

RESUME DU RAPPORT D'ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE

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

COMIRNATY®

CRPV rapporteurs	Marseille, Strasbourg et Toulouse
Autres participants	CRPV d'Amiens et de Lyon Expert en médecine interne et expert en ophtalmologie
CRPV point de contact	Tours et Dijon
Période couverte par le rapport	24/02/2024 au 30/06/2025
Date du rapport	16/10/2025

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.

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.

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.

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 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 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.