indésirable [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36055601/>]. Le signal uvéite a été clos et non validé au niveau européen (Montly Safety Report, 1 Novembre 2021)

**Occlusion de la veine Centrale de la rétine (OVCR-1 cas)** : *patiente entre 70 et 79 ans avec antécédent de HTA, syndrome d'apnée de sommeil et Covid 19 qui présente une OVCR 3 jours après le R2 avec COMIRNATY OMICRON BA4. Il s'agit d'une patiente avec des facteurs de risque.*

**Commentaire/conclusion** : Les cas d'OVCR après vaccination contre la Covid-19 enregistrés dans la BNPV (290 cas) ont été analysés et vont être soumis pour publication prochainement (Retinal vascular occlusion after

COVID-19 vaccination: analysis of the French Pharmacovigilance Database). Environ, 68% des cas sont survenus avec les vaccins ARNm, (attendu compte tenu du nombre de sujets exposés) avec un délai median de survenue de 11 jours. La moitié des patients avait des facteurs de risque (HTA) et dans 8 cas, on retrouve une réintroduction positive. Yeo S et al (Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2023, 261 : 1793-1808. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36598554/>) ont fait une revue de la littérature sur le risque d'OVCR à la fois avec l'infection COVID-19 ou les vaccins COVID-19 à travers des séries de cas (survenant essentiellement après la D2 des vaccins ARNm). L'hypercoagulabilité et l'activation des plaquettes par le virus de la COVID-19 pourraient expliquer l'OVCR. Pour les vaccins, à ce jour, le lien de causalité n'est pas encore déterminé. Le sujet d'occlusion rétinienne est en cours d'évaluation au niveau européen.

*Pseudotumeur orbitaire (non retenu) : patiente entre 50 et 59 ans avec antécédent cancer du sein chez qui sont survenues des douleurs oculaires gauches associées à un ptosis et baisse d'acuité visuelle 2 mois après R1 (D1 et D2 avec Spikevax), IRM négative. Suspicion d'une pseudotumeur orbitaire 5 mois après avec des douleurs rétro-orbitaires atypiques d'étiologie non retrouvée (suspicion de métastase vu l'antécédent). Finalement, le bilan d'extension étant rassurant et l'IRM orbitaire a retrouvé une petite inflammation sclérotique et choroïdienne gauche et régression des lésions.*

**Commentaire/conclusion** : compte tenu de l'évaluation en cours au niveau européen pour l'OVCR, d'un nombre non négligeable de déclarations,) (bien que rare par rapport au nombre de sujets exposés) et des données de la littérature, nous proposons l'expertise des cas d'effets indésirables oculaires, en particulier l'uvéite, par un expert ophtalmologiste afin de déterminer la suite à donner.

#### **Événements indésirables Dermatologiques (4 cas)**

*Vitiligo (1 cas) : patient entre 40 et 49 ans avec antécédent de COVID et de syndrome de QT long, ayant présenté environ 3 mois après la dose de rappel R1, une tache blanche sur la main, avec extension au front avec exposition solaire l'été et majoration après la vaccination grippe l'hiver suivant. Diagnostic du vitiligo l'été suivant.*

**Commentaire/conclusion** : A la date de 12 avril, on retrouve 18 autres cas dans la BNPV. Dans la littérature, on retrouve des case reports avec survenue de vitiligo essentiellement 1 semaine après la D1 (Ciccarese G, et al. Dermatol Ther, 2022, 35: e15196. doi: 10.1111/dth.15196; Ugurer E et al, J Cosmet Dermatol, 2022, 21: 1350-51). Il s'agit d'une pathologie auto-immune se révélant à l'âge moyen de 40 ans avec implication des lymphocytes T CD8+. Comme pour d'autres effets indésirables, le vitiligo a aussi été rapporté après infection COVID-19 [Green M et al. Skinmed. 2023, 21(3): 213-16]. Le nombre restreint de cas ne permet pas de conclure à un signal potentiel.

#### *Prurigo (2 cas)*

*\*Homme entre 70 et 79 ans avec antécédent d'eczéma et de psoriasis ayant présenté un prurigo nodulaire 2 semaines après le rappel R1. Evolution inconnue*

*\*Femme entre 50 et 59 ans, sans antécédent ayant présenté un prurigo nodulaire quelques jours après le rappel R1 (les 2 premières doses avec VAXZEVRIA sans effet indésirable). Evolution inconnue.*

**Commentaire/conclusion** : A la date de 12 avril, on retrouve 11 autres cas dans la BNPV. Nous avons retrouvé un cas rapporté dans la littérature chez une patiente de 57 ans après la seconde dose du vaccin chinois (CoronaVAC) (Skowron F et al, JEADV, 2023, 37: e289-290 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jdv.18766>). Il s'agit d'une maladie auto-immune définie par un prurit depuis plus de 6 semaines avec multiples lésions cutanées prurigineuses. Les origines sont multiples (psychosomatique, systémique, dermatologique, neurologique,...). **Le nombre restreint de cas ne permet pas à conclure à un signal potentiel.**

*Aggravation pemphigus vulgaire (1 cas): dossier succinct, femme entre 60 et 69 ans avec antécédent de pemphigus vulgaire qui a présenté quelques jours après la vaccination D1 une aggravation. La recherche d'anticorps antidesmogléines s'est avérée négative.*

**Commentaire/conclusion** : A la date de 12 avril, on retrouve au total 10 cas de pemphigus dans la BNPV survenant chez 4 hommes et 6 femmes, 3 cas après D1, 6 cas après D2 et 1 cas après D1 et D2. En dehors des case reports, Maronese CA et al ont réalisé une étude multicentrique en Italie et colligé 21 cas de pemphigus bulleuses post vaccin COVID-19 (dont 17 cas avec Comirnaty). Le délai médian de survenue était de 27 jours (Maronese CA et al. Bullous Pemphigoid associated with COVID-19 vaccines : an italian multicentre study. Front Med, 2022 ; doi: 10.3389/fmed.2022.841506.). **Le nombre restreint de cas de pemphigus ne permet pas à conclure à un signal potentiel.** Par ailleurs, le signal sur la pemphigoïde bulleuse a été clos et non validé par le PRAC en avril 2023, au niveau européen.

### Dissection du tronc coeliaque (1 cas)

Patient âgé de entre 50 et 59 ans ayant présenté une dissection du tronc coeliaque étendue à l'artère splénique avec infarctus de la rate à J7 de du 2eme rappel. Une hypertension diastolique a été retrouvée au cours du bilan étiologique. **Pas suffisamment d'élément pour établir un signal.**

*Hémoglobinurie paroxystique nocturne HPN ( 1 cas) : patient entre 20 et 29 ans avec antécédent de la jonction pyélo-urétérale qui a présenté le lendemain de la D2 une hémoglobinurie, puis mêmes épisodes deux autres fois sans facteur déclenchant à quelques mois d'intervalle. Diagnostic d'hémoglobinurie paroxystique.*

**Commentaire/conclusion** : A la date de 12 avril, il s'agit du seul cas dans la BNPV (43 cas dans vigilyze). Une dizaine de case report existe dans la littérature. La synthèse de la protéine Spike (épine irritative) entraîne un stress et une augmentation du complément responsable de la crise HPN chez les patients porteurs de la maladie. La survenue du premier épisode le lendemain de la D2 interroge sur le rôle du vaccin dans la révélation d'une pathologie pré existante. **Pas de signal retenu à ce jour.**

*Syndrome d'hyperventilation (1 cas) : patiente de entre 70 et 79 ans avec tabagisme sévère présentant une dyspnée invalidante environ une semaine après la D2. Le VO2 max a mis en évidence un syndrome d'hyperventilation. Le scanner stable comparé à celui réalisé 2 ans auparavant montre un nodule en verre dépoli lobaire. Suspicion du déclenchement du syndrome post vaccinal (compte tenu de la chronologie) ou d'une infection COVID-19 passée inaperçue. Amélioration des symptômes environ 2 ans plus tard.*

**Commentaire/conclusion** : Les déclarations de dyspnée d'effort ou dyspnée sont nombreuses dans la BNPV. A la date du 12/4/24, on retrouve 3155 cas de dyspnée, 319 cas de dyspnée d'effort et 25 cas de dyspnée de repos. L'âge de la patiente, la suspicion de l'infection COVID-19 et l'antécédent tabagisme ne permet pas d'établir un lien avec le vaccin.

### Cas de colite lymphocytaire (1 cas)

*Patiente entre 60 et 69 ans (sans traitements médicamenteux au long cours) qui a présenté après la première vaccination par COMIRNATY des diarrhées (10 selles liquides / jour). Elle présente de nouveau des diarrhées 10-15 jours après la 2ème dose et une aggravation après la 3ème injection. Un traitement par ENTOCORT (Budésonide) est instauré pendant 3 mois, partiellement efficace (5 selles / jour contre 10 / jour) avec récurrence.*

à l'arrêt. Sur le plan sémiologique, le diagnostic de colite lymphocytaire a été posé suite à une coloscopie (biopsies duodénales et coliques étagées)

**Commentaires/ conclusion :** La récurrence et l'aggravation de la symptomatologie sont des éléments en faveur du rôle du vaccin dans la symptomatologie de ce cas. Sur le versant populationnel, la base nationale de Pharmacovigilance contient 4 cas de colite de type lymphocytaire et la littérature scientifique relève très peu de cas de colite lymphocytaire. **A ce stade, pas assez d'éléments pour un signal**

*Chey SW, Westerhoff M, Chey WD. Transient Lymphocytic Colitis After SARS-CoV2 mRNA Vaccine. Am J Gastroenterol. 2022 Apr 1;117(4):685-687.*

*Iketani M, Takada Y, Itani T. Collagenous colitis following SARS-Cov2 mRNA vaccination. JGH Open. 2023 Mar 10;7(4):321-322.*

### Cas de diarrhée chronique (1 cas)

*Patient entre 18 et 25 ans qui présente des diarrhées chroniques (4 à 8 selles par jour non glairo sanglantes) depuis sa vaccination par COMIRNATY. La symptomatologie a débuté 14 jours après la D2 et persiste. Le patient est sous loperamide. Une importante perte de poids est notée (environ une vingtaine de kilos). Un bilan étiologique complet a été réalisé et s'avère négatif.*

**Commentaires/conclusion :** La littérature scientifique relève très peu de cas de diarrhée chronique dans les suites de la vaccination anticovid19. **A ce stade, pas assez d'éléments pour un signal**

*Akaishi T, Takahashi T, Sato S, Jin X, Masamune A, Ishii T. Prolonged Diarrhea Following COVID-19 Vaccination: A Case Report and Literature Review. Tohoku J Exp Med. 2022 Jul 9;257(3):251-259.*

### Cas d'insuffisance ovarienne primitive (IOP ; ménopause précoce) (2 cas)

*Patiente entre 30 et 39 ans vaccinée durant sa grossesse a présenté dans un délai non connu des troubles du cycle dans les suites du retour de couches. La biologie note est en faveur d'une insuffisance ovarienne avec une AMH très abaissée et une réserve ovarienne quasi nulle à l'échographie. Le délai n'est pas connu et la biologie est effectuée dans un délai de 18 mois voire plus.*

*Patiente entre 30 et 39 ans présente une insuffisance ovarienne primitive 334 jours après R1 effectuée avec Comirnaty avec une AMH effondrée. L'échographie pelvienne effectuée à 2 reprises ne mentionne pas une modification de la réserve ovarienne.*

**Commentaires/conclusion :** Les cas de préménopause et d'infertilité ont fait l'objet d'une analyse en 2023 (rapport N°21) qui ne retrouvait pas de relation particulière avec la vaccination. La relation avec la vaccination semble difficile à établir. La littérature scientifique ne relève pas de cas similaire. Il est important de souligner l'incidence de l'IOP (ou la ménopause précoce) dans la population générale. Elle concerne environ une femme sur 10'000 avant 20 ans, une femme sur 1000 avant 30 ans et une femme sur 100 avant 40 ans. **A ce stade, pas assez d'élément pour un signal**

## **B. Analyse des cas de convulsions**

Les cas graves de convulsions notifiés et validés dans la BNPV depuis le début de la campagne de vaccination jusqu'au 31 janvier 2024 (date de validation) ont pu être analysés. 368 notifications rapportant des convulsions ont pu être retenues et font l'objet de ce rapport.

Les cas graves de convulsions avaient été déjà analysés dans des rapports précédents (rapports N°2 à 15). Les cas concernant la population pédiatrique chez les enfants de 5-11 ans ont déjà été présentés (analyse périodique N°1 ; analyse périodique N°4) sans mise en évidence d'un signal potentiel.

Ces notifications ont été déclarées par les médecins en majorité (n=219 ; 59,5%) généralistes (n = 130 ; 35,3%) et les médecins spécialistes (n = 89 ; 24,2%) ; par les patients (n = 96 ; 26,1%), par les IDE (n = 10 ; 2,7%), par les autres professionnels de santé (n 5 ; 1,35%), par les pharmaciens (n= 38 ; 10,3%).

Tableau 1 : Principales caractéristiques des cas de convulsions (n=368)

<b>Caractéristiques générales des cas</b>	
<b>Nombre total de cas</b>	368
<b>Nombre de patients</b>	368
<b>Femmes, N (%)</b>	173
<b>Hommes, N (%)</b>	195
<b>Sexe ratio (M/F)</b>	1,12
<b>Age médian (n = 366) (6-102 ans )</b>	46
Age médian Hommes (n=193) (6-94 ans )	43
Age médian Femmes (n=173) (12-102 ans)	48
<b>Age moyen (n = 366) (6-102 ans)</b>	47,2
<b>Tranches d'âge, N (%)</b>	
Enfants 5-11 ans	2 (0,5%)
12-18 ans	42 (11,4%)
19-29 ans	70 (19%)
30-49 ans	85 (23,1%)
50-64 ans	64 (17,4%)
65-74 ans	43 (11,7%)
75-84 ans	32 (8,7%)
>= 85 ans	28 (7,6%)
Age inconnu (2 adultes)	2 (0,5%)
<b>BMI médian (n =214 )</b>	23 (6,25%)
<b>Antécédents, N (%)</b>	
<b>Epilepsie</b>	123 (33,4%)
<b>Convulsions</b>	10 (2,7%)
<b>CNEP (Crises Non Epileptiques Psychogènes)</b>	3 (0,8%)
<b>Malaise vagal</b>	8 (2,2%)
<b>Covid-19</b>	37 (10%)
<b>Covid-19 concomitant EI</b>	3 (0,8%)
<b>Vaccins concomitants (Efluelda®, Nimenrix®)</b>	2 (0,5%)
<b>Médicaments abaissant le seuil épileptogène</b>	35 (6,8%)
<b>Evolution, N (%)</b>	
En cours de rétablissement/résolution	58 (15,8%)
Rétabli/résolu	222 (60,3%)
Rétabli/résolu avec séquelles	10 (2,7%)
Non rétabli/non résolu	55 (14,9%)
Décès	8 (2,2%)
Inconnue	15 (4,1%)
<b>Critères de gravité, N (%)</b>	
Décès	8 (2,2%)
Mise en jeu du pronostic vital	34 (9,2%)

Hospitalisation	145 (39,4%)
Invalidité ou incapacité	4 (1,1%)
Médicalement significatif	198 (53,8%)
<b>Type d'effet indésirable rapporté</b>	
Crise d'épilepsie généralisée	91 (24,7%)
Crise d'épilepsie SAI	72 (19,6%)
Crise d'épilepsie partielle	28 (7,6%)
Etat de mal épileptique	24 (6,5%)
Convulsions SAI	145 (39,4%)
Convulsions fébriles	6 (1,6%)
Clonies	1 (0,2%)
Paresthésies	1 (0,2%)
<b>Délai de survenue, N (%)</b>	
≤20 mn	75 (20,4%)
>20mn à 60mn	5 (1,35%)
>1 heure à 6 heures	25 (6,8%)
>6heures à 24 heures	94 (25,5%)
>1 jour à 2 jours	25 (6,8%)
3-7 jours	62 (16,8%)
8-15 jours	33 (9%)
16-31 jours	27 (7,3%)
>1 mois à 3 mois	13 (3,5%)
>3 mois à 1 an	3 (0,8%)
Non précisé	6 (1,6%)
<b>Rang vaccinal, N (%)</b>	
D (SAI)	6 (1,6%)
D1	182 (50,3%)
D1+D2	13 (35,3%)
D1+D2+R1	1 (0,2%)
D1-R1	1 (0,2%)
D2	104 (28,3%)
D2+D3	1 (0,2%)
D2+R1	1 (0,2%)
D3	5 (13,6%)
R (SAI)	4 (1,1%)
R1	39 (10,6%)
R2	5 (1,35%)
R3	1 (0,2%)
R4	1 (0,2%)
Rang inconnu	3 (0,8%)
<b>Cas Réintroduction, N (%)</b>	
Réintroduction positive	22 (5,6%)
Préchallenge positif**	3 (0,8%)
Réintroduction négative	10 (2,7%)
R SAI	1 (0,2%)
R prévu sous couverture thérapeutique	2 (0,5%)
R (-) D2 et R(+)R1	1 (0,2%)

\*CNEP : crise non épileptique psychogène

\*\* L'interrogatoire du patient permet de retrouver le même EI ayant eu lieu antérieurement à celui qui fait l'objet de la déclaration

## Principes de cette analyse

La principale étape de cette analyse a porté sur la revue de ces cas afin d'associer une terminologie diagnostique la plus précise possible au tableau clinique décrit. Ceci a permis d'harmoniser le codage de ces cas qui rapportaient des troubles convulsifs (au sens large en sachant que ce vocable est utilisé dans ces notifications aussi bien pour des tremblements, des secousses, des myoclonies, des crises tonico-cloniques). La survenue de ces troubles convulsifs ainsi que leur durée ont été analysées avec les données cliniques (lorsqu'elles étaient disponibles) du narratif en tenant compte de la temporalité et de la durée d'autres symptômes éventuels (aura, morsure de la langue, confusion post-critique précisée ou non, syncope, somnolence, céphalées, nausées, vomissements, sueurs, hypotension, bradycardie, pâleur, vision cotonneuse, asthénie prolongée, retour rapide de la conscience).

Les données de la biologie (recherche de cause métabolique : hyponatrémie, hypokaliémie, hypocalcémie, hypoglycémie) ainsi que les données de l'ECG et celles de la neuroimagerie et/ou de l'EEG ont également été prises en compte. Dans certains cas, les CPK et les lactates ont été dosés.

Ces cas ont été analysés et leur typologie a pu être précisée en tenant compte de la symptomatologie clinique propre aux convulsions mentionnée dans le commentaire mais également de la coexistence de malaise, de perte de connaissance et de leur séquence par rapport aux troubles convulsifs, des données d'examen complémentaires (EEG, IRM, scanner cérébral, biologie notamment la glycémie, la calcémie, les CPK, le taux des lactates), la mention d'une morsure de langue, d'une confusion post-critique.

Concernant les investigations complémentaires effectuées :

-104 cas mentionnent une biologie quelquefois SAI sans en préciser la nature et le résultat ; dans d'autres cas, les résultats de la glycémie et/ou du ionogramme et/ou de la calcémie et/ou des CPK et/ ou des lactates étaient mentionnés.

- 95 cas mentionnent la réalisation d'un EEG ; dans 17 cas, un EEG est prévu. La date de réalisation par rapport à celle de la survenue des troubles convulsifs n'est pas toujours mentionnée. Par ailleurs, un EEG sans particularité n'infirme pas un diagnostic de crise d'épilepsie.

- 135 cas mentionnent la réalisation d'une neuro-imagerie (soit IRM cérébrale seule, soit scanner cérébral seul, soit les 2). Elle est prévue dans 17 cas.

Une IRM cérébrale a été effectuée dans 50 cas ; elle est prévue dans 16 cas. Un scanner cérébral a été effectué dans 109 cas ; il est prévu dans 1 cas.

Une prise en charge thérapeutique a été réalisée dans 117 cas (31,8%) et concerne soit l'administration de benzodiazépines lors de convulsions, soit l'instauration d'un traitement anti-épileptique (AE), soit les 2. Une majoration du traitement AE a été effectuée dans 17 cas (4,6%). L'instauration d'un traitement est prévue dans 4 cas, le traitement est inchangé dans 2 cas. On note un arrêt de la vaccination dans 167 cas.

La majorité des notifications (n= 211 ; 57,3%) font état d'un épisode unique de convulsions.

Trois patients rapportent un antécédent de COVID-19 et on relève une COVID lors de la survenue de convulsions dans 3 cas. Deux notifications rapportent un autre vaccin co-suspect : il s'agit d'un vaccin contre la grippe (EFLUELDA) dans un cas et d'un vaccin antiméningococcique (NIMENRIX)

### **Ce travail d'analyse réalisé sur ces 368 cas a permis de catégoriser les situations cliniques suivantes :**

- Cas concernant les patients ayant un antécédent d'épilepsie (n=123)
- Cas concernant les patients ayant un antécédent de convulsions (n=10)
- Cas de syncopes vasovagales (n= 67 cas dont 1 cas avec ATCD de convulsions et 1 cas avec ATCD d'épilepsie, comptabilisés également dans les 2 groupes ci-dessous)
- Cas de convulsions ayant une cause probable identifiée (n=79)
- Cas de convulsions ayant conduit au diagnostic d'épilepsie (n=46)
- Cas de « convulsions » insuffisamment informatifs dans la déclaration (45)

## Cas concernant les patients ayant un antécédent d'épilepsie (n=123)

Un récapitulatif des 123 notifications concernant des patients ayant un ATCD d'épilepsie connu figure sur le tableau ci-dessous

Tableau 2 : tableau général concernant les patients ayant un antécédent d'épilepsie

<b>Caractéristiques générales des cas</b>	
<b>Nombre total de cas</b>	123
<b>Nombre de patients</b>	123
<b>Femmes, N (%)</b>	65 (52,8%)
<b>Hommes, N (%)</b>	58 (47,2%)
<b>Sexe ratio (M/F)</b>	0,9
<b>Age médian ( n=121 ; 6-91 ans)</b>	50
<b>Age moyen (n=121 ; 6-91 ans)</b>	47,9
<b>Age médian Femmes (n=65)</b>	40
<b>Age médian Hommes (n=56 ; 2 adultes âge inconnu)</b>	61
<b>Tranches d'âge, N (%)</b>	
Enfants 5-11 ans	2 (1,6%)
12-18 ans	5 (4,1%)
19-29 ans	28 (22,8%)
30-49 ans	25 (20,3%)
50-64 ans	25 (20,3%)
65-74 ans	21 (17,1%)
75-84 ans	11 (8,9%)
>= 85 ans	4 (3,25%)
Age inconnu (adultes)	2 (1,6%)
<b>BMI (n = 70)</b>	<b>24</b>
<b>Type d'épilepsie , N (%)</b>	
<b>Epilepsie SAI</b>	<b>80 (65%)</b>
<b>Epilepsie généralisée</b>	16 (13%)
<b>Epilepsie partielle</b>	14 (11,4%)
<b>Epilepsie de l'enfance</b>	12 (9,75%)
<b>dont Syndrome de Dravet n=1</b>	
<b>dont Syndrome de Rett n=1</b>	
<b>Absence</b>	1 (0,8%)
<b>CNEP</b>	3 (2,4%)
<b>Traitement de l'épilepsie</b>	
Oui précisé	88 (71,5%)
Oui mais non précisé	5 (4,1%)
Absence de traitement	7 (5,7%)
Information non disponible	23 (18,7%)
<b>Médicaments abaissant le seuil épileptogène</b>	15 (12,2%)
<b>Covid-19, N (%)</b>	
ATCD	9 (7,3%)
COVID concomitant de l'EI	1 (0,8%)

<b>Evolution, N (%)</b>	
En cours de rétablissement/résolution	18 (14,6%)
Rétabli/résolu	81 (65,85%)
Rétabli/résolu avec séquelles	2 (1,6%)
Non rétabli/non résolu	18 (14,6%)
Décès	1 (0,8%)
Inconnue	3 (2,4%)
<b>Critères de gravité, N (%)</b>	
Décès	1 (0,8%)
Mise en jeu du pronostic vital	9 (7,3%)
Hospitalisation	41 (33,3%)
Médicalement significatif	78 (63,4%)
<b>Type d'effet indésirable rapporté</b>	
Crises d'épilepsie généralisée	48 (39%)
Crises d'épilepsie partielle	14 (11,4%)
Crises d'épilepsie SAI	47 (38,2%)
Etat de mal épileptique	9 (7,3%)
Convulsions SAI	4 (3,25%)
CNEP	1 (0,08%)
<b>Examens complémentaires</b>	
EEG effectué	25 (20,3%)
EEG prévu	4 (3,25%)
IRM cérébrale effectuée	16 (13%)
IRM prévue	4 (3,25%)
Scanner cérébral effectué	24 (19,5%)
<b>Délai de survenue, N (%)</b>	
≤20 mn	15 (12,2%)
>20mn à 60mn	4 (3,25%)
>1 heure à 6 heures	7 (5,7%)
>6 heures à 24 heures	38 (30,9%)
>1 jour à 2 jours	12 (9,75%)
3-7 jours	25 (20,3%)
8-15 jours	12 (9,75%)
16-31 jours	4 (3,25%)
>1 mois à 3 mois	5 (4,1%)
Non précisé	1 (0,08%)
<b>Rang vaccinal, N (%)</b>	
D1	69 (56,1%)
D1+D2	6 (4,9%)
D1+R1	1 (0,8%)
D2	30 (24,4%)
D2+R1	1 (0,8%)
D3	3 (2,4%)
R (SAI)	2 (1,6%)
R1	10 (8,1%)
R2	1 (0,8%)
Rang inconnu	1 (0,8%)

<b>Cas Réintroduction, N (%)</b>	
Réintroduction positive	11 (8,9%)
Préchallenge positif**	2 (1,6%)
Réintroduction négative	5 (4,1%)
R SAI	1 (0,8%)
R prévu sous couverture thérapeutique	2 (1,6%)
R(-) et R(+)	1 (0,8%)

\*CNEP : crise non épileptique psychogène

\*\* L'interrogatoire du patient permet de retrouver le même EI ayant eu lieu antérieurement à celui qui fait l'objet de la déclaration

### **L'analyse a permis de noter les causes suivantes dans 31 notifications :**

- diminution récente de la posologie des anti-épileptiques : 5 cas
- état fébrile : 4 cas
- Contexte de déséquilibre du traitement anti-épileptique SAI : 3 cas
- dette de sommeil : 3 cas
- CNEP : 2 cas
- Crise antérieure à J-2 et diminution en cours de zolpidem : 1 cas
- Contexte de Tako-Tsubo : 1 cas
- Hypocalcémie et état fébrile:1 cas
- Syncope vagale convulsivante : 1 cas
- Contexte d'HTA de grade 3 très sévère : 1 cas
- Possible PRES sur HTA : 1 cas
- Syndrome de sevrage à l'oxycodone et doute sur l'observance : 1 cas
- Contexte cataménial : 1 cas
- Probable trouble conversif évoqué : 1 cas
- Contexte récent de traumatisme récent avec hématome sous dural : 1 cas
- Progression de glioblastome et médicament abaissant le seuil épileptogène : 1 cas
- Crise d'épilepsie mensuelle : 1 cas
- Imagerie cérébrale pariétale à discuter : 1 cas
- Convulsion sur désaturation à 66% chez une patiente ayant une paralysie supranucléaire progressive par ailleurs : 1 cas

**12 notifications rapportent un délai de survenue post-vaccinal immédiat ( $\leq 20$  mn).**

**Le nombre de crises est de :**

1 : 7 cas

2 : 1 cas

3 : 1 cas

1 crise généralisée puis 1 CNEP : 1 cas

Plusieurs crises : 2 cas

Un cas mentionne la prise de médicaments abaissant le seuil épileptogène et un autre cas, un contexte de réactogénicité. L'administration d'un anticonvulsivant pour la prise en charge des convulsions est mentionnée dans 2 cas.

L'évolution est :

Rétabli : 7 cas

En cours : 3 cas avec un retour à domicile rapide dans 2 cas. Un cas justifiant une hospitalisation avec bilan.

Inconnue : reprise de connaissance partielle dans les suites

Non rétabli : la patiente rapporte une persistante des crises dans les semaines suivant sans consultation (épilepsie pharmacorésistante sous pentathérapie).

On note une réintroduction positive dans 2 cas. Ce tableau a motivé l'arrêt de la vaccination dans 4 cas.

80 notifications rapportent une crise d'épilepsie ou de convulsions ; parmi ces cas, 5 patients n'ont aucun traitement AE et la mention d'un traitement n'est pas mentionné pour 20 autres patients ;

8 patients ont un ou des médicaments concomitants abaissant le seuil épileptogène. 6 cas concernent des épilepsies pharmacorésistantes.

Le délai de survenue est :

40 mn à 2 heures : 4 cas

>2 heures à 12 heures : 11 cas

>12 heures à 24 heures : 21 cas

>1jour à 2 jours : 10 cas

3-7jours : 14 cas

8-15jours : 12 cas

16-31 jours : 3 cas

36-51 jours : 4 cas

Non précisé : 1 cas

46 cas (57,5%) surviennent dans les 2 jours suivant la vaccination et les convulsions surviennent dans 66 cas (82,5%) lors de la primovaccination.

Le nombre de crises (lorsqu'il est renseigné) sur une fenêtre de temps variable est de :

1 : 32 cas

2 : 5 cas

3 : 4 cas

4 : 4 cas

Plusieurs : 17 cas

Des examens complémentaires ont été réalisés :

EEG : 14 cas

IRM cérébrale : 5 cas

Scanner cérébral : 13 cas mais qui ne notent aucun élément récent ou qui sont sans particularité

Un traitement antiépileptique a été instauré dans :

Traitement de la crise : 22 cas

Augmentation des AE : 8 cas

Rajout d'un nouvel AE : 11 cas

L'évolution est :

Rétabli : 53 cas

En cours : 12 cas

Inconnue : 1 cas

Non rétabli : 11 cas

Rétabli avec séquelles : 2 cas

Décès : 1 cas

On note une réintroduction :

-positive : 10 cas

-négative : 4 cas (dont 1 réintroduction effectuée sous paracétamol)

-réintroduction négative puis réintroduction négative : 1 cas

2 notifications mentionnent une réintroduction prévue sous encadrement thérapeutique avec une benzodiazépine dans 1 cas et une association de paracétamol dans le second cas.

La vaccination a été arrêtée dans 34 cas.

### - Cas concernant les patients ayant un antécédent de convulsions (n=10)

10 notifications concernant 4 femmes et 6 hommes âgés de 15 à 58 ans, sans prise de médicaments abaissant le seuil épileptogène qui ont présenté les tableaux suivants.

Il s'agit d'antécédents de convulsions dont la nature est précisée dans 6 cas :

- Contexte de privation de sommeil et surmenage professionnel : 2 accès convulsifs
- Convulsion fébrile de l'enfance : 1 cas
- Convulsion dans la grande enfance : 1 cas (ATCD d'épilepsie paternelle)
- Convulsion à l'adolescence : 1 cas
- Convulsion sur hypoglycémie : 1 cas
- Convulsions sur malaise vagal (?) : 1 cas

-crise d'épilepsie généralisée à J3 de D1 traitée par clobazam ; réintroduction positive à J4 de D2. Diagnostic de méningiome dans une zone non épileptogène. Instauration de lamotrigine. ATCD de 2 accès convulsifs 30 ans auparavant.

-crise d'épilepsie généralisée avec double fracture cervicale C6 et C7 à J16 de R1. Lactates et myoglobine augmentés. EEG prévu. Scanner cérébral normal. En cours de rétablissement.

-crise généralisée à J20 de D (rang non connu) dont le bilan met en évidence un cavernome. Instauration de clobazam ; en cours de rétablissement.

-forte suspicion de convulsion idiopathique dans un contexte d'épilepsie familiale ++ (3 membres) à J7 de D1. EEG prévu avant instauration AE. Rétabli

-convulsions SAI associées à un malaise, diarrhées, vomissements quelques jours après R1. Non rétabli. Dossier succinct.

-crise convulsive généralisée dans un contexte d'hypoglycémie à 0,47 g/l sous insulinothérapie à J14 de D1. ATCD identiques par le passé. Rétabli sous adaptation de l'insulinothérapie. Avait déjà un antécédent similaire les mois précédents.

-crise généralisée à H10 de D1. EEG contributif. Epilepsie paternelle. Rétabli

-convulsions 1mn après D1 avec comme comorbidité un contexte de migraine hyperalgique. ATCD identique par le passé. Rétabli. Dossier très succinct. Malaise vagal

-crise d'épilepsie généralisée plusieurs heures après R dans un contexte de malaise. Quelques épisodes par la suite. Traitement par eslicarbazépine. EEG contributif 1 mois plus tard. Rétabli

-crise convulsive morphéique avec morsure de langue à J2 de D2. EEG normal ; IRM cérébrale prévue. Instauration d'eslicarbazépine. Rétabli

L'analyse de ces 10 cas permet de retenir le diagnostic d'épilepsie dans 6 cas dans des délais allant de J2 à J20 ; elle est fortement suspectée dans le cas mentionnant une double fracture cervicale. Le diagnostic d'épilepsie n'est pas exclu dans le cas avec la migraine en comorbidité.

### Cas de syncope vasovagale (n= 67 cas dont 1 cas avec ATCD de convulsions et 1 cas avec ATCD d'épilepsie, comptabilisés également dans les 2 groupes ci-dessous)

67 notifications (dont 2 cas déjà présentés dans les paragraphes ci-dessus) de troubles convulsifs s'intègrent dans un tableau de malaise vagal basé sur les données disponibles du narratif (malaise vagal, prodromes tels nausées, sueurs, vertiges, perte de connaissance brutale, syncope, retour à la conscience rapide, etc). Dans 2 cas, le médecin évoque soit un malaise vagal soit une spasmophilie

Les notifications concernent 25 femmes et 42 hommes âgés de 12 à 87 ans (âge médian=26 ans).

Il s'agit de :

malaise vagal : 48 cas

malaise vagal possible : 5 cas

malaise vagal probable : 15 cas

5 patients ont des antécédents de malaise vagal et un patient, une perte de connaissance sur terrain anxieux. 1 cas survient chez un patient épileptique et un autre cas survient chez un patient ayant un antécédent de convulsions (cf ces 2 cas ont déjà été présentés dans les paragraphes correspondants)

Ces malaises surviennent majoritairement durant la primovaccination (n=60 cas ; 89,6%). Il n'y a pas eu de réintroduction ultérieure du vaccin contre la COVID dans 28 cas (41,8%) et la réintroduction est négative dans 2 cas.

Le tableau clinique est rétabli dans 49 cas (73,1%), inconnu dans 5 cas (0,07%)

Dans un cas, une fièvre à 40°C est associée ; un cas survient dans un contexte de COVID concomitant ; 2 cas mentionnent une suspicion d'arrêt cardiorespiratoire spontanément résolutif dans un cas et répondant rapidement au massage cardiaque dans le second cas; un cas mentionne la co-imputabilité du vaccin NIMENRIX.

Le délai de survenue est ≤ à 20 mn dans 45 cas (67,2%) (dont 33 cas surviennent dans les 5 mn suivant l'injection (49,25%). 2 cas particulièrement tardifs (délai de 5 et de 7 jours) par rapport à la vaccination et font clairement évoquer une autre étiologie que l'injection et son contexte.

### Cas de convulsions ayant une cause probable identifiée (n=79)

L'analyse a permis de relever les causes suivantes dans 79 notifications dont certaines peuvent associer plusieurs causes.

Causes médicamenteuses :

- causes médicamenteuses (baclofène, pitolisant, prégabaline, clozapine, addiction au tramadol) : 5 cas
- médicament abaissant le seuil épiléptogène (Antidépresseurs, neuroleptique) : 12 cas dont 5 cas associant 2 voire plus de ces médicaments
- sevrage en inhibiteur de la recapture de la sérotonine IRS : 1 cas

Causes cérébrales :

- ATCD d'abcès cérébral : 1 cas
- diagnostic de sclérose hippocampique : 1 cas
- AVC hémorragique : 4 cas
- AIT : 8 cas
- AVC ischémique : 6 cas
- AVC SAI : 8 cas
- Séquelles ischémiques sur traumatisme cérébral : 1 cas
- étiologies tumorales : 5 cas
  - diagnostic de métastases cérébrales : 1 cas
  - diagnostic de lésion gliale de haut grade : 1 cas
  - diagnostic de méningiome : 2 cas
  - ATCD récent de méningiome : 1 cas

Causes métaboliques :

- hypoglycémie : 2 cas
- décompensation diabétique sévère : 1 cas
- hypokaliémie : 4 cas (associés à d'autres cofacteurs)
- hypocalcémie : 1 cas
- hypophosphorémie et contexte de stimulation lumineuse (ordinateur) : 1
- 

Causes cardio-vasculaires :

- syndrome de Tako-Tsubo : 2 cas dont 1 cas dans un contexte de COVID
- coronaropathie avec arrêt cardio-respiratoire : 1 cas
- HTA grade 3 : 2 cas
- PRES sur HTA maligne préexistant à la vaccination : 1 cas
- embolie pulmonaire : 1 cas

- hypotension artérielle : 4 cas

Causes respiratoires :

- insuffisance respiratoire sous oxygénothérapie : 2 cas
- SAOS : 1 cas

Autres causes :

- début des troubles avant la vaccination : 1 cas
- possible allergie (administration d'adrénaline) mais malaise vagal non exclu : 1 cas
- malaise post vaccinal (plutôt malaise vagal) : 1 cas
- malaise à l'effort dans un contexte infectieux : 1 cas
- malaise à l'effort avec clonies dans contexte infectieux : 1 cas
- choc hémorragique sur hémophile acquise : 1 cas
- psychogène : 2 cas
- spasmophilie : 1 cas
- contexte fièvre majeure : 10 cas (dont 4 cas de fièvre seul symptôme)
- contexte de sevrage alcoolique associé dans un cas à des séquelles d'AIT et d'atteintes corticales : 2 cas

### Cas de convulsions ayant conduit au diagnostic d'épilepsie (n=46)

46 notifications rapportant des tableaux pour lesquels le diagnostic d'épilepsie est posé (souvent à distance) ou pour certains dossiers plus rares où ce diagnostic n'est pas exclu.

Ces dossiers concernent 22 femmes et 24 hommes âgés de 13 à 94 ans.

Des antécédents notables sont présents dans 2 cas : traumatisme cérébral (1 cas) et méningo-encéphalite (1 cas).

38 cas (82,6%) surviennent lors de la primovaccination.

Un EEG est effectué dans 26 cas et prévu dans 3 cas ; une IRM cérébrale est effectuée dans 16 cas et prévue dans 5 cas ; un scanner cérébral est effectué dans 24 cas.

Le traitement soit de la crise, soit le traitement au long cours est mentionné dans 17 cas.

Le diagnostic posé est le suivant :

- Epilepsie généralisée : 20 cas
- Epilepsie partielle : 10 cas
- Epilepsie SAI : 5 cas
- Crises convulsives SAI : 4 cas
- Etat de mal épileptique : 1 cas
- NORSE ou FIRES (COVID concomitant) : 1 cas
- dans 5 cas, le diagnostic n'est pas affirmé : 1 cas d'épilepsie SAI douteux, 1 cas d'épilepsie possible, une suspicion d'épilepsie dans 2 cas et un cas de malaise avec crise généralisée mais possible malaise vagal.

Les délais de survenue sont :

- < 20 mn : 2 cas
- <12 heures : 3 cas
- 1-2jours : 7 cas
- 3-7 jours : 8 cas
- 9-15 jours : 9 cas
- 16-30 jours : 10 cas
- 45-90 jours : 4 cas
- 210 jours : 1 cas
- 348 jours : 1 cas
- NC : 1 cas

## Cas de « convulsions » insuffisamment informatifs dans la déclaration (45 cas)

On relève 45 notifications succinctes rapportant des tableaux cliniques pour lequel le narratif ne permet pas une analyse satisfaisante (narratif inexistant, séquence des symptômes peu claire, absence de mention de convulsion, peu d'information concernant la prise en charge, aucune mention concernant les thérapeutiques, etc )

Ces dossiers concernant 18 femmes et 27 hommes âgés de 12 à 93 ans ; les délais de survenue vont de 2 mn à 4 mois.

Des examens complémentaires (EEG, neuroimagerie) ont été réalisés dans 6 cas et ne notent rien de particulier ni ne permettent une conclusion particulière.

Dans certains cas, l'absence de phase post-critique et un retour à domicile rapide ne plaide pas en faveur d'une crise d'épilepsie.

## Notifications concernant les cas avec décès

8 notifications concernant 5 femmes et 3 hommes âgés de 50 à 90 ans rapportent des tableaux évoluant vers le décès.

### 2 cas de décès où l'étiologie du décès n'est pas déterminée

Femme, âge entre 80 et 89 ans : survenue d'une mort subite chez une patiente ayant présenté à 2 reprises un malaise vagal (le premier dans l'heure suivant D1) justifiant une hospitalisation avec surveillance durant 2 jours ; l'examen clinique et le bilan paraclinique (biologie, ECG, EEG, scanner cérébral) sont normaux. La patiente a été retrouvée décédée à terre comme si elle avait chuté de sa chaise.

Femme, âge entre 50 et 59 ans : apparition de crise d'épilepsie SAI à J2 de D2 chez une patiente présentant une déficience mentale secondaire à une méningite à l'âge de 12 ans et bénéficiant d'une insulinothérapie par ailleurs pour un DID. La patiente a été retrouvée inconsciente au sol à J2 par sa sœur avec laquelle elle vit. Dossier très succinct. Suspicion de convulsions.

### 1 cas de PRES sur HTA maligne

Femme, age entre 50 et 59 ans : état de mal convulsif 5 heures après D1 sur PRES (syndrome d'encéphalopathies postérieures réversible) sur HTA maligne avec des chiffres PA élevées préexistant à D1. Coma. Décès le même mois à une date inconnue.

### 5 cas rapportent un état de mal épileptique avec une évolution vers le décès dans des délais variables dont 3 cas survenant dans un contexte de lésions vasculaires cérébrales et 1 cas dans un contexte d'hématome sous-dural.

Homme, âge entre 60 et 69 ans : ATCD d'épilepsie séquellaire traité par lamotrigine sur hématome sous-dural opéré. Crises d'épilepsie à H36 d'une injection de rappel avec état de mal épileptique. Le scanner cérébral retrouve des hématomas sous-duraux chroniques bilatéraux avec re-saignement probable semi-récent probable. Possible lien avec un sevrage alcoolique. Décès 48 heures plus tard.

Homme, âge entre 80 et 89 ans : crise d'épilepsie à J13 de D1 ayant entraîné une traumatisme cérébral temporal gauche motivant l'introduction de lévétiracétam. Contexte de démence vasculaire. A J16, état de mal épileptique post-TC avec aggravation malgré la prise en charge thérapeutique. Stabilisation de l'état du patient. Décès à J61.

Femme, âge entre 70 et 79 ans : à J4 de D1, laryngite aiguë avec pauses respiratoires dans un contexte de thyrotoxicose. Puis convulsions survenant dans ce contexte et sur de possibles AVC ischémiques relevés au scanner. Evolution vers une suspicion d'état de mal épileptique. Décès à J4.

Homme, âge entre 90 et 99 ans : diagnostic à J11 de D1 d'un état de mal épileptique, sans notion d'antécédent connu d'épilepsie chez ce patient. Dossier très succinct.

Homme, âge entre 90 et 99 ans : présente à J21 de D1, une crise d'épilepsie SAI avec une réintroduction positive à J13 de D2 qui évolue vers un état de mal épileptique avec hospitalisation en urgence, puis mise en soins palliatifs. Décès à J29. Contexte d'AVC cérébral ischémique. Dossier très succinct.

**Commendataires/conclusion** : L'analyse de l'ensemble de ces dossiers avec les éléments disponibles, même s'ils ne sont pas complets, a permis de considérer les populations ayant des antécédents d'épilepsie qui peuvent présenter des crises d'épilepsie dans les contextes discutés ainsi que les patients ayant des antécédents de convulsions qui eux sont susceptibles de présenter une nouvelle crise convulsive orientant vers le diagnostic d'épilepsie (n=133 cas)

Nous avons pu également relever la survenue de convulsions lors de malaise vaso-vagal tels qu'ils peuvent exister chez certains patients lors de manœuvres instrumentales (vaccination) et dans des contextes situationnels : centres de vaccination, émotion, douleur etc. (n= 65 cas, 2 cas ayant été discutés hors de ce paragraphe). Les données concernant certaines thérapeutiques pouvant être à l'origine de troubles convulsifs ainsi que celles concernant les examens complémentaires ont permis également de relever d'autres étiologies (causes médicamenteuses, cérébrales, cardio-vasculaires, métaboliques, respiratoires, etc (n=79 cas)

Un certain nombre de dossiers ne permettent pas une analyse satisfaisante et il est difficile d'établir une conclusion particulière (n=45).

Enfin, on relève 46 notifications mentionnant le diagnostic d'épilepsie à l'issue d'un bilan soit complet soit en cours réalisé à distance ; le caractère de novo et l'absence d'autres causes sont soulignés dans certains cas, une étiologie génétique est évoquée dans un cas. L'absence de cause fait se poser la question d'une éventuelle relation avec la vaccination.

Martinez-Fernandez et al (2022) relèvent dans une étude rétrospective observationnelle la survenue d'épilepsie chez 15 patients dans un délai de 1-28 jours après l'injection de vaccin contre la COVID. Yuk Fai Wan et al (2022) ne relèvent pas d'augmentation de risque de convulsions dans une étude cas – témoins auto contrôlée en excluant les patients ayant présenté des convulsions à J0 considérant qu'il s'agissait de malaise vagal.

L'ensemble de cette analyse a permis de distinguer différentes situations cliniques, très hétérogènes, ayant conduit à des convulsions. Il n'y a **pas suffisamment d'éléments pour identifier un signal avec les convulsions.**

## **VII Conclusions des CRPV rapporteurs**

L'analyse et l'expertise des cas de convulsions graves ne sont pas en faveur d'un signal.

L'analyse et l'expertise des cas marquants de cette période amènent :

- A émettre un signal potentiel sur les neuropathies à petites fibres
- Au maintien du signal potentiel sur les hémophilies acquises, les hépatites auto-immunes, le zona et les PPR
- A demander une expertise des cas ophtalmologiques (OVCR et uvéite) par un expert ophtalmologue
- A demander une expertise des cas de PoTS, encéphalomyélite myalgique et syndrome de fatigue chronique par un expert interniste

Les signaux potentiels émis dans les rapports précédents de pharmacovigilance restent d'actualité dont notamment le syndrome de Parsonage Turner.

Nous proposons une fermeture de l'enquête et réouverture possible sur certains signaux potentiels en cas d'éléments nouveaux dont les cas marquants.



**ANNEXES**

ANNEXE 1 : Liste des rapports de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty (PDF disponible via <https://ansm.sante.fr/>) et période couverte

Titre	Période couverte
Suivi de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty Rapport n°1	27 décembre 2020 au 15 janvier 2021
Suivi de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty Rapport n°2	16 janvier 2021 au 22 janvier 2021
Suivi de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty Rapport n°3	23 janvier 2021 au 29 janvier 2021
Suivi de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty Rapport n°4	30 janvier 2021 au 04 février 2021
Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty Rapport n°5	05 février 2021 au 11 février 2021
Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty Rapport n°6	12 février 2021 au 18 février 2021
Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty Rapport n°7	19 février 2021 au 25 février 2021
Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty Rapport n°8	26 février 2021 au 04 mars 2021
Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty Rapport n°9	05 mars 2021 au 11 mars 2021
Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty Rapport n°10	12 mars 2021 au 18 mars 2021
Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty Rapport n°11	19 mars 2021 au 25 mars 2021
Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty Rapport n°12	26 mars 2021 au 01 avril 2021
Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty Rapport n°13	02 avril 2021 au 15 avril 2021
Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty Rapport n°14	16 avril 2021 au 29 avril 2021
Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty Rapport n° 15	30 avril 2021 au 13 mai 2021
Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty Rapport n° 16	14 mai 2021 au 27 mai 2021
Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty Rapport n° 17	28 mai 2021 au 1 juillet 2021

Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty Rapport n°18	2 juillet 2021 au 26 août 2021
Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty  <i>Focus mensuel n°1 situations spécifiques</i>	jusqu'au 30 septembre 2021
Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty  <i>Focus mensuel n°2 situations spécifiques</i>	jusqu'au 4 novembre 2021
Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty Rapport n°19	27 août 2021 au 11 novembre 2021
Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty  <i>Focus mensuel n°3 situations spécifiques</i>	jusqu'au 13 décembre 2021
Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty <i>Focus mensuel n°4 situations spécifiques</i>	jusqu'au 6 janvier 2022
Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty  <i>Focus mensuel n°5 situations spécifiques</i>	<i>jusqu'au 3 Février 2022</i>
Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty Rapport n°20	12 novembre 2021 au 10 février 2022
Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty  Analyse périodique n°1	11 février au 31 mars 2022
Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty Analyse périodique n°2	du 1 au 28 avril 2022
Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty  Analyse périodique n°3	du 29 avril au 9 juin 2022
Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty  <i>Analyse périodique n°4</i>	<i>10 Juin au 14 Juillet 2022</i>
Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty  <i>Analyse périodique n°5</i>	15 Juillet au 25 Août 2022
Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer - BioNTech Comirnaty Rapport n°21	26 Août 2022 au 23 février 2023

➤ **Définitions :**

Les effets/ évènements indésirables peuvent être classés en :

- **événements à surveiller** : l'analyse des cas remontés montre une gravité, une fréquence et/ou un caractère inattendu au regard de la connaissance du profil de risque, sans que les informations soient suffisamment étayées pour conclure sur un rôle du vaccin ;
- **signal potentiel** : l'analyse des cas remontés suggère un rôle potentiel du vaccin sans qu'il soit possible de conclure. Ces effets font l'objet d'une surveillance spécifique et sont transmis à l'Agence européenne des médicaments (EMA) ;
- **signal confirmé** : Signal détecté en France et confirmé au niveau européen. Le lien entre l'effet indésirable et le vaccin est avéré. Des mesures de santé publique sont mises en place afin de prévenir ou réduire la probabilité de survenue du risque chez les personnes vaccinées.