

Suivi de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty

Rapport n°3 : période du 23 janvier 2021 au 29 janvier 2021

CRPV de Bordeaux, CRPV de Marseille

Version définitive



## 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

|  |    |
|--|----|
| Déclarations d'intérêt.....  | 2  |
| I. Périmètre et vaccin concerné .....  | 4  |
| II. Organisation et calendrier.....  | 5  |
| III. Méthodes.....   | 5  |
| a. Données analysées .....   | 5  |
| b. Analyse quantitative.....   | 6  |
| c. Analyse qualitative des cas graves et des cas d'intérêt spécifique.....   | 7  |
| IV. Résultats .....  | 8  |
| IV.1. Données sur les cas issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance.....   | 8  |
| IV.1.1. Analyse quantitative .....   | 8  |
| IV.1.2. Analyse qualitative : effets d'allergie / anaphylaxie, effets de réactogénicité, événements indésirables d'intérêt spécifique, effets inattendus .....   | 14 |
| IV.1.3. Analyse qualitative : analyse des cas graves (hors allergie / anaphylaxie et réactogénicité) .....   | 20 |
| IV.1.4. Synthèse concernant les cas graves rapportés depuis le début de la campagne vaccinale .....  | 35 |
| IV.1.5. Analyse et expertise des situations particulières .....  | 38 |
| IV.2. Données générales sur les cas graves survenus en France issus des laboratoires ..  | 40 |
| V. Conclusion .....  | 40 |
| VI. Annexe 1. Codes concernant les effets de réactogénicité .....  | 44 |
| VII. Annexe 2. Codes concernant les effets d'intérêt particulier.....  | 45 |
| VIII. Annexe 3. Classification des réactions allergiques par grade (classification de Ring et Messmer).....  | 47 |
| IX. Annexe 4. Distribution détaillées des effets renseignés dans les cas enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance au 22 janvier 2021, par System Organ Class (SOC) et par High Level Terms (HLT) de la classification MedDRA..... | 48 |
| X. Annexe 5. Définition des événements dits de coïncidence .....   | 49 |

## 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

L'analyse des cas déclarés prend en compte les données cliniques, chronologiques, L'analyse des cas déclarés prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques. Elle peut conduire à écarter la responsabilité du vaccin dans la survenue d'un évènement indésirable observé dès lors qu'une autre cause, certaine, est mise en évidence. Aussi ce rapport présente uniquement les effets indésirables pour lesquels le rôle du vaccin est confirmé ou suspecté, seul ou avec d'autres médicaments, et a été validé et enregistré comme tel par le CRPV qui l'a pris en charge (Cf. méthode). La dernière transmission prise en compte dans le cadre de ce rapport a été effectuée par l'ANSM le 01/02/2021 au matin ; elle reprenait l'ensemble des déclarations d'effets indésirables analysées validées informatiquement par l'ANSM le 29/01/2021. La période cumulative couverte par le deuxième rapport s'étendait du 27/12/2020, date de début de la campagne vaccinale en France, au 29/01/2021, dernière date de validation des cas considérée pour ce rapport. La période hebdomadaire couverte par ce 3ème rapport s'étend donc du 23/01/2021 au 29/01/2021. Ce rapport hebdomadaire concerne le vaccin Pfizer-BioNTech Comirnaty <sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_fr.pdf)

## II. Organisation et calendrier

La transmission des informations par l'ANSM est organisée comme suit :

1. Quotidiennement : transmission aux deux CRPV rapporteurs des données des cas saisis par les CRPV dans la Base Nationale de Pharmacovigilance et validés informatiquement la veille par l'ANSM (cas graves et non graves, cas initiaux et *follow-up*) ;
2. Chaque lundi matin : transmission aux deux CRPV des données cumulées depuis le début du suivi concernant l'ensemble des cas saisis par les CRPV dans la Base Nationale de Pharmacovigilance pour le vaccin Comirnaty et validé informatiquement le vendredi précédent pour les dernières ;
3. Quotidiennement : transmission des cas marquants par chaque CRPV à l'ANSM, avec copie aux deux CRPV rapporteurs ;

Par ailleurs, le laboratoire Pfizer transmet chaque vendredi les cas graves laboratoires qui lui ont été rapportés.

La transmission des cas analysés dans ce rapport a été effectuée quotidiennement par l'ANSM aux CRPV de Bordeaux et Marseille. Un transfert des données cumulées est de plus effectué chaque lundi par l'ANSM. Il porte sur l'ensemble des cas concernant le vaccin Comirnaty saisis par les CRPV dans la Base Nationale de Pharmacovigilance jusqu'au jeudi soir précédent et dont la saisie dans la Base Nationale de Pharmacovigilance a été validée informatiquement par l'ANSM dans la journée du vendredi.

Le jour d'arrêt des données pour l'analyse des cas en vue de l'élaboration du rapport hebdomadaire est le vendredi après validation des cas par l'ANSM. Les données concernées incluent donc les déclarations d'effets indésirables analysées et saisies par les CRPV jusqu'au jeudi. Comme expliqué ci-dessus, l'extraction correspondante de la Base Nationale de Pharmacovigilance est transmise par l'ANSM aux CRPV en charge de l'enquête et de l'élaboration des rapports le lundi matin.

Le rapport hebdomadaire doit être remis au plus tard le mardi en vue de la réunion du comité spécifique ANSM-CRPV du jeudi suivant en fin de matinée.

Ce calendrier et cette organisation peuvent être adaptés en fonction de la volumétrie des cas reçus.

## III. Méthodes

### a. Données analysées

Les critères de requête retenus pour les extractions de données réalisées par l'ANSM à partir de la Base Nationale de Pharmacovigilance sont :

- cas enregistrés par les CRPV ;
- concernant le vaccin Pfizer-BioNTech Comirnaty (suspect ou en interaction) ;
- dernière version du cas validée par l'ANSM ;

- date de saisie de la version initiale du cas postérieure au 27/12/2020 et date de validation par l'ANSM du cas jusqu'au vendredi de la semaine S-1 ;
- cas graves et non graves.

**Les cas pouvant faire l'objet de mises à jour, les données figurant dans un rapport sont susceptibles d'être modifiées dans les rapports ultérieurs compte tenu des informations figurant dans la mise à jour.**

### b. Analyse quantitative

Une description de la distribution par âge et sexe des cas graves et non graves a été réalisée. Les cas ont été considérés graves s'ils rapportaient au moins un critère de gravité avec, notamment les effets ayant entraîné :

- décès ;
- mise en jeu du pronostic vital ;
- hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ;
- incapacité ou handicap importants ou durables ;
- anomalie ou malformation congénitale ;
- ou considérée comme « médicalement significatif » (ex : nécessité de soins d'urgence, nécessité de soins spécialisés).

L'analyse descriptive des caractéristiques des cas a été réalisée en termes d'effectifs et de pourcentages. L'analyse des délais de survenue et des délais de résolution a été réalisée en estimant la médiane et l'intervalle Inter-Quartile (IIQ) en jours de ces deux délais.

Les cas marquants transmis après la date de transmission des données cumulées pour la période considérée (cf. section III. Organisation et calendrier) ne sont pas pris en compte dans l'analyse quantitative car ils ne correspondent pas à la période considérée ; leurs caractéristiques ne sont donc pas présentées dans la section d'Analyse qualitative ni dans les tableaux et figures qu'elle contient. Les cas transmis par ce canal et venant soutenir une analyse déjà effectuée pour un événement d'intérêt sont cependant pris en compte dans l'analyse qualitative pour les cas transmis avant le mardi soir de la semaine S.

Les effets de réactogénicité sont liés à la propriété d'un vaccin de produire des réactions indésirables sous forme d'une réponse immunologique excessive se manifestant en particulier par de la fièvre, de la douleur à l'endroit d'injection accompagnée d'un gonflement, une induration et une rougeur. Ces effets se divisent en effets locaux (réaction au point d'injection à type de douleur, rougeur ou gonflement) et effets systémiques (pouvant comprendre fièvre, fatigue, maux de tête, frissons, vomissements, diarrhée, douleur musculaire, douleur articulaire). Ces effets indésirables sont attendus car déjà identifiés et caractérisés dans les essais cliniques ; ils sont transitoires et réversibles et régressent habituellement en 2 à 4 jours.

L'annexe 1 inclut tous les termes et les codes utilisés pour l'identification de ces cas à partir des données de la Base Nationale de Pharmacovigilance.

Les événements indésirables d'intérêt correspondent aux événements dit d'intérêts spécifiques (AESI) retenus au niveau européen. L'annexe 2 inclut tous les termes et les codes utilisés pour cette enquête.

Les effets ont été considérés comme inattendus si le CRPV qui a évalué le cas a donné un score d'imputabilité bibliographique de B0 ou B1 ou B2<sup>2</sup>.

Les erreurs médicamenteuses ont été considérés telles si le CRPV qui a évalué le cas a renseigné l'effet comme « erreur » dans les « type de cas » ou si parmi les événements se rattaché à l'HLGT (*High Level Group Terms* du dictionnaire MedDRA) « Erreurs médicamenteuses ainsi qu'autres erreurs et problèmes ».

Les cas d'inefficacité ont été retenus comme tels si une infection au SARS-CoV-2 confirmée cliniquement (symptomatologie de l'infection COVID-19) et biologiquement (recherche par PCR souche virale sur prélèvement buccal ou nasal) était survenue avec un délai minimal de 14 jours suivant la dose de rappel. Ces cas étaient identifiés s'ils incluait au moins un terme de la SMQ (*Standardized MedDRA query*) « COVID-19 » (SMQ n°20000237) ou l'un des PT (*Preferred Term* du dictionnaire MedDRA) « inefficacité médicamenteuse » ou « Échec de la vaccination ». Si un de ces cas se manifestait dans un intervalle de temps ne correspondant pas à cette définition, l'infection à COVID-19 était considérée sans rapport avec une inefficacité vaccinale.

### c. Analyse qualitative des cas graves et des cas d'intérêt spécifique

L'objectif de cette analyse est d'identifier, au sein de ces cas graves ou des cas d'intérêt spécifique, les cas potentiellement en lien avec des effets indésirables non encore identifiés du vaccin et qui constitueraient des signaux potentiels.

L'analyse qualitative des cas a été réalisée par une revue quotidienne de l'ensemble des cas graves inclus dans la transmission de données réalisées chaque jour par l'ANSM. Les résultats de ces analyses individualisent systématiquement les conclusions concernant les cas de décès et les cas d'allergie. Les résultats individualiseront également, pour chaque rapport, les conclusions concernant les cas conduisant à considérer un signal potentiel ou à une demande d'information complémentaire.

Les cas d'allergie ont été codés selon la gravité de la réaction telle qu'évaluée au regard de la classification de Ring et Messmer (Annexe 3).

L'analyse de chaque cas est effectuée par un expert de l'un des deux CRPV en charge du suivi. Ses résultats sont partagés et discutés par les deux CRPV experts pour ce suivi avant d'être intégrés dans l'analyse globale des cas permettant l'identification des signaux potentiels ou la demande d'information complémentaire.

---

<sup>2</sup> Bégau B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie*. 1985 ;40 :111-8.

## 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 troisième 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 vendredi 29/01/2021 inclus ; la nouvelle période couverte par ce rapport s'étend du 23/01/2021 au 29/01/2021 inclus.

A la date du 29/01/2021 et depuis le début de la campagne vaccinale, 1 356 cas d'événements indésirables potentiellement liés au vaccin Comirnaty ont été saisis dans la BNPV, pour un total de 3 306 effets déclarés (nombre médian d'effets renseignés par cas : 2 ; Intervalle Inter-Quartile, IIQ : 1-3). Le délai de survenue médian des effets pour ces cas était d'un jour (IIQ : 0-2).

Parmi les 1 356 cas pris en compte et déclarés entre le 27/12/2020 et le 29/01/2021, 636 (46,9 %) au total étaient renseignés comme résolus, dont 8 résolus avec séquelle au 29/01/2021.

Les caractéristiques de ces cas sont présentées dans le Tableau 1. La distribution des délais de survenue est détaillée dans les Figures 1 ; la distribution des délais de résolution est détaillée dans les Figures 2 pour les 636 cas renseignés résolus avec un délai de résolution renseigné au 29/01/2021.

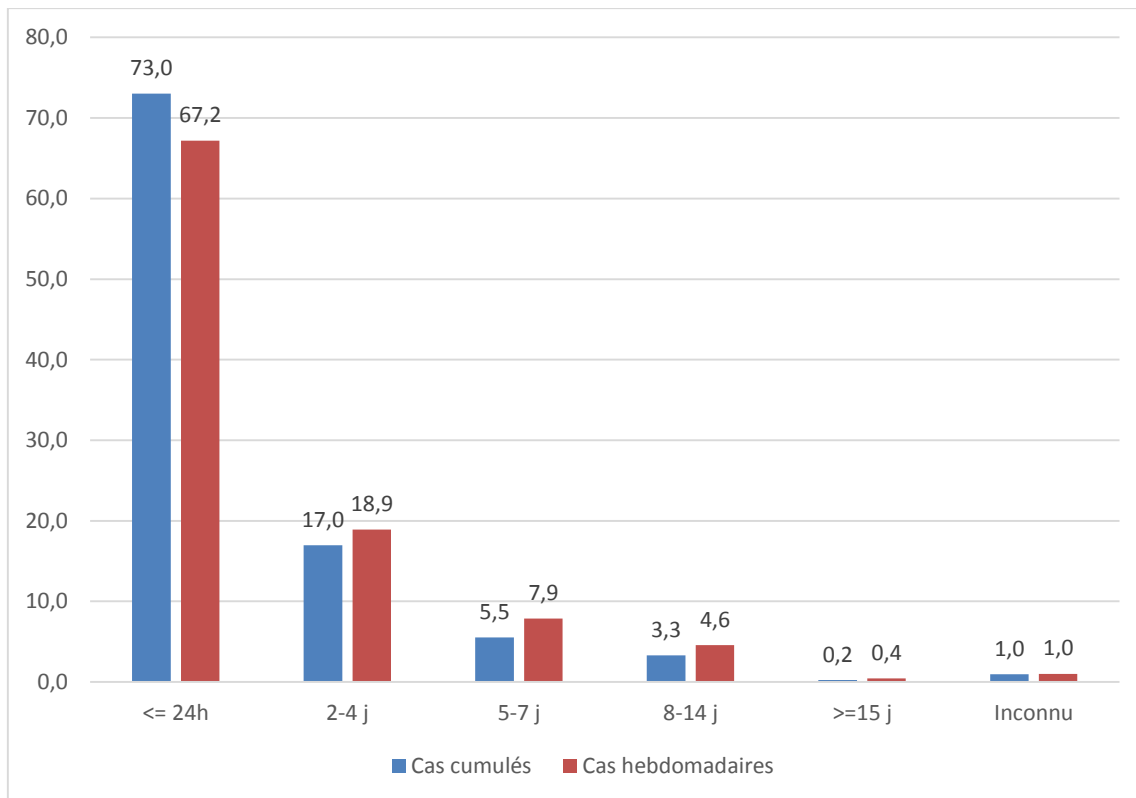
Par ailleurs, l'information de deux cas supplémentaires a été transmise par le circuit dédié des Cas Marquant (deux cas de décès ; l'analyse de ces cas est présentée dans la section *Analyse Qualitative*).



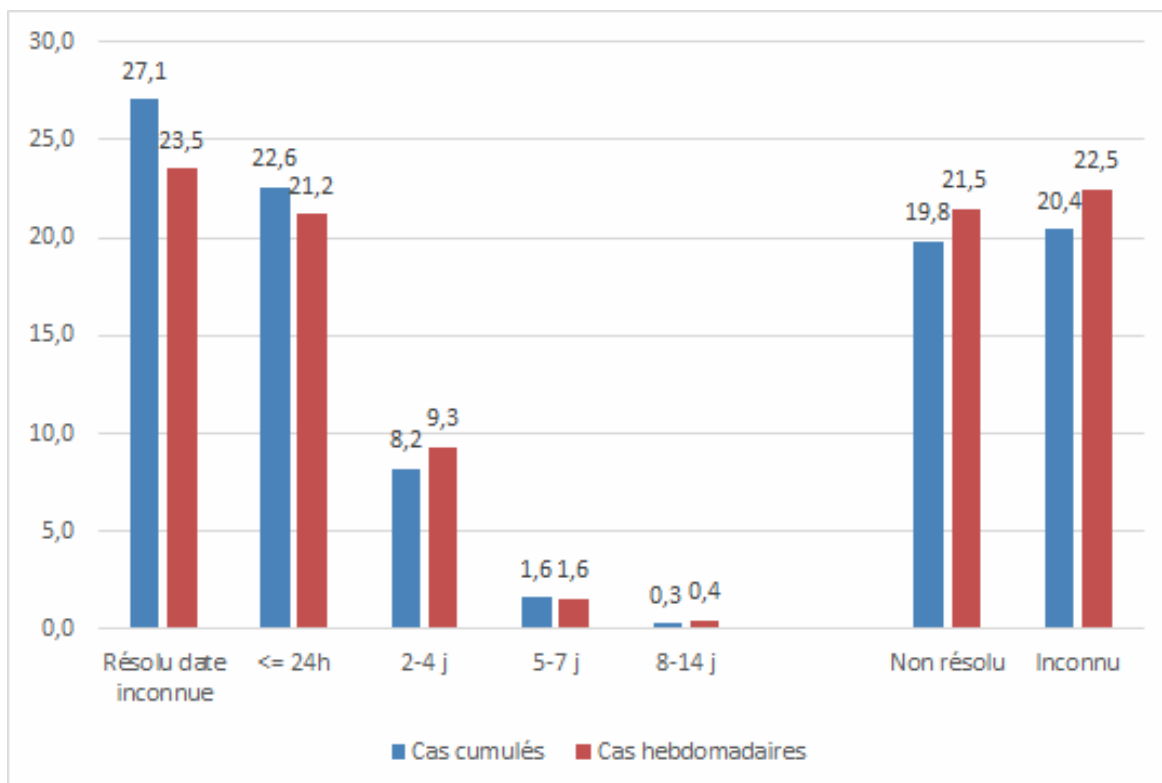
**Tableau 1. Caractéristiques générales des cas**

|   | Nombre de cas cumulés,<br>N = 1 356 (%) | Nombre de cas<br>hebdomadaires N = 698 (%)* |
|---|---|---|
| <b>Nombre de cas enregistrés dans la BNPV</b> |   |   |
| Cas déclarés par les professionnels de santé  | 1 063 (78.4)                            | 527 (75.5)                                  |
| Cas déclarés par les patients/usagers         | 293 (21.6)                              | 171 (24.5)                                  |
| <b>Évolution, N (%)</b>                       |   |   |
| En cours de rétablissement/résolution         | 271 (20.0)                              | 143 (20.5)                                  |
| Rétabli/résolu                                | 628 (46.3)                              | 292 (41.8)                                  |
| Rétabli/résolu avec séquelles                 | 8 (0.6)                                 | 3 (0.4)                                     |
| Non rétabli/non résolu                        | 353 (26.0)                              | 193 (27.7)                                  |
| Décès   | 57 (4.2)                                | 39 (5.6)                                    |
| Inconnu                                       | 39 (2.9)                                | 28 (4.0)                                    |
| <b>Cas non graves, N (%)</b>                  | <b>1 056 (77.9)</b>                     | <b>534 (76.5)</b>                           |
| <b>Sexe</b>                                   |   |   |
| Masculin                                      | 277 (26.2)                              | 129 (24.2)                                  |
| Féminin                                       | 768 (72.7)                              | 401 (75.1)                                  |
| Inconnu                                       | 11 (1.0)                                | 4 (0.7)                                     |
| <b>Tranches d'âge, N (%)</b>                  |   |   |
| 16-49   | 254 (24.1)                              | 134 (25.1)                                  |
| 50-64   | 519 (49.1)                              | 234 (43.8)                                  |
| 65-74   | 76 (7.2)                                | 45 (8.4)                                    |
| 75-84   | 88 (8.3)                                | 59 (11.0)                                   |
| ≥ 85  | 95 (9.0)                                | 56 (10.5)                                   |
| Inconnu                                       | 24 (2.3)                                | 6 (1.1)                                     |
| <b>Cas graves, N (%)</b>                      | <b>300 (22.1)</b>                       | <b>164 (23.5)</b>                           |
| <b>Critère de gravité</b>                     |   |   |
| Décès   | 57 (4.2)                                | 39 (5.6)                                    |
| Mise en jeu du pronostic vital                | 32 (2.4)                                | 13 (1.9)                                    |
| Hospitalisation                               | 61 (4.5)                                | 39 (5.6)                                    |
| Invalidité ou incapacité                      | 6 (0.4)                                 | 2 (0.3)                                     |
| Médicalement significatif                     | 144 (10.6)                              | 71 (10.2)                                   |
| <b>Sexe, N (%)</b>                            |   |   |
| Masculin                                      | 79 (26.3)                               | 47 (28.7)                                   |
| Féminin                                       | 220 (73.3)                              | 116 (70.7)                                  |
| Inconnu                                       | 1 (0.3)                                 | 1 (0.6)                                     |
| <b>Tranches d'âge, N (%)</b>                  |   |   |
| 16-49   | 48 (16.0)                               | 28 (17.1)                                   |
| 50-64   | 101 (33.7)                              | 41 (25.0)                                   |
| 65-74   | 27 (9.0)                                | 19 (11.6)                                   |
| 75-84   | 38 (12.7)                               | 26 (15.9)                                   |
| ≥ 85  | 81 (27.0)                               | 47 (28.7)                                   |
| Inconnu                                       | 5 (1.7)                                 | 3 (1.8)                                     |
| <b>Évolution, N (%)</b>                       |   |   |
| En cours de rétablissement/résolution         | 56 (18.7)                               | 29 (17.7)                                   |
| Rétabli/résolu                                | 98 (32.7)                               | 48 (29.3)                                   |
| Rétabli/résolu avec séquelles                 | 5 (1.7)                                 | 2 (1.2)                                     |
| Non rétabli/non résolu                        | 78 (26.0)                               | 44 (26.8)                                   |
| Décès   | 57 (19.0)                               | 38 (23.2)                                   |
| Inconnu                                       | 6 (2.0)                                 | 3 (1.8)                                     |

\* Cas hebdomadaires : nouveaux cas déclarés pendant la période du 23 janvier 2021 au 29 janvier 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 29 janvier 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 29 janvier 2021**

## Description générale des cas graves et non graves

Au total, sur les 1 356 cas rapportés, 1 056 (77,9 %) d'entre eux correspondaient à des cas non graves et les 300 (22,1 %) autres à des cas graves au regard des définitions réglementaires internationales de pharmacovigilance.

Depuis le précédent rapport, durant la période du 23 au 29 janvier 2021, 698 nouveaux cas ont été transmis dont 164 graves ; deux cas initialement transmis comme non graves ont été revus comme graves au regard des données d'évolution obtenues par les CRPV chargés des analyses.

Les types d'effets indésirables rapportés dans les cas graves et non graves sont détaillées dans le Tableau 2 par *System Organ Class* selon la gravité, en cumulé et pour la période hebdomadaire d'analyse. Une présentation plus détaillée des effets renseignés pour l'ensemble des cas est donnée en Annexe 3. La Figure 3 détaille, par *System Organ Class*, la proportion que représentent les effets graves parmi l'ensemble des effets rapportés.

Le délai de survenue médian des cas non graves était d'un jour (IIQ : 0-1). Au 29 janvier 2021, 533 (50,5 %) de ces cas renseignaient des effets résolus. Le délai médian de résolution pour les effets renseignés comme tels à cette date était d'un jour (IIQ : 0-2).

Le délai de survenue médian des cas graves était d'un jour (IIQ : 0-3). Au 29 janvier 2021, 103 (34,3 %) de ces cas étaient résolus. Le délai médian de résolution pour les effets renseignés comme tels à cette date était inférieur à un jour (IIQ : 0-2).

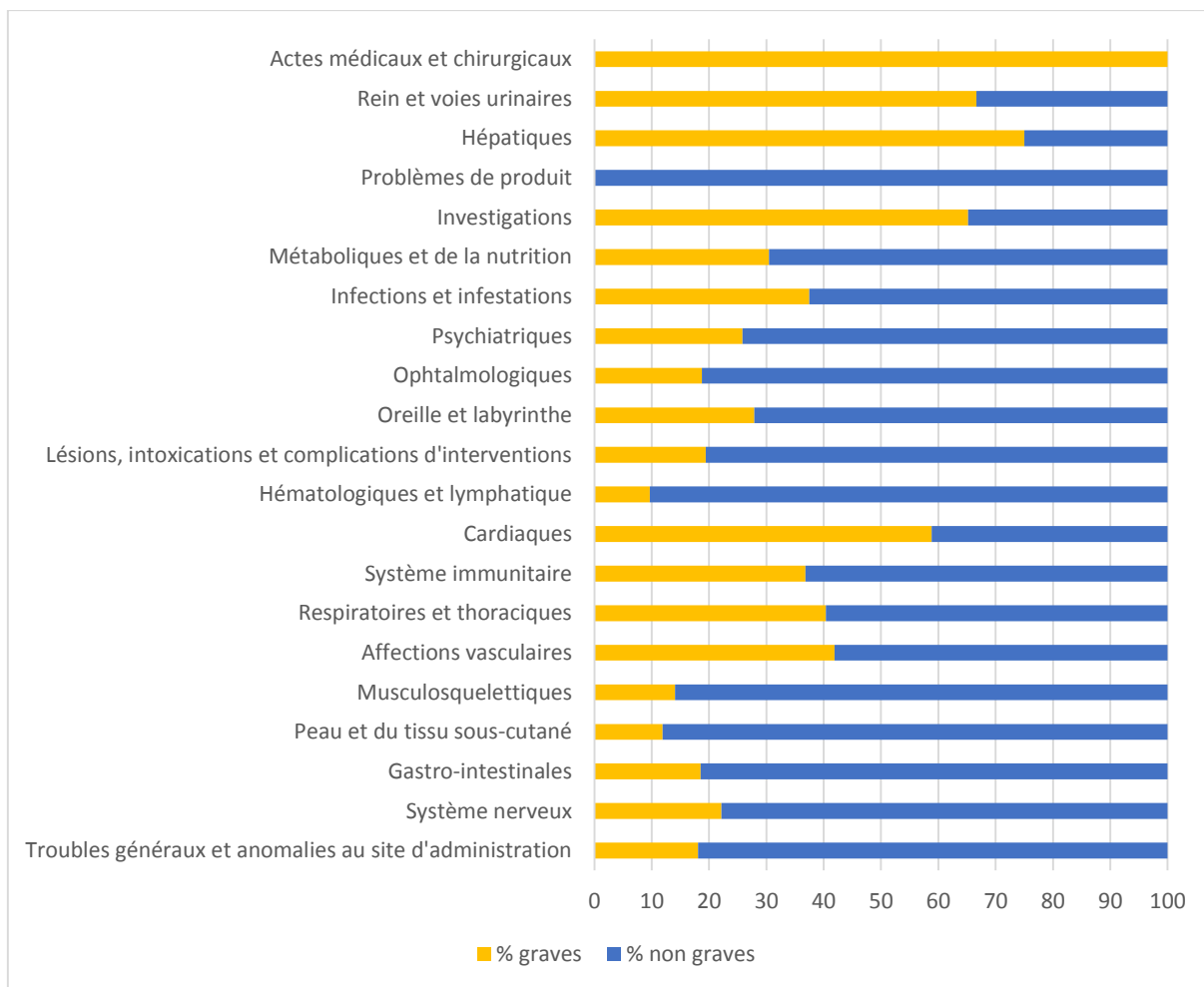
Les effectifs rapportés concernent les cas avec au moins un événement par *System Organ Class*.

A ce jour, neuf cas ont été rapportés concernant les deuxièmes injections vaccinales.

**Tableau 2. Détail des effets rapportés dans les cas non graves et dans les cas graves rapportés en France jusqu'au 29 janvier 2021, par System Organ Class.**

| Effet (SOC)   | Cumulé                           |                             | Hebdomadaire                    |                             |
|---|----------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
|   | Cas non graves,<br>N = 1056 (%)* | Cas graves,<br>N = 300 (%)* | Cas non graves,<br>N = 534 (%)* | Cas graves,<br>N = 164 (%)* |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | 634 (60.0)                       | 140 (46.7)                  | 317 (59.4)                      | 80 (48.8)                   |
| Système nerveux   | 320 (30.3)                       | 91 (30.3)                   | 173 (32.4)                      | 55 (33.5)                   |
| Gastro-intestinales                                     | 229 (21.7)                       | 52 (17.3)                   | 128 (24.0)                      | 24 (14.6)                   |
| Peau et du tissu sous-cutané                            | 163 (15.4)                       | 22 (7.3)                    | 82 (15.4)                       | 8 (4.9)                     |
| Musculosquelettiques                                    | 183 (17.3)                       | 30 (10.0)                   | 104 (19.5)                      | 13 (7.9)                    |
| Affections vasculaires                                  | 68 (6.4)                         | 49 (16.3)                   | 39 (7.3)                        | 28 (17.1)                   |
| Respiratoires et thoraciques                            | 59 (5.6)                         | 40 (13.3)                   | 34 (6.4)                        | 24 (14.6)                   |
| Système immunitaire                                     | 36 (3.4)                         | 21 (7.0)                    | 12 (2.2)                        | 6 (3.7)                     |
| Cardiaques  | 42 (4.0)                         | 60 (20.0)                   | 23 (4.3)                        | 35 (21.3)                   |
| Hématologiques et lymphatique                           | 56 (5.3)                         | 6 (2.0)                     | 32 (6.0)                        | 4 (2.4)                     |
| Lésions, intoxications et complications d'interventions | 29 (2.7)                         | 7 (2.3)                     | 8 (1.5)                         | 3 (1.8)                     |
| Oreille et labyrinthe                                   | 31 (2.9)                         | 12 (4.0)                    | 17 (3.2)                        | 4 (2.4)                     |
| Ophthalmologiques                                       | 26 (2.5)                         | 6 (2.0)                     | 13 (2.4)                        | 2 (1.2)                     |
| Psychiatriques  | 23 (2.2)                         | 8 (2.7)                     | 12 (2.2)                        | 5 (3.0)                     |
| Infections et infestations                              | 35 (3.3)                         | 21 (7.0)                    | 25 (4.7)                        | 7 (4.3)                     |
| Métaboliques et de la nutrition                         | 16 (1.5)                         | 7 (2.3)                     | 8 (1.5)                         | 6 (3.7)                     |
| Investigations  | 8 (0.8)                          | 15 (5.0)                    | 4 (0.7)                         | 8 (4.9)                     |
| Problèmes de produit                                    | 2 (0.2)                          | 0 (0.0)                     | 0 (0.0)                         | 0 (0.0)                     |
| Hépatiques  | 1 (0.1)                          | 3 (1.0)                     | 1 (0.2)                         | 2 (1.2)                     |
| Rein et voies urinaires                                 | 1 (0.1)                          | 2 (0.7)                     | 1 (0.2)                         | 1 (0.6)                     |
| Actes médicaux et chirurgicaux                          | 0 (0.0)                          | 1 (0.3)                     | 0 (0.0)                         | 1 (0.6)                     |

\* 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 29 janvier 2021, par System Organ Class.**

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

##### Effets indésirables de réactogénicité (n=815, dont 113 cas graves)

Sur les 1 356 cas rapportés, 815 (60,2 %) comprenaient des effets à types de réactogénicité, pour un total de 1695 effets de réactogénicité rapportés (Tableau 3). Le délai de survenue médian était de un jour (IIQ : 0-1). A la dernière date de transmission des données, 381 (46,7 %) de ces cas renseignaient des effets résolus. Le délai médian de résolution pour les effets renseignés comme tels à cette date était de un jour (IIQ : 0-2).

Parmi ces 815 cas, 648 cas (79,5 %) étaient en rapport avec au moins un effet de réactogénicité systémique (principalement : fatigue (38,4% des cas), céphalées (29,6 %), fièvre (20,7 %), nausées ou vomissements (20,6 %), et myalgies (17,4 %). Un total de 113 cas (13,9 %) étaient en outre considérés comme graves, ce qui représentait 37,7 % de l'ensemble des cas graves ; dans 21 d'entre eux (18,6 %), les effets à type de réactogénicité constituaient le seul type d'effet mentionné. Les motifs de gravité associés à ces effets sont détaillés dans les tableaux de synthèse des cas graves (Tableaux 6 et 7 ; Section V.1.4).

**Tableau 3. Détail des effets de réactogénicité dans les cas non graves et dans les cas graves rapportés en France jusqu'au 29/01/2021.**

|  | Cumulé                           |                             | Hebdomadaire                    |                             |
|--|----------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
|  | Cas non graves,<br>N = 1056 (%)* | Cas graves,<br>N = 300 (%)* | Cas non graves,<br>N = 534 (%)* | Cas graves,<br>N = 164 (%)* |
| <b>Cas présentant au moins un effet de réactogénicité</b>    | <b>702 (66.2)</b>                | <b>113 (37.7)</b>           | <b>358 (67.0)</b>               | <b>65 (39.6)</b>            |
| <b>Réactogénicité locale uniquement</b>                      | <b>159 (15.1)</b>                | <b>8 (2,7)</b>              | <b>62 (11.6)</b>                | <b>2 (1.2)</b>              |
| <b>Réactogénicité systémique</b>                             | <b>543 (51.4)</b>                | <b>105 (35.0)</b>           | <b>296 (55.4)</b>               | <b>63 (38.4)</b>            |
| El systémiques   |                                  |                             |                                 |                             |
| <i>Asthénie/Fatigue/Malaise</i>                              | 249 (23.6)                       | 64 (21.3)                   | 133 (24.9)                      | 38 (23.2)                   |
| <i>Céphalées</i>   | 209 (19.8)                       | 32 (10.7)                   | 117 (21.9)                      | 16 (9.8)                    |
| <i>Fièvre</i>  | 137 (13.0)                       | 32 (10.7)                   | 81 (15.2)                       | 20 (12.2)                   |
| <i>Nausée/Vomissement</i>                                    | 134 (12.7)                       | 34 (11.3)                   | 76 (14.2)                       | 16 (9.8)                    |
| <i>Myalgies</i>  | 124 (11.7)                       | 18 (6.0)                    | 73 (13.7)                       | 10 (6.1)                    |
| <i>Frissons</i>  | 67 (6.3)                         | 13 (4.3)                    | 36 (6.7)                        | 6 (3.7)                     |
| <i>Diarrhée</i>  | 62 (5.9)                         | 12 (4.0)                    | 34 (6.4)                        | 4 (2.4)                     |
| <i>Douleur articulaire</i>                                   | 50 (4.7)                         | 6 (2.0)                     | 26 (4.9)                        | 2 (1.2)                     |
| <i>Douleur et inconfort musculosquelettiques et du tissu</i> | 15 (1.4)                         | 1 (0.3)                     | 8 (1.5)                         | 0 (0.0)                     |
| <i>Complications liées à une vaccination</i>                 | 2 (0.2)                          | 1 (0.3)                     | 0 (0.0)                         | 0 (0.0)                     |

Généralement la réactogénicité se manifeste rapidement après la vaccination, normalement dans les 7 premiers jours.

Néanmoins, 21 cas rapportaient des symptômes compatibles avec une réactogénicité avec un délai de survenue supérieur à une semaine, correspondant à 2,6 % de tous les cas de réactogénicité récoltés depuis le début de l'enquête. Il s'agissait de cas survenus entre 8 et 14 jours après la vaccination, entre 8 et 10 jours pour onze cas, entre 11 et 14 jours pour 10 cas. Trois d'entre eux étaient jugés compatibles avec un effet du vaccin : une lymphadénopathie diagnostiquée au 8<sup>e</sup> jour après la vaccination, un érythème et prurit au site d'injection survenu au 9<sup>e</sup> jour après la vaccination, et une douleur dans le bras vacciné survenue au 10<sup>e</sup> jour. L'évolution des deux premiers cas a été rapidement favorable ; elle était non renseignée pour le dernier cas.

**Des cas de réactogénicité non graves, jugés compatibles avec un effet du vaccin en dépit d'un délai de survenue supérieur à une semaine, ont été rapportés. Les cas pour lesquelles l'évolution était renseignée étaient d'évolution favorable. Les éléments sont trop limités à ce stade pour évoquer une potentielle réactogénicité retardée liée au vaccin Comirnaty ; ces événements continueront cependant à faire l'objet d'un suivi dans les rapports ultérieurs.**

#### **Réactions d'hypersensibilité / anaphylactiques (n=181 dont 66 cas sur la période hebdomadaire d'analyse, dont 35 cas graves)**

Les effets sont ici considérés comme graves dans leur définition réglementaire, c'est à dire au regard des définitions internationales de pharmacovigilance. Ils ne correspondent pas de ce fait systématiquement à des allergies graves au sens médical de l'anaphylaxie. Ces effets sont initialement distribués dans différentes catégories de la classification MedDRA en *System Organ Class*.

Soixante-six nouveaux cas d'allergie ont été inclus dans ce troisième rapport. Ceci porte à 181 le nombre total de cas d'allergies (13,3 % du nombre total de cas) considérés à la date du 29/01/2021. La distribution du grade de ces effets est détaillée dans le Tableau 4 en appliquant la classification de Ring et Messmer afin d'illustrer les symptômes présentés dans les effets rapportés ; cette classification a été appliquée à tous les effets indépendamment du délai de survenue (Annexe 4).

Trente-cinq cas graves de réaction d'hypersensibilité / anaphylactique ont été rapportés en France depuis le début de la campagne de vaccination. Vingt-neuf cas (82,9 %) concernaient des femmes ; neuf cas (25,7 %) sont survenus chez des personnes âgées 70 ans ou plus. Pour 18 cas (51,4 %), le délai de survenue après la vaccination était inférieur à 30 minutes (11 cas avec un délai <=15 minutes). Il était compris entre 30 minutes et 2h pour 5 cas (14,3 %), entre 2 heures et 2 jours pour huit cas (22,9 %), et retardé, soit avec une survenue postérieure à deux jours après la vaccination, pour 3 cas (8,6 % ; effets de grade 1-2).

Selon les informations reçues au 29/01/2021, 24 (68,6 %) étaient résolus, dont 21 en moins de 24h ; les 14 autres cas étaient en cours de résolution/documentation. Au total, 15 cas (42,9 %) concernaient des patients avec des antécédents allergiques renseignés.

Cinq cas (14,3 %) ont été considérés comme des cas d'anaphylaxie de grade 3, correspondant à un choc anaphylactique, parmi lesquels un cas concernait un patient avec antécédents allergiques.

Le premier cas, survenu une minute après la vaccination chez une personne avec antécédent d'allergie à l'amoxicilline, consistait en une brûlure immédiate au point d'injection, suivi d'une perte de connaissance avec tension artérielle imprenable. L'effet était en nette amélioration dans les 24 heures suivant l'effet après une prise en charge initiale par adrénaline.

Le deuxième cas, survenu immédiatement après la vaccination, consistait en une hypotension sévère (PA rapporté à 70 mmHg) avec tachycardie et hypoventilation. Plus tard, le tableau s'est complété avec un œdème de la face et des lèvres. La résolution des symptômes a été obtenue en moins de 24h après une prise en charge par antihistaminiques et corticoïdes.

Le troisième cas, survenu entre 30 et 60 minutes après la vaccination, consistait en une hypotension artérielle sévère (PA 85/50 mmHg) avec vomissements. Le cas est en cours de documentation, avec suspicion d'inhalation.

Le quatrième cas, survenu 15 à 30 minutes après la vaccination, consistait en une hypotension artérielle, bradycardie et bronchospasme. Personne prise en charge médicalement avec amélioration de la symptomatologie, sans plus de renseignement.

Le cinquième cas, survenu 4 heures après l'injection, consistait en un malaise avec hypotension artérielle sévère (PA 60/40 mmHg), poul filant, tremblement inhabituel et extrémités froides. Ce cas en cours de documentation.

**Tableau 4. Détail des effets d'hypersensibilité / anaphylactiques par grade rapportés en France jusqu'au 29/01/2021.**

|           | Cumulé                           |                             | Hebdomadaire                    |                             |
|-----------|----------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
|           | Cas non graves,<br>N = 1056 (%)* | Cas graves,<br>N = 300 (%)* | Cas non graves,<br>N = 534 (%)* | Cas graves,<br>N = 164 (%)* |
| Grade I   | 134 (12.7)                       | 16 (5.3)                    | 56 (10.5)                       | 3 (1.8)                     |
| Grade II  | 12 (1.1)                         | 14 (4.7)                    | 0 (0.0)                         | 5 (3.0)                     |
| Grade III | 0 (0.0)                          | 5 (1.7)                     | 0 (0.0)                         | 1 (0.6)                     |
| Grade IV  | 0 (0.0)                          | 0 (0.0)                     | 0 (0.0)                         | 0 (0.0)                     |



**Événements indésirables d'intérêt spécifique (*Adverse events of specific interest* ; n= 203 dont 117 sur la période ; 139 cas graves)**

Parmi les 1 356 cas rapportés au 29/01/2021, 203 comprennent des événements indésirables considérés comme d'intérêt particulier ; 117 ont été déclarés sur la nouvelle période de suivi. Cinquante-neuf des 203 cas renseignaient des effets résolus au 29/01/2021 avec un délai médian de résolution inférieur à 24h.

Sur ces 203 cas d'événements indésirables d'intérêt spécifique rapportés depuis le début de la campagne vaccinale, 139 étaient considérés comme graves (68,5 %), incluant 80 cas graves déclarés sur cette nouvelle période de suivi (deux cas initialement transmis comme non graves ont été revus comme graves au regard des données d'évolution obtenues par les CRPV qui les ont analysés). Les événements d'intérêt spécifiques identifiés dans les cas rapportés en France jusqu'au 29 janvier 2021 sont détaillés dans le Tableau 5.

**Tableau 5. Description des événements d'intérêt spécifiques identifiés dans les cas rapportés en France jusqu'au 29 janvier 2021.**

|  | Cumulé                           |                             | Hebdomadaire                    |                             |
|--|----------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
|  | Cas non graves,<br>N = 1056 (%)* | Cas graves,<br>N = 300 (%)* | Cas non graves,<br>N = 534 (%)* | Cas graves,<br>N = 164 (%)* |
| <b>Cas avec au moins un effet indésirable d'intérêt spécifique</b> | 64 (6.1)                         | 139 (46.3)                  | 37 (6.9)                        | 80 (48.8)                   |
| <b>Cardiaques</b>  | 30 (2.8)                         | 33 (11.0)                   | 19 (3.6)                        | 22 (13.4)                   |
| Arythmie   | 30 (2.8)                         | 24 (8.0)                    | 19 (3.6)                        | 16 (9.8)                    |
| Insuffisance cardiaque   | 0 (0.0)                          | 9 (3.0)                     | 0 (0.0)                         | 6 (3.7)                     |
| <b>Cutanés</b>   | 1 (0.1)                          | 3 (1.0)                     | 1 (0.2)                         | 2 (1.2)                     |
| Vascularite et engelures   | 1 (0.1)                          | 4 (1.0)                     | 1 (0.2)                         | 2 (1.2)                     |
| <b>Hématologiques</b>  | 2 (0.2)                          | 5 (1.7)                     | 2 (0.4)                         | 4 (2.4)                     |
| Embolie pulmonaire   | 0 (0.0)                          | 4 (1.3)                     | 0 (0.0)                         | 4 (2.4)                     |
| Ischémie des membres   | 2 (0.2)                          | 1 (0.3)                     | 2 (0.4)                         | 0 (0.0)                     |
| Thrombose veineuse profonde  | 0 (0.0)                          | 5 (1.7)                     | 0 (0.0)                         | 4 (2.4)                     |
| <b>Immunologiques</b>  | 15 (1.4)                         | 23 (7.7)                    | 3 (0.6)                         | 7 (4.3)                     |
| Arthrite   | 2 (0.2)                          | 3 (1.0)                     | 2 (0.4)                         | 0 (0.0)                     |
| Allergie de grade II ou III  | 12 (1.1)                         | 19 (6.3)                    | 0 (0.0)                         | 6 (3.7)                     |
| Diabète tout confondu  | 1 (0.1)                          | 1 (0.3)                     | 1 (0.2)                         | 1 (0.6)                     |
| <b>Neurologiques</b>   | 1 (0.1)                          | 15 (5.0)                    | 1 (0.2)                         | 9 (5.5)                     |
| Anosmie ou agueusie  | 1 (0.1)                          | 1 (0.3)                     | 1 (0.2)                         | 0 (0.0)                     |
| Convulsions généralisées   | 0 (0.0)                          | 8 (2.7)                     | 0 (0.0)                         | 6 (3.7)                     |
| Paralysie faciale  | 0 (0.0)                          | 6 (2.0)                     | 0 (0.0)                         | 3 (1.8)                     |
| <b>Rénaux</b>  | 0 (0.0)                          | 1 (0.3)                     | 0 (0.0)                         | 1 (0.6)                     |
| Insuffisance rénale aiguë  | 0 (0.0)                          | 1 (0.3)                     | 0 (0.0)                         | 1 (0.6)                     |
| <b>Respiratoires</b>   | 0 (0.0)                          | 1 (0.3)                     | 0 (0.0)                         | 0 (0.0)                     |
| Syndrome de détresse respiratoire aiguë                            | 0 (0.0)                          | 1 (0.3)                     | 0 (0.0)                         | 0 (0.0)                     |
| <b>Autres</b>  | 15 (1.4)                         | 65 (21.7)                   | 11 (2.1)                        | 40 (24.4)                   |
| Décès  | 0 (0.0)                          | 57 (19.0)                   | 0 (0.0)                         | 39 (23.8)                   |
| COVID-19   | 15 (1.4)                         | 9 (3.0)                     | 11 (2.1)                        | 3 (1.8)                     |

\* 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**

Parmi les 1356 cas rapportés en France au 29/01/2021, 299 (22,1 %) avaient été classés comme inattendus au regard de l'évaluation effectuée par les CRPV ayant analysés les cas (imputabilité bibliographique estimée en B0 ou B1 ou B2). Le délai de survenue médian était d'un jour (IIQ : 0-2). A la dernière date de transmission des données, 148 (49,5 %) de ces cas étaient résolus au 29/01/2021 avec un délai médian de résolution inférieur à un jour (IIQ : 0-2).

Parmi ces cas, 109 (36,4 %) correspondaient à des cas graves où l'effet inattendu n'était pas associé à un événement d'intérêt spécifique.

Ces cas concernaient des cas de :

- hypertension
- dissection aortique
- AVC hémorragiques
- AVC ischémiques
- insuffisance cardiaque
- zona
- névrite vestibulaire vertige positionnel paroxystique bénin
- aggravation de la maladie
- coma d'origine inconnue
- chorioretinite non infectieuse
- éruption avec atteinte hépatique
- éructation répétées toutes les 2-3 secondes ayant duré plus de 12 heures et conduit à une nuit d'hospitalisation
- raideur nucale dans un contexte de réactogénicité considérée médicalement significative

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

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

Pour rappel, le nombre total de cas graves rapportés pour le vaccin depuis le début de la campagne de vaccination est de 300 ; le nombre total de nouveaux cas graves transmis sur la période hebdomadaire est de 164. S'y ajoutent 2 cas transmis par la procédure des Cas Marquants après la date de transfert des données pour la période.

#### Analyse et expertise des cas de décès (n=57, dont 39 sur la période)

**+2 cas de décès transmis a posteriori jusqu'au 01/02/2021 au soir par la procédure des cas marquants**

Trente-neuf nouveaux cas de décès ont été transmis sur la période (incluant les six cas transmis par la procédure des cas marquants et déjà présentés dans le rapport précédent). Ceci porte à 57 le nombre total de décès déclarés à la date du 29 janvier 2021, auxquels s'ajoutent 2 cas transmis jusqu'au 01 février 2021 par la procédure dite des cas marquants.

Sur ces 39 cas, 17 (43,6 %) concernaient des personnes de 90 ans et plus, 10 (25,6 %) des personnes âgées de 80 à 89 ans, 8 (20,5 %) des personnes âgées de 70 à 79 ans, 2 (5,1 %) des personnes âgées de 60 à 69 ans ; une personne était âgée de moins de 60 ans (2,6 %). L'âge était non renseigné pour une personne (2,6 %).

La personne âgée de moins de 60 ans était une personne présentant une maladie neurodégénérative lourde associée à un syndrome démentiel et des troubles importants de la déglutition. Le décès est survenu entre 1 et 4 jours après la vaccination dans un contexte faisant suspecter entre autres une pneumopathie d'inhalation.

Les deux cas concernant des personnes de moins de 70 ans concernaient :

- une personne présentant des antécédents et un traitement lourd et vivant en institution depuis 15 à 20 ans. Le décès est survenu brutalement le lendemain de la vaccination ; la personne n'avait présenté aucun trouble particulier après la vaccination (pas de réaction allergique, pas d'hyperthermie ni d'autres signes de réactogénicité) ;
- une personne atteinte de maladie neurodégénérative sévère et considérée en fin de vie chez laquelle le décès est survenu 6 jours après la vaccination. La personne n'avait pas non plus présenté aucun trouble particulier après la vaccination (pas de réaction allergique, pas d'hyperthermie ni d'autres signes de réactogénicité) ;

Les personnes âgées de 70 à 79 ans pour lesquels un décès avait été rapporté présentaient également des comorbidités lourdes pour la plupart. Le délai de survenue était inférieur à 24h pour trois cas, compris entre deux et quatre jours pour un, entre cinq et sept jours pour trois, et supérieur à sept jours pour le dernier.

Pour les trois cas de survenue inférieure à 24h, aucun signe d'effet indésirable allergique ou de réactogénicité n'avait été relevé. Au regard des connaissances actuelles, au vu des antécédents lourds des patients (AVC, insuffisance respiratoire, cancer, coronaropathie,

maladie d'Alzheimer, anorexie, hypertension artérielle pulmonaire), rien ne permet d'évoquer un rôle du vaccin dans la survenue du décès.

Le décès survenu entre deux et quatre jour semble à mettre en rapport avec un déséquilibre thyroïdien aigu lié à une maladie sous-jacente pour laquelle un traitement avait été mis en place récemment (le déséquilibre a été identifié dans les heures suivant la vaccination sans signe évocateur d'une réaction allergique ou de réactogénicité).

Les décès de survenue plus tardive ne sont pas survenus dans un contexte faisant évoquer un rôle du vaccin. Seule une personne avait présenté une fièvre débutant au cinquième jour, a priori trop tardive en l'état actuel des connaissances pour être mise en relation avec un effet de réactogénicité lié au vaccin. Les trois autres ne sont pas rattachables au vaccin pour des raisons diverses (délai supérieur à sept jour sans aucun signe d'effet indésirable antérieur pour l'un, personne en fin de vie pour un second, infection à COVID diagnostiquée trois jours après la vaccination et donc trop précoce pour relever d'une inefficacité potentielle pour le dernier).

Parmi les cas rapportés pour des personnes âgées de 80 à 89 ans, trois sont survenus dans un délai inférieur à 24 h dont deux dans des contextes infectieux chez des patients fragiles (bronchite de début antérieur à la vaccination ; pneumopathie avec choc septique sur suspicion de syndrome d'inhalation pour le second) ; aucun diagnostic n'était renseigné dans le cas de la troisième personne pour laquelle aucune notion d'effet allergique ou de réactogénicité n'avait été rapportée. Quatre décès étaient survenus entre un et quatre jour suivant la vaccination. La cause du décès était renseignée dans deux cas pour lesquels aucun effet de nature allergique ou de réactogénicité n'avait été observé après la vaccination (infarctus du myocarde massif sur antécédents cardiaques lourds pour l'un ; infection à COVID diagnostiquée deux jours après la vaccination pour le second). Aucune cause spécifique n'était renseignée pour les deux autres personnes pour lesquelles, à l'identique, aucun effet de nature allergique ou de réactogénicité n'avait été observé après la et qui présentaient toutes deux de lourds antécédents (coronaropathie avec double stent, diabète, troubles du rythme pour l'une, dysthyroïdie, démence, maladie inflammatoire chronique de l'intestin). Enfin, trois cas étaient survenus plus 5 de jours après la vaccination, dont deux après plus de sept jours sans effet de nature allergique ou de réactogénicité n'avait été observé depuis la vaccination, et le dernier dans un contexte d'infection à COVID diagnostiquée quatre jours après la vaccination, encore une fois trop précocement après la vaccination pour pouvoir être rattachée à une potentielle inefficacité. Au regard des connaissances actuelles et des éléments médicaux renseignés dans les dossiers analysés, rien ne permet d'évoquer un rôle du vaccin dans la survenue du décès.

Parmi les cas de décès rapportés pour des personnes de plus de 90 ans, un était survenu dans les 24h suivant la vaccination chez un patient grabataire en fin de vie. Dix étaient survenus dans les deux à quatre jours suivant la vaccination, pour lesquels aucun effet de nature allergique ou de réactogénicité n'avait été observé après la vaccination. Six étaient survenus cinq jours au moins après la vaccination. Deux avaient présenté de la fièvre au cinquième jour après la vaccination sans élément préalable en faveur d'effets de réactogénicité, l'un dans un

contexte de diarrhée infectieuse, l'autre sans origine identifiée. Pour tous les autres, le décès semblait en lien avec les antécédents lourds des patients (maladie d'Alzheimer, cachexie, hypertension artérielle pulmonaire, insuffisance cardiaque, grabatisation, insuffisance rénale sévère). Au regard des connaissances actuelles et des éléments médicaux renseignés dans les dossiers analysés, rien ne permet d'évoquer un rôle du vaccin dans la survenue du décès.

Le dernier décès déclaré au cours de la période concernait une personne pour laquelle l'âge n'était pas renseigné. Le décès est survenu dans un délai de 2 à 4 jours suivant la vaccination. La personne présentait de lourds antécédents avec une aggravation récente d'une insuffisance d'organe. Le dossier médical émet plusieurs hypothèses de complications en rapport avec les pathologies sous-jacentes de la personne pour expliquer le décès.

Les deux cas marquant transmis après le 29/01/2021 concernaient des personnes de 80 à 89 ans et de plus de 90 ans. La première avait de très lourds antécédents (démence, dénutrition, nombreux antécédents cardiovasculaires). Le décès est survenu plus de cinq jours après la vaccination dans un contexte de syndrome de glissement.

Le décès est survenu plus de 5 jours après la vaccination chez la seconde, sans observation de signe d'allergie ni de réactogénicité depuis la vaccination durant cette période. Le décès est survenu dans un contexte de détresse respiratoire associé à une hyperthermie. Chez cette patiente présentant des troubles de la déglutition et des fausses routes fréquentes, une pneumopathie d'inhalation était suspectée.

**En l'absence d'éléments qui conduiraient plus spécifiquement à mettre en cause le vaccin, la survenue de ces cinquante-sept cas de décès après vaccination semble devoir être rattachée aux événements dits de coïncidence (cf. Annexe 5).** Pour rappel, le GIS EPI-PHARE vient de publier un rapport concernant la fréquence de décès et la fréquence d'hospitalisations attendues quotidiennement en EHPAD. Hors COVID-19, 400 à 500 cas de décès surviennent quotidiennement en EHPAD d'après des estimations réalisées dans cette étude pour la France au cours des années 2018 et 2019 en dehors du contexte de l'épidémie de COVID-19<sup>3</sup>. Avec la montée en puissance de la campagne vaccinale au sein de cette population caractérisée par une forte mortalité, la survenue d'événements de ce type est attendue sans pour autant impliquer un effet du vaccin. **Compte tenu de ces estimations de mortalité quotidienne attendue dans la population des résidents en EHPAD, le nombre de cas rapporté à ce jour ne permet pas de conclure à un rôle potentiel du vaccin à ce jour. Ces nouvelles données n'apportent pas d'argument en faveur d'un lien entre le vaccin et la survenue de décès. Elles sont ainsi concordantes avec les conclusions rendues cette semaine par l'EMA à ce sujet. Devant ce caractère rassurant, si ces cas et les données correspondantes continueront à faire l'objet d'un suivi attentif dans le cadre de la surveillance du vaccin, le résultat de ces analyses ne sera plus détaillé que pour faire ressortir d'éventuelles informations marquantes.**

---

<sup>3</sup> [https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/01/epi-phare\\_rapport\\_deces\\_hospit\\_ehpad\\_20210115.pdf](https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/01/epi-phare_rapport_deces_hospit_ehpad_20210115.pdf)

## Analyse et expertise des cas de troubles du rythme cardiaque (n=54, dont 19 cas sur la période de suivi ; 24 cas graves)

Parmi les 24 cas considérés comme graves, on retrouvait des épisodes troubles du rythme non associés à des autres événements graves (15 cas). Les caractéristiques cliniques des cas sont résumé dans le **Tableau 6**.

Parmi ces cas, des événements de tachycardie post-vaccinale ont été retrouvés :

- 1 patiente ayant présenté une tachycardie ventriculaire de type Bouveret, ayant régressé après massage du sinus carotidien,
- 1 cas de flutter auriculaire ayant conduit à la mise sous amiodarone et
- 1 cas de tachycardie bien tolérée survenue 1 heure après la vaccination et qui a duré 9 heures chez un patient ayant des ATCD de FA (autour de 80/minutes).

Un des cas correspondait vraisemblablement à un malaise post-vaccinal. Survenu chez une personne de 51 ans avec antécédent de trouble du rythme cardiaque paroxystique, il a cependant entraîné la survenue d'une tachycardie rapide (avec une fréquence cardiaque maximale à 160/minute) ayant duré plusieurs heures. L'autre, à type de fibrillation atriale, est survenu à distance de la vaccination (6 à 12 heures après) chez une personne de 60 ans sans antécédent connu de trouble du rythme et a nécessité une mise temporaire sous traitement. Un rôle de l'interféron alpha, impliqué dans la réaction aux vaccins à ARNm et connu en thérapeutique pour entraîner ce type d'effet, pourrait ici être suspecté<sup>34</sup>.

Deux autres cas survenus le lendemain de la vaccination peuvent être rattachés à ce dernier : un cas de fibrillation atriale découverte après survenue de palpitations ayant débuté 6 à 8 heures après la vaccination chez une personne avec antécédent de palpitations non exploré et ayant fait une séance de kinésithérapie douloureuse dans les heures précédentes, et un cas de crise de fibrillation atriale diagnostiquée devant la présentation d'une sensation d'oppression thoracique chez une personne avec fibrillation atriale connue traitée et antécédent d'insuffisance cardiaque. La fréquence cardiaque chez cette personne est restée similaire à sa fréquence habituelle ; la crise de fibrillation auriculaire s'est accompagnée d'une poussée d'insuffisance cardiaque chez cette patiente.

Deux autres cas de tachycardie, survenus le lendemain de la vaccination étaient rapportés, sans caractéristiques particulières.

Deux autres cas de troubles du rythme sont survenus plus à distance de la vaccination : à J9 une tachycardie chez un patient aux ATCDs de Flutter auriculaire, à J10 un accès d'ACFA chez un patient aux ATCDs d'ACFA.

Deux cas d'autres troubles du rythme cardiaque ont été apportés : 1 cas de bradycardie 12 heures après l'injection dans un contexte d'hypotension et de malaises vagues et 1 cas chez un patient très âgé de bloc auriculoventriculaire complet, diagnostiqué lors de l'hospitalisation suite à des épisodes de bradycardies survenus à partir de J2 de la vaccination, ayant conduit à l'implantation d'un pacemaker.

**Les données supplémentaires recueillies pour ce deuxième rapport, qui ne confirment pas à ce stade signal potentiel considéré à l'issue du rapport précédent, ont amené à demander une expertise spécialisée cardiologique pour l'ensemble de ces cas.**

**Tableau 6. Description des troubles du rythme non associés à des autres évènements graves (15 cas) identifiés parmi les cas rapportés en France jusqu'au 29 janvier 2021.**

| Troubles du rythme                                    | Délai de survenue | Évolution           | Informations complémentaires   |
|---|-------------------|---------------------|--|
| <b><i>Dans l'heure qui suit l'acte vaccinal</i></b>   |                   |                     |  |
| ACFA  | 1h30-2h           | Non disponible      | ATCD : Insuffisance cardiaque, ACFA, IDM.<br>AFCA à 130 minutes et poussée d'Insuffisance cardiaque  |
| Tachycardie paroxystique supraventriculaire           | 5 minutes         | Non disponible      | ATCD : tachycardie jonctionnelle 25 ans, 2 épisodes/an de résolution spontanée.<br>FC : FC à 160 5 minutes après la vaccination, 119 sinusale & qq ESV pour 50 minutes   |
| Tachycardie supraventriculaire aiguë de type bouveret | 13 min            | Favorable           | Massage sinus carotidien   |
| Tachycardie   | 5 min             | Favorable           | FC à 150 (Basal à 108). <b>Durée 1 h</b>   |
| Tachycardie   | 15 min            | Favorable           | FC à 150 avec flush durant 30 min. <b>Durée 1h</b>   |
| Flutter auriculaire                                   | 5-10 min          | Non résolu          | ATCD : HTA et rétrécissement aortique<br>FC à 150 (versus 90 en basal). Mis sous amiodarone.<br><b>A J5 autour de 120</b>  |
| Tachycardie irrégulière                               | 1h                | Favorable           | ATCD FA<br>FC à 140 <b>qui a duré 9h</b> , bien tolérée  |
| <b><i>Survenue retardés/Différés</i></b>              |                   |                     |  |
| Tachycardie sinusale à 136                            | <=12 h            | Favorable en 24-48h | ATCD de COVID19 en avril<br>Contexte grippal : fébricules, frissons courbatures  |
| Tachycardie à 116                                     | 14h après         | Favorable en 48h    | 1 <sup>er</sup> épisode de 1h<br>2 <sup>ème</sup> épisode 24h après la vaccination   |
| Tachyarythmie<br>FA                                   | 16h               | Favorable           | Réveillé dans la nuit par palpitations, essoufflement- alerte montre connectée ; J5 : irrégulier mais<br>FC à 60-70 ; J8 : bisoprolol  |
| Fibrillation atriale                                  | 6-8h              |                     | ATCD de palpitation non explorée. Fibrillation atriale découverte après palpitations   |
| ACFA  | 10j               | Favorable           | ATCD d'ACFA ; résolutif après flécaïne   |
| Tachycardie   | 9j                | Favorable           | ATCD de flutter auriculaire<br>A J9 Tachycardie brutale avec ESA. Bilan urgence*. Mis sous Béta bloquant   |
| Bradycardie   | 12h               | Favorable           | FC basal à 60. FC à 40 ; hypotension, malaises vagues, douleur intense bras  |
| BAV complet   | J3                | Non disponible      | Patient EHPAD. Pas ATCD cardiovasculaires connus.<br>Post-vaccination immédiat : asthénie<br>J3 et JA bradycardie à 33<br>J5 : Hospitalisation. BAV 3degré à 37<br>J6 : FC à 48, isoprénaline<br>J7 : Pace-maker |



## **Analyse et expertise ces cas d'hypertension artérielle (n=61 cas, dont 27 sur la période de suivi ; 22 cas graves)**

Parmi les cas reçus, 25 cas d'augmentation de la pression artérielle (22 graves, et 3 non graves) ont fait l'objet d'une évaluation plus approfondie, car associés à une augmentation importante de la tension artérielle ou il s'agissait d'hypertensions symptomatiques.

Ils sont survenus auprès de 17 femmes et 8 hommes (âge moyen de 68,5 ans, 7 ayant des antécédents d'HTA). Ce sont majoritairement des signes cliniques qui ont motivé la prise de la tension artérielle et permis de mettre en évidence ces cas d'hypertension artérielle. L'analyse des délais de survenues permet de mettre en évidence deux contextes cliniques différents:

- Survenue post-vaccinal immédiat, allant de quelques minutes à 1-2h : 17 cas (11 Femmes, 6 hommes), âge allant de 43 à 85 ans ;
- Survenue retardée/différée, allant de 8h à 5j après : 8 cas (6 femmes, 2 hommes), âge allant de 42 à 99 ans.

Les caractéristiques cliniques des cas sont résumées dans le **Tableau 7**.

Quel que soit le délai de survenue (immédiat ou différé), l'évolution de l'ensemble de ces augmentations de la pression artérielle a été favorable en quelques minutes ou quelques heures, de façon spontanée après une surveillance médicale ou après un traitement transitoire antihypertenseur, quelques-unes ont bénéficié d'un bilan médical étiologique de leur HTA et de la mise sous traitement antihypertenseur.

**L'analyse de ces données conduisent ainsi à identifier un signal potentiel relatif à des cas d'hypertension artérielle survenus en dehors du contexte post-vaccinal immédiat, chez des patients majoritairement sans antécédent connu d'hypertension, ces cas étant tous associés à des chiffres tensionnels élevés et symptomatiques. Ces effets feront l'objet d'un suivi renforcé.**

**Tableau 7. Description des hypertension artérielles sévères ou avec symptomatologie associée (25 cas) identifiés parmi les cas rapportés en France jusqu'au 29 janvier 2021.**

| Chiffres Tensionnels      | Délai     | Signes associés   | Contexte et durée de l'effet  | ATCD d'hypertension                 |
|---------------------------|-----------|---|---|-------------------------------------|
| <b>Survenue immédiate</b> |           |   |   |                                     |
| 18/10                     | 15-30 min | Aucun   | Inconnu   | Non                                 |
| Inconnues                 | 1h30      | Erythème thorax, Paleur visage                                      | Tachycardie à 110-120   | Non                                 |
| Inconnues                 | 15-30 min | Malaise vagal après effort  | Contrôle écho avec fuite mitrale non connue<br>Durée de l'effet inconnue  | Non                                 |
| 18/9                      | <=15 min  | Malaise vagal, aaresthésie fronto-temporales                        |   | Non                                 |
| 16-17,8                   | <=15 min  | Céphalées, Vertiges, Tachycardie, Asthénie, Hématurie macroscopique | Ajout par le cardiologue de 1,25 mg de bisoprolol pendant 3 jours sans trop d'efficacité  | Oui, HTA équilibrée sous traitement |
| 20/12                     | <=15 min  | Tachycardie 120   | Chiffres habituels de TA autour de 13/8.<br>Évolution rapidement favorable en 15-20 minutes   | Non                                 |
| 222/140                   | <=15 min  | Oppression, érythème face, sueurs, tachycardie                      | HTA maligne : transférée aux Urgences et Hospitalisé en cardio. Bilan HTA secondaire négatif. Évolution favorable sous valsartan et amlodipine  | Oui, HTA 15-16, non traitée         |
| 19/6                      | <=15 min  | Tachycardie, frissons, sueurs, vertiges, nausées, céphalées         | Transférée aux urgences, durée plusieurs heures. Stabilisation après repos à 6-8 heures   | Non                                 |
| 19/9                      | <=15 min  | Malaise, tachycardie  | Effet transitoire   | Non                                 |
| 239/103                   | 30-60 min | Isolée sans signes  | Surveillance urgences et nicardipine, 3h après 133/65   | Non                                 |
| 220/110                   | <=15 min  | Isolée  | Administration nicardipine : tension normalisée en 1h   | Oui, HTA bien équilibrée            |
| 200/100                   | <=15 min  | Vertiges, tachycardie   | Sous surveillance la nuit et sortie le lendemain  | Oui, HTA sans plus de précision     |
| 20/10                     | <=15 min  | Gene laryngée   | Durée de l'effet : 1 heure  | Non                                 |
| 19/10                     | 1h-2h     | Paresthésies bilatérales, malaise                                   | HTA persistante, Appel SAMU ; administration nicardipine au service urgence, retour à domicile après qq heures  | Non                                 |
| 223/110                   | <=15 min  | Aucun   | Avant l'injection prise de la TA à 153/85. Envoi aux urgences ; durée de l'effet 1 heure  | Non                                 |
| 195/113                   | 30-60 min | Tachycardie, dyspnée, céphalées                                     | HTA mal tolérée, mais amélioration spontanée  | Oui, HTA sans plus de précision     |
| 17/10                     | <=15 min  | Aucun   | TA habituelle autour de 13-14/8 ; TA avant vaccination 10/6. 5 minutes après 17/10.<br>HTA ayant persisté qq jours ; adaptation du traitement par ramipril.<br>Retour à la normale à J8 | Oui, HTA traitée                    |

| Chiffres Tensionnels     | Délai  | Signes associés   | Contexte et durée de l'effet  | ATCD d'hypertension               |
|--------------------------|--------|---|---|-----------------------------------|
| <b>Survenue retardée</b> |        |   |   |                                   |
| 190                      | 4 j    | Malaise, Céphalées, Tachycardie   | Passage aux urgences  | Non                               |
| 220/120                  | <=24 h | Céphalées, troubles de l'équilibre  | Prescription amlodipine, nicardipine, urapidil. Durée de l'effet : 6 h.   | Non                               |
| 20/12                    | 8 h    | Sueurs profuse, tachycardie, céphalées, difficultés de concentrations, troubles visuels | Passage aux urgences, prescription nicardipine. Évolution favorable   | Non                               |
| 19/10                    | 8h     | Sueurs profuses, tachycardie  | Passage aux urgences, spontanément résolutifs en quelques heures  | Non                               |
| 18/11                    | <=24 h | Vertiges  | Devant symptômes, mesure de la TA à 18/11, idem à 2 minutes, 16/10 à 5 minutes. Mise au repos.<br>Retour au domicile TA a 21,5/11. Repos 15/11.<br>Le surlendemain : disparition des vertiges et TA redevenue normale | Non                               |
| 200                      | 2 j    | Malaise avec diplopie, difficulté à parler  | Devant symptômes, mesure de la TA à 18/7, puis à 16/8.<br>Administration nicardipine. TA à 17/9 puis 15/9. Durée 24h  | AIT sur poussée, HTA en mars 2020 |
| 20                       | 5 j    | Asthénie  | Poussée d'HTA a 20, permanente pendant 48h. Retour à la normale en 48 heures  | Oui, HTA stable                   |
| 18/10                    | 2 j    | Nausées, Vomissements, Malaise  | Devant symptômes, mesure de la TA à 18/10. Bilan cardiologique. HTA nécessitant suivi. Résolutive sous hypertenseurs.   | Non                               |

### **Analyse et expertise des cas de dissection aortique (n=2, aucun nouveau cas sur la période ; 2 cas graves)**

**Aucun nouvel événement n'a été enregistré depuis le rapport précédent. 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.**

### **Analyse et expertise des cas d'accidents vasculaires cérébraux (n=11 dont 7 sur la période ; 11 cas graves)**

On dénombreait 7 cas d'AVC ischémiques et 4 cas d'AVC hémorragique (dont un déclaré comme une hémorragie intracrânienne).

L'AVC ischémique était survenu dans des délais inférieurs à 24h après la vaccination pour un cas, compris entre 1 et 4 jours après la vaccination pour quatre cas, et de 5 jours ou plus pour deux cas. Ces événements sont survenus chez des personnes âgées de moins de 50 ans pour l'une, 60 à 70 ans pour une, et plus de 85 ans pour les cinq autres.

Le cas concernant une personne de moins de 50 ans, survenus dans un délai inférieur à 24 h en l'absence signes en faveur de réaction allergique de réactogénicité, concernait une personne avec antécédent de cancer métastatique. C'était également le cas de la personne âgée de moins de 70 ans chez laquelle l'AVC était survenu dans un délai de 1 à 4 jours après la vaccination.

Parmi les cas survenus chez des personnes âgées de plus de 85 ans, l'un était survenu chez une personne avec ACFA, grabataire en fin de vie et a conduit au décès. Les autres cas étaient survenus chez des personnes avec antécédents lourds notamment cardiovasculaires, incluant un antécédent d'AVC ischémique pour l'une d'entre elle.

L'AVC hémorragique était survenu dans un délai inférieur à 24h pour 3 des quatre cas, dans un délai de 1 à 4 jours après la vaccination pour le dernier. Parmi ces cas, deux sont survenus chez des personnes sous anticoagulants oraux et toutes deux âgées de plus de 90 ans. Aucun élément dans le dossier analysé n'informe d'une possible hypertension survenue après la vaccination, ni d'autres symptômes en faveur d'une réaction allergique ou de réactogénicité au vaccin. Un cas est survenu chez une personne de 70 à 80 ans avec antécédent d'embolie pulmonaire et d'hypertension artérielle. La pression artérielle était élevée au moment de la prise en charge pour AVC comme cela est habituel. Aucun élément dans le dossier analysé n'informe d'une possible hypertension survenue après la vaccination, ni d'autres symptômes en faveur d'une réaction allergique ou de réactogénicité au vaccin. Le dernier cas est survenu dans les heures suivant la vaccination chez une personne de 80 à 90 ans avec hypertension connue et dans un contexte de stress intense. Ce dernier cas est de survenue trop proche pour suspecter un rôle du vaccin ; en revanche, le contexte et le terrain de la patiente font suspecter un effet lié à la vaccination et au stress ayant accompagné cette dernière, même si les chiffres tensionnels enregistrés durant la surveillance post-vaccinale ne sont pas détaillés.

**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, qu'ils soient de nature ischémiques ou hémorragiques. Pour un cas de survenue très rapide et pour lequel un rôle potentiel direct du vaccin ne semble pas pouvoir être retenu, le contexte est en revanche très en faveur du stress associé à l'acte de vaccination chez la personne. Les données étant encore limitées, ces événements continueront donc à faire l'objet d'une surveillance spécifique avec rendu détaillé dans les prochains rapports.**

### **Analyse et expertise des cas de troubles vestibulaires (vertiges rotatoires, vertige paroxystique positionnel bénin, névrite vestibulaire ; n =7 dont 2 sur la période ; 5 graves)**

Un total de 7 cas (2 cotés « non graves », et 5 cotés « graves ») a été analysé, survenus chez 5 femmes et 2 hommes. L'âge s'étend de 46 ans à 64 ans. Parmi ces 5 cas, un a des antécédents de névrite vestibulaire il y a 20 ans, 1 a un contexte de sinusite chronique. Aucune notion de chute ni de traumatisme entre la vaccination et le début des symptômes vestibulaires. Les délais de survenus par rapport à l'injection du vaccin sont courts (24h pour 3 cas, 48h pour 2 cas, 3 jours pour 1 cas), 1 mentionne un délai de 7 jours (contexte de torticolis depuis 10 jours). Pour 3 cas, les vertiges sont survenus la nuit en position allongée. Quatre ont été associés à des acouphènes, une photophobie, des vomissements ou des chutes. Quatre cas ont conduit soit à une hospitalisation soit à un arrêt de travail de quelques jours.

Parmi ce 7 cas :

- 1 cas de névrite vestibulaire ayant conduit à une hospitalisation de 48h et une régression sans séquelles sur 24h-36h.
- 1 cas a conduit à une consultation en ORL qui a confirmé le diagnostic de vertige positionnel paroxystique bénin, avec une évolution favorable suite à une manœuvre vestibulaire
- 1 cas mentionne la prise d'acétylleucine qui a conduit à stabiliser les troubles vestibulaires
- 1 concerne la survenue d'un syndrome vestibulaire le jour suivant la vaccination, avec chutes dans les jours suivants. L'ORL conclut à un vertige positionnel paroxystique bénin sans critère de gravité, qui a bénéficié d'une manœuvre vestibulaire permettant une évolution favorable.
- 1 cas de névrite vestibulaire à J3 de la vaccination
- 1 cas de syndrome vestibulaire aigu à J6 de la vaccination, qui s'est amélioré par la prise d'acétylleucine

Pour l'ensemble de ces 7 cas, aucune manifestation clinique immédiate en post-vaccination ni de contexte COVID-19 n'est renseignée. Nous n'avons pas retrouvé, dans la littérature scientifique, d'information concernant la survenue de manifestations de ce type chez les patients avec infection à COVID-19. En revanche, ces manifestations ont été rapportées avec d'autres vaccins.

**Les données supplémentaires recueillies pour ce troisième rapport confirment la nécessité de surveiller les événements d'atteintes vestibulaires. Elles sont insuffisantes à ce stade pour se prononcer concernant un effet propre du vaccin. Ces événements continueront donc à faire l'objet d'une surveillance spécifique avec rendu détaillé dans les prochains rapports.**

### **Analyse et expertise des cas de paralysie faciale (n total =6 dont 5 sur la période, 6 cas graves)**

Un total de 6 cas a été évalué, survenus chez 1 homme et 5 femmes. L'âge s'étend de 57 ans à 97 ans. Parmi ces 6 cas, 4 cas sont des paralysies faciales périphériques (PFP) typiques (confirmation diagnostic par un spécialiste ORL ou neurologue), 1 cas est plus en faveur d'une paralysie faciale d'origine centrale, d'après les éléments contextuels (troubles du comportement, trouble de la déglutition et chute chez un patient âgé), 1 autres cas est plus atypiques (PFP accompagnée d'une paresthésie du membre supérieur gauche avec régression de la symptomatologie en 3-4 heures). Les 4 cas de PFP (*a frigore*, ou dite de Bell) sont survenus respectivement 1, 5, 10 et 15 jours après la vaccination. Les patients ont été mis sous corticothérapie, associé parfois à du valaciclovir.

Lors de l'essai clinique de Phase III avec ce vaccin, 4 cas de paralysie faciale ont été observés dans le groupe vacciné versus 0 dans le groupe placebo. Ces PFP sont survenus à J3, J9, J37 et J48 post vaccination, dont 1 guérison avec séquelle en 3 jours et 3 en cours d'évolution <sup>4</sup>

La répartition déséquilibrée des PFP entre le groupe vacciné et les groupe placebo a conduit à l'ajout de cet effet indésirable dans le RCP comme un effet rare.

L'incidence annuelle des PFP est estimée entre 15-30 pour 100 000. Les hypothèses virales et auto-immunes sont les principales pistes physiopathologiques des PFP <sup>5</sup>. Dans le contexte actuel, il est important de rappeler que des PFP ont été décrites avec la COVID-19<sup>6,7</sup>. Le suivi de ces dossiers va se poursuivre afin de documenter l'évolution de la symptomatologie et le résultat des tests COVID-19<sup>6,7,8</sup>.

**Les données demeurant limitées à ce stade, 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 terme d'évolution**

---

<sup>4</sup> FDA. 2020 Meeting Materials, Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee [Internet]. 2020; Available from: <https://www.fda.gov/advisory-committees/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee/2020-meeting-materials-vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee>

<sup>5</sup> Greco A, Gallo A, Fusconi M, Marinelli C, Macri GF, de Vincentiis M. Bell's palsy and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2012;12(2):323–8

<sup>6</sup> Lima MA, Silva MTT, Soares CN, Coutinho R, Oliveira HS, Afonso L, Espíndola O, Leite AC, Araujo A. Peripheral facial nerve palsy associated with COVID-19. *J Neurovirol*. 2020 Dec;26(6):941-944.

<sup>7</sup> Codeluppi L, Venturelli F, Rossi J, Fasano A, Toschi G, Pacillo F, Cavallieri F, Giorgi Rossi P, Valzania F. Facial palsy during the COVID-19 pandemic. *Brain Behav*. 2021 Jan;11(1):e01939

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

Durant cette période, 2 cas de baisse de l'acuité auditive ont été déclarés. Parmi eux, 1 cas concerne une baisse de l'acuité auditive à J2 de la vaccination dans un contexte de rhinorrhée et d'acouphènes bilatéraux. Un autre cas, survenu également à J2 concerne un cas avec perte de l'audition unilatérale, sans vertiges, ni céphalées, ni notion de rhinite associée. La consultation ORL a confirmé à l'audiogramme une chute dans les graves (environ 30 décibels) et conduit à un traitement par corticothérapie pendant 7 jours. L'évolution a été favorable avec une récupération complète des sons à l'audiogramme de contrôle après 6 jours de traitement.

**En l'état actuel, les données sont insuffisantes pour conclure à un potentiel signal. Ces événements continueront donc à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.**

### **Analyse et expertise des cas de vascularite et engelures (n=4, tous sur la période ; 4 cas graves via la cotation médicalement significatif)**

Un total de 4 cas de vascularite (3 cas de vascularité cutanée confirmée, 1 cas à confirmer) a été évalué, survenus chez 3 femmes et 1 homme, dont l'âge s'étend de 41 ans à 53 ans. Le délai de survenue est de 1 à 3 jours pour les vascularites cutanées. Le tableau de purpura vasculaire des membres inférieurs est apparu 8 jours après la vaccination et a été précédé d'une éruption cutanée des MI, de myalgies à J2. Ce purpura vasculaire n'est pas associé à une atteinte rénale, digestive, articulaire ou pulmonaire.

1 cas de vascularite cutanée a régressé en 48h, 1 cas associant engelures et aspect de vascularite avec micro-embolie vasculaire des petits vaisseaux au regard de l'extrémité des orteils a bénéficié d'un traitement par acide acétylsalicylique et apixaban.

Le suivi de ces 4 dossiers va se poursuivre afin de documenter leurs évolutions, les résultats des bilans immunologiques ainsi que le résultat des tests COVID-19, dans la mesure où certaines de ces atteintes cutanées ont été décrites avec la COVID-19<sup>8</sup>.

**Les éléments identifiés dans ce rapport conduisent à identifier les vascularites comme un événement à surveiller. Elles sont insuffisantes à ce stade pour se prononcer concernant un effet propre du vaccin. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.**

### **Analyse et expertise des cas de convulsions (n = 11, dont 7 sur la période de suivi ; 11 cas graves)**

Parmi ces 11 cas, 1 est une crise convulsive inaugurale à J1 de la vaccination, chez un patient dans un contexte de chute avec traumatisme crânien et sous traitement médicamenteux favorisant les crises convulsives. Les 10 autres cas sont survenus de façon contemporaine à la

---

<sup>8</sup> Tan SW, Tam YC, Oh CC. Skin manifestations of COVID-19: A worldwide review. JAAD Int. 2021 Mar;2:119-133.

vaccination (en post vaccinal immédiat, le lendemain, 3 jours après) chez des patients ayant des ATCD de crises épileptiques (crise tonico-clonique traitée par valproate de sodium ; 2 autres épilepsies traitées par lamotrigine), des ATCD d'AVC ou encore chez un patient ayant un glioblastome traité par chimiothérapie palliative (Témozolomide)

**Au total, les cas rapportés de convulsions, survenues en particulier chez des sujets traités pour épilepsie ne montrent pas de spécificité particulière en faveur d'un rôle du vaccin. Au vu de cette conclusion, le résultat de ces analyses ne sera plus détaillé dans les prochains rapports que pour faire ressortir d'éventuelles informations marquantes.**

### **Analyse et expertise des cas de zona (n=9, dont 3 cas sur la période ; 6 cas graves)**

Neuf cas de zona, dont 6 renseignés comme médicalement graves, ont été transmis à la date du 29/01/2021. Parmi ces cas, trois peuvent être considérés comme évocateurs d'un rôle du vaccin ou de l'acte vaccinal dans la survenue de l'événement.

Le premier cas, concernait un sujet d'âge inconnu, aux ATCD de syndrome grippal après administration d'autres vaccins. Le jour de la vaccination, notion de réactogénicité systémique. A J2 douleur radiculaire, à J9 apparition du zona, confirmé par prélèvement. Traitement par corticoïdes et valaciclovir.

Le deuxième cas concernait un sujet d'âge inférieur à 60 ans, sans réactogénicité rapporté après la vaccination. A J17 zona au niveau de l'épaule gauche a été diagnostiqué par le vaccinateur, qu'a entraîné un report de la 2ème dose du vaccin.

Le troisième cas concernait un sujet de plus de 80 ans, sans réactogénicité rapporté après la vaccination. A J6 : lésions herpétiformes et diagnostic très probable d'un zona du membre supérieur du bras droit. Traitement par valaciclovir.

### **Autres cas**

Les autres cas concernaient des zones lombaires, localisés au flanc, intercostaux ou ophtalmiques, avec un délai d'apparition compris entre 2 et 14 jours.

Dans la littérature, et mise à part une réactivation d'un zona après vaccination contre la varicelle, on retrouve très peu de publications associant vaccin et survenue de zona. Nous avons retrouvé un cas chez une patiente après vaccination contre la grippe et 10 cas rapportés en 2000 par l'agence suisse chez des patients vaccinés contre des virus non-herpétiques.<sup>9,10</sup>

**Des cas de zona ont été déclarés pour lesquels un rôle du vaccin ou de l'acte vaccinal ne peut pas être exclu. Les données disponibles à ce jour sont insuffisantes pour évoquer un signal de sécurité mais permettent d'identifier cet événement comme devant faire l'objet**

---

<sup>9</sup> Lieberman A, Curtis L. HSV2 reactivation and myelitis following influenza vaccination. Hum Vaccin Immunother. 2017;13(3):572-573.

<sup>10</sup> Walter R, Hartmann K, Pool V, Gargiullo P, Kuhn M. [Reactivation of herpes virus infections by vaccination: evidence or coincidence?]. Schweiz Med Wochenschr. 2000;130(44):1685-8.



**d'une surveillance spécifique. Les manifestations de réactogénicité systémique et le stress associé à la vaccination apparaissent comme des facteurs favorisant tout à fait plausibles de l'apparition de zona.**

#### **Analyse et expertise des cas de récurrence de maladie (n=5 dont 2 au cours de la période ; 1 cas grave)**

Cinq cas de récurrence de maladie ont été rapportés :

- Le premier concerne une personne avec ATCD de péricardites récurrentes depuis 10 ans, présente le lendemain de la vaccination, une symptomatologie typique de ses péricardites (douleur thoracique et dyspnée) traitée par colchicine, résolutive à J14.
- Le second concerne une personne avec ATCD de dermatose neutrophilique, présentant le lendemain une symptomatologie habituelle de sa dermatose (syndrome algique diffus, éruption morbiliforme, fièvre, syndrome inflammatoire, hépatique cholestatique d'évolution spontanément résolutive). L'évolution de l'ensemble de la symptomatologie est favorable sous traitement antalgique.
- Le troisième concerne une patiente avec ATCD de spondylarthrite ankylosante (SPA) non traitée présentant le lendemain des douleurs inflammatoires articulaires traitées par paracétamol.
- Le quatrième concerne un patient avec une Insuffisance rénale chronique (DFG à 36), présentant à J5 de la vaccination une aggravation de son insuffisance rénale avec un DGFG à 24.
- Le cinquième cas concerne une patiente avec ATCD de Lupus (traité par méthotrexate et hydroxychloroquine) qui a présenté des 2-3 jours après la vaccination une poussée de lupus qui a évolué favorablement sous corticoïdes.

**Ces éléments très limités ne conduisent pas à ce jour et au vu des connaissances existantes sur le vaccin à conclure à un potentiel signal. Au vu de cette conclusion, le résultat de ces analyses ne sera plus détaillé dans les prochains rapports que pour faire ressortir d'éventuelles informations marquantes.**

#### **Analyse et expertise des cas d'infections à COVID-19 (n = 15 dont 2 sur la période de suivi ; 10 cas graves dont 1 décès)**

Un total de 15 cas de COVID-19 (8 femmes et 7 hommes, âge allant de 42 ans à 90 ans), 10 cotés en grave (7 médicalement significatifs, 2 hospitalisations, 1 décès) ont été analysés :

- J+1 du vaccin : symptomatologie éruption érythémateuse, diarrhée et asthénie ayant conduit à l'hospitalisation et au diagnostic de COVID-19 – évolution favorable à J7
- J+1 du vaccin : anosmie et agueusie. Diagnostic de COVID-19. Dossier en cours d'évolution
- J+1 du vaccin : rhinorrhée. Diagnostic COVID-19 à J7. Dossier en cours d'évolution
- J+1 du vaccin : éruption. Diagnostic COVID-19 à J+2

- J+2 du vaccin : courbatures et frissons. Diagnostic COVID-19 à J4 devant anosmie, toux, fièvre. J+6 évolution favorable
- J+2 du vaccin : fièvre 39°. Désaturation, Hospitalisation Diagnostic COVID19 (Test antigénique + TDM thoracique)
- J+4 du vaccin : toux et fièvre. Diagnostic COVID-19
- J+4 du vaccin : fièvre, courbature, rhinorrhée. Diagnostic COVID-19
- J+5 du vaccin : Diagnostic COVID-19 (investigation cluster au sein d'établissement). Légère confusion en post vaccinal
- J+5 du vaccin : Céphalées intenses, asthénie, PA augmentée (17/9) chez patient HTA. Symptomatologie persistance à J+6 avec diagnostic COVID-19
- J+7 du vaccin : Diagnostic COVID-19
- J+11 du vaccin : Diagnostic COVID-19
- J+12 du vaccin : Fièvre. Diagnostic COVID-19

A noter sur cette période de suivi :

- un patient âgé et polypathologique ayant développé une forme grave de COVID-19 (dyspnée fébrile, syndrome inflammatoire, suivi d'une défaillance multiviscérale ayant conduit au décès) 2 jours après la vaccination.
- un patient professionnel de santé, avec un ATCD de COVID-19 en octobre 2020, qui a présenté 7 jours après la vaccination une asthénie intense et toux, qui a conduit à un diagnostic COVID-19.

**Le délai d'incubation moyen de la covid-19 étant de 3 à 5 jours, l'analyse des délais de ces 15 cas est en faveur d'une infection antérieure à la vaccination ou d'une infection concomitante/contemporaine de l'acte vaccinal pour 11 cas dont l'un correspondant à une forme grave de COVID. Le développement de cette forme grave deux jours après la vaccination n'est pas en faveur d'un rôle du vaccin dans le caractère grave de la maladie (délai trop court pour faire l'hypothèse d'un rôle de l'immunité lié à la vaccination et personne présentant des facteurs de risque d'infection grave à COVID-19). Par ailleurs, les 4 cas pour lesquels le délai était compatible avec une infection postérieure à la vaccination (délai de survenu de de 7 jours ou plus) ne présentaient pas d'éléments en faveur d'une forme grave d'infection à COVID-19. Au vu de cette conclusion, le résultat de ces analyses ne sera plus détaillé dans les prochains rapports que pour faire ressortir d'éventuelles informations marquantes.**

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

Le **Tableau 8** récapitule la distribution des 300 cas graves déclarés au 29 janvier 2021 par type et par motif de gravité depuis le début de la campagne vaccinale.

Le **Tableau 9** récapitule la distribution des 164 cas graves déclarés au 29 janvier 2021 par type et par motif de gravité pour la période hebdomadaire.

Les 2 cas marquants transmis après le 29 janvier 2021 ne sont pas pris en compte dans ces tableaux.

**Tableau 8. Récapitulatif des 300 cas graves rapportés en France jusqu'au 29 janvier 2021 par type et par motif de gravité.**

| Type  | Décès<br>N = 57 (%) | Hospitalisation (ou<br>prolongation)<br>N = 65 (%) | Incapacité ou invalidité<br>N = 7 (%) | Mise en jeu du pronostic vital<br>N = 33 (%) | Médicalement significatifs<br>N = 138 (%) |
|---|---------------------|--|---------------------------------------|--|---|
| AVC hémorragique                                    | 0                   | 3 (4.6)  | 0                                     | 1 (3.0)                                      | 0   |
| AVC ischémique                                      | 1 (1.8)             | 6 (9.2)  | 0                                     | 3 (9.1)                                      | 0   |
| Aggravation COVID                                   | 0                   | 1 (1.5)  | 0                                     | 0  | 0   |
| Aggravation de la maladie                           | 0                   | 0  | 0                                     | 0  | 2 (1.5)                                   |
| Allergie - Anaphylaxie                              | 0                   | 7 (10.8)   | 0                                     | 8 (24.2)                                     | 21 (15.2)                                 |
| Arrêt cardiaque                                     | 1 (1.8)             | 0  | 0                                     | 1 (3.0)                                      | 0   |
| Choriorétinite                                      | 0                   | 0  | 0                                     | 0  | 1 (0.7)                                   |
| Coma d'origine inconnue                             | 0                   | 0  | 0                                     | 1 (3.0)                                      | 0   |
| Confusion   | 0                   | 1 (1.5)  | 0                                     | 0  | 0   |
| Convulsions   | 0                   | 3 (4.6)  | 0                                     | 3 (9.1)                                      | 5 (3.6)                                   |
| Déshydratation                                      | 0                   | 1 (1.5)  | 0                                     | 0  | 0   |
| Dissection aortique                                 | 0                   | 0  | 0                                     | 2 (6.1)                                      | 0   |
| Dyspnée   | 0                   | 2 (3.1)  | 0                                     | 0  | 0   |
| Décompensation cardiaque (sans précision)           | 1 (1.8)             | 0  | 0                                     | 0  | 0   |
| Décompensation de diabète                           | 0                   | 1 (1.5)  | 0                                     | 0  | 0   |
| Décès (hors décès mentionné pour les autres effets) | 44 (77.2)           | 0  | 0                                     | 0  | 0   |
| Détresse respiratoire                               | 1 (1.8)             | 0  | 0                                     | 0  | 1 (0.7)                                   |
| Embolie pulmonaire                                  | 0                   | 4 (6.1)  | 0                                     | 0  | 0   |
| Éruption et atteinte hépatique                      | 0                   | 1 (1.5)  | 0                                     | 0  | 0   |
| Hypertension  | 0                   | 5 (7.7)  | 0                                     | 0  | 17 (12.3)                                 |
| Ictère  | 0                   | 1 (1.5)  | 0                                     | 0  | 0   |
| Infarctus du myocarde                               | 1 (1.8)             | 0  | 0                                     | 2 (6.0)                                      | 0   |
| Infection (non COVID-19, non Zona)                  | 5 (8.8)             | 2 (3.1)  | 0                                     | 1 (3.0)                                      | 4 (2.9)                                   |
| Infection à COVID-19                                | 1 (1.8)             | 2 (3.1)  | 0                                     | 0  | 7 (5.1)                                   |
| Insuffisance cardiaque                              | 1 (1.8)             | 2 (3.1)  | 0                                     | 4 (12.1)                                     | 0   |
| Malaise post-vaccinal                               | 0                   | 2 (3.1)  | 1 (14.3)                              | 3 (9.1)                                      | 4 (2.9)                                   |
| Malaise vagal récidivant                            | 0                   | 1 (1.5)  | 0                                     | 0  | 0   |
| Pancréatite   | 0                   | 1 (1.5)  | 0                                     | 0  | 0   |
| Pancytopenie  | 0                   | 0  | 0                                     | 0  | 1 (0.7)                                   |
| Paralysie faciale                                   | 0                   | 3 (4.6)  | 2 (28.6)                              | 0  | 2 (1.5)                                   |
| Paresthésies  | 0                   | 0  | 0                                     | 0  | 2 (1.5)                                   |
| Perte d'audition transitoire                        | 0                   | 0  | 1 (14.3)                              | 0  | 0   |
| Réactogénicité                                      | 0                   | 9 (13.9)   | 3 (42.9)                              | 2 (6.1)                                      | 46 (33.3)                                 |
| Syndrome vestibulaire                               | 0                   | 1 (1.5)  | 0                                     | 0  | 4 (2.9)                                   |
| Thrombose veineuse profonde                         | 0                   | 0  | 0                                     | 0  | 1 (0.7)                                   |
| Thyrotoxicose ou infection respiratoire             | 1 (1.8)             | 0  | 0                                     | 0  | 0   |
| Trouble neurologique non étiqueté                   | 0                   | 0  | 0                                     | 0  | 2 (1.5)                                   |
| Troubles du rythme                                  | 0                   | 5 (7.7)  | 0                                     | 2 (6.1)                                      | 10 (7.3)                                  |
| Troubles généraux non étiquetés                     | 0                   | 0  | 0                                     | 0  | 1 (0.7)                                   |
| Vascularite   | 0                   | 0  | 0                                     | 0  | 4 (2.9)                                   |
| Zona  | 0                   | 0  | 0                                     | 0  | 6 (4.4)                                   |
| Œdème angioneurotique                               | 0                   | 1 (1.5)  | 0                                     | 0  | 0   |
| Œdème du bras                                       | 0                   | 0  | 0                                     | 0  | 1 (0.7)                                   |

**Tableau 9. Récapitulatif des 164 cas graves rapportés en France pour la période, par type et par motif de gravité (les proportions sont exprimées par rapport au nombre total de 164 cas graves).**

| Type  | Décès<br>N = 39 (%) | Hospitalisation (ou prolongation)<br>N = 41 (%) | Incapacité ou invalidité<br>N = 3 (%) | Mise en jeu du pronostic<br>vital N = 14 (%) | Médicalement significatifs<br>N = 67 (%) |
|---|---------------------|---|---------------------------------------|--|--|
| AVC hémorragique                                    | 0                   | 2 (4.9)   | 0                                     | 0  | 0  |
| AVC ischémique                                      | 0                   | 6 (14.6)  | 0                                     | 1 (7.1)                                      | 0  |
| Aggravation de la maladie                           | 0                   | 0   | 0                                     | 0  | 1 (1.5)                                  |
| Allergie - Anaphylaxie                              | 0                   | 4 (9.8)   | 0                                     | 2 (14.3)                                     | 4 (6.0)                                  |
| Arrêt cardiaque                                     | 1 (2.6)             | 0   | 0                                     | 0  | 0  |
| Convulsions   | 0                   | 2 (4.9)   | 0                                     | 1 (7.1)                                      | 4 (6.0)                                  |
| Dyspnée   | 0                   | 2 (4.9)   | 0                                     | 0  | 0  |
| Décompensation cardiaque (sans précision)           | 1 (2.6)             | 0   | 0                                     | 0  | 0  |
| Décompensation de diabète                           | 0                   | 1 (2.4)   | 0                                     | 0  | 0  |
| Décès (hors décès mentionné pour les autres effets) | 28 (71.8)           | 0   | 0                                     | 0  | 0  |
| Détresse respiratoire                               | 1 (2.6)             | 0   | 0                                     | 0  | 0  |
| Embolie pulmonaire                                  | 0                   | 4 (9.8)   | 0                                     | 0  | 0  |
| Hypertension  | 0                   | 3 (7.3)   | 0                                     | 0  | 10 (14.9)                                |
| Ictère  | 0                   | 1 (2.4)   | 0                                     | 0  | 0  |
| Infarctus du myocarde                               | 1 (2.6)             | 0   | 0                                     | 2 (14.3)                                     | 0  |
| Infection (non COVID-19, non Zona)                  | 5 (12.8)            | 2 (4.9)   | 0                                     | 1 (7.1)                                      | 4 (6.0)                                  |
| Infection à COVID-19                                | 1 (2.6)             | 0   | 0                                     | 0  | 2 (3.0)                                  |
| Insuffisance cardiaque                              | 0                   | 1 (2.4)   | 0                                     | 3 (21.4)                                     | 0  |
| Malaise post-vaccinal                               | 0                   | 2 (4.9)   | 1 (33.3)                              | 2 (14.3)                                     | 1 (1.5)                                  |
| Pancréatite   | 0                   | 1 (2.4)   | 0                                     | 0  | 0  |
| Pancytopénie  | 0                   | 0   | 0                                     | 0  | 1 (1.5)                                  |
| Paralysie faciale                                   | 0                   | 2 (4.9)   | 1 (33.3)                              | 0  | 1 (1.5)                                  |
| Paresthésies  | 0                   | 0   | 0                                     | 0  | 2 (3.0)                                  |
| Réactogénicité                                      | 0                   | 4 (9.8)   | 1 (33.3)                              | 1 (7.1)                                      | 21 (31.3)                                |
| Syndrome vestibulaire                               | 0                   | 0   | 0                                     | 0  | 2 (3.0)                                  |
| Thyrotoxicose ou infection respiratoire             | 1 (2.6)             | 0   | 0                                     | 0  | 0  |
| Trouble neurologique non étiqueté                   | 0                   | 0   | 0                                     | 0  | 2 (3.0)                                  |
| Troubles du rythme                                  | 0                   | 3 (7.3)   | 0                                     | 1 (7.1)                                      | 7 (10.5)                                 |
| Troubles généraux non étiquetés                     | 0                   | 0   | 0                                     | 0  | 1 (1.5)                                  |
| Vascularite   | 0                   | 0   | 0                                     | 0  | 3 (4.5)                                  |
| Œdème angioneurotique                               | 0                   | 1 (2.4)   | 0                                     | 0  | 0  |
| Œdème du bras                                       | 0                   | 0   | 0                                     | 0  | 1 (1.5)                                  |

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

##### **Patients avec antécédent d'infection à COVID-19**

Entre le début de l'enquête et le 29/01/2021, 85 cas d'effets indésirables chez des personnes avec un antécédent d'infection à COVID-19 ont été recueillis. Les résultats sont en ligne avec les rapports précédents, avec des déclarations qui ne paraissaient pas présenter de caractéristiques particulières, en particulier en termes de gravité ou de gravité des déclarations concernant des effets de réactogénicité (Tableau 10). Un cluster de notification provenant de la région parisienne fait penser à une attention accrue pour ces sujets par les vaccinateurs de la région, qui ne se retrouve pas pour le moment dans les déclarations émanant des autres régions.

Comme dans le précédent rapport, la proportion de patients ayant développé des effets réactogènes systémiques semblait plus élevée en cas d'antécédent de COVID-19, avec cependant une gravité moindre. Cette fréquence plus élevée de réactogénicité non grave (et attendue) par rapport aux cas sans antécédents COVID-19 pourrait cependant traduire le fait que d'autres événements, potentiellement plus graves et inattendus au regard au RCP du médicament, sont, à ce jour, moins notifiés pour ces patients comparativement aux patients sans antécédents.

Au total, à ce jour aucun élément n'indique une différence du profil de sécurité du vaccin Comirnaty chez des sujets à antécédent connu d'infection à COVID-19 en dehors de la survenue d'effets de réactogénicité systémique potentiellement plus fréquente mais de moindre gravité.

**Tableau 10. Distribution des cas rapportés en France pour la période, selon la présence d'une infection à COVID-19 préalable chez les patients vaccinés.**

|                                       | Cas avec antécédents de COVID-19, N = 85 | Cas sans antécédents de COVID-19, N = 1271 |
|---------------------------------------|--|--|
| <b>Cas graves</b>                     | 17 (20.0)                                | 283 (22.3)                                 |
| <i>Décès</i>                          | 4 (4.7)                                  | 53 (4.2)                                   |
| <i>Hospitalisation</i>                | 3 (3.5)                                  | 58 (4.6)                                   |
| <i>Invalidité ou incapacité</i>       | 1 (1.2)                                  | 5 (0.4)                                    |
| <i>Mise en jeu du pronostic vital</i> | 0 (0.0)                                  | 32 (2.5)                                   |
| <i>Médicalement significatif</i>      | 9 (10.6)                                 | 135 (10.6)                                 |
| <b>Réactogénicité</b>                 | 63 (74.1)                                | 752 (59.2)                                 |
| <i>Locale</i>                         | 23 (27.1)                                | 291 (22.9)                                 |
| <i>Systémique</i>                     | 55 (64.7)                                | 593 (46.7)                                 |
| <i>Grave</i>                          | 8 (9.4)                                  | 105 (14.0)                                 |
| <b>Allergie de grade II ou III</b>    | 0 (0.0)                                  | 31 (2.4)                                   |

## Erreurs médicamenteuses

Parmi les 1 356 cas rapportés en France au 29/01/2021, 23 (1,7 %) correspondaient à des erreurs d'administration. Les caractéristiques générales de ces erreurs sont résumées dans le Tableau 11 ; les circonstances de ces erreurs sont présentées ci-dessous.

Trois cas étaient associés à la survenue d'effet indésirable. Deux cas ont été jugés comme non graves, avec myalgie, céphalée et érythème pour un sujet, et nausée et hypertension pour l'autre.

Un cas était considéré grave par le CRPV référent. Il s'agit d'un sujet qui a reçu la bonne dose du vaccin, mais avec une injection réalisée trop proche de la tête humérale. Lors de l'injection, douleurs évaluées à 7/10 accompagnées de nausées. Impotence fonctionnelle pour 4 jours.

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

**Tableau 11. Description des erreurs identifiées dans les cas rapportés en France jusqu'au 15 janvier 2021.**

| Erreur                                      | Cas cumulés d'erreur,<br>N= 23 (%) | Cas avec EI graves,<br>N = 1 (%) |
|---|------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Administration d'une dose incorrecte</b> | 17 (73.9)                          | 0                                |
| <b>Schéma d'administration inapproprié</b>  | 5 (21.7)                           | 0                                |
| <b>Erreur du site d'administration</b>      | 1 (4.3)                            | 1 (100.0)                        |
|   |                                    |                                  |
| <b>Erreur sans effet indésirable</b>        | 20 (87.0)                          | 0                                |
| <b>Erreur avec effet indésirable</b>        | 3 (13.0)                           | 1 (100.0)                        |

## 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 29/01/2021 par le laboratoire Pfizer rapportait 10 cas d'effets indésirables graves déclarés au laboratoire, en France, entre le début du suivi le 29/01/2021.

Trois cas concernaient des infections à COVID-19 survenues quelques jours après la vaccination. Dans un cas, le patient s'interroge sur la pertinence de la deuxième dose.

Un autre cas concernait une personne de 100 ans ayant des antécédents de bronchite avec hémoptysie qui, trois jours après l'administration du vaccin, a développé une bronchite violente avec hémoptysie.

Six cas concernaient des morts inattendues, cinq faisant référence aux cinq cas de décès communiqués le mardi 19 janvier par le Ministre de la Santé, et un cas survenu chez une personne âgée, sans spécification permettant de savoir si le cas a été notifié également à l'un des CRPV.

## V. Conclusions

Depuis le début de la campagne vaccinale, 1 356 cas d'effets indésirables potentiels ont été déclarés et analysés pour le vaccin Comirnaty par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance, dont 300 cas graves. Parmi ces cas, 698 dont 164 graves ont été rapportés au cours de la nouvelle période couverte par ce troisième rapport (période du 23 au 29 janvier 2021).

Comme lors du précédent rapport, les données analysées correspondant aux déclarations effectuées pour le vaccin Comirnaty mettaient en évidence une majorité d'effets rapportés correspondant à des effets indésirables attendus et non graves, en particulier à des effets de réactogénicité et à des malaises post-vaccinaux.

Les données recensées et analysées par les CRPV permettaient d'identifier cinq cas réactions anaphylactiques de grade III correspondant à des chocs anaphylactiques. Au vu du nombre total de sujets ayant reçu une injection de vaccin Comirnaty en France au 29 janvier 2021, ce chiffre apparaît tout à fait compatible avec les estimations de fréquence connues pour ce vaccin <sup>11</sup>.

Le nombre total de décès rapportés depuis le début du suivi est de 57. Comme précédemment, les nouveaux cas analysés sont survenus pour la quasi-totalité chez des sujets

---

<sup>11</sup> Shimabukuro T, Nair N. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. JAMA. 2021 Jan 21. doi: 10.1001/jama.2021.0600.



très âgés ou présentant de lourds antécédents. Au regard de la mortalité attendue, le nombre et les caractéristiques de ces cas ne permettent pas de conclure à un rôle potentiel du vaccin. Ces cas et les données correspondantes continueront à faire l'objet d'un suivi attentif dans le cadre de la surveillance du vaccin.

Les données supplémentaires recueillies n'apportent pas d'élément nouveau non plus concernant le suivi des cas de dissection aortique.

Par ailleurs, des cas d'accidents vasculaires supplémentaires ont été déclarés, portant à 11 le nombre total de cas d'évènements de ce type analysés depuis le début de la campagne (7 AVC ischémiques, 4 AVC hémorragiques). Les données recueillies depuis le début de la campagne vaccinale n'apportent pas, à ce jour, au regard des caractéristiques des cas analysés et au regard des connaissances actuelles, d'élément faisant suspecter un rôle du vaccin dans la survenue d'AVC, qu'ils soient de nature ischémiques ou hémorragiques. Pour un cas de survenue très rapide et pour lequel un rôle potentiel du vaccin ne semble pas pouvoir être retenu, le contexte est en revanche très en faveur du stress associé à l'acte de vaccination chez la personne.

Les cas rapportés de convulsions, survenues en particulier chez des sujets traités pour épilepsie ne montrent pas de spécificité particulière en faveur d'un rôle du vaccin.

A ce jour aucun élément n'indique une différence du profil de sécurité du vaccin Comirnaty chez des sujets à antécédent connu d'infection à COVID-19 en dehors de la survenue d'effets de réactogénicité systémique potentiellement plus fréquente mais de moindre gravité. En l'état actuel des données, il n'y a pas d'élément indiquant un problème de sécurité potentiel du vaccin chez les patients avec antécédent connu d'infection à COVID-19. Cette problématique fera cependant l'objet d'un suivi dans les prochains rapports.

Neuf cas de zona ont été déclarés pour lesquels un rôle du vaccin ou de l'acte vaccinal ne peut pas être exclu. Les données disponibles à ce jour sont insuffisantes pour évoquer un signal de sécurité mais permettent d'identifier cet événement comme devant faire l'objet d'une surveillance spécifique. Les manifestations de réactogénicité systémique et le stress associé à la vaccination apparaissent comme des facteurs favorisant tout à fait plausibles de la survenue de zona.

**Les données supplémentaires analysées pour ce rapport ne confirment pas à ce stade le signal potentiel soulevé dans le rapport précédent concernant des cas de troubles du rythme cardiaque. Une expertise spécialisée de cardiologie a été demandée pour l'ensemble de ces cas.**

**L'analyse de ces données conduit ainsi à identifier un signal potentiel relatif à des cas d'hypertension artérielle survenus en dehors du contexte post-vaccinal immédiat, chez des patients majoritairement sans antécédent connu d'hypertension, ces cas étant tous**

associés à des chiffres tensionnels élevés et/ou symptomatiques. Ces effets feront l'objet d'un suivi renforcé.

Les données supplémentaires analysées pour ce troisième rapport confirment la nécessité de surveiller les événements d'atteinte vestibulaire. Elles demeurent insuffisantes à ce stade pour se prononcer concernant un effet propre du vaccin. Ces événements continueront donc à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.

La paralysie faciale *a frigore* est identifiée comme un effet dont la surveillance précise nécessite d'être poursuivi afin de mieux la caractériser (délai de survenue, évolution, régression).

Les éléments identifiés dans ce rapport conduisent à identifier les vascularites (4 cas rapportés, dont un à confirmer) comme un événement à surveiller. Elles sont insuffisantes à ce stade pour se prononcer concernant un effet propre du vaccin. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.

### Synthèse et identification des événements à surveiller

Les données analysées pour ce troisième rapport n'apportent pas d'élément en faveur d'un rôle du vaccin dans la survenue de décès. Elles sont ainsi concordantes avec les conclusions rendues cette semaine par l'EMA à ce sujet.

Elles ne renforcent ni n'éliminent le signal potentiel de trouble du rythme soulevé précédemment. L'ensemble des cas fera cependant l'objet d'une expertise spécialisée cardiologique.

Elles conduisent à identifier un signal potentiel relatif à des cas d'hypertension survenues en dehors du contexte post-vaccinal immédiat, chez des patients sans antécédent connu d'hypertension, et pouvant être symptomatiques et associés à des chiffres tensionnels élevés. Ces effets feront l'objet d'un suivi renforcé.

Elles n'apportent pas d'élément pour l'événement suivi de dissection aortique, et pas d'élément marquant concernant les événements de paralysie faciale, de convulsions, et de récurrence des maladies pour lesquels les cas analysés ne présentent pas de spécificité.

Elles doivent encore être complétées concernant les événements d'atteintes vestibulaires et d'accidents vasculaires cérébraux qui continueront donc à faire l'objet d'une surveillance spécifique et détaillées dans les prochains rapports.

Enfin elles conduisent à identifier trois nouveaux types d'événements devant faire l'objet d'un suivi spécifique dans les prochains rapports : les zona, les troubles auditifs, et les vascularites.

Par ailleurs, les données supplémentaires analysées dans ce troisième rapport confirment les conclusions apportées précédemment concernant les déclarations portant sur des

**patients vaccinés et ayant des antécédents connus d'infection à COVID-19. La seule particularité de ces déclarations semble être une plus forte proportion de réactogénicité systémique non grave que chez les patients sans antécédent connu d'infection à COVID-19. Au vu de cette conclusion, le résultat de ces analyses ne sera plus détaillé dans les prochains rapports que pour faire ressortir d'éventuelles informations marquantes.**

## VI. Annexe 1. Codes concernant les effets de réactogénicité

| <b>Effet</b>  | <b>HLGT</b> | <b>HLT</b> | <b>PT</b> |
|---|-------------|------------|-----------|
| Locaux  |             |            |           |
| <i>Réactions au site d'administration</i>                               | 10001316    |            |           |
| Généraux  |             |            |           |
| <i>Complications liées à une vaccination</i>                            |             | 10068755   |           |
| <i>Fièvre</i>   |             | 10016286   |           |
| <i>Céphalées</i>  | 10019231    |            |           |
| <i>Diarrhée</i>   |             | 10012736   |           |
| <i>Douleur articulaire</i>  |             |            | 10003239  |
| <i>Asthénie/Fatigue/Malaise</i>   |             | 10003550   |           |
| <i>Frissons</i>   |             |            | 10008531  |
| <i>Douleur et inconfort musculosquelettiques et du tissu conjonctif</i> |             | 10068757   |           |
| <i>Myalgies</i>   |             |            |           |
| <i>Nausée/Vomissement</i>   |             | 10028817   |           |

VII. Annexe 2. Codes concernant les effets d'intérêt particulier

| Effet  | SMQ      | PT  | HLT                        | HLGT | Autres |
|--|----------|---|----------------------------|------|--------|
| <b>Cardiaque</b>                               |          |   |                            |      |        |
| Arythmie                                       | 20000051 |   |                            |      |        |
| Cardiomyopathie provoquée par le stress        |          | 10066286  |                            |      |        |
| Maladie coronarienne (Cardiopathie ischémique) | 20000043 |   |                            |      |        |
| Insuffisance cardiaque                         | 20000004 |   |                            |      |        |
| Microangiopathie                               |          | 10054044 OU 10067466 OU<br>10062198 OU 10043645 |                            |      |        |
| Myocardite                                     |          |   | 10029548                   |      |        |
| <b>Cutanée</b>                                 |          |   |                            |      |        |
| Erythème polymorphe                            |          | 10015218  |                            |      |        |
| Lésions type engelures                         |          | 10022119 OU 10081993                            |                            |      |        |
| Vasculite                                      | 20000174 |   |                            |      |        |
| <b>Gastro-intestinale</b>                      |          |   |                            |      |        |
| Affections hépatiques aiguës                   | 20000006 |   |                            |      |        |
| <b>Hématologie/Circulation</b>                 |          |   |                            |      |        |
| AVC  | 20000061 |   |                            |      |        |
| Embolie Pulmonaire                             |          | 10037377  |                            |      |        |
| Maladie hémorragique                           | 20000038 |   |                            |      |        |
| Ischémie des membres                           |          |   | 10034640<br>OU<br>10034572 |      |        |
| Thrombocytopénie                               |          |   | 10043555                   |      |        |
| Thrombose veineuse profonde                    | 20000084 |   |                            |      |        |
| <b>Immunologie</b>                             |          |   |                            |      |        |

| Effet  | SMQ      | PT                 | HLT | HLGT     | Autres                                 |
|--|----------|--------------------|-----|----------|--|
| Arthrite   | 20000216 |                    |     |          |  |
| Syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant |          | 10023320; 10084767 |     |          |  |
| Diabète tout confondu                              | 20000041 |                    |     |          |  |
| <b>Neurologie</b>                                  |          |                    |     |          |  |
| Anosmie ou agueusie                                |          | 10002653; 10001480 |     |          |  |
| Convulsions généralisées                           | 20000212 |                    |     |          |  |
| Narcolepsie  |          | 10028714           |     |          |  |
| Encéphalomyélite disséminée aiguë                  |          | 10012302           |     |          |  |
| Méningoencéphalite                                 |          | 10014581           |     |          |  |
| Méningite aseptique                                |          | 10027201           |     |          |  |
| Myélite transverse                                 |          | 10028527           |     |          |  |
| Paralysie faciale                                  |          | 10016062           |     |          |  |
| Syndrome de Guillain-Barré                         | 20000131 |                    |     |          |  |
| <b>Rein</b>  |          |                    |     |          |  |
| Insuffisance rénale aiguë                          | 20000003 |                    |     |          |  |
| <b>Respiratoire</b>                                |          |                    |     |          |  |
| Syndrome de détresse respiratoire aiguë            |          | 10001052           |     |          |  |
| <b>Autres effets d'intérêt</b>                     |          |                    |     |          |  |
| Mortalité toute cause*                             |          |                    |     | 10053172 | DECES dans champs évolution OU gravité |
| Mort subite  |          | 10042434           |     |          |  |
| COVID-19   | 20000237 |                    |     |          |  |

## VIII. Annexe 3. 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.





## X. Annexe 5. Définition des événements dits de coïncidence

Cette catégorie d'événements, définies par l'Organisation Mondiale de la Santé dans son *Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI) Updated user manual for the revised WHO classification, 2<sup>nd</sup> edition* (2019) est particulièrement importante dans l'interprétation des événements rapportés après la vaccination au cours des campagnes de vaccination massive. Le mécanisme en est le suivant : tous les jours, indépendamment des vaccinations ou de toute autre intervention de santé, des accidents de santé se produisent, à une fréquence parfois importante dans la population (thrombophlébites, embolies pulmonaires, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, maladies auto-immunes, infections, décès, etc.). Plus on augmente la fréquence de la vaccination au cours d'une campagne massive de vaccination, plus on augmente la probabilité statistique d'observer la survenue de ces événements dans les heures, jours, semaines suivant la vaccination chez certains sujets. Ces observations, dès lors qu'elles ne présentent pas de caractéristiques particulières, ne témoignent pas d'un rôle du vaccin dans leur survenue. Elles résultent de la fréquence de survenue des événements d'un côté et à la fréquence de la vaccination de l'autre et sont de ce fait qualifiées de coïncidentaux.

En revanche, si les observations pour ces événements présentent des caractéristiques spécifiques (cas de présentation très atypique après analyse de pharmacovigilance) ou si leur fréquence supérieure à l'attendu (après analyse de pharmaco-épidémiologie), elles pourront constituer la base d'un signal.