

Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty

Rapport n°5 : période du 05 février 2021 au 11 février 2021

CRPV de Bordeaux, CRPV de Marseille



## Déclarations d'intérêt

Les déclarations d'intérêt des experts sont consultables en ligne sur le site du Ministère des Solidarités et de la Santé -Consultation des déclarations publiques d'intérêts ;

<https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/recherche/declarant>

## Sommaire

I.	Périmètre et vaccin concerné .....	4
II.	Organisation et calendrier.....	4
III.	Méthodes.....	4
IV.	Résultats .....	5
IV.1.	Données sur les cas issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance.....	5
IV.1.1.	Analyse quantitative .....	5
IV.1.2.	Analyse qualitative : effets de réactogénicité, hypersensibilité / anaphylaxie, événements indésirables d'intérêt spécifique, effets inattendus .....	10
IV.1.3	Analyse qualitative : analyse des cas graves (hors allergie / anaphylaxie et réactogénicité) .....	15
IV.1.4.	Synthèse concernant les cas graves rapportés depuis le début de la campagne vaccinale .....	25
IV.1.5.	Analyse et expertise des situations particulières .....	31
IV.2.	Données générales sur les cas graves survenus en France issus des laboratoires ..	35
V.	Conclusion .....	35
VI.	Annexe 1. Classification des réactions allergiques par grade (classification de Ring et Messmer).....	37
VII.	Annexe 2. Distribution détaillées des effets renseignés dans les cas enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance au 11/02/2021, par System Organ Class (SOC) et par High Level Terms (HLT) de la classification MedDRA. ....	38

## Contexte

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

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

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

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

### I. Périmètre et vaccin concerné

[Voir rapport précédent](#)

### II. Organisation et calendrier

[Voir rapport précédent](#)

### III. Méthodes

[Voir rapport précédent](#)

## IV. Résultats

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

#### IV.1.1. Analyse quantitative

##### Données générales

Ce rapport est le cinquième réalisé dans le cadre du suivi de pharmacovigilance renforcé du vaccin Pfizer-BioNTech Comirnaty. Il concerne l'ensemble des cas d'effets/événements indésirables potentiels déclarés au Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance pour la période du 27/12/2020 au 11/02/2021 inclus.

La nouvelle période couverte par ce rapport s'étend du 5/02/2021 au vendredi 11/02/2021 inclus.

A la date du 11/02/2021 et depuis le début de la campagne vaccinale, 3 634 cas d'effets / événements indésirables potentiellement liés au vaccin Comirnaty et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 8 941 effets / événements (nombre médian d'effets renseignés par cas : 2 ; Intervalle Inter-Quartile, IIQ : 1-3).

Le délai de survenue médian des effets était d'un jour (IIQ : 0-2) ; 1 787 (49,2 %) cas était renseignés comme résolus avec un délai médian de résolution d'un jour (IIQ : 0-2).

Parmi les 3 634 cas pris en compte et déclarés entre le 27/12/2020 et le 11/02/2021, 1 787 (49,2 %) au total étaient renseignés comme résolus, dont 17 résolus avec séquelle.

Les caractéristiques de ces cas sont présentées dans le Tableau 1.

La distribution des délais de survenue est détaillée dans la Figure 1.

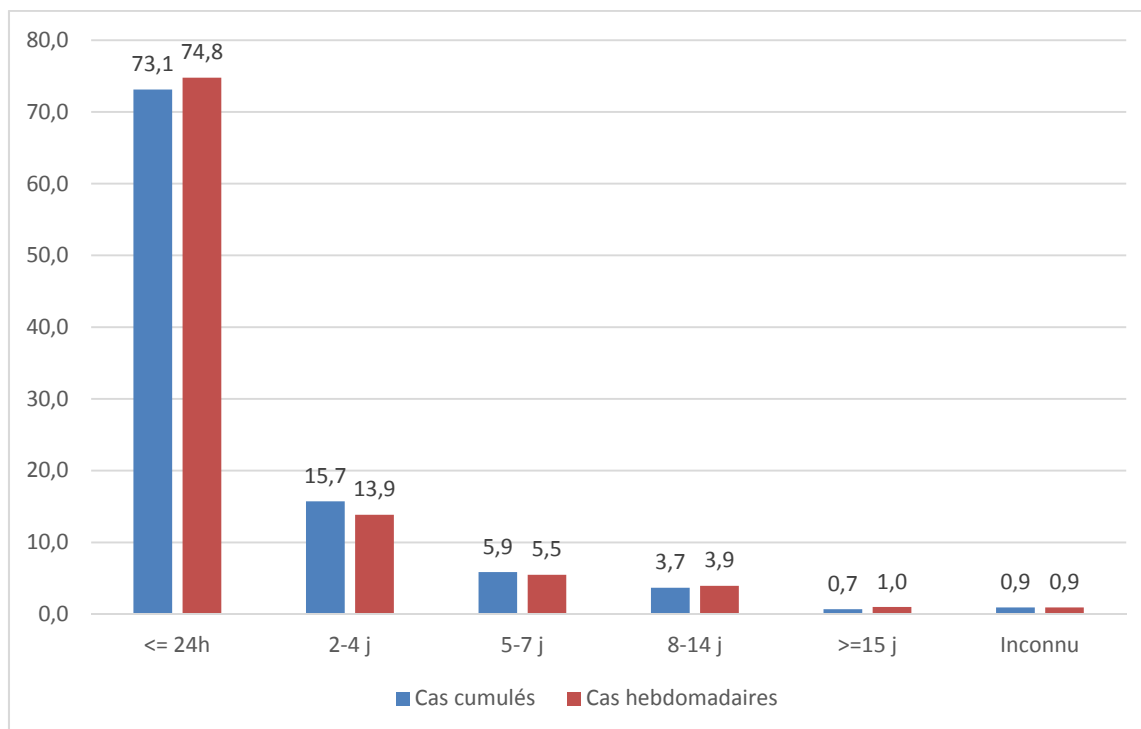
La distribution des délais de résolution est détaillée dans la Figure 2.

Par ailleurs, l'information d'un cas supplémentaires a été transmise par le circuit dédié des Cas Marquant (analyse présentée dans la section *Analyse Qualitative*).

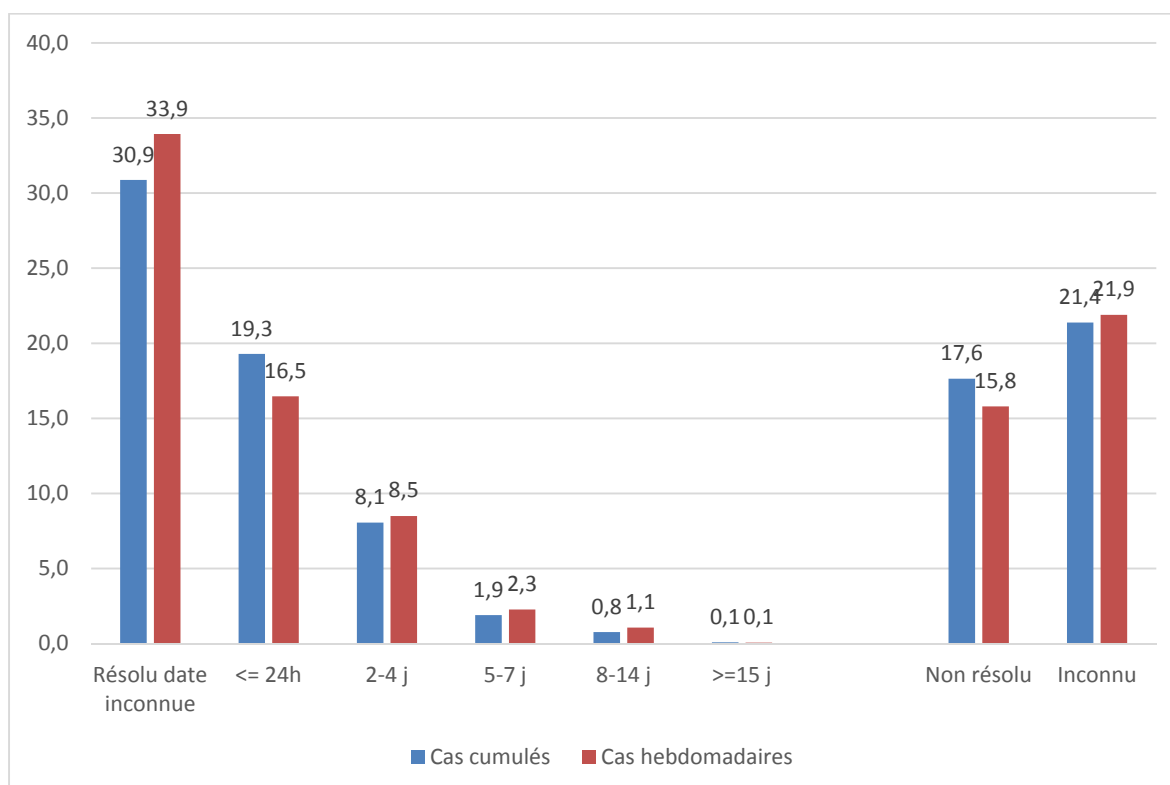
**Tableau 1. Caractéristiques générales des cas**

	Cas cumulés, N = 3 634 (%)	Cas hebdomadaires N = 1 494 (%)*
<b>Nombre de cas enregistrés dans la BNPV</b>		
Cas déclarés par les professionnels de santé	2752 (75,7)	1093 (73,2)
Cas déclarés par les patients/usagers	882 (24,3)	401 (26,8)
<b>Évolution, N (%)</b>		
En cours de rétablissement/résolution	788 (21,7)	345 (23,1)
Rétabli/résolu	1770 (48,7)	767 (51,3)
Rétabli/résolu avec séquelles	17 (0,5)	5 (0,3)
Non rétabli/non résolu	845 (23,3)	308 (20,6)
Décès	130 (3,6)	43 (2,9)
Inconnu	84 (2,3)	26 (1,7)
<b>Sexe</b>		
Masculin	921 (25,3)	351 (23,5)
Féminin	2691 (74,1)	1137 (76,1)
Inconnu	22 (0,6)	6 (0,4)
<b>Tranches d'âge, N (%)</b>		
16-49	812 (22,3)	346 (23,2)
50-64	1638 (45,1)	673 (45,0)
65-74	262 (7,2)	103 (6,9)
75-84	424 (11,7)	185 (12,4)
≥ 85	451 (12,4)	173 (11,6)
Inconnu	47 (1,3)	14 (0,9)
<b>Cas graves, N (%)</b>		
<b>Critère de gravité</b>		
Décès	130 (3,6)	43 (2,9)
Mise en jeu du pronostic vital	50 (1,4)	9 (0,6)
Hospitalisation	161 (4,4)	65 (4,4)
Invalidité ou incapacité	10 (0,3)	4 (0,3)
Médicalement significatif	384 (10,6)	149 (10,0)
<b>Sexe, N (%)</b>		
Masculin	197 (5,4)	68 (4,6)
Féminin	534 (14,7)	199 (13,3)
Inconnu	4 (0,1)	3 (0,2)
<b>Tranches d'âge, N (%)</b>		
16-49	130 (3,6)	49 (3,3)
50-64	238 (6,5)	86 (5,8)
65-74	57 (1,6)	18 (1,2)
75-84	110 (3,0)	39 (2,6)
≥ 85	193 (5,3)	75 (5,0)
Inconnu	7 (0,2)	3 (0,2)
<b>Évolution, N (%)</b>		
En cours de rétablissement/résolution	156 (4,3)	63 (4,2)
Rétabli/résolu	241 (6,6)	92 (6,2)
Rétabli/résolu avec séquelles	11 (0,3)	2 (0,1)
Non rétabli/non résolu	185 (5,1)	64 (4,3)
Décès	130 (3,6)	43 (2,9)
Inconnu	12 (0,3)	6 (0,4)

\* Cas hebdomadaires : nouveaux cas déclarés pendant la période du 5 février 2021 au 11 février 2021.



**Figure 1. Distribution des délais de survenue des effets pour les cas rapportés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance pour le vaccin Comirnaty au 11 février 2021.**



**Figure 2. Distribution des délais de résolution des effets pour les cas rapportés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance pour le vaccin Comirnaty au 11 février 2021.**

## Description générale des cas graves et non graves

Au total, sur les 3 634 cas rapportés, 2 899 (79,8 %) correspondaient à des cas non graves et 735 (20,2 %) à des cas graves au regard des définitions réglementaires internationales de pharmacovigilance. Depuis le précédent rapport, 1 494 nouveaux cas ont été transmis, dont 270 graves (18,1 %).

Le Tableau 2 détaille les types d'effets indésirables rapportés par *System Organ Class* et selon la gravité, en cumulé et pour la période hebdomadaire d'analyse.

La Figure 3 détaille, par *System Organ Class*, la proportion des effets graves parmi l'ensemble des effets rapportés.

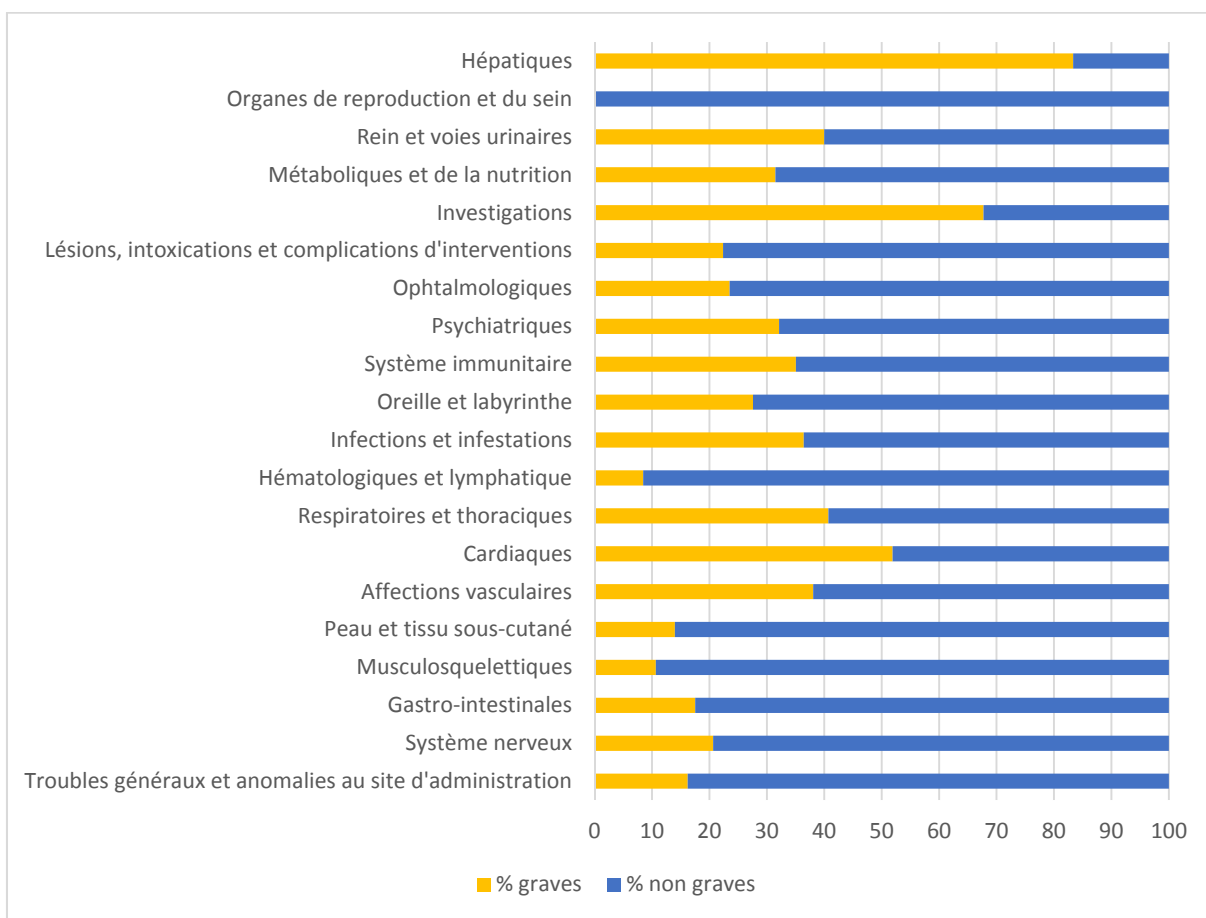
Une présentation plus détaillée des effets renseignés pour l'ensemble des effets est donnée en Annexe 2.

**Tableau 2. Détail des effets rapportés dans les cas non graves et dans les cas graves rapportés en France jusqu'au 11/02/2021, par *System Organ Class*\*.**

Effet (SOC)	Cas cumulés		Cas hebdomadaires	
	Non graves, N = 2899 (%)*	Graves, N = 735 (%)*	Non graves, N = 1224 (%)*	Graves, N = 270 (%)*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	1 846 (63,7)	357 (48,6)	832 (68,0)	135 (50,0)
Système nerveux	884 (30,5)	230 (31,3)	366 (29,9)	89 (33,0)
Gastro-intestinales	598 (20,6)	127 (17,3)	229 (18,7)	49 (18,1)
Musculosquelettiques	611 (21,1)	73 (9,9)	293 (23,9)	31 (11,5)
Peau et tissu sous-cutané	369 (12,7)	60 (8,2)	138 (11,3)	20 (7,4)
Affections vasculaires	187 (6,5)	115 (15,6)	80 (6,5)	36 (13,3)
Cardiaques	126 (4,3)	136 (18,5)	53 (4,3)	41 (15,2)
Respiratoires et thoraciques	150 (5,2)	103 (14,0)	55 (4,5)	48 (17,8)
Hématologiques et lymphatique	195 (6,7)	18 (2,4)	100 (8,2)	8 (3,0)
Infections et infestations	110 (3,8)	63 (8,6)	39 (3,2)	25 (9,3)
Oreille et labyrinthe	84 (2,9)	32 (4,4)	30 (2,5)	11 (4,1)
Système immunitaire	63 (2,2)	34 (4,6)	20 (1,6)	7 (2,6)
Psychiatriques	57 (2,0)	27 (3,7)	20 (1,6)	7 (2,6)
Ophthalmologiques	52 (1,8)	16 (2,2)	15 (1,2)	4 (1,5)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	52 (1,8)	15 (2,0)	17 (1,4)	5 (1,9)
Investigations	20 (0,7)	42 (5,7)	7 (0,6)	19 (7,0)
Métaboliques et de la nutrition	37 (1,3)	17 (2,3)	15 (1,2)	6 (2,2)
Rein et voies urinaires	9 (0,3)	6 (0,8)	8 (0,7)	2 (0,7)
Organes de reproduction et du sein	6 (0,2)	0	3 (0,2)	0
Hépatiques	1 (0,0)	5 (0,7)	0	1 (0,4)
Actes médicaux et chirurgicaux	0	3 (0,4)	0	1 (0,4)
Anomalies congénitales	0	2 (0,3)	0	1 (0,4)
Endocriniennes	0	2 (0,3)	0	2 (0,7)
Problèmes de produit	2 (0,1)	0	0	0

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





**Figure 3. Proportion représentée par les effets graves parmi l'ensemble des effets rapportés en France au 11/02/2021, par *System Organ Class* (avec au moins 5 cas).**

#### IV.1.2. Analyse qualitative : effets de réactogénicité, hypersensibilité / anaphylaxie, événements indésirables d'intérêt spécifique, effets inattendus

##### Effets indésirables de réactogénicité (n=2 285, dont 968 cas sur la période hebdomadaire d'analyse ; 297 cas graves)

Sur les 3 634 cas rapportés, 2 285 (62,9 %) comprenaient des effets à type de réactogénicité, pour un total de 4 889 effets.

Parmi ces cas, 1 876 (82,1 %) étaient en rapport avec au moins une manifestation systémique. Les manifestations les plus fréquemment rapportées étaient des manifestations à types de fatigue, céphalées, fièvre, nausées ou vomissements, et myalgies (Tableau 3).

Parmi les effets rapportés, des cas de diarrhée et vomissement continuent d'être notifiés, pour la plupart dans un contexte d'autres réactions de réactogénicité. Ces effets ne sont pas listés dans le RCP du Comirnaty.

**Tableau 3. Détail des effets de réactogénicité dans les cas non graves et dans les cas graves rapportés en France jusqu'au 11/02/2021.**

	Cas cumulés		Cas hebdomadaires	
	Non graves, N = 2899 (%)	Graves, N = 735 (%)	Non graves, N = 1224 (%)	Graves, N = 270 (%)
<b>Cas présentant au moins un effet de réactogénicité</b>	1988 (68,6)	297 (40,4)	859 (70,2)	109 (40,4)
<b>Réactogénicité locale uniquement</b>	380 (13,1)	29 (3,9)	155 (12,7)	13 (4,8)
<b>Réactogénicité systémique</b>	1608 (55,5)	268 (36,5)	704 (57,5)	96 (35,6)
El systémiques				
<i>Asthénie/Fatigue/Malaise</i>	750 (25,9)	143 (19,5)	335 (27,4)	47 (17,4)
<i>Céphalées</i>	613 (21,1)	88 (12,0)	272 (22,2)	36 (13,3)
<i>Fièvre</i>	477 (16,5)	85 (11,6)	245 (20,0)	32 (11,9)
<i>Nausée/Vomissement</i>	380 (13,1)	78 (10,6)	154 (12,6)	30 (11,1)
<i>Myalgies</i>	435 (15,0)	44 (6,0)	219 (17,9)	18 (6,7)
<i>Frissons</i>	266 (9,2)	33 (4,5)	146 (11,9)	16 (5,9)
<i>Diarrhée</i>	149 (5,1)	32 (4,4)	51 (4,2)	12 (4,4)
<i>Douleur articulaire</i>	162 (5,6)	16 (2,2)	73 (6,0)	7 (2,6)
<i>Douleur et inconfort musculosquelettiques</i>	42 (1,4)	3 (0,4)	18 (1,5)	2 (0,7)
<i>Complications liées à une vaccination</i>	8 (0,3)	1 (0,1)	4 (0,3)	0

Le délai de survenue médian était de un jour (IIQ : 0-1) ; 1 150 cas (50,3 %) renseignaient des effets résolus, avec un délai médian de résolution d'un jour (IIQ : 0-2). Un total de 297 cas (13,0 %) était considéré comme grave, soit 40,4 % de l'ensemble des cas graves. Les motifs de gravité associés à ces effets sont détaillés dans les tableaux de synthèse des cas graves (Section V.1.4).

Aucun cas de réactogénicité retardé n'a été transmis sur la période couverte par ce rapport (voir [rapport précédent](#) pour les détails sur les 35 cas rapportés à ce jour).

Concernant la réactogénicité après la deuxième injection, un total de 456 cas avec au moins un effet de réactogénicité a été rapporté. Cela représente 78,8% des 579 cas transmis après 2<sup>ème</sup> injection (cf. Tableau 10). Cette proportion apparaît plus élevée que celle représentée par la réactogénicité parmi l'ensemble des cas rapportés après la 1<sup>ère</sup> injection (1 829 des 3 055 soit 59,9 % ; cf. Tableau 10), mais avec une proportion d'effets graves comparable entre les effets de réactogénicité rapportés pour la 2<sup>ème</sup> et pour la 1<sup>ère</sup> dose (10,3 % de cas graves vs. 13,7 %). Au sein de ces effets de réactogénicité, une réactogénicité systémique apparaît plus fréquemment rapportée après la 2<sup>ème</sup> dose qu'après la 1<sup>ère</sup> (86,6 % de cas avec réactogénicité systémique vs 80,9 %), mais semble être associée à une moindre gravité (9,8 % vs 15,5 %).

**Au total, en l'état actuel, l'analyse des données confirme des effets réactogènes plus fréquemment rapportés après la seconde dose, mais de gravité moindre. Ces événements continueront à faire l'objet d'un suivi spécifique.**

#### **Réactions d'hypersensibilité / anaphylaxie graves (n=68, dont 17 cas sur la période hebdomadaire d'analyse)**

Les effets sont ici considérés comme graves au regard des définitions internationales de pharmacovigilance. Ils ne correspondent pas de ce fait systématiquement à des hypersensibilités/anaphylaxies graves au sens médical. La distribution du grade des 68 cas de réactions d'hypersensibilité/anaphylaxie graves est détaillée dans le Tableau 4, en appliquant la classification de Ring et Messmer (Annexe 1), indépendamment de leur délai de survenue.

Deux cas d'hypersensibilité de grade 3 ont été transmis sur la période hebdomadaire de l'analyse. Les deux cas sont survenus dans les 15 minutes suivant la vaccination et ont eu une évolution favorable après prise en charge médicale.

Au total, 7 cas, dont 2 transmis sur la période hebdomadaire de l'analyse, concernaient des hypersensibilités retardées : 6 cas survenus entre J2 et J4, et un survenu à J7. Trois cas étaient résolus, deux en cours de résolution, et deux non encore résolus au moment de la notification.

**Tableau 4. Grades des effets d'hypersensibilité / anaphylaxie graves rapportés en France jusqu'au 11/02/2021.**

	<b>Cas graves - Cumulé N = 735 (%)</b>	<b>Cas graves - Hebdomadaire N = 270 (%)</b>
Grade I	40 (5,4)	14 (5,2)
Grade II	20 (2,7)	1 (0,4)
Grade III	8 (1,1)	2 (0,7)
Grade IV	0	0
Total	68 (9,3)	17 (6,2)

**Analyse et expertise des cas de bronchospasme et d'asthme (n=8, dont 6 sur la période ; 5 cas graves, dont 4 sur la période)**

Les éléments sont insuffisants pour classer formellement ces huit cas parmi les réactions d'hypersensibilité / anaphylaxie.

Depuis le début du suivi, 8 cas d'asthme ont été notifiés, dont 6 sur la période. Pour 6 cas des antécédents d'asthme ont été renseignés. Un cas non grave, semble plutôt en rapport avec une crise d'angoisse post-vaccinal. Un autre cas grave, a été rapporté chez un sujet avec intolérance aux masques chirurgicaux connue pour provoquer des crises d'asthme, mais ayant utilisé de tels masques avant et après la vaccination. Six cas, dont un non grave chez un sujet sans antécédent d'asthme rapporté, ont donc fait l'objet d'une analyse plus approfondie.

Trois cas sont survenus dans les 24h suivant la vaccination, dont un dans un contexte de réactogénicité et associé à une symptomatologie de plusieurs jours et un ayant nécessité une prise en charge par aérosols.

Deux cas sont survenus à 48h dont un dans un contexte infectieux possible et un ayant motivé une prise en charge aux urgences avec évolution rapidement favorable.

Le délai de survenue du dernier cas, non grave et survenu chez une personne sans antécédent d'asthme, n'est pas précisé. L'évolution a été très rapidement favorable.

**Au total, les cas présentés, ainsi que la capacité avérée du vaccin Comirnaty de déclencher des réactions d'hypersensibilité, peuvent suggérer un rôle du vaccin dans l'exacerbation d'asthme chez des sujets avec une pathologie asthmatique sous-jacente. Les éléments sont limités à ce stade mais justifient qu'un suivi particulier de ces événements soit réalisé dans les rapports ultérieurs.**

**Événements indésirables d'intérêt spécifique (*Adverse events of specific interest* ; n= 488 dont 168 sur la période ; 308 cas graves)**

Sur les 3 634 cas rapportés, 488 comprennent des événements / effets indésirables considérés comme d'intérêt particulier ; 168 ont été déclarés sur la nouvelle période de suivi.

Sur ces 488 cas d'événements / effets indésirables d'intérêt spécifique rapportés depuis le début de la campagne vaccinale, 308 étaient considérés comme graves (63,1 %), incluant 101 cas graves déclarés sur cette nouvelle période de suivi (Tableau 5).

**Tableau 5. Description des événements / effets d'intérêt spécifiques identifiés, hors hypersensibilités/anaphylaxies, dans les cas rapportés en France jusqu'au 11/02/2021\*.**

	Cas cumulés		Cas hebdomadaires	
	Non graves, N = 2899 (%)	Graves, N = 735 (%)	Non graves, N = 1224 (%)	Graves, N = 270 (%)
<b>Cas avec au moins un effet indésirable d'intérêt spécifique</b>	180 (6,2)	308 (41,9)	67 (5,5)	101 (37,4)
<b>Cardiaques</b>	118 (4,1)	123 (16,7)	49 (4,0)	38 (14,1)
Troubles du rythme cardiaque	117 (4,0)	105 (14,3)	49 (4,0)	33 (12,2)
Insuffisance cardiaque	1 (0,0)	20 (2,7)	0	5 (1,9)
<b>Cutanés</b>	3 (0,1)	5 (0,7)	1 (0,1)	1 (0,4)
Lésions type engelures	2 (0,1)	0	0	0
Vascularite	2 (0,1)	4 (0,5)	2 (0,2)	0
<b>Hématologiques</b>	4 (0,1)	13 (1,8)	2 (0,2)	5 (1,9)
Embolie pulmonaire	0	9 (1,2)	0	4 (1,5)
Ischémie des membres	4 (0,1)	3 (0,4)	2 (0,2)	1 (0,4)
Thrombocytopénie	0	1 (0,1)	0	0
Thrombose veineuse profonde	0	12 (1,6)	0	5 (1,9)
<b>Immunologiques</b>	8 (0,3)	11 (1,5)	3 (0,2)	4 (1,5)
Arthrite	5 (0,2)	6 (0,8)	2 (0,2)	2 (0,7)
Diabète tout confondu	3 (0,1)	5 (0,7)	1 (0,1)	2 (0,7)
<b>Neurologiques</b>	11 (0,4)	30 (4,1)	8 (0,7)	9 (3,3)
Anosmie ou agueusie	9 (0,3)	2 (0,3)	8 (0,7)	1 (0,4)
Convulsions généralisées	0	14 (1,9)	0	3 (1,1)
Cérébellite	0	1 (0,1)	0	1 (0,4)
Paralysie faciale	2 (0,1)	13 (1,8)	0	4 (1,5)
<b>Rénaux</b>	0	4 (0,5)	0	1 (0,4)
Insuffisance rénale aiguë	0	4 (0,5)	0	1 (0,4)
<b>Respiratoires</b>	0	3 (0,4)	0	1 (0,4)
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	0	3 (0,4)	0	1 (0,4)
<b>Autres</b>	36 (1,2)	149 (20,3)	4 (0,3)	48 (17,8)
Décès	0	130 (17,7)	0	43 (15,9)
COVID-19	36 (1,2)	28 (3,8)	4 (0,3)	9 (3,3)

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

### **Effets indésirables inattendus, hors AESI et hypersensibilités / anaphylaxies**

Parmi les 3 634 cas rapportés en France au 11/02/2021, 761 (20,9 %) ont été classés comme inattendus au regard de l'évaluation des CRPV ayant analysés ces cas (imputabilité bibliographique en B0 ou B1 ou B2). Le délai de survenue médian était d'un jour (IIQ : 0-3). A la date de transmission des données (11/02/2021), 369 (48,5 %) de ces cas étaient résolus dans un délai médian inférieur à un jour (IIQ : 0-2).

Parmi ces cas, 275 (36,1 %) correspondaient à des cas graves où l'effet inattendu n'était pas associé à un événement d'intérêt spécifique.

Comme précédemment, ces cas concernaient principalement des cas avec :

- hypertension artérielle
- AVC hémorragique
- AVC ischémique
- AIT
- zona
- troubles vestibulaires
- asthme
- péridardite

Ces cas sont discutés dans les sections correspondantes de l'analyse qualitative.

### **IV.1.3 Analyse qualitative : analyse des cas graves (hors allergie / anaphylaxie et réactogénicité)**

Pour rappel, le nombre total de cas graves rapportés depuis le début de la campagne de vaccination est de 735, dont 270 transmis sur la période hebdomadaire et un cas reclassé en grave sur la période au vu des éléments de suivi obtenus par les CRPV.

Quatre cas supplémentaires ont en outre été transmis par la procédure des cas marquants. Deux correspondaient à des cas de réactogénicité (un tableau de réactogénicité de durée prolongée ; un tableau d'eczéma étendu suintant du bras injecté). Les deux autres correspondaient à des tableaux neurologiques. Le premier se rapportait à syndrome de Guillain-Barré survenu à J7 chez un patient atteint de cancer, traité par inhibiteur de point de contrôle immunitaire dans le cadre d'un cancer, et ayant été hospitalisé entre la vaccination et le début des signes neurologiques pour une infection pulmonaire. Le second correspondait à un tableau complexe et rapidement évolutif ayant conduit au décès dans un contexte de troubles du rythme cardiaque chez un patient avec antécédent de maladie neurologique sévère sans anomalie décelée à l'imagerie cérébrale. A ce stade, il n'y a pas d'élément en faveur d'un rôle du vaccin pour ces deux cas. Ces deux cas sont en cours de documentation.

### **Analyse et expertise des cas de décès (n=130, dont 43 sur la période et deux reclassés au vu des éléments de suivi obtenus par les CRPV)**

Quarante-trois nouveaux cas de décès ont été transmis sur la période. Ceci porte à 130 le nombre total de décès déclarés à la date du 11/02/2021.

Parmi eux, trente-neuf cas sont survenus dans des conditions superposables aux décès discutés dans [le rapport précédent](#), n'apportant donc aucun élément nouveau au profil de sécurité du vaccin Comirnaty.

Parmi les cas expertisés pour ce cinquième rapport, quatre ont fait l'objet d'une analyse détaillée.

Le premier cas concernait une personne de 50 à 60 ans, vivant à domicile, chez laquelle le décès est survenu brutalement dans les 24h suivant la vaccination. L'autopsie réalisée conclu à un décès secondaire à une cause cardio-vasculaire au vu de l'état du réseau coronaire. Ce cas, transmis par la procédure des cas marquants après la période couverte par le précédent rapport avait déjà été présenté dans celui-ci.

Le deuxième cas concernait une personne de 80 à 90 ans avec antécédents cardiovasculaires importants ayant présenté, au lendemain de la vaccination, un hématome intracrânien ayant conduit au décès. Aucun élément en faveur d'une réactogénicité ni d'une réaction allergique après la vaccination n'a été renseignée. Ce dossier, issu d'une déclaration portail, est très succinct et doit être complété.

Le troisième cas concernait une personne de 80 à 90 ans, également avec antécédents médicaux lourds, ayant présenté à J5 de la vaccination, un syndrome de détresse respiratoire aiguë dans un contexte fébrile. Au vu des antécédents, la prise en charge de cette personne a

été palliative. Ce cas succinct fait l'objet d'un suivi pour l'obtention d'informations complémentaires.

Le quatrième cas concernait une personne de plus de 90 ans décédée brutalement après avoir présenté des symptômes compatibles avec des effets réactogènes systémiques précoces. **Ce cas, d'issue fatale dans un contexte de réactogénicité avérée, chez un patient très âgé, mais sans signes marquants de fragilité avait déjà été présenté dans le rapport précédent après transmission dans le cadre de la procédure des cas marquants.**

### **Analyse et expertise des cas de troubles du rythme cardiaque graves (ex. tachycardie, fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, bradycardie ; n=42, dont 14 cas sur la période de suivi)**

L'analyse des cas de cette période de suivi retrouve différents types de troubles du rythme cardiaque dont 6 sont survenus en post-vaccinal immédiat qui ont été, pour la plupart, rapidement résolutifs. Les autres cas sont survenus de façon retardée. L'ensemble de ces cas sont décrits dans le tableau ci-dessous. Dans l'expertise cardiologique de ces cas par le CRPV de Nice, la grille des effets utilisée est celle définie par l'Organisation Mondiale de la Santé :

- Effets de type 1 : liés au vaccin ;
- Effets de type 2 : liés à un défaut de qualité du vaccin ;
- Effets de type 3 : liés à une erreur de vaccination ;
- Effets de type 4 : liés à l'anxiété / au stress provoqué par la vaccination ;
- Effets de type 5 : événements de nature coïncidentale.

#### **Pour les 14 cas de la période, à noter 3 cas en particulier :**

- Un Syndrome d'Adam Stockes chez un sujet d'une soixantaine d'année, avec plusieurs malaises syncopaux nécessitant l'implantation d'un pacemaker sur dysfonction sinusale majeure 24h après la deuxième vaccination
- Un BAV de haut degré chez un sujet âgé, ayant présenté une décompensation cardiaque et ayant nécessité l'implantation d'un pace maker
- Un cas d'extrasystolie symptomatique chez un sujet jeune, perçue 24 heures après la primovaccination et ayant duré 2 jours

**L'analyse totale des cas incluant ceux de cette période de suivi conduit ainsi à identifier majoritairement la survenue de troubles du rythme en rapport avec l'acte vaccinal. Quelques troubles du rythme sont également survenus à distance de la vaccination, certains particulièrement graves mais dans une population très âgée qui n'a pas été incluse dans les essais cliniques. Ces effets continueront donc à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports avec expertise cardiologique par le CRPV référent.**



**Tableau 6. Description des cas de troubles du rythme graves rapportés au cours de la période hebdomadaire (14 cas)**

Trouble du rythme	Délai	Evolution	Commentaires	Expertise cardio CRPV Nice
<i>Survenue en post-vaccinal immédiat</i>				
<b>Tachycardie régulière à 130-140</b>	3 min	Favorable	Sensation malaise et Paresthésies	Réaction 4
<b>Tachycardie (+ 10/basal)</b>	qq min		Durée 3 semaines Détection par montre connectée	Réaction 4
<b>Tachycardie à 150</b>	10 min	Favorable	Récidive 10 minutes après avec tachycardie à 130	Réaction 4
<b>Flutter auriculaire</b>	1h	Favorable	Décompensation cardiaque. Hospitalisation. Traitement par anticoagulants, amiodarone, diurétique, switch BB. ATCD cardiopathie ischémique tritronculaire avec stent IVA stent	Réaction 4
<b>Tachycardie à 170</b>	20 min		Dyspnée d'effort, Asthénie, Nausées Cs cardiologie	Réaction 4
<b>Tachycardie à 200</b>	Qq minutes		Surveillance aux Urgences	<i>Réaction 4 ?</i>
<i>Survenue en différé/retardé</i>				
<b>Tachycardie régulière évoquant une tachycardie de Bouveret</b>	J1	Favorable	Associé à un malaise vagal, Durée 5 minutes Inhabituel chez ce patient	Réaction 4
<b>Tachycardie à 128</b>	J4	Favorable	1 épisode nocturne d'une durée de 4h 1 récidive à J6 avec tachycardie à 132 d'une durée de 6h ATCD dysthyroïdie, stimulateur cardiaque	Réaction 5
<b>BAV de haut degré (BAV 2/1 avec BBG complet)</b>	J2	Favorable	Décompensation cardiaque le lendemain de la vaccination. Découverte du BAV. Implantation d'un pace maker Pas de réactogénicité en post-immédiat ATCD HTA, Rao avec FA et AIT, dysthyroïdie	Réaction 1
<b>Syndrome d'Adam Stockes</b>	J1 (rappel – D2)	Favorable	Syncope brutale sans prodrome, inaugurale et répétée 4 fois durant sa prise en charge (Urgence et Cardio). Dysfonction sinusale majeure Implantation pace maker	Réaction 1
<b>ACFA paroxystique</b>	J21		Syndrome digestif avec nausées palpitations, gastralgies et épisodes de selles molles. Cs médical objective la FA et conduit à l'hospitalisation. Mis sous anticoagulation. Cordarone et majoration bisoprolol. CEE prévu ATCD HTA traitée par bisoprolol	Réaction 5
<b>Flutter auriculaire</b>	J13		Dyspnée, HTA à 15/8. Avis spécialisé qui objective le Flutter	Réaction 5
<b>Bradycardie sinusale</b>	J2		Dyspnée avec désaturation sensible à l'O2, contemporaine de la bradycardie. Images compatibles de surinfection broncho-pulmonaire ATCD de Rao avec décompensation cardiaque, ACFA sous digoxine	Réaction 5 ou Réaction 1 selon résultat de la digoxinémie et l'évolution après arrêt de la digoxine
<b>Palpitations</b>	J1		Palpitations qui ont duré 2 jours. ATCD Apnée du sommeil, Extrasystoles ; COVID-19	Réaction 1

## **Analyse et expertise des cas d'hypertension artérielle graves (n=55 cas dont 19 sur la période)**

A la date de ce rapport, le nombre total de cas d'HTA cotés graves est de 55, dont 19 cas supplémentaires dont la description clinique est synthétisée dans le **Tableau 7** ci-dessous

L'expertise de ces 19 nouveaux cas montre à nouveau que 2 contextes de survenue peuvent être distingués en fonction du délai de survenue (soit en post-vaccinal soit de façon retardée par rapport à la vaccination) et qu'ils présentent les mêmes caractéristiques déjà précédemment décrites (cf rapport précédent), à savoir des poussées hypertensives symptomatiques avec la possibilité d'une augmentation marquée mais transitoire des chiffres tensionnels, avec des signes associés (céphalées, sensation de malaise, etc.) chez des patients sans antécédents d'hypertension ou déjà hypertendus bien équilibrés.

A noter la survenue de 2 cas d'augmentation élevée de la pression artérielle chez des patients ayant comme antécédents des hypotensions en lien avec des maladies dysautonomiques.

Au-delà du contexte vaccinal propice à la décharge noradrénergique, la durée de ces poussées hypertensives à des valeurs très élevées ou encore leur survenue retardée par rapport à l'acte vaccinal suggèrent des mécanismes d'actions plus spécifiques liées au vaccin lui-même (puissance de la stimulation immunitaire induite par le vaccin à ARNm via les cytokines, protéine spike et enzyme de conversion de l'angiotensine 2)<sup>1 2 3</sup>.

**Le nombre de cas graves encore observé sur cette période de suivi et leur analyse confirme le signal relatif à des poussées hypertensives symptomatiques signalé dans le rapport précédent.**

---

<sup>1</sup> Zhang J, Crowley SD. Role of T lymphocytes in hypertension. *Curr Opin Pharmacol.* 2015;21:14-19.

<sup>2</sup> Ferreira NS, Tostes RC, Paradis P, Schiffrin EL. Aldosterone, Inflammation, Immune System and Hypertension. *Am J Hypertens.* 2020 Aug 21:hpaa137. doi: 10.1093/ajh/hpaa137

<sup>3</sup> Costa LB, Perez LG, Palmeira VA, Macedo E Cordeiro T, Ribeiro VT, Lanza K, Simões E Silva AC. Insights on SARS-CoV-2 Molecular Interactions With the Renin-Angiotensin System. *Front Cell Dev Biol.* 2020 Sep 16;8:559841.

**Tableau 7. Description des hypertensions artérielles sévères ou avec symptomatologie associée identifiés parmi les cas rapportés en France entre le 05/02/2021 et le 11/02/2021.**

Chiffres tensionnels	Délai	Signes associés	Contexte et Durée de l'effet	ATCD d'HTA
<b>Délais de survenue immédiate en post-vaccination</b>				
19/11	10 min	Tachycardie 140-160	Durée 1h Adressée aux urgences pour surveillance Evolution favorable	Non
202/97	15 min	aucun	Durée de l'effet 4 jours chez un patient ayant tendance à l'hypotension (Démence à Corps de lewy)	Non
17/11	15 min	Tachycardie à 125 Logorrhée, propos confus Agitation, Agressivité Asthénie	Adressée aux Urgences à H4 A H8 : myoclonies, sans fièvre, ni pertes d'urines TA a 14/9, FC a 75 Evolution favorable H12	Non
20/9	Quelques minutes	Asymptomatique (surveillance programmée)	Diminution à 157/75 après 20 mg de nicardipine	Avant Vaccination TA a 152/94
Poussée hypertensive- valeur non précisée	Quelques minutes	Tachycardie à 169	Adressée aux Urgences. Evolution favorable	Oui
18/7	15 min	Tachycardie à 150 Nausées Tremblements	Adressée aux Urgences Durée de l'HTA pendant 3 heures	Non
24/12	10 min	Mouvements cloniques des Membres supérieurs Chute sans PDC	Persistance d'une HTA autour de 17/9 pendant 6 heures	Oui
168/97	20 min	Malaise Céphalées Vertiges posturaux Bouffées de chaleur	Evolution favorable en 45 minutes	Oui
190	1h	Malaise	Recontrôle TA à 21 Adressée aux Urgences Administration traitement antiHTA Normalisation a 13/8	Oui
220	5 min	Paresthésie lèvre	Adressée aux Urgences Persistance de l'HTA pendant 48h Cs Médecin traitant Initiation de candesartan	Non

**Tableau 7. Description des hypertensions artérielles sévères ou avec symptomatologie associée identifiés parmi les cas rapportés en France entre le 05/02/2021 et le 11/02/2021 (suite).**

Chiffres tensionnels	Délai	Signes associés	Contexte et Durée de l'effet	ATCD d'HTA
<b>Délais de survenue immédiate en post-vaccination (suite)</b>				
206/97	15 min	Céphalées	Persistance pendant 1h Adressée aux Urgences Mis sous amlodipine 5 mg Persistance HTA à 18/08 à H5 Sortie Urgences sous amlodipine 10 mg puis Cs Médecin traitant prévue à 48h	Non  TA pré-vaccinale à 13/8
18/13	J0 vaccin	Douleur thoracique G non irradiante Dyspnée, Frissons	Adressée aux Urgences Dossier en cours en attente de précision	Oui
17/9	2 min	Sensation de malaise Tachycardie à 126	Mis en surveillance 4 épisodes dans la matinée	Non
18/11	10 min	Sensation de malaise, Frissons Agitation	Adressée aux Urgences pour surveillance pendant 5h	Non
<b>Délais de survenue différée/retardée</b>				
15/10	J2	Céphalées à J1 Hémorragie sous conjonctivale de l'œil gauche	Découverte de l'HTA à la Cs optalmo. Cs cardiologue. ECG normal PA a 145/80 droite et 150/90 gauche. Réalisation MAPA 24h débutée par PA à 149/94 et terminée à 128/79. Résultat MAPA avec PA moyenne à 120/73. Retour spontanée à TA normale à J3	Non
172/100	J1	Sensation de malaise Tachycardie à 106 Céphalées intenses avec nausées à J2	Contrôle de la TA après repos à 158/107 et FC à 103.	Non
22/12	J4		Contrôle de la TA après repos à 23/10 Puis normalisation le lendemain à 12/06 7 jours plus tard à nouveau poussée à 19/1	Non
17/10	J2	Tachycardie à 128 A J1 asthénie et sensation de malaise A J4 adénopathies et diarrhée		Non
18/88	J3	Céphalées en casque Sueurs Vertiges Tremblements extrémités	Revue à J4 par son médecin HTA à 20/12 après 15 min de repos. Prise de nicardipine 20 mg et instauration de nicardipine LP	Non

### **Analyse et expertise des cas d'insuffisance cardiaque grave (n=16 cas, dont 5 dans la période)**

Depuis le début du suivi, 16 cas d'insuffisance cardiaque ont été notifiés, dont 5 pour ce suivi hebdomadaire. Treize cas concernaient des femmes, et l'âge moyen était de 89,3 ans. Le délai de survenue était de 3 heures pour deux cas, 12 heures pour un cas, 1-4 jours pour 7 cas, et supérieur à 4 jours pour 6 cas. Trois cas ont eu une évolution favorable, 5 étaient en cours de rétablissement aux dernières informations disponibles, 4 étaient non rétabli, et 4 sont décédés. Pour 13 sujets on retrouve de lourds antécédents médicaux pouvant expliquer la décompensation cardiaque, pour deux cas les informations étaient succinctes.

**Au total, les cas rapportés d'insuffisance cardiaque, survenus pour la plupart chez des sujets très âgés et avec de lourds antécédents médicaux, ne montrent pas de spécificité particulière en faveur d'un rôle du vaccin. Les données supplémentaires recueillies pour ce rapport n'apportent aucune information qui puisse faire penser à un effet propre du vaccin. Ces événements continueront donc à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports avec expertise cardiologique par le CRPV référent.**

### **Analyse et expertise des cas d'événement thromboemboliques veineux graves (n=10 cas, dont 4 dans la période)**

Depuis le début du suivi, 10 cas d'événements thromboemboliques ont été notifiés, dont 7 embolies pulmonaires (une avec thrombose veineuse identifiée) et 3 thromboses veineuses sans complication embolique, deux concernant les membres inférieurs et une de localisation jugulaire. Sept cas concernaient des femmes. Deux cas sont survenus chez des personnes de 40 à 50 ans avec antécédents favorisant la survenue d'événements thromboemboliques. Trois cas sont survenus chez des personnes âgées de 60 à 70 ans sans antécédents notables. Ces cas comprenaient une thrombose veineuse compliquée d'embolie pulmonaire dont les premiers signes sont apparus à J6 de la vaccination, une thrombose de la veine jugulaire survenue près de trois semaines après la vaccination, et un cas d'embolie pulmonaire diagnostiquée le jour de la vaccination. Les autres cas sont survenus chez des personnes toutes âgées de plus de 80 ans et présentant des antécédents médicaux importants (antécédents cardiovasculaires, antécédent de maladie de Parkinson, antécédents de démence, antécédent de cancer métastatique). Ils comprenaient deux phlébites survenues à J1 et J5 de la vaccination, et trois embolies pulmonaires survenues pour deux d'entre elles à J2 de la vaccination, et pour la troisième plus de 10 jours après la vaccination.

On ne retrouvait pas d'information en faveur de réactogénicité observée depuis la vaccination pour aucun cas. Aucun cas associé à une mise en jeu du pronostic vital ou au décès.

**Au total, les cas rapportés d'événement thromboemboliques veineux graves, ne montrent pas de spécificité particulière en faveur d'un rôle du vaccin. Les cas survenus chez des sujets jeunes étaient associés à des maladies favorisant la survenue de ce type d'événement. Ces événements continueront à faire l'objet d'un suivi particulier de ces événements soit réalisé dans les rapports ultérieurs.**

### **Analyse et expertise des cas de péricardite (n=4 cas, dont 3 dans la période)**

Depuis le début du suivi, 4 cas de péricardite ont été notifiés. Tous concernaient des femmes d'âge compris entre 30 et 55 ans. Trois de ces cas sont survenus dans les 24 heures suivant la vaccination, le dernier à J5.

Les cas rapportés de péricardite identifient deux cas de survenue précoce après l'injection de la deuxième dose (dont un chez une personne avec antécédent de maladie inflammatoire chronique), et un cas de survenue précoce après injection de la première dose chez une personne avec antécédent de péricardite. Pour les deux cas survenus après la deuxième injection, aucune réactogénicité après la première dose n'était renseignée ; un cas survenu après la deuxième dose a été accompagné de symptômes compatibles avec une réactogénicité, mais également compatibles avec les symptômes qui seraient observés dans le cadre d'une péricardite virale.

**Au total, les éléments sont trop limités à ce stade pour évoquer un signal potentiel mais justifient qu'un suivi particulier de ces événements soit réalisé dans les rapports ultérieurs.**

### **Analyse et expertise des cas de troubles vestibulaires graves (vertiges rotatoires, vertige paroxystique positionnel bénin, névrite vestibulaire ; n=15, dont 6 sur la période)**

Parmi les 6 cas de la période de suivi, 5 présentent les caractéristiques déjà décrites dans les précédents rapports. Le 6ème cas est plus atypique avec la survenue, chez une femme d'une soixantaine d'année, d'un trouble vestibulaire aigu survenue à J2, atypique car associé à des troubles du comportement (IRM cérébrale normale) et régression dans la journée. **Pas d'informations marquantes nouvelles.**

### **Analyse et expertise des cas de paralysie faciale (total=15, dont 4 sur la période)**

Parmi les 4 paralysies faciales périphériques, 2 sont survenus dans des délais courts à J2 (avec pour l'un d'entre eux une évolution favorable documentée dès J9) et à J10, comme déjà décrits dans les précédents rapports. Le 4ème cas qui a été revu par le CRPV expert Neurologie, présente une symptomatologie typique survenue dans un délai court de 30 minutes.

**Les données demeurant limitées à ce stade, même s'il est intéressant de souligner les délais courts et que l'ensemble de ces paralysies faciales périphériques sont survenues à la première dose de vaccins (dans l'essai clinique de phase III, sur les 4 cas décrits 3 avaient été observés après la deuxième dose). Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique avec rendu détaillé dans les prochains rapports afin de caractériser précisément ces paralysies faciales notamment en termes de tableau clinique et d'évolution.**

### **Analyse et expertise des cas de troubles auditifs (n=7, dont 2 sur la période ; 4 cas graves dont un sur la période)**

Sur la période de suivi, 1 seul cas décrit d'une surdité brutale unilatérale, associée à des vertiges et se caractérisant par un délai de survenue de 10 jours, contre un délai plus court (J1-J2) décrit jusqu'à présent dans les précédents rapports. **Pas d'autre élément marquant.**

### **Anosmie et agueusie (11 cas, dont 2 graves ; 9 cas sur la période de suivi)**

Un total de 11 cas, d'anosmie/agueusie, dont 2 graves, ont été rapporté depuis le début du suivi, mais en particulier pendant la période couverte par ce rapport (9 cas). Aucun cluster n'a été mis en évidence. Neuf des 11 cas présentaient anosmie et agueusie, 2 présentaient seulement une agueusie.

Deux cas, graves, sont survenus dans un contexte de COVID-19 après la vaccination. Deux cas ne sont pas informatifs sur la présence d'une infection à COVID-19. Deux cas sont survenus trois semaines après la vaccination.

Les 5 cas restants, tous non graves, se sont manifestés entre J0 et J4 après la première injection du vaccin ; deux cas à évolution rapidement favorable (un cas après 72h et un cas après 8 jours), et trois non encore rétablis au moment de la notification.

Au total, parmi les cas d'anosmie/agueusie transmis, 5 pourraient être évocateurs d'un rôle du vaccin. Il s'agit de cas non graves, avec survenue post-vaccinale et résolution beaucoup plus rapide que les anosmies/agueusies liés à l'infection à COVID-19.

**Les informations sont encore très limitées à ce stade ; les cas d'anosmie et agueusie continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.**

### **Analyse et expertise des cas d'infections à COVID-19 graves (n=28, dont 9 sur la période de suivi)**

Sur les 9 cas de cette période de suivi, 9 étaient graves et dont 4 ont conduit au décès :

- 1 cas symptomatique avec PCR COVID-19 positive à J1 de la vaccination (Cluster au sein de l'établissement) avec facteur de risque de formes graves. Décès   J11
- 1 cas asymptomatique lors du test PCR COVID-Positive   J3 de la vaccination (Cluster au sein de l'établissement) puis à J5 tableau de syndrome de détresse respiratoire aigüe d'évolution fatale chez un patient avec facteur de risque de formes graves
- 1 cas symptomatique avec PCR COVID-19 positive à J13 de la vaccination, effectuée devant une détresse respiratoire aigüe fébrile sur OAP massif. Décès le jour même de ce patient avec facteur de risque de formes graves
- 1 cas symptomatique à J6, confirmée par PCR COVID-19   J16 et décès à J18 chez un patient avec facteur de risque de formes graves.

Les 5 autres cas sont pour 4 d'entre eux des formes non graves COVID-19 et pour 1 d'entre eux une forme sévère à J23 de la vaccination chez une patiente de moins de 65 ans avec facteurs de risque de formes graves.

**Au total, les 5 cas sévères d'infections à COVID19 sur les 9 analysés cette semaine sont tous survenus chez des patients à risque de forme grave, et sont le fait de contamination pré ou post vaccinal souvent dans un contexte de cluster. Aucun fait marquant.**

### **Analyse et expertise des cas d'accidents ischémiques transitoires (n=5, 5 graves, dont 5 cas sur la période de suivi)**

Ces 5 AIT sont tous survenus chez des femmes de plus de 89 ans, sauf 1 chez une femme d'une cinquantaine d'année à distance (J7) de ses 2 injections vaccinales bien tolérées. Leurs caractéristiques sont détaillées dans le Tableau 8.

Pour 2 cas dont le délai par rapport à la vaccination est court (J1, J2), il existe de façon concomitante une pression artérielle élevée, potentiellement consécutive à la survenue de l'AIT. Les caractéristiques de l'ensemble des cas sont synthétisées dans le tableau ci-dessous.

La relation possible aux poussées hypertensives faisant l'objet d'un signal n'est pas ici directe, la poussée hypertensive constituant uniquement un facteur de risque d'AVC hémorragique et seule l'hypertension chronique pouvant être considérée comme un facteur de risque d'AIT en tant que facteur de risque cardiovasculaire.

**Dans l'essai de phase III du vaccin Comirnaty, 3 événements d'AIT avaient été observés chez les sujets ayant reçu le vaccin, contre aucun chez les patients ayant reçu le placebo.**

**S'agissant des premiers cas d'AIT déclarés, ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique avec analyse détaillés dans les prochains rapports.**



**Tableau 8. Description des accidents ischémiques transitoires identifiés parmi les cas rapportés en France entre le 05/02/2021 et le 11/02/2021.**

Symptomatologie	Délai	Investigations	ATCD
Troubles phasiques PF droite Pas de déficit sensitivomoteur	J2	Admission aux Urgences Hypertension artérielle à l'admission et à 6h TDM cérébral : pas d'élément récent visible Pas d'ACFA a l'ECG Suspicion d'AIT. Mis sous AAS	HTA équilibrée et traitée (bithérapie)
Difficulté à parler Déficit moteur droit Agitation, nausées	J1	Hypertension artérielle à l'admission, persistante TDM : pas d'AVC. Suspicion d'AIT Mis sous AAS	Hémopathie maligne (en rémission) Sténose carotidienne Insuffisance rénale
AIT avec hémiplégié droite	1h	Hospitalisation en Neurologie Evolution favorable avec récupération en 24h	Pneumopathie Bronchectasie
Paralyse faciale avec déficit moteur droit	J4	Récupération des troubles en moins de 24h TDM : pas d'argument en faveur d'un AVC ischémique constitué ou hémorragique	HTA Démence ALZ
Chutes au lever	J7	1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>ème</sup> injections vaccinales bien tolérées A J7 : chute brutale (dérobement des membres) au lever à plusieurs reprises. Résolution après quelques minutes. Hypothèse possible d'un AIT par le neurologue	Non

#### **IV.1.4. Synthèse concernant les cas graves rapportés depuis le début de la campagne vaccinale**

Le Tableau 9 récapitule la distribution des 735 cas graves déclarés au 11 février 2021 par type et par gravité depuis le début de la campagne vaccinale.

Le Tableau 10 récapitule la distribution des 270 cas graves déclarés entre le 5 février 2021 et le 11 février 2021, par type et par gravité pour la période hebdomadaire.

Les cas marquants transmis après le 11 février 2021 ne sont pas pris en compte dans ces tableaux.

**Tableau 9. Récapitulatif des 735 cas graves rapportés en France jusqu'au 11/02/2021 par type et par motif de gravité.**

Type	TOTAL N = 735 (%)	Décès N = 130 (%)	Hospitalisation (ou prolongation) N = 161 (%)	Incapacité ou invalidité N = 10 (%)	Mise en jeu du pronostic vital N = 50 (%)	Médicalement significatifs N = 384 (%)
AIT	5 (0,7)	0	2 (1,2)	0	1 (2,0)	2 (0,5)
AVC hémorragique	7 (1,0)	2 (1,5)	3 (1,9)	0	2 (4,0)	0
AVC ischémique	19 (2,6)	1 (0,8)	13 (8,1)	1 (10,0)	4 (8,0)	0
Arrêt cardiaque	5 (0,7)	3 (2,3)	0	0	2 (4,0)	0
Asthme	5 (0,7)	0	2 (1,2)	0	0	3 (0,8)
Autres	25 (3,4)	2 (1,5)	7 (4,3)	1 (10,0)	0	15 (3,9)
BPCO	2 (0,3)	0	2 (1,2)	0	0	0
Choriorétinite	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Chute	3 (0,4)	0	0	0	1 (2,0)	2 (0,5)
Coma d'origine inconnue	1 (0,1)	0	0	0	1 (2,0)	0
Confusion	3 (0,4)	0	1 (0,6)	0	0	2 (0,5)
Convulsions	19 (2,6)	0	7 (4,3)	0	5 (10,0)	7 (1,8)
Dermatose bulleuse	2 (0,3)	0	2 (1,2)	0	0	0
Dissection aortique	2 (0,3)	0	0	0	2 (4,0)	0
Douleurs thoraciques	1 (0,1)	0	1 (0,6)	0	0	0
Dyspnée	5 (0,7)	0	3 (1,9)	0	0	2 (0,5)
Décompensation de diabète	4 (0,5)	0	3 (1,9)	0	0	1 (0,3)
Décès	87 (11,8)	87 (66,9)	0	0	0	0
Déficit moteur	2 (0,3)	0	1 (0,6)	0	0	1 (0,3)
Détresse respiratoire	5 (0,7)	3 (2,3)	1 (0,6)	0	0	1 (0,3)
Embolie pulmonaire	7 (1,0)	0	7 (4,3)	0	0	0
Encéphalite	1 (0,1)	0	1 (0,6)	0	0	0
Hyperglycémie	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Hypersensibilité / Anaphylaxie	68 (9,3)	0	14 (8,7)	0	12 (24,0)	42 (10,5)
Hypertension	55 (7,5)	0	10 (6,2)	0	0	45 (11,7)
Hyperthyroïdie	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Hypotension	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Hématome extra dural	1 (0,1)	0	1 (0,6)	0	0	0
Hémiplégie	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Ictus mnésique	1 (0,1)	0	1 (0,6)	0	0	0
Ictère	1 (0,1)	0	1 (0,6)	0	0	0
Infarctus du myocarde	1 (0,1)	1 (0,8)	0	0	0	0
Infection (non COVID-19, non Zona)	23 (3,1)	10 (7,7)	7 (4,3)	0	0	6 (1,6)
Infection à COVID-19	28 (3,8)	8 (6,2)	7 (4,3)	0	2 (4,0)	11 (2,9)
Insuffisance cardiaque	16 (2,2)	6 (4,6)	5 (3,1)	0	5 (10,0)	0
Insuffisance respiratoire	2 (0,3)	0	0	0	0	2 (0,5)
Insuffisance rénale	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Lupus	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Malaise post-vaccinal	24 (3,3)	0	5 (3,1)	0	4 (8,0)	15 (3,9)
Myélite	1 (0,1)	0	1 (0,6)	0	0	0
Névrite du III	1 (0,1)	0	1 (0,6)	0	0	0
Occlusion de l'artère rétinienne	1 (0,1)	0	0	1 (10,0)	0	0
Pancréatite	3 (0,4)	0	3 (1,9)	0	0	0
Pancytopénie	2 (0,3)	0	1 (0,6)	0	0	1 (0,3)

**Tableau 9. Récapitulatif des 735 cas graves rapportés en France jusqu'au 11/02/2021 par type et par motif de gravité (suite).**

Type	TOTAL N = 735 (%)	Décès N = 130 (%)	Hospitalisation (ou prolongation) N = 161 (%)	Incapacité ou invalidité N = 10 (%)	Mise en jeu du pronostic vital N = 50 (%)	Médicalement significatifs N = 384 (%)
Paralysie faciale	15 (2,0)	1 (0,8)	5 (3,1)	2 (20,0)	0	7 (1,8)
Paresthésie	6 (0,8)	0	1 (0,6)	0	0	5 (1,3)
Polyarthrite rhumatoïde	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Purpura	3 (0,4)	0	0	0	0	3 (0,8)
Péricardite	4 (0,5)	0	1 (0,6)	0	0	3 (0,8)
Réactogénicité	161 (21,9)	2 (1,5)	17 (10,6)	3 (30,0)	2 (4,0)	137 (35,7)
Spondylarthrite ankylosante	2 (0,3)	0	0	0	0	2 (0,5)
Syndrome coronaire aigu	8 (1,1)	3 (2,3)	2 (1,2)	0	2 (4,0)	1 (0,3)
Syndrome subocclusif	1 (0,1)	0	1 (0,6)	0	0	0
Tendinite	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Thrombopénie	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Thrombose veineuse	3 (0,4)	0	1 (0,6)	0	0	2 (0,5)
Thyroïdite de Hashimoto	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Troubles de l'audition	4 (0,5)	0	0	2 (20,0)	0	2 (0,5)
Troubles du rythme	42 (5,7)	0	13 (8,1)	0	4 (8,0)	25 (6,5)
Troubles généraux non étiquetés	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Troubles vestibulaires	15 (2,0)	0	3 (1,9)	0	1 (2,0)	11 (2,9)
Uvéite	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Vascularite	3 (0,4)	0	0	0	0	3 (0,8)
Zona	15 (2,0)	0	3 (1,9)	0	0	12 (3,1)
Œdème angioneurotique	2 (0,3)	1 (0,8)	1 (0,6)	0	0	0

**Tableau 10. Récapitulatif des 270 cas graves rapportés en France entre le 05/02/2021 et le 11/02/2021 par type et par motif de gravité.**

Type	TOTAL N = 270 (%)	Décès N = 43 (%)	Hospitalisation (ou prolongation) N = 65 (%)	Incapacité ou invalidité N = 4 (%)	Mise en jeu du pronostic vital N = 9 (%)	Médicalement significatifs N = 149 (%)
AIT	5 (1,9)	0	2 (3,1)	0	1 (11,1)	2 (1,3)
AVC hémorragique	3 (1,1)	1 (2,3)	1 (1,5)	0	1 (11,1)	0
AVC ischémique	6 (2,2)	0	5 (7,7)	1 (25,0)	0	0
Arrêt cardiaque	1 (0,4)	1 (2,3)	0	0	0	0
Asthme	4 (1,5)	0	2 (3,1)	0	0	2 (1,3)
Autres	15 (5,6)	1 (2,3)	1 (1,5)	1 (25,0)	0	12 (8,1)
BPCO	2 (0,7)	0	2 (3,1)	0	0	0
Chute	1 (0,4)	0	0	0	0	1 (0,7)
Convulsions	5 (1,9)	0	4 (6,2)	0	0	1 (0,7)
Dermatose bulleuse	2 (0,7)	0	2 (3,1)	0	0	0
Dyspnée	3 (1,1)	0	1 (1,5)	0	0	2 (1,3)
Décompensation de diabète	2 (0,7)	0	2 (3,1)	0	0	0
Décès	30 (11,1)	30 (69,8)	0	0	0	0
Détresse respiratoire	2 (0,7)	1 (2,3)	1 (1,5)	0	0	0
Embolie pulmonaire	3 (1,1)	0	3 (4,6)	0	0	0
Encéphalite	1 (0,4)	0	1 (1,5)	0	0	0
Hyperglycémie	1 (0,4)	0	0	0	0	1 (0,7)
Hypersensibilité / Anaphylaxie	17 (6,3)	0	3 (4,6)	0	2 (22,2)	12 (8,1)
Hypertension	19 (7,0)	0	1 (1,5)	0	0	18 (12,1)
Hyperthyroïdie	1 (0,4)	0	0	0	0	1 (0,7)
Hématome extra dural	1 (0,4)	0	1 (1,5)	0	0	0
Hémiplégie	1 (0,4)	0	0	0	0	1 (0,7)
Ictus mnésique	1 (0,4)	0	1 (1,5)	0	0	0
Infarctus du myocarde	1 (0,4)	1 (2,3)	0	0	0	0
Infection (non COVID-19, non Zona)	5 (1,9)	2 (4,7)	2 (3,1)	0	0	1 (0,7)
Infection à COVID-19	9 (3,3)	4 (9,3)	1 (1,5)	0	1 (11,1)	3 (2,0)
Insuffisance cardiaque	5 (1,9)	1 (2,3)	3 (4,6)	0	1 (11,1)	0
Insuffisance respiratoire	2 (0,7)	0	0	0	0	2 (1,3)
Malaise post-vaccinal	6 (2,2)	0	2 (3,1)	0	1 (11,1)	3 (2,0)
Myélite	1 (0,4)	0	1 (1,5)	0	0	0
Névrite du III	1 (0,4)	0	1 (1,5)	0	0	0
Occlusion de l'artère rétinienne	1 (0,4)	0	0	1 (25,0)	0	0
Pancréatite	1 (0,4)	0	1 (1,5)	0	0	0
Paralysie faciale	4 (1,5)	0	2 (3,1)	0	0	2 (1,3)
Paresthésie	3 (1,1)	0	1 (1,5)	0	0	2 (1,3)
Polyarthrite rhumatoïde	1 (0,4)	0	0	0	0	1 (0,7)
Purpura	1 (0,4)	0	0	0	0	1 (0,7)
Péricardite	3 (1,1)	0	1 (1,5)	0	0	2 (1,3)
Réactogénicité	67 (24,8)	1 (2,3)	7 (10,8)	0	1 (11,1)	58 (38,9)
Syndrome coronaire aigu	2 (0,7)	0	1 (1,5)	0	0	1 (0,7)
Syndrome subocclusif	1 (0,4)	0	1 (1,5)	0	0	0
Tendinite	1 (0,4)	0	0	0	0	1 (0,7)
Thrombose veineuse	1 (0,4)	0	0	0	0	1 (0,7)

**Tableau 10. Récapitulatif des 270 cas graves rapportés en France entre le 05/02/2021 et le 11/02/2021 par type et par motif de gravité (suite).**

Type	TOTAL N = 270 (%)	Décès N = 43 (%)	Hospitalisation (ou prolongation) N = 65 (%)	Incapacité ou invalidité N = 4 (%)	Mise en jeu du pronostic vital N = 9 (%)	Médicalement significatifs N = 149 (%)
Thyroïdite de Hashimoto	1 (0,4)	0	0	0	0	1 (0,7)
Troubles de l'audition	1 (0,4)	0	0	1 (25,0)	0	0
Troubles du rythme	14 (5,2)	0	5 (7,7)	0	1 (11,1)	8 (5,4)
Troubles vestibulaires	6 (2,2)	0	1 (1,5)	0	0	5 (3,4)
Uveïte	1 (0,4)	0	0	0	0	1 (0,7)
Zona	5 (1,9)	0	2 (3,1)	0	0	3 (2,0)

## Autres événements mis en évidence dans les précédents rapports

### *Cas de dissection aortique (n=2)*

Aucun nouvel événement n'a été enregistré au cours de la période. La conclusion concernant ces événements demeure donc inchangée : si l'hypothèse d'un effet secondaire à une poussée hypertensive ne peut être éliminée, aucun argument issu de l'analyse des deux cas rapportés ne permet de l'étayer.

### *Cas d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques (n=19, dont 6 sur la période)*

Parmi les six nouveaux cas reçus pour ce cinquième rapport, aucun cas ne montrait de spécificités par rapport aux cas déjà analysés ([rapport précédent 3](#) et [rapport précédent 4](#)).

**Les données recueillies depuis le début de la campagne vaccinale n'apportent, à ce jour, au regard des caractéristiques des cas analysés et des connaissances actuelles, pas d'élément faisant suspecter un rôle du vaccin dans la survenue d'AVC ischémique.** La conclusion concernant ces événements demeure donc inchangée.

### *Cas d'accidents vasculaires cérébraux hémorragiques (n=7, dont 3 sur la période)*

Parmi les trois nouveaux cas reçus pour ce cinquième rapport, seul un présentait des caractéristiques évocatrices d'une contribution possible du rôle du vaccin.

Le cas concernait une personne de plus de 90 ans avec antécédent lourds dont antécédent d'AVC hémorragique. A J5, la personne a présenté une récurrence d'AVC hémorragique capsulo-thalamique dans un contexte de déséquilibre de la pression artérielle (renseigné > 155/80) observé à J1 de la vaccination. Le cas décrit est survenu dans un contexte d'élévation de la pression artérielle observé après la vaccination est compatible avec un effet du vaccin contribuant à la survenue de l'événement chez une personne avec antécédent d'AVC hémorragique.

**La survenue d'un cas d'AVC hémorragique, dans un contexte de déséquilibre tensionnel post-vaccinal, chez une personne âgée et avec antécédent d'AVC hémorragique, est en faveur d'une contribution possible de l'effet du vaccin à la survenue de l'effet. Aucun autre cas de ce type n'a été rapporté depuis le début du suivi. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.**

### ***Analyse et expertise des cas de zona (n=35 dont 18 cas sur la période ; 15 cas graves dont 5 sur la période)***

Trente-cinq cas de zona, dont 15 renseignés comme médicalement graves, ont été transmis au 11 février. Trois cas sont survenus dans le bras dans lequel le sujet a été vacciné ont été rapportés. Parmi les nouveaux cas rapportés, aucun ne présente d'élément évocateur d'un rôle du vaccin ou de l'acte vaccinal.

**Les données disponibles restent à ce jour insuffisantes pour évoquer un signal de sécurité. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique avec analyse détaillée dans les prochains rapports.**

### ***Analyse et expertise des cas de convulsions graves (n=19, dont 5 sur la période de suivi)***

Au cours de ce suivi, 4 cas analysés ont les mêmes caractéristiques que celles déjà décrites dans les précédents rapports. Le 5<sup>ème</sup> cas est survenu chez une personne sans antécédent d'épilepsie qui a présenté une crise tonico-clonique généralisée spontanément résolutive, à J4 de la vaccination. Pas d'élément clinique et d'anamnèse en faveur du rôle du vaccin. **Pas de fait marquant.**

## **IV.1.5. Analyse et expertise des situations particulières**

### **Événements indésirables en lien avec la deuxième dose**

A ce jour, 579 cas concernent un effet survenu à la 2<sup>ème</sup> injection. L'augmentation du nombre de cas enregistré dans ce rapport est cohérente avec l'augmentation du nombre de deuxièmes doses administrées lors de cette période.

Parmi ces cas, un total de 76 cas graves a été rapporté (13,1 %) ; la quasi-totalité des effets graves étaient de type « médicalement significatifs ». Il s'agissait pour la plupart de réactions de réactogénicité systémique (456 cas, 78,8 % ; cf. section IV, 1.2), avec un délai de survenue inférieur ou égal à 24h. La distribution en âge est différente par rapport à la 1<sup>ère</sup> dose, avec 63 % des cas rapportés pour la 2<sup>ème</sup> dose survenus chez des patients de 50-64 ans, contre 42 % pour la 1<sup>ère</sup> dose (Tableau 11).

Les quatre cas de décès notifiés ont fait l'objet d'une analyse plus approfondie.

Le premier cas est survenu chez un patient de plus de 95 ans aux lourds antécédents médicaux est survenu dans un contexte d'insuffisance respiratoire aiguë. Le patient avait initié un traitement par fentanyl le même jour. L'hypothèse la plus probable est un effet indésirable du fentanyl<sup>4</sup>. Ce cas avait déjà été détaillé dans le [rapport précédent](#).

---

<sup>4</sup> <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69172109&typedoc=R>

Le deuxième cas, survenu chez un sujet de plus de 85 ans avec des lourds antécédents médicaux, consistait en un œdème aigu du poumon suite à un infarctus du myocarde, dont les signes cliniques avaient débuté avant la vaccination.

Le troisième cas, survenu chez un sujet de plus de 90 ans, avec des lourds antécédents médicaux, consistait en une insuffisance cardiaque survenue quelques jours après la vaccination, sans plus de renseignements ni d'élément évocateur de réactogénicité.

Le dernier cas, survenu chez un sujet de plus de 80 ans avec des lourds antécédents médicaux, était évocateur d'une fausse route.

**Les données analysées concernant les cas rapportés après 2<sup>ème</sup> dose sont en ligne avec l'attendu et ne mettent pas en évidence, à ce jour, de différence par rapport au profil de sécurité de la 1<sup>ère</sup> dose. Les événements survenus après la 2<sup>ème</sup> injection continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique avec analyse détaillés dans les prochains rapports.**



**Tableau 11. Caractéristiques générales des cas rapportés d'événements indésirables survenus pour le vaccin Comirnaty en France au 11/02/2021, selon le rang d'injection (2<sup>ème</sup> dose vs. 1<sup>ère</sup> dose).**

	Cas cumulés - 2 <sup>ème</sup> dose N = 579 (%)	Cas cumulés - 1 <sup>ère</sup> dose N = 3 055 (%)
<b>Nombre de cas enregistrés dans la BNPV</b>		
Cas déclarés par les professionnels de santé	382 (66,0)	2370 (77,6)
Cas déclarés par les patients/usagers	197 (34,0)	685 (22,4)
<b>Évolution, N (%)</b>		
En cours de rétablissement/résolution	173 (29,9)	616 (20,2)
Rétabli/résolu	272 (47,0)	1498 (49,0)
Rétabli/résolu avec séquelles	0 (0,0)	17 (0,6)
Non rétabli/non résolu	120 (20,7)	725 (23,7)
Décès	4 (0,7)	125 (4,1)
Inconnu	10 (1,7)	74 (2,4)
<b>Sexe</b>		
Masculin	132 (22,8)	789 (25,8)
Féminin	446 (77,0)	2245 (73,5)
Inconnu	1 (0,2)	21 (0,7)
<b>Tranches d'âge, N (%)</b>		
16-49	138 (23,8)	674 (22,1)
50-64	367 (63,4)	1271 (41,6)
65-74	30 (5,2)	232 (7,6)
75-84	18 (3,1)	406 (13,3)
≥ 85	21 (3,6)	430 (14,1)
Inconnu	5 (0,9)	42 (1,4)
<b>Cas graves, N (%)</b>	<b>76 (13,1)</b>	<b>659 (21,6)</b>
<b>Critère de gravité</b>		
Décès	4 (0,7)	125 (4,1)
Mise en jeu du pronostic vital	2 (0,3)	48 (1,6)
Hospitalisation	8 (1,4)	153 (5,0)
Invalidité ou incapacité	2 (0,3)	8 (0,3)
Médicalement significatif	60 (10,4)	324 (10,6)

### **Patients avec antécédent de COVID-19 (239 cas, dont 40 graves ; 91 cas au cours de la période, dont 22 graves)**

Depuis le début de l'enquête, 239 cas d'effets indésirables chez des personnes avec un antécédent d'infection à COVID-19 ont été recueillis ; parmi eux 40 cas (16,7 %) ont été considéré graves par les CRPV. Les résultats sont semblables à ceux des rapports précédents, avec des déclarations qui ne paraissaient pas présenter de caractéristiques particulières, soit en termes de gravité ou de typologie des déclarations.

Comme dans les précédents rapports, la proportion de patients ayant développé des effets réactogènes systémiques continue à être plus élevée en cas d'antécédent de COVID-19 (63,2 % vs 50,8 %) avec cependant une gravité moindre.

**Au vu des informations recueillies durant le suivi renforcé du vaccin Comirnaty, aucun signal de sécurité n'a été mis en évidence chez les patients avec antécédent d'infection connue à COVID-19. Cette analyse ne sera plus présentée dans les prochains rapports sauf si le suivi apporte des informations marquantes.**

### **Erreurs médicamenteuses (29 cas, dont 1 grave ; 4 cas au cours de la période, aucun grave)**

Parmi les cas rapportés en France au 11/02/2021, 29 (0,8 %) correspondaient à des erreurs d'administration, dont quatre transmis entre le 05/02/2021 et le 11/02/2021, sans effet indésirable associé (Tableau 11).

**Tableau 11. Description des erreurs identifiées dans les cas rapportés en France jusqu'au 11/02/2021.**

<b>Erreur</b>	<b>Cas cumulés d'erreur, N= 29 (%)</b>	<b>Cas avec EI graves, N = 1 (%)</b>
Administration d'une dose incorrecte	20 (69,0)	0
Schéma d'administration inapproprié	4 (13,8)	0
Problème de préparation du produit	2 (6,9)	0
Site/voie d'administration inapproprié	2 (6,9)	1 (100,0)
Autres circonstances	1 (3,4)	0
Erreur sans effet indésirable	26 (89,7)	0
Erreur avec effet indésirable	3 (10,3)	1 (100,0)

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

## IV.2. Données générales sur les cas graves survenus en France issus des laboratoires

**Période hebdomadaire :** Une synthèse hebdomadaire quantitative des cas graves transmis par les laboratoires pharmaceutiques (nombre de cas, et profil d'effet indésirable par organe) est réalisée. Les cas graves avec issue fatale ainsi que les cas d'EI dits « d'intérêt particulier » sont également analysés de manière approfondie.

La transmission de données effectuées le 11/02/2021 par le laboratoire Pfizer rapportait 51 cas d'effets indésirables graves déclarés en France. Parmi eux, 49 sont déjà inclus dans ce rapport car provenant du réseau français des CRPV.

Concernant les autres deux cas :

- Le premier cas concernait un professionnel de santé d'âge inconnu qui, probablement la nuit après la vaccination, a présenté une douleur thoracique. Hospitalisé le lendemain, une embolie pulmonaire a été diagnostiquée. Le laboratoire conclut qu'un rôle du vaccin ne peut pas être exclu. Une recherche d'informations complémentaires est en cours pour ce cas.
- Le deuxième cas concernait un patient avec un cancer généralisé, décédé une semaine après la vaccination. Le laboratoire conclut qu'un rôle du vaccin ne peut être retenu.

## V. Conclusion

Depuis le début de la campagne vaccinale, 3 634 cas d'effets indésirables potentiels ont été déclarés et analysés pour le vaccin Comirnaty par le réseau français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, dont 735 cas graves. Parmi ces cas, 1 494 dont 270 graves ont été rapportés au cours de la nouvelle période couverte par ce cinquième rapport.

Comme lors du précédent rapport, les données analysées correspondaient pour la majorité à des effets indésirables attendus et non graves, en particulier des effets de réactogénicité et des malaises post-vaccinaux.

Les données supplémentaires recueillies entre le 05/02/2021 et le 11/02/2021 n'apportent pas d'élément nouveau concernant le suivi des cas de :

- Décès ;
- Troubles du rythme ;
- Accidents vasculaires cérébraux ischémiques ;
- Dissection aortique ;
- Convulsions
- EI chez des sujets avec antécédent connu d'infection à COVID-19 ;
- Hypersensibilité / anaphylaxie ;
- Réactogénicité retardée ;
- Troubles auditifs
- Vascularites
- Zona

Concernant les décès, le nombre total rapporté depuis le début du suivi est de 130. Comme précédemment, les nouveaux cas analysés sont survenus pour la quasi-totalité chez des patients très âgés ou présentant de lourds antécédents. Pour un cas de décès dans un contexte de réactogénicité avérée, chez un patient très âgé, mais sans signe marquant de fragilité, a été rapporté, qui avait déjà été analysé dans le rapport précédent via la procédure des cas marquants. Ces cas et les données correspondantes continueront à faire l'objet d'un suivi attentif dans le cadre de la surveillance du vaccin.

Concernant les hypertensions artérielles, le nombre de cas graves encore observé sur cette période de suivi et leur analyse confirment le signal relatif à des poussées hypertensives symptomatiques signalé dans le rapport précédent.

Concernant les troubles du rythme cardiaque, la conclusion est identique à celle du rapport précédent. L'analyse des cas conduit à identifier la survenue de troubles du rythme majoritairement en rapport avec l'acte vaccinal. Cependant, des troubles du rythme sont également survenus à distance de la vaccination, dont certains particulièrement graves dans une population très âgée exclue des essais cliniques du vaccin. Ces événements ont conduit à identifier un signal et continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports incluant l'expertise cardiologique par le CRPV référent.

Concernant les AVC hémorragiques, la survenue d'un cas, dans un contexte de déséquilibre tensionnel post-vaccinal, chez une personne âgée et avec antécédent d'AVC hémorragique, est en faveur d'une contribution possible de l'effet du vaccin à la survenue de l'effet. Ce cas est actuellement isolé, aucune information de déséquilibre tensionnel n'ayant été renseignée pour les autres AVC hémorragiques déclarés.

Concernant les cas d'AIT déclarés, ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique avec analyse détaillés dans les prochains rapports. La relation possible aux poussées hypertensives faisant l'objet d'un signal n'est pas ici directe, la poussée hypertensive constituant uniquement un facteur de risque d'AVC hémorragique et seule l'hypertension chronique pouvant être considérée comme un facteur de risque d'AIT en tant que facteur de risque cardiovasculaire.

Les éléments relatifs aux cas de péricardite sont trop limités à ce stade pour évoquer un signal potentiel mais justifient qu'un suivi particulier de ces événements soit réalisé dans les rapports ultérieurs.

Concernant les cas d'anosmie, tous transitoires et d'évolution rapidement favorable, l'analyse des cas rapportés conduit à évoquer un rôle potentiel du vaccin. Les données sont toutefois limitées à ce stade et ces effets continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.

Par ailleurs, les données supplémentaires analysées pour ce cinquième rapport confirment la nécessité de poursuivre la surveillance des événements d'atteinte vestibulaire et paralysie faciale pour mieux les caractériser.

## VI. Annexe 1. Classification des réactions allergiques par grade (classification de Ring et Messmer)

### **Grade I**

Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire avec ou sans angioedème

### **Grade II**

Atteinte multiviscérale modérée avec signes cutanéomuqueux et au moins 2 fonctions vitales atteintes : hypotension (mais Pression artérielle systolique  $> 90$  mm Hg ou baisse ne dépassant pas 30% de la valeur de base habituelle) et tachycardie inhabituelles, hyperréactivité bronchique avec toux voire difficultés respiratoires

### **Grade III**

Atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant un traitement spécifique : collapsus (pression artérielle systolique  $\leq 90$  mm Hg ou baisse de plus de 30% de la valeur de base habituelle), tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme.

*Les signes cutanéomuqueux peuvent être absents à la phase initiale ou n'apparaître qu'après la remontée de la pression artérielle.*

### **Grade IV**

Arrêt circulatoire et/ou respiratoire.

VII. Annexe 2. Distribution détaillée des effets renseignés dans les cas enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance au 11/02/2021, par System Organ Class (SOC) et par High Level Terms (HLT) de la classification MedDRA.

