

RAPPORT D'ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE

ENQUETE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE RELATIVE AUX VACCINS CONTRE LA COVID RAPPORT ANNUEL N°23

COMIRNATY®

Référence de l'enquête	E-2021-00799
Date d'ouverture de l'enquête	12/10/2020
CRPV rapporteur	Marseille, Strasbourg et Toulouse
Nom des experts rapporteurs *	██████████, ██████████ et ██████████ ██████████, ██████████ Grossesse ██████████ (Toulouse) ██████████ (Lyon)
Autre(s) participant(s) du CRPV rapporteur- (nom et fonction dans le CRPV) nommés par l'ANSM	Pr ██████████ - Expert Médecine Interne- ██████████ Pr ██████████ - Expert ophtalmologie- ██████████ Pr ██████████ - Expert neurologie- ██████████ ██████████ ; CRPV d'Amiens

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

Table des matières

RESUME	4
I/ Introduction	6
II/ Généralités sur COMIRNATY®.....	8
A. Données de pharmacodynamie	8
B. Population cible, indication(s) et posologie.....	8
III/ Contexte/Objectifs/Périmètres	9
IV/ Méthodes	9
V/ Résultats et discussions	10
A. Analyse et expertise des cas marquants d'intérêt de cette nouvelle période de suivi :.....	10
B. Analyse des cas ophtalmologiques (OVCR et uvéites)	11
C. Analyse des cas de PoTS/EMM/SFC.....	18
D. Analyse des cas de sclérose latérale amyotrophique (SLA)	21
E. Surveillance des effets indésirables chez les femmes enceintes et allaitantes	25
VII/ Conclusions	26

ABREVIATIONS

EMM : Encéphalomyélite myalgique :

IO : inflammation oculaire

LLT : Low Level Term (terme de bas niveau)

OVCR : Occlusion de la Veine Centrale Rétinienne

OBVR : Occlusion d'une branche veineuse rétinienne

PACVS : Post-Acute COVID-19 Vaccination

SFC : Syndrome de fatigue chronique

PoTS : Syndrome de tachycardie orthostatique posturale

PT : Preferred Term (terme préférentiel)

SLA : Sclérose latérale amyotrophique

RESUME

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 rapport de Pharmacovigilance s'inscrit dans la continuité des 32 expertises nationales de pharmacovigilance déjà réalisées depuis le déploiement de cette vaccination en France

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.

Par ailleurs, des expertises des cas ophtalmologiques (Occlusion de la Veine Centrale Rétinienne et uvéite), des cas de Syndrome de Fatigue Chronique/ Encéphalomyélite myalgique / Syndrome de tachycardie orthostatique posturale, des cas de sclérose latérale amyotrophique (SLA), ainsi que des cas d'effets indésirables chez la femme enceinte et allaitante sont fournies 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 (BNPV) ainsi que des cas marquant grossesse et allaitement sur la période du 24/02/2024 au 30/06/2025. L'analyse des cas marquants est centrée dans ce rapport sur les cas considérés d'intérêt (correspondant à un ou plusieurs cas d'effets indésirables pouvant constituer un signal potentiel ou pouvant conduire à une surveillance de certains événements indésirables) par les CRPV rapporteurs. Des requêtes ciblées pour les points spécifiques (OVCR, uvéite, SFC/EMM/PoTS/ HELLP Syndrome) ont été réalisées par l'ANSM dans la BNPV depuis le début de la campagne vaccinale. Pour ces effets indésirables, la requête a été réalisée jusqu'au 27/1/2025 pour SFC/EMM/PoTS, au 31/12/2024 pour OVCR/uvéite et au 30/06/2025 pour HELLP Syndrome. Pour la SLA, l'enquête concerne les 2 vaccins mARN contre la COVID-19 et la requête a été réalisée depuis le début de la campagne vaccinale jusqu'au 31/01/2025. Tous les cas ont été analysés par les experts de ces pathologies, désignés par l'ANSM.

3- Principaux résultats et discussion

Un total de 21 cas marquants a été revu. Aucun d'entre eux n'apporte d'éléments supplémentaires par rapport à ce qui a été analysé précédemment dans les trente-deux rapports de pharmacovigilance sur le vaccin Comirnaty®.

Les requêtes ciblées ont permis d'identifier un total de 191 cas expertisés par les spécialistes des pathologies. Concernant les atteintes oculaires, 67 cas d'OVCR ont été notifiés depuis le début de la campagne vaccinale dont 26 exclus pour des raisons expliquées dans la méthode. Quarante et un cas ont été retenus incluant 22 hommes et 19 femmes (46,3%). La moyenne d'âge est de $63 \pm 15,3$ et la médiane est de 65 ans [26-98]. L'évènement est survenu en post D1 dans 26 cas, D2 dans 9 cas et R1 dans 4 cas. Dans 2 cas, l'information est manquante. Le délai médian de survenue de l'EI après la dernière dose de vaccin est de 10 jours (1-54 jours) et le délai moyen de $15,0 \pm 13,8$ jours. L'analyse retrouve 66 antécédents, essentiellement des antécédents de diabète, hypertension artérielle et affections oculaires. Des facteurs de risque d'OVCR sont présents dans la majorité des cas retenus (âge supérieur à 60 ans et/ou HTA, affections oculaires, ...). Concernant l'uvéite, nous avons retenu 56 cas. Dans 17 cas, on peut retenir le rôle favorisant du vaccin sur un terrain prédisposé. L'effet survient dans la majorité des cas (41 cas) en absence de tout facteur de risque et sept cas de rechallenge positif. La requête ciblée sur EMM/ PoTS et SFC a identifié un total de 58 cas dont 23 cas d'EMM (ou aggravation EMM), 14 cas de PoTS (ou aggravation de PoTS), 16 cas de SFC (ou aggravation SFC) et 5 cas de dysautonomie (ou aggravation de dysautonomie) ne correspondant pas à un PoTS. Selon les critères établis, 3 cas ont été jugés comme non évaluables, et 18 cas comme non évocateurs. L'analyse est donc faite sur 19 cas « compatibles » et 18 cas « évocateurs » soit un total de 37 cas (soit 64% des cas retenus). Dans 9 cas, il s'agit d'une exacerbation d'une pathologie préexistante (EMM, fibromyalgie, PoTS ou dysautonomie). On retrouve une population en majorité féminine (30 femmes) avec une moyenne d'âge de $40,5 \pm 17,7$ ans (extrêmes=20-67). Les premiers symptômes sont apparus après D1 dans 16 cas (43%), D2 dans 12 cas (32%), D1 et D2 dans 2 cas et R1 dans 7 cas (19%). Le délai moyen entre la dernière vaccination et le début des symptômes est de 19,1 jours ($\pm 54,4$) (délai médian=7 jours).

Dans presque 40% des cas, un contexte favorisant a été retrouvé pour la survenue de ces effets indésirables : Covid-19 (n=5), SFC (n=4), fibromyalgie (n=2) tachycardie (n=2).

Depuis le début du suivi et jusqu'au 31/01/2025, 52 cas de SLA ou SLA aggravée ont été notifiés avec les vaccins Covid-19 à ARNm et analysés. Dix cas n'ont pas été considérés comme des SLA (4 cas où la symptomatologie ne correspondait pas aux critères diagnostics, 6 cas de diagnostics non confirmés). Les 46 cas de SLA ou d'aggravation concernent 30 hommes et 16 femmes, âgés en moyenne de $62 \pm 12,6$ ans (médiane 66 ans ; extrêmes 29 à 85 ans). Huit patients sont décédés à la date de la notification dans un délai moyen par rapport aux premiers symptômes de 15 mois (médiane 15 mois ; extrêmes 3,5 à 24 mois). Il s'agit pour 12 cas de SLA ayant débuté avant la vaccination, pour 3 cas de forme génétique, et pour 31 cas de découverte inaugurale de SLA avec symptomatologie initiale apparaissant dans les suites de la vaccination. Il n'est pas scientifiquement fondé d'attribuer un rôle causal au vaccin lorsque le diagnostic de SLA est posé dans un délai inférieur à 3 mois, comme c'est le cas dans près de 84 % des notifications, compte tenu du caractère lent et silencieux de l'évolution initiale de la maladie. Dans plus d'une dizaine de cas la maladie était préexistante. De plus, il faut tenir compte de l'aggravation progressive attendue de celle-ci qui peut être dans certains cas très rapide, plus particulièrement dans la forme bulbaire. Alors que la composante génétique constitue l'un des axes étiologiques majeurs de la SLA, la réalisation d'analyses génétiques n'est mentionnée que dans 32% des cas. Lorsque celle-ci est rapportée, seules les mutations les plus fréquentes, notamment celles des gènes *SOD1* et *C9ORF72*, semblent avoir été explorées, alors qu'à ce jour, plus d'une quarantaine de gènes impliqués dans la SLA ont été identifiés.

Parmi les cas grossesse, un cas marquant a été signalé après la période d'étude. Il s'agit d'un cas de HELLP syndrome survenu 2 semaines après vaccination par Comirnaty® et 2 jours après l'accouchement. La patiente a présenté une thrombopénie, une cytolysé hépatique et des poussées hypertensives qui ont nécessité un traitement ponctuel par inhibiteur calcique. Au total, dix cas de HELLP syndrome ont été rapportés aux centres régionaux de pharmacovigilance avec Comirnaty® depuis le déploiement de la vaccination. Le HELLP syndrome concerne 0,5 à 0,9 % des grossesses en population générale.

4- Conclusions

En synthèse, il ressort de cette expertise nationale de Pharmacovigilance :

- Concernant l'analyse des cas marquants sur la période du 24/02/2024 au 30/06/2025 : aucun élément supplémentaire par rapport à ce qui a été analysé précédemment dans les 32 rapports de pharmacovigilance sur le vaccin Comirnaty®.
- Concernant les OVCR : l'analyse des cas de pharmacovigilance et les données de la littérature notamment via des études de pharmacoépidémiologie ne sont pas en faveur d'un signal potentiel. Les rapporteurs proposent la clôture de l'enquête sur ce point spécifique des OVCR.
- Concernant les uvéites : l'analyse des cas a identifié la survenue d'uvéite chez une quarantaine de patients sans facteur de risque, des cas d'aggravation d'uvéite en post vaccination et des cas avec rechelle positif. Néanmoins, compte tenu de la rareté des déclarations de cet effet indésirable et l'incidence de cette pathologie dans la population générale, les données de cette enquête ne permettent pas de confirmer un signal. Les rapporteurs proposent la clôture de l'enquête sur ce point spécifique.
- Concernant le PoTS, l'encéphalomyélite myalgique (EMM) ou le syndrome de fatigue chronique (SFC), les investigations incomplètes objectivées dans l'analyse des déclarations de pharmacovigilance et les données de la littérature ne permettent pas de faire émerger un signal potentiel. La poursuite de l'enquête ne pourra pas confirmer un signal. Les rapporteurs proposent la clôture de l'enquête sur ce point spécifique.
- Concernant la SLA : l'analyse des données de la base nationale de pharmacovigilance et de la littérature disponibles ne mettent en évidence aucun signal de sécurité suggérant un lien entre la SLA et les vaccins Covid-19 à ARNm.
- Concernant les cas « grossesse » : la survenue d'un cas marquant d'un HELLP syndrome a conduit à l'analyse de tous les cas de HELLP syndrome avec Comirnaty depuis le début de sa mise à disposition en France. Aucun lien avec la vaccination Covid-19 n'a été établi.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments et des millions de doses administrées en France et des milliards doses administrées dans le monde, les rapporteurs proposent la clôture de l'enquête.

I/ Introduction

	PRINCEPS
Nom commercial	Comirnaty®
DCI	Tozinameran (BNT162B2), tozinameran/riltozinameran (BNT162B2 Original/Omicron BA.1), tozinameran/famtozinameran (BNT162B2 Original/Omicron BA.4-5), raxtozinameran (BNT162B2 Omicron XBB.1.5) bretovameran (Omicron JN.1), cemivameran (Omicron KP2), 5'-capped ARNm- (K981P et V982P) (Omicron LP.8.1)
Classe ATC	vaccins, autres vaccins viraux, Code ATC : J07BX03
Forme pharmaceutique et dosage	Comirnaty® 10 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable Comirnaty® 3 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable Comirnaty® Original/Omicron BA.1 (15/15 microgrammes)/dose pour dispersion injectable Comirnaty® 30 microgrammes/dose pour dispersion injectable Comirnaty® 30 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable Comirnaty® Original/Omicron BA.1 (15/15 microgrammes)/dose, dispersion injectable Comirnaty® Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgrammes)/dose, dispersion injectable Comirnaty® Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammes)/dose, dispersion injectable Comirnaty JN.1 10 microgrammes/dose, dispersion injectable Comirnaty JN.1 3 microgrammes/dose, dispersion injectable Comirnaty JN.1 30 microgrammes/dose, dispersion injectable Comirnaty LP.8.1 10 microgrammes/dose, dispersion injectable Comirnaty LP.8.1 3 microgrammes/dose, dispersion injectable Comirnaty LP.8.1 30 microgrammes/dose, dispersion injectable ComirnatyOMICRON XBB.1.5 10 microgrammes/dose, dispersion injectable ComirnatyOMICRON XBB.1.5 3 microgrammes/dose, dispersion injectable ComirnatyOMICRON XBB.1.5 30 microgrammes/dose, dispersion injectable
Classe pharmacologique	vaccins, autres vaccins viraux
Indication(s)	Immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste 1
Procédure d'enregistrement	Procédure centralisée

PSUR : EURD list,¹ (oui/non) Si oui : - 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 n°5 (période du 19/12/2022 au 18/06/2023) PSUR n°6 (période du 17/06/2023 au 17/12/2023) PSUR n°7 (période du 19/12/2023 au 18/12/2024) Fréquence de soumission : A ce jour, 2 ans
Titulaire d'AMM / Exploitant	PFIZER BIONTECH
Date d'obtention de l'AMM	21/12/2020
Date de commercialisation en France	27/12/2020
Pays en Europe commercialisant la (les) spécialité(s)	Tous

¹ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?Ecurl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000361.jsp&mid=WC0b01ac058066f910

III/ Généralités sur COMIRNATY®

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 répliatif 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 (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 ≥ 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® et déterminent les cas marquants d'intérêt selon leur analyse. 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 de Pharmacovigilance s'inscrit dans la continuité des 32 expertises nationales de pharmacovigilance déjà réalisées depuis le déploiement de cette vaccination en France.

L'analyse des cas marquants déclarés est centrée dans ce rapport sur les cas considérés d'intérêt (correspondant à un ou plusieurs cas d'effets indésirables pouvant constituer un signal potentiel ou pouvant conduire à une surveillance de certains événements indésirables) par les CRPV rapporteurs. 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, des expertises ciblées sur les cas ophtalmologiques (OVCR et uvéite), les cas de SFC/EMM/PoTS, les cas de sclérose latérale amyotrophique (SLA), ainsi que les cas de HELLP syndrome sont fournies dans le cadre de ce rapport.

IV/ Méthodes

Données issues des bases de PV

- Critères de la requête dans la base cas marquants :
 - Produit « Comirnaty® »,
 - Imputabilité OMS : Suspect/Interaction,

Les cas d'intérêt ont été sélectionnés par les CRPV rapporteurs à partir des cas marquants transmis sur la période du 23/02/2024 au 30/06/2025, y compris les cas marquants d'intérêt grossesse/allaitement.

Les requêtes ciblées pour les points spécifiques (OVCR, uveite, SFC/EMM/PoTS/SLA/HELLP Syndrome) ont été réalisées par l'ANSM dans la BNPV depuis le début de la campagne vaccinale jusqu'au 30/06/2025 et analysés par les experts de ces pathologies, désignés par l'ANSM.

VI Résultats et discussions

A. Analyse et expertise des cas marquants d'intérêt de cette nouvelle période de suivi :

Un total de 21 cas identifiés selon la procédure cas marquants a été revu. Aucun d'entre eux n'est considéré comme un cas d'intérêt car n'apporte d'éléments supplémentaires par rapport à ce qui a été analysé précédemment dans les 32 rapports de pharmacovigilance sur le vaccin Comirnaty®.

██████████ : cas de Syndrome de Guillain Barré survenu dans un contexte septique. Pas d'élément supplémentaire par rapport aux expertises antérieures permettant d'émerger un signal

██████████ : cas de sclérose latérale amyotrophique. Cas intégré dans la section d'expertise spécifique incluse dans ce rapport

██████████ : cas de crise de myasthénie survenue le lendemain d'une vaccination par Comirnaty® et VAXIGRIPTETRA® chez un patient ayant présenté un syndrome pseudo-grippal la semaine précédente. Pas d'élément supplémentaire par rapport aux expertises antérieures permettant de construire un signal.

██████████ : cas de décompensation respiratoire avec bronchospasme chez une patiente porteuse d'une BPCO après vaccination grippe/covid. Pas d'élément supplémentaire par rapport aux expertises antérieures permettant de construire un signal

██████████ : Cas de fibrose pulmonaire idiopathique avec greffe pulmonaire. Contexte d'exposition professionnelle à l'amiante. Pas d'élément permettant de construire un signal

██████████ : Cas de vascularite cérébrale en lien avec la maladie de BASEDOW. Pas d'élément suffisant permettant de construire un signal.

██████████ : Cas de pemphigoïde cicatricielle. Contexte de prise d'ézétimibe dont l'arrêt améliore la symptomatologie cutanée. Pas d'élément suffisant permettant de construire un signal

██████████ : Cas de d'insuffisance ovarienne prématurée & cycle menstruel irrégulier chez une femme de ███ ans, suivie pour une rectocolite hémorragique dont les premiers symptômes sont survenus en cours de traitement par Entyvio® et après la vaccination par Comirnaty®. Pas d'élément suffisant permettant de construire un signal.

██████████ : Cas de maladie à IgG 4 localisée aux glandes sous-mandibulaires. Pas d'élément suffisant permettant de construire un signal

██████████ : Cas de pseudopolyarthrite rhizomélisque sans maladie de Horton associée après à vaccination combinée par Comirnaty® et antigrippale. Pas d'élément supplémentaire par rapport aux expertises antérieures permettant de construire un signal

██████████ : Cas de tumeur desmoïde au site d'injection. Pas d'élément permettant de construire un signal

██████████ : Cas de sclérose latérale amyotrophique. Cas intégré dans la section d'expertise spécifique incluse dans ce rapport

██████████ : Cas de rectocolite hémorragique. Pas d'élément suffisant permettant de construire un signal

██████████ : Cas de ménométrorragies ayant conduit au diagnostic de fibrome puis d'adénomyose. Pas d'élément supplémentaire par rapport aux expertises antérieures permettant de construire un signal.

██████████ : Cas de fasciite de Shulmann ou fasciite à éosinophiles. Pas d'élément suffisant permettant de construire un signal

██████████ : Cas de syndrome de covid long et de syndrome de tachycardie en posture orthostatique (PoTS). Pas d'élément supplémentaire par rapport aux expertises antérieures (intégré et analysé dans l'analyse des cas de PoTS)

██████████ : Cas de ménorragies ayant conduit au diagnostic d'adénomyose sur imagerie. Pas d'élément supplémentaire par rapport aux expertises antérieures permettant de construire un signal.

██████████ : Cas de syndrome douloureux diffus de type fibromyalgique. Pas d'élément suffisant

permettant de construire un signal

██████████ : cas de neuropathies à petites fibres. Pas d'élément supplémentaire par rapport aux expertises antérieures sur ce signal

██████████ : cas de maladie de Ménière. Pas d'élément suffisant permettant de construire un signal

██████████ : cas de décès survenus dans un EPHAD. Pas d'élément suffisant permettant de construire un signal

En conclusion, aucun cas marquant n'apporte d'éléments supplémentaires par rapport à ce qui a été analysé précédemment dans la trentaine de rapports de pharmacovigilance sur le vaccin Comirnaty®.

B. Analyse des cas ophtalmologiques (OVCR et uvéites)

a) OVCR

Les occlusions veineuses rétiniennes sont la conséquence d'un ralentissement brutal de la circulation veineuse dans la rétine, alors que la circulation artérielle reste normale. Selon le siège de l'obstruction, on en distingue deux formes :

- dans le nerf optique : occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR),
- dans la rétine, au niveau d'un croisement artério-veineux : occlusion d'une branche veineuse rétinienne (OBVR).

Lorsqu'une occlusion veineuse survient, qu'il s'agisse d'une occlusion de la veine centrale ou d'une branche, le sang ne peut plus s'évacuer normalement hors de l'œil alors qu'il continue d'arriver par les artères : il en résulte un ralentissement de la circulation sanguine et une élévation de la pression qui règne dans les veines. Ces phénomènes se traduisent au fond d'œil par une dilatation des veines et l'apparition d'hémorragies.

Deux phénomènes concourent alors à faire baisser la vision :

- le ralentissement circulatoire lui-même, qui peut mener à une souffrance de la rétine par manque d'oxygène : l'ischémie ;
- un œdème de la rétine (l'œdème maculaire).

Ces deux phénomènes sont associés à des degrés qui varient selon les patients. La cause des occlusions veineuses rétiniennes reste incertaine. Les deux seuls facteurs de risque clairement retrouvés plus fréquemment chez des patients souffrant d'OVCR sont l'hypertension artérielle d'une part, l'hypertonie oculaire et/ou le glaucome d'autre part, sans pour autant que l'on comprenne bien les rapports et les liens de cause à effet entre ces maladies.

D'autres facteurs peuvent contribuer à la survenue d'une OVCR comme l'âge avancé, le diabète, les affections de la coagulation et les troubles du rythme cardiaque (arythmie). Une étude multicentrique cas-témoin réalisée chez 542 patients âgés de plus de 50 ans retrouve une association avec divers facteurs : tabagisme actif, âge, diabète, hyperhomocystéinémie, dyslipidémie, glaucome, syndrome d'apnée de sommeil, pathologie carotidienne et HTA [1-2].

Chez les sujets jeunes (<40 ans), l'étude rétrospective et monocentrique de Berguig et al réalisée chez 52 patients suggère comme facteurs de risque l'HTA, l'hypertonie oculaire et l'inflammation [3]. Cette maladie pourrait être génétique dans certains cas. En effet, plusieurs cas peuvent survenir au sein d'une même famille mais le gène responsable n'a pas été découvert à ce jour. Néanmoins, il est fréquent de ne retrouver aucune cause à la maladie.

Des cas d'occlusion rétinienne (artère ou veine) sont aussi bien décrits dans la littérature avec les vaccins COVID-19 que l'infection COVID elle-même [4-6]. L'analyse des notifications spontanées en France des occlusions rétiniennes post vaccination COVID-19 (tout vaccin confondu) pendant la campagne vaccinale (jusqu'à mi 2023), publiée par l'équipe du CRPV de Nancy, a retenu un total de 290 cas dont 107 cas d'OVCR avec Comirnaty® (et 7 cas avec Spikevax) et 44 cas d'occlusion artérielle [7].

Au cours d'une étude cas-témoin multicentrique, les auteurs n'ont pas retrouvé d'association significative entre cet évènement et la vaccination COVID-19 (incluant, Vaxzevria, Comirnaty® et Spikevax) avec un OR=0,93 [0,6-1,45] dans un délai de 4 semaines après la vaccination [8]. Les données d'une autre étude

rétrospective suggèrent un taux d'occlusion de la veine rétinienne similaire pour les vaccins ARNm COVID-19 que celui estimé pour le vaccin grippe et DTP [9]. Enfin, une autre étude retrouve un risque augmenté les 2 premières semaines post vaccination et persistant durant 12 semaines [10].

Objectif

Réaliser une analyse descriptive des cas d'OVCR associée à une expertise ophtalmologique, enregistrés dans la Base nationale de Pharmacovigilance. La période d'étude est postérieure à celle du travail de Beurrier et al [7]. Ce dernier a analysé les cas d'occlusion rétinienne survenus durant la campagne vaccinale COVID-19 jusqu'à mi 2023.

Méthodes

L'ANSM a envoyé tous les cas enregistrés dans la BNPV depuis le début de la campagne de vaccination jusqu'au 31/12/2024 avec Comirnaty® contenant les termes préférentiels (PT) suivants : occlusion vasculaire rétinienne ou occlusion de la veine rétinienne ou occlusion de l'artère ophtalmique. Nous avons demandé au CRPV de Nancy, le numéro des cas de la BNPV correspondant au travail de Beurrier et al. Ces derniers ont été donc exclus de notre analyse. Sur les cas restants, nous avons réalisé une analyse descriptive sur les données démographiques, âge et genre, le rang de la vaccination, le délai de survenue après la dernière vaccination, les facteurs de risque et l'évolution. Tous les cas sont graves. Nous avons exclu tout cas avec manque d'informations importantes (absence de chronologie, dossier très succinct,...) ou un délai de survenue post-vaccination supérieur à 2 mois en accord avec la littérature. Le tableau ci-dessous récapitule les délais de survenue observés dans les études suivantes :

Auteurs	Type d'article	Type d'atteinte	Délai de survenue rapporté
Leung H.M. et al. [11]	Revue systématique	RVO (CRVO / BRVO)	15 minutes à 30 jours
Majumder P.D. et al. [13]	Cas cliniques + mini-revue	RVO	« Les jours suivant » la vaccination
Dorney I. et al. (2023) [9]	Cohorte populationnelle	RVO / RAO	Délai moyen : 14 jours (max. 42 jours)
Feltgen N. et al. (2022) [8]	Étude multicentrique	Toutes occlusions	Non précisé
Beurrier M. et al. (2024) [7]	Revue des cas français de pharmacovigilance	RVO / RAO	Délai médian : 11 jours
Hassan et al. [14]	Série de cas	CRVO	2-15 jours

Résultats

Au total, 1136 cas ont été envoyés par l'ANSM parmi lesquels 69 cas étaient inclus dans l'analyse et la publication du CRPV de Nancy. Nous avons retenu donc 67 cas d'OVCR ont été notifiés sur la période d'étude dont 26 exclus pour des raisons expliquées dans la méthode. Quarante et un cas ont été retenus incluant 22 hommes et 19 femmes (46,3%). La moyenne d'âge est de 63±15,3 ans et la médiane est de 65 ans [26-98].

Tranche d'âge	Nombre	%
[21-40]	4	9,7%
[41-50]	8	19,5%
[51-60]	4	9,7%
[61-70]	12	29,2%
[71-80]	9	21,9%
[81-90]	3	7,3%
[91-100]	1	2,4%
Total général	41	

Rang de la vaccination

L'évènement est survenu en post D1 dans 26 cas, D2 dans 9 cas et R1 dans 4 cas. Dans 2 cas, l'information est manquante. Le délai médian de survenue de l'EI après la dernière dose de vaccin est de 10 jours (1-54 jours) et le délai moyen de 15,0±13,8 jours.

Antécédents

Au total, 66 antécédents ont été relevés (information non disponible dans 16 cas) avec essentiellement des antécédents de diabète, d'hypertension artérielle et d'affections oculaires (Annexe, Tableau 1).

Selon les informations disponibles, l'évolution est favorable dans 10 cas (1 cas résolu et 9 cas en cours de résolution). Dans la majorité des cas, le patient n'était pas rétabli.

Discussion/Conclusion

Des facteurs de risque d'OVCR sont présents dans la majorité des cas retenus (âge supérieur à 60 ans et/ou HTA, affections oculaires,...). Néanmoins, dans une quinzaine de cas (36%), l'OVCR est survenue dans un délai compatible et en absence de tout facteur de risque, et le rôle du vaccin ne peut pas être exclu. L'analyse des cas de Beurrier et al (7) indique aussi une absence de facteurs de risque dans environ 26% des cas ainsi qu'un rechallenge positif dans 7 cas. Le taux de notification reste faible compte tenu du nombre de doses de vaccins administrées durant cette période. En dehors des *case reports*, les données des études pharmacoépidémiologiques restent controversées par rapport à une augmentation de risque d'OVCR en post vaccination. Compte tenu des données disponibles, nous ne pouvons pas faire émerger un « signal potentiel ». L'analyse des cas de pharmacovigilance et les données de la littérature notamment via des études de pharmacoépidémiologie ne sont pas en faveur d'un signal potentiel. Les rapporteurs proposent la clôture de l'enquête sur ce point spécifique des OVCR.

Références

1. Occlusion veineuse rétinienne. <https://www.15-20.fr/offre-de-soins/maladies-de-loeil/occlusion-veineuse-retinienne/>
2. Rehak M, Wiedemann P. retinal vein thrombosis : pathogenesis and management. J Thromb Haemost. 2021; 8(9) : 1886-94.
3. Berguig J, Abdelmassih Y, Azar G, et al. Front med (Lausanne). 2023. 10:1180234. doi: 10.3389/fmed.2023.1180234. eCollection 2023.
4. Schulz, J.B.; Berlit, P.; Diener, H.; et al. COVID-19 Vaccine-Associated Cerebral Venous Thrombosis in Germany. Ann. Neurol. 2021, 90, 627–639
5. Sen M, Honavar S, Sharma N, Sachdev M. COVID-19 and Eye: A Review of Ophthalmic Manifestations of 249 COVID-19. Indian J Ophthalmol 2021;69:488. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_297_21.
6. O'Donovan C, Vyas N, Ghanchi F. Retinal vein occlusion with COVID-19 : a case report and review of literature. Ocul Immunol Inflamm. 2023. 31(3) : 594-598.
7. Beurrier M, Conart JB, Antoine ML, et al. Retinal vascular occlusion after COVID-19 vaccination : analysis of the French pharmacovigilance database. Therapies. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2024.08.002>
8. Feltgen N, Ach T, Ziemssen F, et al. Retinal vascular occlusion after COVID-19 vaccination : more coincidence than causal relationship ? Data from a retrospective multicentre study. J Clin Med. 11(17):5101. doi: 10.3390/jcm11175101.
9. Dorney I, Shaia J, Kaelber DC, Talcott KE, Singh RP. Risk of New Retinal Vascular Occlusion After mRNA COVID-19 Vaccination Within Aggregated Electronic Health Record Data. JAMA Ophthalmol. 2023;141(5):441-447. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2023.0610. PMID: 37052897
10. Li JX, Wang YH, Bair H, et al. Risk assessment of retinal vascular occlusion after COVID-19 vaccination. Vaccines. 2023. 8 :64. <https://doi.org/10.1038/s41541-023-00661-7>
11. Leung HM, Au SCL. Retinal vein occlusion after COVID-19 vaccination. A review. Vaccines (Basel). 2023, 11(8) : 1281. doi: 10.3390/vaccines11081281.
12. Endo B, bahamon S, Martinez-Pulgarin DF. Central retinal vein occlusion after mRNA SARS-CoV-2 vaccination : case report. Indian J ophthalmol. 2021, 69(10) : 2865-2866. doi: 10.4103/ijo.IJO_1477_21
13. Majumder D, Prakash P, Jaya V. Retinal venous occlusion following COVID-19 vaccination: Report of a case after third dose and review of the literature. I J Ophtalmol. 70(6)2191. DOI: 10.4103/ijo.IJO_592_22

14. Hassan SN, Begum S, Anwar NB, et al. Central retinal vein occlusion in healthy young adults following COVID-19 vaccination : case series. Open J Ophthalmol. 2023, 13, 360-370. DOI: 10.4236/ojoph.2023.134035
15. Finsterer J. Retinal artery/vein occlusion complicating SARS-CoV-2 vaccinations. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2022, 31(9) : 106617

b) Uvéites

Les uvéites sont définies par l'inflammation de l'iris, du corps ciliaire, du vitré, de la rétine et de la choroïde. Les uvéites sont dites antérieures, intermédiaires ou postérieures selon la localisation du site primitif d'inflammation. La panuvéite est une inflammation totale de l'œil sans site de début électif. L'incidence des uvéites est de l'ordre de 17 à 52 pour 100 000. Les étiologies inflammatoires sont majoritaires. Une soixantaine de causes d'uvéites sont décrites, classées en cinq groupes : infectieuse (tuberculose, toxoplasmose, herpes virus, syphilis...), inflammatoire (uvéites associées au groupe HLA-B27, sarcoïdose, maladie de Behcet, arthrite juvénile, sclérose en plaques, autres maladies auto-immunes) pseudo-uvéite (lymphome oculaire et cérébral primitif), entités ophtalmologiques (parsplanite, cyclite de Fuchs, maladie de Birdshot) et uvéites iatrogéniques [1].

Concernant les uvéites médicamenteuses, il n'existe pas de mécanisme physiopathologique clairement défini pour expliquer l'inflammation oculaire (IO) d'origine médicamenteuse, la quasi-totalité des cas rapportés est basée sur la séquence chronologique entre les 2 événements. On ne dispose pas de modèle animal avec analyse histologique des tissus oculaires. Néanmoins plusieurs hypothèses peuvent être évoquées [2]:

- la réponse immune induit la production d'anticorps dirigés contre le médicament, avec par la suite formation de complexes-immuns qui peuvent provoquer une IO s'ils se déposent dans l'uvée. Cela a été principalement évoqué pour la rifampicine [2]. L'IO survient dans ces cas-là plusieurs semaines à mois après l'initiation du traitement ;
- la réponse immune sous traitement peut être à l'origine d'un relargage de microorganismes (ou débris) inertes qui dans l'œil peuvent provoquer une IO dans les jours qui suivent le début du traitement. Cela sera observé principalement dans les contextes infectieux. Les principales données rapportées concernent la rifabutine. Néanmoins, la survenue d'une IO chez les patients VIH en cours de traitement pour une mycobactérie ou une infection à CMV, doit aussi faire évoquer un syndrome de restauration immune (IRU pour Immune Recovery Uveitis) sans que le médicament concerné ne soit spécifiquement incriminé ni que le processus inflammatoire ne soit infectieux ;
- une altération de la mélanine, connue pour ses caractéristiques protectrices vis-à-vis des radicaux libres (semiquinones) peut être à l'origine d'une IO survenant plusieurs semaines après exposition à des agents producteurs de radicaux libres et ayant une forte affinité pour la mélanine (chloroquine ou phénothiazines).

Parmi les médicaments pour lesquels le lien avec l'uvéite a été établi, on peut citer les biphosphonates. Par ailleurs, les immunomodulateurs utilisés pour une inflammation oculaire peuvent entraîner une « uveite paradoxale » faisant évoquer à tort une rechute de la maladie inflammatoire. Enfin, les nouvelles thérapies ciblées, notamment les anti-tyrosines kinases élargissent la gamme des médicaments pouvant favoriser divers types d'atteinte oculaire dont l'inflammation oculaire [2].

Concernant les uvéites avec un lien potentiel avec le vaccin COVID-19, nous ne disposons pas d'études pharmacoépidémiologiques. La seule étude réalisée sur les données d'assurance maladie de la Corée du Sud a analysé le risque de la rechute d'uvéite post vaccination COVID-19 chez des patients avec antécédent d'uvéite [3]. La majorité des données sont limitées aux « case report » lorsque les données chronologiques restent convaincantes et en absence d'autres étiologies (diagnostic d'exclusion). Le tableau résume les différentes études avec les délais de survenue d'uvéite post-vaccinale.

Titre	Auteurs (année)	Type d'article	Vaccin(s)	Délai de survenue	Commentaire
New onset of acute uveitis following COVID-19	Sim H.E. et al. [4]	Série de cas (11 patients)	Non précisé (vaccins COVID variés)	2–14 jours après l'injection	Toutes les uvéites survenues « peu après » la vaccination; antérieures le plus

Titre	Auteurs (année)	Type d'article	Vaccin(s)	Délai de survenue	Commentaire
vaccination					souvent.
Herpetic anterior uveitis following COVID-19 vaccines	Ott M. et al. [5]	Série de cas (24 patients)	BNT162b2, mRNA-1273, BBIBP-CorV, Ad26.COV2.S	Médiane 10 jours (plage 3–42 jours)	Uvéites herpétiques; suggère une fenêtre de survenue majoritairement dans les 2 semaines.
Anterior uveitis onset after BNT162b2 vaccination	Renisi G. et al. [6]	Cas clinique	BNT162b2	14 jours après la 2 ^e dose	Uvéite antérieure aiguë chez un adulte jeune.
Vaccin e-]Associated Uveitis after COVID-19 Vaccination	Singh R.B. et al. [7]	Revue	Divers	Survenue proche de la vaccination (association temporelle discutée)	Synthèse des cas VAERS/littérature soulignant la proximité temporelle de nombreux cas.
Uveitis following COVID-19 vaccination: case report & literature review	De Carvalho [8]	Revue + cas	Divers	Moyenne ~10 jours (≈ 9,95 j)	Revue de 86 cas publiés ; près de la moitié avec ATCD d'uvéite

Objectif

Analyse descriptive des cas d'uvéite enregistrés dans la Base nationale de Pharmacovigilance associée à une expertise ophtalmologique.

Méthodes

L'ANSM a envoyé tous les cas enregistrés dans la BNPV avec Comirnaty® jusqu'au 31/12/2024 avec les termes préférentiels uvéite ou uvéite auto-immune ou uvéite à médiation immunitaire ou uvéite à reconstitution immunitaire ou kérato-uvéite.. Analyse descriptive sur les données démographiques, âge et genre, le rang de la vaccination, le délai de survenue après la dernière vaccination, les facteurs de risque et l'évolution.

Nous avons exclu tout cas avec manque d'informations importantes (absence de chronologie, dossier très succinct,...) ou un délai de survenue post-vaccination supérieur à 2 mois en accord avec la littérature.

Résultats

Au total, 63 cas ont été identifiés . Après expertise des cas, 7 cas ont été exclus pour différents motifs. L'analyse descriptive a été réalisée sur 56 cas dont 39 avec un lien évalué comme «probable» et 17 cas retenant le rôle favorisant du vaccin sur un terrain prédisposé.

Lien vaccin/uvéïte	n	%
Probable	39	62%
Terrain favorisant la réactivation	14	22%
Terrain favorisant la réactivation MAIS diagnostic douteux	1	2%
Terrain favorisant l'activation	1	2%
Terrain favorisant l'activation d'une maladie auto immune	1	2%
Sous-Total	56	
Délai trop long	1	2%
Délai trop précoce	1	2%
Traitement immunothérapie en cours, facteurs confondant	1	2%
Origine Virale Covid	1	2%
À discuter	1	2%
Cause virale	1	2%
Conclusion impossible par manque d'éléments de date	1	2%
Sous-Total	7	
Total général	63	

L'effectif (n=56) inclut une population majoritairement féminine (n=41, 73%) avec une moyenne d'âge de 47,1 ± 16,5 [13-86] ans et une médiane de 48 ans. Au total, 38 cas étaient graves (68%) nécessitant essentiellement des consultations (2 cas d'hospitalisation).

Tranches d'âge	n	%
[13-18 ans]	1	2%
[19-20 ans]	1	2%
[21-30 ans]	7	13%
[31-40 ans]	9	16%
[41-50 ans]	16	29%
[51-60 ans]	7	13%
[61-70 ans]	8	14%
[71-80 ans]	4	7%
[81-93 ans]	1	2%
ADULTE	2	4%

On identifie au moins un facteur de risque uniquement dans 15 cas (26,8%).

Facteur de risque	n	%
Antécédent d'uvéïte	5	9%
Antécédent d'uvéïte arthrite juvénile ACAN +	1	2%
Maladie de Behçet	1	2%
Spondylarthrite	5	9%
Spondylarthrite, Antécédent d'uvéïte	3	5%

Rang de la vaccination

L'événement indésirable est survenu majoritairement en post D1 (n=20), D2 dans 17 cas et R1 dans 3 cas. Dans 7 cas (12,5%), on retrouve une notion de rechallenge positif.

Dose	N	%
COMIRNATY®		
D1	20	36%
D2	17	30%
D1+D2	8	14%
D1+D2+R1	3	5%
R1	3	5%
D3	2	4%
R4	1	2%
UNK	1	2%
D2+R1	1	2%
Total général	56	1

Le délai moyen de survenue de l'évènement indésirable est de 16,7±22,3 [1-60 jours] (2 cas avec délai inconnu) et le délai médian après la dernière dose de vaccin est de 7,5 jours (jours).

Discussion/Conclusion

En dehors des *case reports*, on dispose d'une seule étude pharmacoépidémiologique analysant les rechutes d'uvéite post vaccinal COVID-19. L'analyse des cas a identifié la survenue d'uvéite chez une quarantaine de patients sans facteur de risque (n=41), des cas d'aggravation d'uvéite en post vaccination et des cas avec rechallenge positif (n=7). Néanmoins, compte tenu de la rareté des déclarations de cet effet indésirable et l'incidence de cette pathologie dans la population générale, les données de cette enquête ne permettent pas de confirmer un signal. Les rapporteurs proposent la clôture de l'enquête sur ce point spécifique.

References

1. Saadoun D, Trad S, Bielfeld P, et al. Uveites : du diagnostic au traitement. Rev Med Intern. 2018, 39 :673-75.
2. Trad S, Bonnet C, Monnet D. Uvéite médicamenteuse et effets indésirables en ophtalmologie. Rev Med Intern. 2018, 39:69 9-710.
3. Kim J, Kwon HY, Ahn SJ. COVID-19 vaccine-associated uveitis in patients with a history of uveitis. JAMA Ophthalmol. 2024, 142(6):522-528. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2024.0973.
4. Sim HE, Hwang jH. New onset of acute uveitis following COVID-19 vaccination. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2023 Feb;261(2):555-560. doi: 10.1007/s00417-022-05798-04.
5. Ott M, Nagamany T, Zandi S, et al. Herpetic anterior uveitis following COVID-19 vaccines : a case series. Front Med (Lausanne). 2023, 10:1242225. doi: 10.3389/fmed.2023.1242225. eCollection 2023.
6. Renisi G, Lombardi A, Stanzione M, et al. Anterior uveitis onset after bnt162b2 vaccination: is this just a coincidence? Int J Infect Dis. 2021, 110:95-97. doi: 10.1016/j.ijid.2021.07.035.
7. Singh RB, Parmar UPS, Kahale F, Agarwal A, Tsui E. Vaccine-associated uveitis after COVID-19 vaccination : vaccine adverse event reporting system database analysis. Ophthalmology. 2023, 130(2):179-186. doi: 10.1016/j.ophtha.2022.08.027.
8. De Carvalho JF, Vale Catunda JG, Maia Rodrigues CE. Uveitis following Covid-19 vaccination : a case report and literature review. BR. 2022, 4(1) :e379.

C. Analyse des cas de PoTS/EMM/SFC

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 (1) ainsi qu'à la fibromyalgie, le Covid long, la maladie de Lyme, le syndrome d'activation mastocytaire, le virus Epstein Barr (mononucléose) et la syncope vasovagale (2). Le PoTS peut aussi s'observer au cours de la neuropathie des petites fibres non myéliniques, dont une des causes possibles s'avère être l'infection par le coronavirus ou la vaccination Covid 19. Le diagnostic de cette pathologie est volontiers méconnu ou au contraire porté par excès, par exemple chez des patients authentiquement fibromyalgiques. Le PoTS est une comorbidité fréquente de l'encéphalomyélite myalgique. L'hypotension orthostatique se caractérise par une baisse excessive de la pression artérielle lorsque la personne passe de la position assise à debout. Toutefois, pour le syndrome de tachycardie orthostatique posturale (PoTS), il se manifeste par une augmentation anormale de la fréquence cardiaque lors d'un changement de position, par exemple, passer de la position couchée à debout.

L'encéphalomyélite myalgique (EMM) ou syndrome de fatigue chronique (SFC) est un syndrome de fatigue qui perturbe la vie durant > 6 mois, inexpliquée et 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, on ne retrouve pas de marqueurs allergiques ou une immunosuppression mais la maladie se déclare souvent à la suite d'une infection virale (grippe, mononucléose ou certains coronavirus, comme la COVID-19 ou le SRAS, etc.). 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 (3). Contrairement au syndrome PoTS qui repose sur des critères objectifs d'examen physique, l'EMM et le SFC sont envisagés sur les seules plaintes du patient, en l'absence d'anomalies clinico-biologique ou d'imagerie pouvant suggérer une autre maladie.

Dans le rapport précédent (Rapport 22-Juin 2024), analysant les cas marquants transmis à l'ANSM pour Comirnaty®, nous avons rapporté 3 cas de PoTS, 1 cas d'EMM et un cas de SFC. Compte tenu de l'intrication possible des 3 entités et de plaintes qui peuvent être très proches, et la pluralité du codage dans la BNPV, nous avons suggéré de faire procéder à l'analyse de tous les cas de PoTS, EMM et SFC enregistrés dans la BNPV par un spécialiste de médecine interne.

Objectif

Analyse descriptive et expertise externe (médecine interne) des cas de PoTS, de syndrome de fatigue chronique et d'encéphalomyélite myalgique notifiés pour le vaccin ARNm Comirnaty®, enregistrés dans la Base nationale de Pharmacovigilance depuis le début de la campagne vaccinale COVID-19.

Méthodes

L'ANSM a extrait tous les cas enregistrés dans la BNPV jusqu'au 27 janvier 2025 avec Comirnaty® correspondant aux 3 entités : PoTS, EMM et SFC (LLT encéphalomyélite myalgique, LLT dysautonomie, PT syndrome de fatigue chronique, PT syndrome de tachycardie en posture orthostatique). Sur la proposition de l'expert, nous avons demandé des informations complémentaires aux CRPVs permettant d'affiner le diagnostic (tilt test, dosage du cortisol, syndrome d'apnée du sommeil, hypotension orthostatique,...). Nous avons classé les cas en 4 catégories : évocateur, compatible, non évocateur et non évaluable, en particulier en fonction de la chronologie d'apparition des symptômes et de la qualité de la démarche de diagnostic différentiel. L'expertise a été parfois difficile compte tenu d'un certain flou dans la chronologie des événements. Il était malheureusement impossible sur la documentation des déclarations disponibles d'appliquer des critères diagnostiques internationaux pour classer les patients, faute d'une précision suffisante.

- Evocateur : délai jugé compatible associé à un tableau clinique convaincant et des investigations

- écartant toute autre cause
- Compatible : délai compatible, tableau clinique moyennement convaincant, sans pouvoir exclure le diagnostic proposé
- Non évocateur : délai incompatible et/ou à priori présence d'autres étiologies interférentes
- Non évaluable : Un manque d'information important n'a pas permis de conclure

L'analyse des cas est limitée aux cas « évocateur et compatible ». Le tableau 1 récapitule tous les cas avec le motif d'exclusion pour les cas « non évocateur » le cas échéant.

Résultats

Au total, l'extraction a identifié 58 cas avec les 3 entités : 23 cas ayant le code EMM (ou aggravation EMM), 14 cas de PoTS (ou aggravation de PoTS), 16 cas de SFC (ou aggravation SFC) et 5 cas de dysautonomie (ou aggravation de dysautonomie) ne correspondant pas à un PoTS. Lorsqu'un cas contient les 2 codes dysautonomie et EMM, nous l'avons classé en EMM comme diagnostic principal.

Selon les critères établis, 3 cas ont été jugés comme non évaluable, et 18 cas comme non évocateurs. L'analyse est faite donc sur 19 cas « compatibles » et 18 cas « évocateurs » soit un total de 37 cas (soit 64% des cas retenus). Dans 9 cas, il s'agit d'une exacerbation d'une pathologie préexistante (EMM, fibromyalgie, PoTS ou dysautonomie).

On retrouve une population en majorité féminine (30 femmes) avec une moyenne d'âge de 40,5 ±17,7 ans (extrêmes=20-67).

Les premiers symptômes sont apparus après D1 dans 16 cas (43%), D2 dans 12 cas (32%), D1 et D2 dans 2 cas et R1 dans 7 cas (19%). Le délai moyen entre la dernière vaccination et le début des symptômes est de 19,1 (±54,4) jours (délai médian=7 jours)

Les antécédents des patients (n=86) classés selon le Preferred terme (MeDdRA) sont répartis dans le tableau 2 (Annexe). On retrouve dans presque 40% des cas un contexte pouvant favoriser la survenue de ces effets indésirables : Covid-19 (n=6), SFC (n=4), fibromyalgie (n=2) tachycardie (n=2):

Discussion- Conclusion

Comme le suggèrent les données issues de la BNPV, il n'existe pas de réel consensus sur le terme retenu comme diagnostic parmi les 3 entités SFC, PoTS et EMM. Le terme de « covid long » est retenu aussi dans certains cas. Dans la littérature, depuis 2022, le – Comparaison OR PoTs 90 j avant et après vaccin (4). Sur le plan sémiologique, les symptômes sont proches. Il s'agit souvent d'un diagnostic d'exclusion. Les explorations sont très rarement complètes, ou si elles l'ont été, les informations disponibles délivrent rarement les détails nécessaires à valider le diagnostic. En effet, le diagnostic du PoTS nécessite une description clinique détaillée, des tests d'orthostatisme et l'exploration du système nerveux végétatif. On retrouve comme effet indésirable associé le syndrome d'activation mastocytaire, la dysautonomie, la neuropathie à petites fibres ou la fibromyalgie.

Les publications concernent essentiellement des « case reports ». Gomez et al ont revu les publications sur le PoTS post infection Covid-19 ou post-vaccin ARNm Covid-19 et identifié 12 cas post vaccinaux (5). D'autres auteurs ont analysé les publications sur le Syndrome Aigu de Post Vaccination (Post-Acute COVID-19 Vaccination, PACVS) pour essayer d'établir des critères pour le diagnostic du PACVS où les symptômes persistent au-delà de 4 semaines (après une infection COVID-19 ou une vaccination). Sur les 191 patients, 131 (68%) remplissaient les critères d'un SFC, EMM ou dysautonomie. Ils classent le PACVS comme une forme subaiguë de l'EMM ou SFC (6). Compte tenu du nombre de vaccinés, il s'agit d'un événement très rare.

En janvier 2024, le LAREB a réalisé une expertise sur le sujet du syndrome post-vaccination COVID à partir de ses cas de pharmacovigilance (7), où il conclut que malgré des facteurs confondants et la difficulté du diagnostic, on ne peut trancher sur une relation causale et que des études complémentaires sont nécessaires.

La seule étude pharmacoépidémiologique disponible concerne l'étude observationnelle de Kwan et al réalisée sur une cohorte de 284592 patients vaccinés (via la méthode analyse de la symétrie des séquences). Ils comparent l'Odds ratio du PoTS (ainsi que d'autres effets indésirables comme la myocardite) 90 jours avant et après vaccination COVID 19 et retrouvent un Odds ratio de 1,33 [1,25-1,44]. Cependant, la comparaison du PoTS entre la population vaccinée COVID-19 et celle ayant eu l'infection COVID-19 a montré un risque plus élevé chez les patients infectés que vaccinés (Odds ratio=5,35 [5,05-5,68]. Les auteurs suggèrent une possible

association entre vaccin COVID-19 et PoTS mais l'incidence de ce dernier est plus faible en post vaccination que post infection COVID-19. Les biais méthodologiques comptent tenu de la difficulté du diagnostic sont aussi soulignés dans cette étude (8,9).

Article

<https://doi.org/10.1038/s44161-022-00177-8>

Table 1 | Diagnoses within 90 days of exposure for study sample with documented COVID-19 vaccination (n=284,592)

Diagnosis	No. new diagnoses	New diagnosis before exposure	New diagnosis after exposure	Post-exposure risk		Diagnostic group
	n (per 100,000)	n (per 100,000)	n (per 100,000)	Odds (95% CI)	P value	
Myocarditis	25 (8.78)	7 (2.46)	18 (6.32)	2.57 (1.02–6.77)*	0.046	Myocarditis
Dysautonomia	63 (23.89)	21 (7.38)	47 (16.51)	2.24 (1.30–3.87)*	0.002	POTS
POTS	1,264 (444.14)	501 (176.04)	763 (268.10)	1.52 (1.36–1.71)*	<0.001	POTS
Mast cell disorders	64 (22.49)	27 (9.49)	37 (13.00)	1.37 (0.81–2.32)	0.26	POTS

Cette enquête a identifié une trentaine de cas pour lesquels la relation avec le vaccin Comirnaty® ne peut pas être exclue. Le taux de notification reste donc très faible compte tenu du nombre de doses de vaccins administrées durant cette période. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion et d'interniste spécialisé, le diagnostic se fait souvent à distance de la vaccination du fait de nombreuses consultations chez des spécialistes différents. En dehors des *case reports*, la seule étude pharmacoépidémiologique menée en 2022 n'écarte pas une possible relation causale avec la vaccination mais l'incidence reste plus faible qu'après l'infection elle-même.

Concernant le PoTS, l'encéphalomyélite myalgique (EMM) ou le syndrome de fatigue chronique (SFC), les investigations incomplètes objectivées dans l'analyse des déclarations de pharmacovigilance et les données de la littérature ne permettent pas de faire émerger un signal potentiel. La poursuite de l'enquête ne pourra pas confirmer un signal. Les rapporteurs proposent la clôture de l'enquête sur ce point spécifique.

Références

- 1) Astudillo L et al. Rev. Med. Interne, 2018, 39(8): 627-34. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.04.017>
- 2) <https://aqem.ca/2022/10/20/quest-ce-que-le-PoTS-syndrome-de-tachycardie-orthostatique-posturale/>
- 3) <https://www.caducee.net/DossierSpecialises/neurologie/fatigue-chronique.asp>
- 4) Scho kmann, F., & May, C. A. (2023). COVID-19, post-acute COVID-19 syndrome (PACS, "long COVID") and post-COVID-19 vaccination syndrome (PCVS, "post-COVIDvac-syndrome"): Similarities and differences. *Pathology-Research and Practice*, 154497
- 5) Mundorf AK, Semmler A, Heidecke H, et al. Clinical and Diagnostic Features of Post-Acute COVID-19 Vaccination Syndrome (PACVS). *Vaccines (basel)*. 2024, 12(7) : 790 . doi: 10.3390/vaccines12070790.
- 6) Gomez-Moyano E, rodriguez-capitan J, Roman DG, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome and other related dysautonomic disorders after SARS-CoV-2 infection and after COVID-19 messenger RNA vaccination. *Front Neurol*. 2023;14:1221518. doi: [10.3389/fneur.2023.1221518](https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1221518)
- 7) Kwan AC, Ebinger JE, Wei J, et al. Apparent risks of postural orthostatic tachy
- 8) cardia syndrome diagnoses after COVID-19 vaccination and SARS-Cov-2 Infection. *Nat. Cardiovasc. Res.* 2022, 1 : 1187–1194 doi: 10.1038/s44161-022-00177-8..
- 9) Kwan AC et al. Potential POTS association with COVID-19 vaccination weaker than with COVID-19 infection. *Nat. Cardiovasc. Res.* 2022, 1 : 1132–1133. doi: 10.1038/s44161-022-00194-7.

D. Analyse des cas de sclérose latérale amyotrophique (SLA)

OBJECTIF

Analyser les cas de Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) notifiés après vaccination antiCovi-19 par les vaccins ARNm commercialisés en France, Comirnaty® et Spikevax® jusqu'au 31/01/2025, complétant ainsi les expertises déjà réalisées sur la SLA (cf rapports précédents) et ceci afin de déterminer un éventuel signal de pharmacovigilance.

METHODOLOGIE

Tous les cas de SLA (terme PT : Sclérose latérale amyotrophique) validés jusqu'au 31/01/2025 où l'un des vaccins ARNm (Comirnaty® et/ou Spikevax®) était codé comme médicament suspect ou en interaction ont été extraits de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) et transmis au CRPV rapporteur et l'expert neurologue.

Une recherche bibliographique a également été effectuée par les rapporteurs sur les bases PubMed, Micromedex, Google Scholar et Reaction Weekly.

RESULTATS

Depuis le début du suivi national de pharmacovigilance des vaccins Covid-19 à ARNm (Comirnaty® et Spikevax®), 52 cas de de SLA et 4 cas de SLA aggravées ont été notifiés et analysés.

Dix cas n'ont pas été considérés comme des SLA. En effet, pour 4 d'entre eux, la symptomatologie ne correspondait pas aux critères diagnostics d'une SLA, et dans 6 autres cas, le diagnostic n'a pas pu être confirmé à la lecture du résumé.

Les 46 cas graves de SLA ou SLA aggravée concernent 30 hommes et 16 femmes, âgés en moyenne de $62 \pm 12,6$ ans (médiane 66 ans ; extrêmes 29 à 85 ans). Huit patients sont décédés à la date de la notification dans un délai moyen par rapport aux premiers symptômes de 15 mois (médiane 15 mois; extrêmes 3,5 à 24 mois).

Les médicaments codés en suspects sont 32 fois Comirnaty®, 9 fois Spikevax® et 5 fois co-suspects avec Comirnaty® : Spikevax® (2 cas), Keytruda® (1 cas), Twicor® (1 cas) et Vaxzevria® (1 cas).

Ces cas proviennent de 19 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) dont un cluster de 6 cas en provenance d'un même service et se répartissent de la façon suivante :

- Début de la SLA avant la vaccination : 12 cas
- Forme génétique : 3 cas
- Découverte inaugurale de SLA avec symptomatologie initiale apparaissant dans les suites de la vaccination : 31 cas

Douze cas de début de la SLA avant la vaccination

Quatre cas (dont 2 formes bulbaires) mentionnent une aggravation de la maladie déjà connue et évolutive depuis respectivement 3 mois, 4 mois, 1 an et 3 ans avant la vaccination, avec une évolution progressive attendue (décès à 2 ans dans 1 cas).

Dans les 8 autres cas (dont 1 forme bulbaire), concernant 4 hommes et 4 femmes d'âge moyen $60,7 \pm 13,8$ ans (médiane 65,5 ans ; extrêmes 37 à 78 ans), on retrouve des symptômes antérieurs à la vaccination (4,6,12 et 18 mois lorsqu'ils sont précisés). Un cas mentionne un antécédent familial (mère ayant une SLA) mais aucune recherche génétique chez la patiente n'est précisée dans le résumé.

3 cas concernant une forme génétique

Les deux premiers cas ont déjà été décrits dans le précédent rapport. Dans ces 2 cas, le délai d'apparition des premiers symptômes (quelques jours sans autre information) est extrêmement court.

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

Le deuxième cas concerne une septuagénaire présentant quelques jours après sa D2 une forme plutôt spinale de SLA. Le Gène C9ORF72 montre une expansion d'hexanucléotides GGGGCC sur l'un des allèles, la perte de fonction de ce gène entraîne un défaut du motoneurone et est la cause majeure des cas héréditaire de SLA (50% des cas).

Le troisième cas est celui d'une soixantenaire dont le père atteint de SLA est décédé à l'âge de ■ ans. Elle a présenté 1 mois après la R1 des symptômes respiratoires étiquetés « crise d'asthme » par la patiente, puis à 6 mois, des épisodes de chutes de plus en plus fréquentes avec aggravation progressive vers une tétraparésie avec perte d'autonomie progressive évoluant vers le décès. Diagnostic de SLA d'origine génétique par le médecin (pas de précision du gène muté identifié).

Trente et un cas de découverte inaugurale de SLA avec symptomatologie initiale apparaissant dans les suites de la vaccination

Il s'agit de 24 hommes et 7 femmes d'âge moyen $62,8 \pm 11,9$ ans (médiane 65 ans ; extrêmes 35 à 85 ans). Il y a 24 cas qui concernent des formes spinales, 6 cas des formes bulbaires et 1 cas associe une démence frontale et une SLA de forme spinale.

Le rang de la vaccination concerné est : D1 (7 cas), D2 (10 cas), D1+D2 (6 cas), D1+D2+R1 (2 cas), D1+D2+R1+R2 (1 cas) et R1 (5 cas).

Les délais de survenue post-vaccination à partir des premiers signes évocateurs vont de 12 heures à 2,5 ans avec une moyenne de $4,1 \pm 7,6$ mois (médiane 1 mois). Dans 64,5% (20 cas), le délai de survenue est ≤ 1 mois et dans 83,8% ≤ 3 mois. Dans 15 cas, on relève une forme de SLA très évoluée qui n'est pas compatible avec un délai court allant de quelques jours à quelques mois. Dans 8 cas, les analyses génétiques demandées sont négatives, 2 dossiers mentionnent qu'elles sont en cours et dans 21 autres, aucune recherche ne semble avoir été effectuées.

Calcul cas Observés/Attendus

En utilisant une incidence de SLA comprise entre 1.5-2.5 /100 000 habitants [filière FilSLAN, 2025, Orphanet, 2025] et un nombre d'injections de vaccins ARNm de 147 786 100 doses (données ANSM au 08/06/2023), nous avons estimé le sur-risque de SLA chez les sujets vaccinés (42 cas observés de SLA *de novo*) en prenant une fenêtre de temps maximale de 2 ans (délai de survenue de SLA post vaccination maximal des cas notifiés). Le ratio calculé, compris entre 0,006 [IC95%: 0,007-0,013] et 0,009 [IC95%: 0,004-0,008], ne met pas en évidence de sur-risque de SLA sur les chiffres à notre disposition même si l'interprétation de ce calcul est une estimation approximative et maintien de cette conclusion en prenant des scénarii extrêmes (hypothèse de sous-notification à 90%).

DISCUSSION

La SLA est une maladie neurodégénérative grave et incurable avec paralysie progressive des muscles impliqués dans la motricité volontaire due à la mort progressive des neurones moteurs centraux et périphériques. La forme spinale de la SLA (70% des cas) débute généralement par une faiblesse musculaire au niveau des membres, des bras ou des jambes (difficulté de gestes fins, amyotrophie, fasciculations et crampes). La forme bulbaire, quant à elle, commence par des troubles touchant les muscles de la parole

(dysarthrie) et de la déglutition (fausses routes). Elle représente environ 20 à 30 % des cas de SLA, et est plus souvent observée chez les personnes âgées ; cette forme évolue en général plus rapidement que la forme spinale [Pradat JF, 2012].

La médiane de survie, suivant les auteurs, est estimée entre 20 et 48 mois (plus courte dans les formes bulbaires) mais 10% des patients survivent à 10 ans [HAS 2007, Goutman SA, 2017].

La prévalence de la SLA s'élève à 3-8/100 000 habitants et son incidence est de 1,5-2,5 /100 000 habitants [Goutman SA, 2017 ; Martin B, 2017 ; filière FilSLAN, 2025, Orphanet, 2025]. Le pic de fréquence se situe entre 65 et 75 ans mais elle n'est pas exceptionnelle chez les sujets jeunes notamment dans les formes familiales. L'augmentation prévisible du nombre de cas de patients atteints de SLA dans les années à venir sera liée au vieillissement de la population mondiale notamment européenne.

Les hommes sont légèrement plus touchés que les femmes. Dans la grande majorité des cas, la SLA est sporadique. Les formes familiales sont estimées à environ 10-15 % des cas. Le premier gène identifié qui code pour la superoxyde dismutase de type 1 (SOD1) est impliqué dans environ 10-20% des formes familiales. D'autres ont aussi été impliqués (C9ORF72, TDP-43, FUS/TLS...) [Chia R, 2018, HAS, 2022]. L'étiologie de la SLA reste indéterminée à ce jour, probablement multifactorielle, soumise à l'influence de facteurs génétiques dont environ une quarantaine de gènes ont été identifiés [HAS, 2022]. D'autres causes, actuellement non confirmées, suspectent une part environnementale (pesticides, métaux lourds, tabagisme, traumatismes crâniens répétés, infections virales...) mais aussi des anomalies biochimiques (stress oxydatif, excès de glutamate, accumulation de protéines comme TDP-43) ou encore à une dérégulation de la microglie, des macrophages ou des mitochondries [Cunha-Oliveira T, 2020 ; Le Gall L, 2020].

Cette maladie neurodégénérative évolue d'abord de manière silencieuse pendant une période de temps variable avant l'apparition des premiers symptômes cliniques visibles. Il est estimé que la maladie pourrait évoluer silencieusement pendant plusieurs mois à plusieurs années avant que les premiers signes cliniques ne deviennent perceptibles. Certains chercheurs ont identifié des biomarqueurs précoces de la maladie comme des taux de neurofilaments qui sont souvent élevés dans le sang et le LCR plusieurs mois ou années avant les premiers symptômes [Benatar M, 2018]. Un autre exemple est celui de l'étude de Bertrand A ayant identifié sur 80 patients porteurs de la mutation C9ORF72, des altérations cognitives et structurales très précoces, détectables en moyenne 25 ans avant le début des symptômes cliniques de leur maladie [Bertrand A 2018].

Il est impossible de déterminer avec précision la date exacte de début de la SLA. L'évaluation des délais d'apparition d'un tableau clinique typique dans les dossiers de pharmacovigilance repose uniquement sur les premiers signes cliniques rapportés, sans prendre en compte la phase pré-symptomatique, pourtant bien réelle. À cela s'ajoute le fait que les premiers symptômes sont souvent discrets et peu spécifiques, ce qui peut conduire à une sous-estimation de leur survenue, avec un diagnostic de SLA généralement établi plusieurs mois plus tard [Goutman SA, 2017].

La SLA est une maladie à très haut risque de COVID grave expliquant que les spécialistes aient très fortement recommandé la vaccination chez les patients [Prada JF, 2015 ; Li X, 2021 ; Filière FilSLAN 2021].

Il n'est ainsi pas scientifiquement fondé d'attribuer un rôle causal au vaccin lorsque le diagnostic de SLA est posé dans un délai inférieur à 3 mois, comme c'est le cas dans près de 84 % des notifications, compte tenu du caractère lent et silencieux de l'évolution initiale de la maladie. Certains auteurs ont avancé une possible aggravation de la maladie suite à des réactions post-vaccinales. Ainsi Pradat JF, 2015 souligne qu'il est compréhensible de penser que la gène fonctionnelle motrice puisse s'aggraver transitoirement dans un contexte de myalgies post-vaccinales, mais la réalité d'aggravations irréversibles du handicap semble beaucoup plus discutable.

On note que dans plus d'une dizaine de cas la maladie était préexistante. De plus, il faut tenir compte de l'aggravation progressive attendue de celle-ci qui peut être dans certains cas très rapide, plus particulièrement dans la forme bulbaire (9 cas notifiés ici, dont 3 cas où la maladie était déjà préexistante).

Alors que la composante génétique constitue l'un des axes étiologiques majeurs de la SLA, la réalisation d'analyses génétiques n'est mentionnée que dans 32% des cas. Lorsque celle-ci est rapportée, seules les mutations les plus fréquentes, notamment celles des gènes SOD1 et C9ORF72, semblent avoir été explorées, alors qu'à ce jour, plus d'une quarantaine de gènes impliqués dans la SLA ont été identifiés.

A notre connaissance, aucune étiologie médicamenteuse n'est avancée à ce jour pour ce type de pathologie. Avec les vaccins, 1 publication par une équipe japonaise relate un cas de SLA, 1 semaine après la 3ème injection de vaccin contre le Papillomavirus [Hikiami R, 2018]. Les explorations réalisées chez cette adolescente de 15 ans mettront en évidence une mutation localisée sur le gène FUS, connue pour les formes précoces et les plus agressives de la maladie. Les auteurs japonais évoquent l'hypothèse d'une activation par un adjuvant du vaccin des récepteurs TRL-4 (Toll-Like receptor 4), dont certaines études animales évoquent le rôle possible dans la pathogénèse de la SLA.

CONCLUSION

À ce jour, l'analyse des données de la base nationale de pharmacovigilance et de la littérature disponibles ne mettent en évidence aucun signal de sécurité suggérant un lien entre la SLA et les vaccins Covid-19 à ARNm.

REFERENCES

- Benatar M, Wu J, Andersen PM et al, Neurofilament light: A candidate biomarker of presymptomatic amyotrophic lateral sclerosis and phenocopy. *Ann Neurol*. 2018 Jul;84(1):130-139. doi: 10.1002/ana.25276. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30014505;
- Bertrand A, Wen J, Rinaldi D et al; Predict to Prevent Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis (PREV-DEMALS) Study Group. Early Cognitive, Structural, and Microstructural Changes in Presymptomatic C9orf72 Carriers Younger Than 40 Years. *JAMA Neurol*. 2018 Feb 1;75(2):236-245. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.4266. Erratum in: *JAMA Neurol*. 2019 Aug 1;76(8):986. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.1298.
- Chia R, Chiò A, Traynor BJ. Novel genes associated with amyotrophic lateral sclerosis: diagnostic and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2018 Jan;17(1):94-102. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30401-5.
- Cunha-Oliveira T, Montezinho L, Mendes C, Firuzi O, Saso L, Oliveira PJ, Silva FSG. Oxidative Stress in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Pathophysiology and Opportunities for Pharmacological Intervention. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Nov 15;2020:5021694. doi: 10.1155/2020/5021694.
- filière FilSLAN <https://portail-sla.fr/filiere-filslan/> (interrogation 11.04.2025)
- filière FilSLAN. Enquête vaccination anti-covid des personnes atteintes de SLA- Avril 2021. <https://portail-sla.fr/enquete-vaccination-anti-covid-sla/> (interrogation 11.04.2025)
- Goutman SA. Diagnosis and Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2017 Oct;23(5, Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders):1332-1359. doi: 10.1212/CON.0000000000000535.
- HAS, Sclérose latérale amyotrophique Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Guide affection de longue durée 2007. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/07-036_sla-guide_sans_lap.pdf (interrogation 11.04.2025)
- HAS, Génétique de la sclérose latérale amyotrophique. Mise en ligne 14 février 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3306915/fr/genetique-de-la-sclerose-laterale-amyotrophique?utm_source=chatgpt.com (interrogation 11.04.2025)
- Hikiami R, Yamakado H, Tatsumi S, Ayaki T, Hashi Y, Yamashita H, Sawamoto N, Tsuji T, Urushitani M, Takahashi R. Amyotrophic Lateral Sclerosis after Receiving the Human Papilloma Virus Vaccine: A Case Report of a 15-year-old Girl. *Intern Med* 2018; 57:1917-19. Doi: 10.2169/internalmedicine.0285-17

Le Gall L, Anakor E, Connolly O, Vijayakumar UG, Duddy WJ, Duguez S. Molecular and Cellular Mechanisms Affected in ALS. J Pers Med. 2020 Aug 25;10(3):101. doi: 10.3390/jpm10030101.

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

Marin B, Boumédiène F, Logroscino G, Couratier P, Babron MC, Leutenegger AL, Copetti M, Preux PM, Beghi E. Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. Int J Epidemiol. 2017 Feb 1;46(1):57-74. doi: 10.1093/ije/dyw061.

Orphanet <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/803> (interrogation 11.04.2025)

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

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

E. Surveillance des effets indésirables chez les femmes enceintes et allaitantes

Au total, **14 nouvelles notifications** d'effets indésirables (EIs) « grossesse » ont été enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) sur la période de surveillance. Parmi ces notifications, aucun cas marquant n'a été signalé.

Un cas marquant a été signalé après la période d'étude. Il s'agit d'un cas de HELLP syndrome survenu 2 semaines après vaccination par Comirnaty® et 2 jours après l'accouchement. La patiente a présenté une thrombopénie, une cytolyse hépatique et des poussées hypertensives qui ont nécessité un traitement ponctuel par inhibiteur calcique.

Concernant le HELLP syndrome, dix cas ont été rapportés aux centres régionaux de pharmacovigilance avec Comirnaty®. Le HELLP syndrome concerne 0,5 à 0,9 % des grossesses en population générale. Il est précédé, le plus souvent, d'une prééclampsie et associe une thrombopénie, une cytolyse hépatique et une hémolyse. Les causes et le mécanisme de HELLP syndrome sont méconnus. Il pourrait être lié à un défaut d'implantation trophoblastique conduisant à une microangiopathie gravidique disséminée. La majorité des cas rapportés sont insuffisamment documentés ; les antécédents des patientes et les données cliniques sont souvent manquants. Dans 4 cas, le délai entre la vaccination et le HELLP syndrome était court et semble incompatible avec le rôle du vaccin. Dans 1 cas, une hypertension était déjà présente avant la vaccination et il existait un facteur de risque important (IMC à 47). Dans un autre, des métrorragies avaient été rapportées en début de grossesse avant vaccination.

Une étude américaine du CDC (1), comparant 23 517 femmes enceintes vaccinées contre la Covid-19 à 32 074 femmes enceintes non vaccinées s'est intéressée spécifiquement au risque de HELLP syndrome. Les taux de pré-éclampsies-éclampsies-HELLP syndromes étaient comparables dans les 2 groupes (8,9% chez les vaccinées versus 8,4% ; RRa = 1.10 (0.97–1.24)).

A ce jour, un lien entre HELLP syndrome et vaccination Covid-19 n'a pas été établi.

I. « Cas allaitement »

Aucun cas marquant n'a été rapporté sur la période de surveillance.

Conclusion

Sur cette période de suivi d'environ 16 mois, peu d'effets indésirables chez les femmes enceintes et allaitantes ont été rapportés et aucun signal n'a été détecté.

1. Vesco KK, Denoble AE, Lipkind HS, Kharbanda EO, DeSilva MB, Daley MF, Getahun D, Zerbo O, Naleway AL, Jackson L, Williams JTB, Boyce TG, Fuller CC, Weintraub ES, Vazquez-Benitez G. Obstetric Complications and Birth Outcomes After Antenatal Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination. Obstet Gynecol. 2024 Jun 1;143(6):794-802.

VI/ Conclusions

En synthèse, il ressort de cette expertise nationale de Pharmacovigilance :

- Concernant l'analyse des cas marquants : aucun élément supplémentaire par rapport à ce qui a été analysé précédemment dans les 32 rapports de pharmacovigilance sur le vaccin Comirnaty®.
- Concernant les OVCR : l'analyse des cas de pharmacovigilance et les données de la littérature notamment via des études de pharmacoépidémiologie ne sont pas en faveur d'un signal potentiel. La poursuite de l'enquête sur ce point spécifique ne permettra pas de confirmer un signal. Les rapporteurs proposent la clôture de l'enquête sur ce point spécifique des OVCR.
- Concernant les uvéites : l'analyse des cas a identifié la survenue d'uvéite chez une quarantaine de patients sans facteur de risque, des cas d'aggravation d'uvéite en post vaccination et des cas avec rechallenge positif. Néanmoins, compte tenu de la rareté des déclarations de cet effet indésirable et l'incidence de cette pathologie dans la population générale, les données de cette enquête ne permettent pas de confirmer un signal. Les rapporteurs proposent la clôture de l'enquête sur ce point spécifique.
- Concernant le PotS, L'encéphalomyélite myalgique (EMM) ou syndrome de fatigue chronique (SFC), les investigations incomplètes objectivées dans l'analyse des déclarations de pharmacovigilance et les données de la littérature ne permettent à faire émerger un signal potentiel. La poursuite de l'enquête ne pourra pas confirmer un signal. Les rapporteurs proposent la clôture de l'enquête sur ce point spécifique
- Concernant la SLA : l'analyse des données de la base nationale de pharmacovigilance et de la littérature disponibles ne mettent en évidence aucun signal de sécurité suggérant un lien entre la SLA et les vaccins Covid-19 à ARNm.
- Concernant les cas « grossesse » : la survenue d'un cas marquant d'un HELLP syndrome a conduit à l'analyse de tous les HELLP syndrome. Aucun lien avec la vaccination Covid-19 n'a été établi.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments et des millions de doses administrées en France et des milliards doses administrées dans le monde, les rapporteurs proposent la clôture de l'enquête.

➤ **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) ;

Classification MedDRA des Antécédents des 41 cas	Nombre
Troubles du métabolisme et de la nutrition	11
Diabète sucré (incl sous-types)	6
Troubles du métabolisme et du dépôt lipidiques NCA	3
Troubles généraux de la nutrition NCA	2
Affections vasculaires	11
Troubles hypertensifs vasculaires NCA	9
Embolies et thromboses périphériques	1
Phlébites NCA	1
Affections oculaires	7
Saignement et troubles vasculaires de la rétine (excl rétinopathie)	3
Glaucomes (excl congénitaux)	2
Changement structurel, dépôt et dégénérescence de la rétine	1
Déficience visuelle et cécité (excl achromatopsie)	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	5
Tumeurs malignes du foie	1
Leucémies aiguës NCA	1
Tumeurs plasmocytaires NCA	1
Mélanomes de la peau (excl oculaires)	1
Tumeurs des voies aériennes inférieures	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	4
Thromboses et embolies pulmonaires	1
Pneumopathies NCA	1
Anomalies respiratoires	1
Bronchospasme et obstruction des voies aériennes	1
Infections et infestations	3
Infections à herpès virus	1
Infections hépatobiliaires et de la rate	1
Infections à virus d'Epstein-Barr	1
Affections endocriniennes	3
Affections thyroïdiennes NCA	2
Hypothyroïdies	1
Lésions, intoxications et complications d'interventions	3
Complications d'interventions sans localisation spécifique	1
Lésions cérébrales NCA	1
Expositions professionnelles	1
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	3
Affections du tissu conjonctif NCA	1
Ostéoarthropathies	1
Douleur et inconfort musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	1
Affections gastro-intestinales	2
Hernies inguinales	1
Colites (excl infectieuse)	1
Affections psychiatriques	2
Troubles liés à une substance et troubles addictifs	2
Affections congénitales, familiales et génétiques	2
Anomalies congénitales de la coagulation	2
Affections du système nerveux	2
Neuropathies périphériques NCA	1

Affections vasculaires du système nerveux central NCA	1
Affections du rein et des voies urinaires	1
Atteinte et insuffisance rénales	1
Affections du système immunitaire	1
Affections atopiques	1
Investigations	1
Explorations des plaquettes	1
Affections cardiaques	1
Arythmies supraventriculaires	1
Actes médicaux et chirurgicaux	1
Interventions thérapeutiques hépatiques	1
Affections de l'oreille et du labyrinthe	1
Signes et symptômes de l'oreille interne	1
Affections des organes de reproduction et du sein	1
Tumeurs et hypertrophies prostatiques	1
Caractéristiques socio-environnementales	1
Consommation de tabac	1
Total général	66

Tableau 1. Récapitulatif des antécédents des patients présents dans les cas d'OVCR en post vaccination Comirnaty® (n=41)

Classification MedDRA des antécédents	n
Actes médicaux et chirurgicaux	11
Interventions thérapeutiques articulaires	2
Interventions thérapeutiques veineuses	2
Interventions thérapeutiques du côlon	2
Interventions thérapeutiques sur le gros intestin	1
Chirurgie réparatrice des hernies	1
Interventions thérapeutiques artérielles (excl aortiques)	1
Interventions thérapeutiques gastro-intestinales NCA	1
Interventions thérapeutiques NCA	1
Infections et infestations	10
Infections à Coronavirus	6
Infections à Cytomégalo virus	2
Infections des voies urinaires	1
Infections de l'appareil génital féminin	1
Affections psychiatriques	8
Troubles des conduites alimentaires NCA	2
Troubles du sommeil NCA	1
Troubles liés au stress	1
Troubles liés à une substance et troubles addictifs	1
Troubles de l'anxiété NCA	1
Troubles bipolaires	1
Comportement suicidaire et prédisposition à l'auto-mutilation	1
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	6
Douleurs dans les muscles	2
Troubles liés aux articulations NCA	1
Troubles du disque intervertébral NCA	1
Affections des tendons	1
Ostéoarthropathies	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	6
Bronchospasme et obstruction des voies aériennes	3
Anomalies respiratoires	1
Thromboses et embolies pulmonaires	1
Congestion et inflammations nasales	1
Affections du système immunitaire	5
Allergies aux aliments, additifs alimentaires, médicaments et autres produits chimiques	3
Affections allergiques NCA	2
Affections du système nerveux	5
Céphalées NCA	2
Affections du trijumeau	1
Troubles de la moelle épinière lombaire et des racines nerveuses	1
Mononeuropathies	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	5
Etats asthéniques	4
Réponses thérapeutiques et non thérapeutiques	1
Affections des organes de reproduction et du sein	4
Affections utérines NCA	3
Kystes et tumeurs de l'ovaire et des trompes	1
Affections gastro-intestinales	4
Spasmes et troubles liés à l'hypermotricité gastro-intestinale	2
Affections gastro-intestinales NCA	1
Hernies diaphragmatiques	1

Lésions, intoxications et complications d'interventions	3
Fractures et luxations de membre	1
Lésions non spécifiques du site NCA	1
Fractures-luxations de membre	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	3
Syndrome de malabsorption et d'intolérance des aliments (excl intolérance au sucre)	1
Troubles généraux de la nutrition NCA	1
Troubles du métabolisme et du dépôt lipidiques NCA	1
Affections vasculaires	3
Phlébites NCA	1
Vasoconstriction périphérique, nécrose et insuffisance circulatoire	1
Troubles hypertensifs vasculaires NCA	1
Affections congénitales, familiales et génétiques	2
Erreurs innées du métabolisme des lipides	1
Anomalies congénitales de l'intestin	1
Affections cardiaques	2
Troubles du rythme et de la fréquence cardiaque NCA	1
Arythmies supraventriculaires	1
Affections de l'oreille et du labyrinthe	2
Signes et symptômes de l'oreille interne	2
Affections du rein et des voies urinaires	1
Affections vésicales myoneurologiques	1
Investigations	1
Explorations de l'auto-immunité	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	1
Tumeurs bénignes du système nerveux NCA	1
Affections endocriniennes	1
Hypothyroïdies	1
Caractéristiques socio-environnementales	1
Consommation de tabac	1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	1
Troubles d'hypopigmentation	1
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	1
Grossesse, travail et accouchement normaux	1
Total général	86

Tableau 2. Récapitulatif des antécédents des patients indiqués dans les cas de POTs/SFC/EMM en post vaccination Comirnaty® (n=58)