

Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty

Rapport n°8 : période du 26 février 2021 au 04 mars 2021

CRPV de Bordeaux, CRPV de Marseille

Version du 11/03/2021



Déclarations d'intérêt

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

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

Sommaire

I.	Périmètre et vaccin concerné	4
II.	Organisation et calendrier.....	4
III.	Méthodes.....	4
IV.	Résultats	5
IV.1.	Données sur les cas issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance.....	5
IV.1.1.	Analyse quantitative	5
IV.1.2.	Analyse qualitative : effets de réactogénicité, hypersensibilité / anaphylaxie, événements indésirables d'intérêt spécifique, effets inattendus	11
IV.1.3	Analyse qualitative : analyse des cas graves (hors allergie / anaphylaxie et réactogénicité)	16
IV.1.4.	Synthèse concernant les cas graves rapportés depuis le début de la campagne vaccinale	30
IV.1.5.	Analyse et expertise des situations particulières	40
IV.2.	Données générales sur les cas graves survenus en France issus des laboratoires ..	44
V.	Conclusion	46
VI.	Annexe 1. Classification des réactions allergiques par grade (classification de Ring et Messmer).....	48
VII.	Annexe 2. Distribution détaillées des effets renseignés dans les cas enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance au 11/02/2021, par System Organ Class (SOC) et par High Level Terms (HLT) de la classification MedDRA.	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

[Voir rapport précédent](#)

II. Organisation et calendrier

[Voir rapport précédent](#)

III. Méthodes

[Voir rapport précédent](#)

IV. Résultats

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

IV.1.1. Analyse quantitative

Données générales

Ce rapport est le huitième réalisé dans le cadre de l'enquête de pharmacovigilance 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 04/03/2021 inclus.

La nouvelle période couverte par ce rapport s'étend du 26/02/2021 au jeudi 04/03/2021 inclus. Le nombre d'injections réalisé depuis le début de la campagne de vaccination et au cours de la période hebdomadaire est détaillé dans le Tableau 1.

Tableau 1. Nombre d'injections réalisées avec le vaccin Pfizer-BioNTech Comirnaty depuis le début de la campagne vaccinal et au cours de la période hebdomadaire (Source VACSI).

	Nombre cumulé N = 4 566 776		Nombre hebdomadaire N = 579 259	
	1 ^{ère} injections N = 2 765 137	2 ^{ème} injections N = 1 801 639	1 ^{ère} injections N = 268 122	2 ^{ème} injections N = 311 137
Sexe				
Femmes	1 648 515	1 093 548	-	-
Hommes	1 115 092	707275	-	-
Age				
16-49 ans	273 008	192 853	-	-
50-64 ans	495 693	393 296	-	-
65-74 ans	314 511	180 661	-	-
75-84 ans	1 046 033	620 495	-	-
85 et + ans	635 892	414 334	-	-

* Le nombre de 2^{ème} injection correspond au nombre de patients avec schéma vaccinal complété depuis le début de la campagne vaccinal et au cours de la période hebdomadaire.

A la date du 04/03/2021 et depuis le début de la campagne vaccinale, 8 487 cas d'effets / événements indésirables potentiellement liés au vaccin Comirnaty et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 20 031 effets / événements (nombre médian d'effets renseignés par cas : 2 ; Intervalle Inter-Quartile, IIQ : 1-3). Le délai de survenue médian des effets était d'un jour (IIQ : 0-2) ; 4 504 (53,1 %) cas étaient renseignés comme résolus avec un délai médian de résolution d'un jour (IIQ : 0-2). Parmi les 8 487 cas pris en compte et déclarés entre le 27/12/2020 et le 04/03/2021, 4 504 (53,1 %) au total étaient renseignés comme résolus, dont 37 résolus avec séquelle.

Les caractéristiques de ces cas sont présentées dans le Tableau 2. La distribution des délais de survenue est détaillée dans la Figure 1. La distribution des délais de résolution est détaillée dans la Figure 2.

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

Tableau 2. Caractéristiques générales des cas

	Nombre de cas cumulés, N = 8 487 (%)	Nombre de cas hebdomadaires N = 1 528 (%)*
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV		
Cas déclarés par les professionnels de santé	6539 (77,0)	1190 (77,9)
Cas déclarés par les patients/usagers	1948 (23,0)	338 (22,1)
Évolution, N (%)		
En cours de rétablissement/résolution	1780 (21,0)	291 (19,0)
Rétabli/résolu	4467 (52,6)	856 (56,0)
Rétabli/résolu avec séquelles	37 (0,4)	6 (0,4)
Non rétabli/non résolu	1703 (20,1)	291 (19,0)
Décès	251 (3,0)	33 (2,2)
Inconnu	249 (2,9)	51 (3,3)
Sexe		
Masculin	2153 (25,4)	396 (25,9)
Féminin	6302 (74,3)	1128 (73,8)
Inconnu	32 (0,4)	4 (0,3)
Tranches d'âge, N (%)		
16-49	1950 (23,0)	356 (23,3)
50-64	3665 (43,2)	603 (39,4)
65-74	613 (7,2)	122 (8,0)
75-84	1168 (13,8)	261 (17,1)
≥ 85	994 (11,7)	167 (10,9)
Inconnu	97 (1,1)	19 (1,2)
Cas graves, N (%)	1884 (22,2)	367 (24,0)
Critère de gravité		
Décès	251 (3,0)	33 (2,2)
Mise en jeu du pronostic vital	96 (1,1)	14 (0,9)
Hospitalisation	374 (4,4)	72 (4,7)
Incapacité ou invalidité	30 (0,4)	9 (0,6)
Médicalement significatif	1133 (13,3)	239 (15,6)
Sexe, N (%)		
Masculin	546 (6,4)	120 (7,9)
Féminin	1330 (15,7)	245 (16,0)
Inconnu	8 (0,1)	2 (0,1)
Tranches d'âge, N (%)		
16-49	372 (4,4)	80 (5,2)
50-64	618 (7,3)	112 (7,3)
65-74	127 (1,5)	29 (1,9)
75-84	323 (3,8)	75 (4,9)
≥ 85	428 (5,0)	67 (4,4)
Inconnu	16 (0,2)	4 (0,3)
Évolution, N (%)		
En cours de rétablissement/résolution	398 (4,7)	74 (4,9)
Rétabli/résolu	693 (8,2)	145 (9,5)
Rétabli/résolu avec séquelles	26 (0,3)	4 (0,3)
Non rétabli/non résolu	483 (5,7)	101 (6,6)
Décès	251 (3,0)	33 (2,2)
Inconnu	33 (0,4)	10 (0,7)

* Cas hebdomadaires : nouveaux cas déclarés pendant la période du 26 février 2021 au 4 mars 2021.

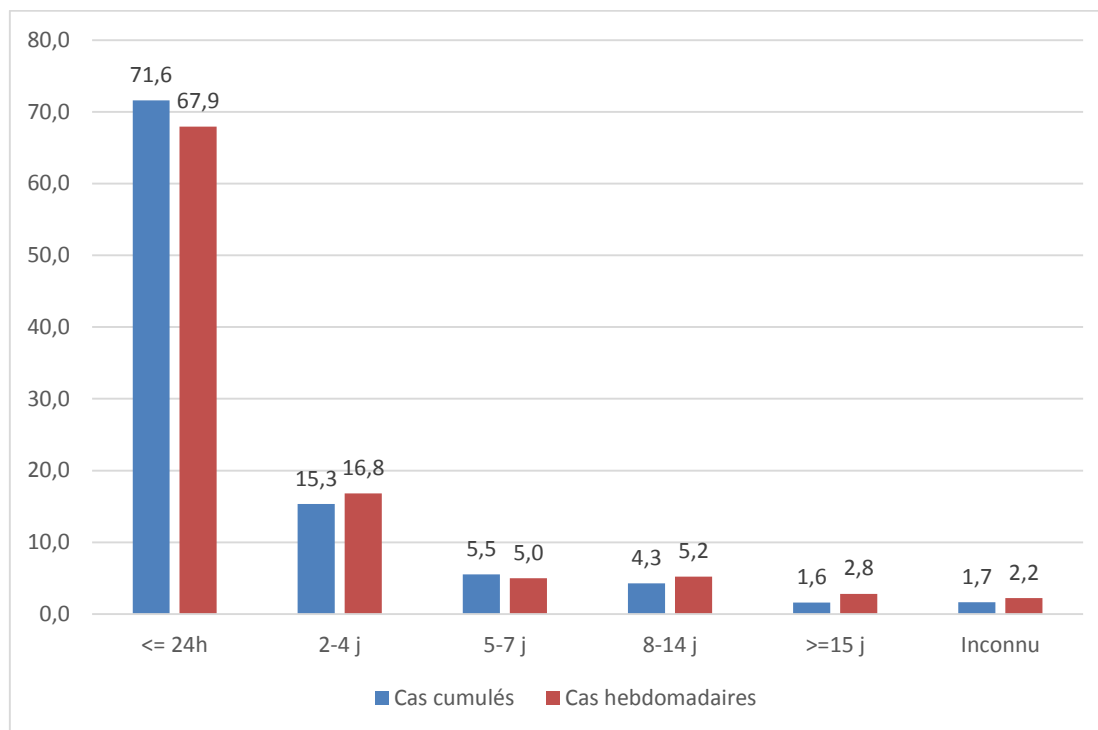


Figure 1. Distribution des délais de survenue des effets pour les cas rapportés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance pour le vaccin Comirnaty au 04 mars 2021.

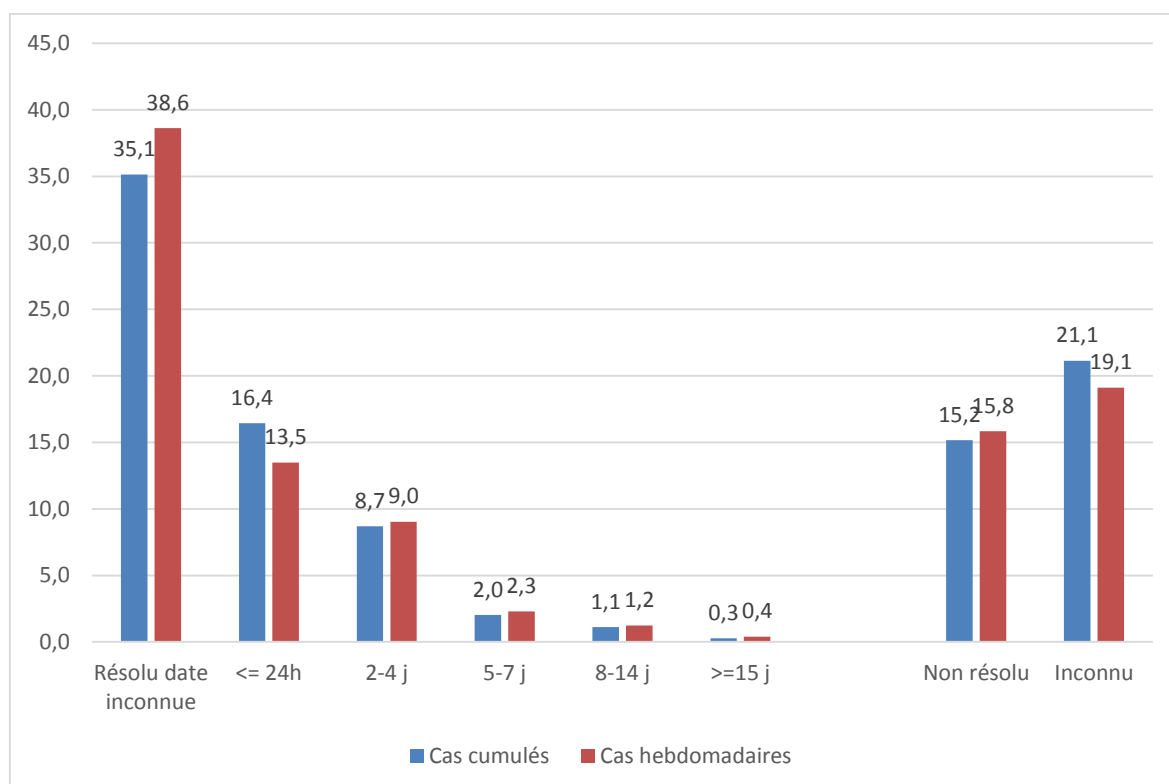


Figure 2. Distribution des délais de résolution des effets pour les cas rapportés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance pour le vaccin Comirnaty au 04 mars 2021.

Description générale des cas graves et non graves

Au total, sur les 8 487 cas rapportés, 6 603 (77,8 %) correspondaient à des cas non graves et 1 884 (22,2 %) à des cas graves au regard des définitions réglementaires internationales de pharmacovigilance. Depuis le précédent rapport, 1 528 nouveaux cas ont été transmis, dont 367 graves (24,0 %).

Le Tableau 3 détaille les types d'effets indésirables rapportés par *System Organ Class* et selon la gravité, en cumulé et pour la période hebdomadaire d'analyse.

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

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

Tableau 3. Détail des effets rapportés dans les cas non graves et dans les cas graves rapportés en France jusqu'au 04/03/2021, par *System Organ Class.**

Effet (SOC)	Cas cumulés		Cas hebdomadaires	
	Non graves, N = 6603 (%)*	Graves, N = 1884 (%)*	Non graves, N = 1161 (%)*	Graves, N = 367 (%)*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	4366 (66,1)	988 (52,4)	739 (63,7)	197 (53,7)
Système nerveux	1823 (27,6)	551 (29,2)	265 (22,8)	98 (26,6)
Gastro-intestinales	1261 (19,1)	325 (17,2)	207 (17,8)	68 (18,5)
Musculosquelettiques	1372 (20,8)	183 (9,7)	222 (19,1)	27 (7,3)
Affections vasculaires	479 (7,3)	359 (19,0)	114 (9,8)	100 (27,2)
Peau et tissu sous-cutané	684 (10,4)	125 (6,6)	111 (9,6)	18 (4,9)
Cardiaques	264 (4,0)	318 (16,9)	49 (4,2)	70 (19,0)
Respiratoires et thoraciques	300 (4,5)	244 (12,9)	41 (3,5)	46 (12,5)
Hématologiques et lymphatique	459 (7,0)	63 (3,3)	81 (7,0)	15 (4,1)
Infections et infestations	253 (3,8)	147 (7,8)	39 (3,4)	26 (7,1)
Oreille et labyrinthe	196 (3,0)	86 (4,6)	40 (3,4)	15 (4,1)
Psychiatriques	148 (2,2)	56 (3,0)	36 (3,1)	10 (2,7)
Investigations	57 (0,9)	99 (5,3)	9 (0,8)	15 (4,1)
Ophthalmologiques	101 (1,5)	47 (2,5)	14 (1,2)	6 (1,6)
Système immunitaire	89 (1,3)	52 (2,8)	6 (0,5)	2 (0,5)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	88 (1,3)	34 (1,8)	8 (0,7)	6 (1,6)
Métaboliques et de la nutrition	74 (1,1)	40 (2,1)	8 (0,7)	6 (1,6)
Rein et voies urinaires	18 (0,3)	15 (0,8)	3 (0,3)	3 (0,8)
Organes de reproduction et du sein	10 (0,2)	5 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,3)
Hépatiques	1 (0,0)	10 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anomalies congénitales	1 (0,0)	4 (0,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
Endocriniennes	0 (0,0)	5 (0,3)	0 (0,0)	2 (0,5)
Actes médicaux et chirurgicaux	0 (0,0)	3 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Femmes enceintes ou période périnatale	0 (0,0)	2 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)
Problèmes de produit	2 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

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

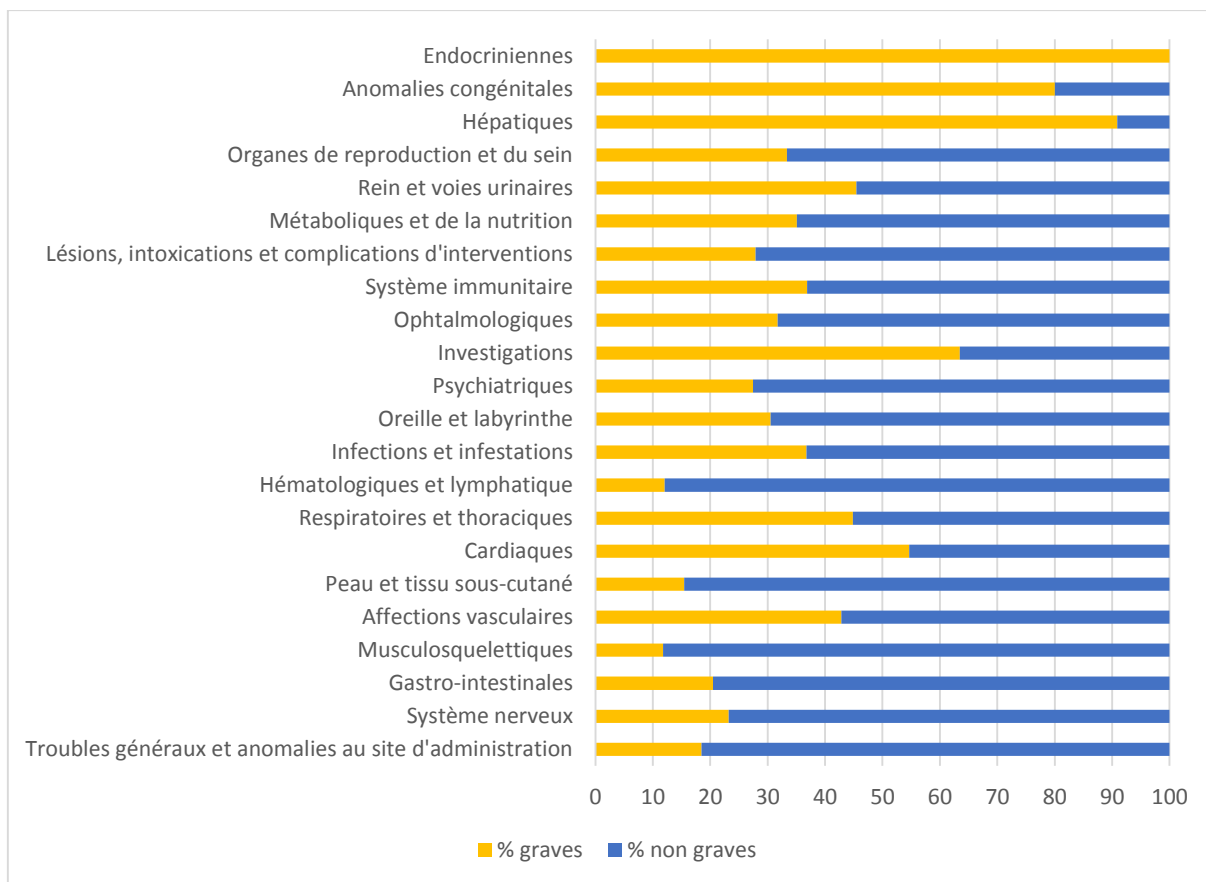


Figure 3. Proportion représentée par les effets graves parmi l'ensemble des effets rapportés en France au 04/03/2021, par *System Organ Class* (avec au moins 5 cas).

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

Effets indésirables de réactogénicité et réactogénicité retardée (n=5879, dont 1068 cas sur la période hebdomadaire d'analyse ; 930 cas graves)

Sur les 8 487 cas rapportés, 5 879 (69,3 %) comprenaient des effets à type de réactogénicité, pour un total de 11 766 effets. Un total de 930 cas de réactogénicité grave a été rapporté, ce qui représente 15,8 % sur le nombre total des cas de réactogénicité.

Parmi ces cas, 5 117 (87,0 %) étaient en rapport avec au moins une manifestation systémique. Les manifestations les plus fréquemment rapportées étaient des manifestations à types de fatigue, céphalées, fièvre, nausées ou vomissements, et myalgies (Tableau 4).

Tableau 4. Détail des effets de réactogénicité dans les cas non graves et dans les cas graves rapportés en France jusqu'au 04/03/2021.

	Cas cumulés		Cas hebdomadaires	
	Non graves, N = 6603 (%)*	Graves, N = 1884 (%)*	Non graves, N = 1161 (%)*	Graves, N = 367 (%)*
Cas présentant au moins un effet de réactogénicité	4949 (75,0)	930 (49,4)	868 (74,8)	200 (54,5)
Réactogénicité locale uniquement	722 (10,9)	40 (2,1)	109 (9,4)	6 (1,6)
Réactogénicité systémique	4227 (64,0)	890 (47,2)	759 (65,4)	194 (52,9)
El systémiques				
<i>Asthénie/Fatigue/Malaise</i>	1587 (24,0)	365 (19,4)	236 (20,3)	56 (15,2)
<i>Céphalées</i>	1280 (19,4)	224 (11,9)	182 (15,7)	42 (11,4)
<i>Fièvre</i>	931 (14,1)	177 (9,4)	100 (8,6)	22 (6,0)
<i>Myalgies</i>	927 (14,0)	96 (5,1)	127 (10,9)	13 (3,5)
<i>Syndrome grippal</i>	1005 (15,2)	266 (14,1)	256 (22,0)	88 (24,0)
<i>Nausée/Vomissement</i>	824 (12,5)	209 (11,1)	140 (12,1)	49 (13,3)
<i>Frissons</i>	485 (7,3)	63 (3,3)	48 (4,1)	7 (1,9)
<i>Douleur articulaire</i>	357 (5,4)	42 (2,2)	61 (5,3)	7 (1,9)
<i>Diarrhée</i>	296 (4,5)	78 (4,1)	50 (4,3)	18 (4,9)
<i>Douleur et inconfort musculosquelettiques</i>	113 (1,7)	14 (0,7)	24 (2,1)	2 (0,5)
<i>Complications liées à une vaccination</i>	22 (0,3)	3 (0,2)	2 (0,2)	1 (0,3)

Le délai de survenue médian était de un jour (IIQ : 0-1) ; 3 289 (55,9 %) renseignaient des effets résolus, avec un délai médian de résolution d'un jour (IIQ : 1-2). Un total de 930 cas (15,8 %) était considéré comme graves, soit 49,4 % de l'ensemble des cas graves. Les motifs de gravité associés à ces effets sont détaillés dans les tableaux de synthèse des cas graves (Section V.1.4).

Aucun cas réactogénicité retardé grave ni de réactogénicité locale grave et sans événement systémique n'a été transmis sur la période couverte par ce rapport.

L'analyse hebdomadaire des cas de réactogénicité n'a pas apporté d'éléments nouveaux. La réactogénicité rapportée après la 2^{ème} injection est spécifiquement traitée dans le chapitre « IV.1.5 Analyse et expertise des situations particulières ».

Réactions d'hypersensibilité / anaphylaxie graves (n=130, dont 18 cas sur la période hebdomadaire d'analyse)

Les effets sont ici considérés comme graves au regard des définitions internationales de pharmacovigilance. Ils ne correspondent pas de ce fait systématiquement à des hypersensibilités/anaphylaxies graves au sens médical. La distribution du grade des 129 cas de réactions d'hypersensibilité/anaphylaxie graves est détaillée dans le Tableau 5, en appliquant la classification de Ring et Messmer (Annexe 1) aux cas d'hypersensibilité immédiate (avec délais de survenue ≤ 24 h) et aux cas d'hypersensibilité retardée (tout autre cas).

Un total de 130 cas d'hypersensibilité/anaphylaxie a été rapporté, dont 18 cas sur la période hebdomadaire d'analyse. Concernant les événements d'hypersensibilité/anaphylaxie après la 2^{ème} injection, un total 31 cas a été rapporté, dont 13 dans la période hebdomadaire. Ces cas correspondaient à 18 cas de grade I et 11 de grade II, et 2 de grade III, transmis sur la période couverte par ce rapport. Ces derniers ont été transmis sur la période couverte par ce rapport et sont décrits ci-dessous.

Le premier cas concernait un sujet de plus de 90 ans qui, 10 minutes après la deuxième injection, a présenté un malaise avec altération de la conscience, désaturation en oxygène, hypotension artérielle à 90 mmHg de systolique. Prise en charge par oxygène et adrénaline. Persistance pendant 2 heures de désaturation sans bronchospasme, puis évolution favorable. Le lendemain la personne a eu un nouvel épisode de désaturation modérée et transitoire.

Le deuxième cas concernait un sujet de moins de 70 ans qui, 10 minutes après la deuxième injection, a présenté une hypotension à < 80 mmHg associé à une bradycardie et une désaturation à 88%. Mise en place d'une oxygénothérapie pendant plusieurs jours. Absence de mise en place de remplissage vasculaire ou de drogue vasopressive.

Un total de 21 cas, dont 4 transmis sur la période hebdomadaire de l'analyse, concernaient des hypersensibilités retardées, soit survenues avec un délai supérieur à 24h après l'injection : 15 cas survenus entre J2 et J4, et 6 survenus entre J5 et J7. Six cas d'hypersensibilité retardée, dont trois dans la période hebdomadaire, ont été rapportés suivant la 2^{ème} dose.

Tableau 5. Grades des effets d’hypersensibilité / anaphylaxie graves rapportés en France jusqu’au 04/03/2021.

	Cas graves - Cumulé N = 1884 (%)	Cas graves - Hebdomadaire N = 367 (%)
<i>Hypersensibilité immédiate</i>		
Grade I	64 (3,4)	6 (1,6)
Grade II	35 (1,9)	6 (1,6)
Grade III	10 (0,5)	2 (0,5)
Grade IV	0	0
Total - hypersensibilité immédiate	109 (5,8)	14 (3,8)
<i>Hypersensibilité retardée</i>	21 (1,1)	4 (1,1)
Total hypersensibilité	130 (6,9)	18 (4,9)

Analyse et expertise des cas graves d’exacerbation d’asthme (6 cas graves ; 1 sur la période)

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

Parmi les 6 cas graves, l’un a été transmis sur la période. Il concernait un sujet de moins de 50 ans, avec un possible ATCD de COVID-19, dans un contexte de réactogénicité, manifesté la nuit suivant la deuxième injection. 72h après l’injection, le sujet a commencé à ressentir une oppression thoracique et dépression respiratoire suivi d’une énorme fatigue. A J6 freinage expiratoire et prescription de Prednisone et repos.

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

Événements indésirables d’intérêt spécifique (*Adverse events of specific interest ; n= 1235 dont 215 sur la période ; 769 cas graves*)

Sur les 8 487 cas rapportés, 1 235 comprennent des événements / effets indésirables considérés comme d’intérêt particulier ; 215 ont été déclarés sur la nouvelle période de suivi.

Sur ces 1 235 cas d’événements / effets indésirables d’intérêt spécifique rapportés depuis le début de la campagne vaccinale, 769 étaient considérés comme graves (62,3 %), incluant 135 cas graves déclarés sur cette nouvelle période de suivi (Tableau 6).

Tableau 6. Description des événements / effets d'intérêt spécifiques identifiés, hors hypersensibilités/anaphylaxies, dans les cas rapportés en France jusqu'au 04/03/2021*.

	Cas cumulés		Cas hebdomadaires	
	Non graves, N=6603 (%)*	Graves, N =1884 (%)*	Non graves, N=1161 (%)*	Graves, N = 367 (%)*
Cas avec au moins un effet indésirable d'intérêt spécifique	466 (7,1)	769 (40,8)	80 (6,9)	135 (36,7)
Cardiaques	244 (3,7)	308 (16,3)	43 (3,7)	62 (16,8)
Cardiomyopathie de stress	0	1 (0,1)	0	1 (0,3)
Maladie coronaire	2 (0,0)	35 (1,9)	0	8 (2,2)
Troubles du rythme cardiaque	242 (3,7)	232 (12,3)	43 (3,7)	47 (12,8)
Insuffisance cardiaque	2 (0,0)	53 (2,8)	0	10 (2,7)
Myocardite	0	4 (0,2)	0	0
Cutanés	7 (0,1)	8 (0,4)	1 (0,1)	1 (0,3)
Érythème polymorphe	1 (0,0)	1 (0,1)	0	0
Lésions type engelures	2 (0,0)	0	0	0
Vascularite	4 (0,1)	7 (0,4)	1 (0,1)	1 (0,3)
Gastro-intestinaux	3 (0,0)	11 (0,6)	0	0
Affections hépatiques aiguës	3 (0,0)	11 (0,6)	0	0
Hématologiques	101 (1,5)	151 (8,0)	16 (1,4)	31 (8,4)
AVC	1 (0,0)	72 (3,8)	0	9 (2,4)
Embolie pulmonaire	0	24 (1,3)	0	8 (2,2)
Maladie hémorragique	87 (1,3)	57 (3,0)	12 (1,0)	9 (2,4)
Ischémie des membres	13 (0,2)	10 (0,5)	4 (0,3)	2 (0,5)
Thrombopénie	0	8 (0,4)	0	4 (1,1)
Thrombose veineuse profonde	0	31 (1,6)	0	10 (2,7)
Immunologiques	28 (0,4)	26 (1,4)	11 (0,9)	3 (0,8)
Arthrite	18 (0,3)	17 (0,9)	8 (0,7)	3 (0,8)
Diabète tout confondu	10 (0,2)	9 (0,5)	3 (0,3)	0
Neurologiques	27 (0,4)	75 (4,0)	7 (0,6)	15 (4,1)
Anosmie ou agueusie	19 (0,3)	3 (0,2)	5 (0,4)	1 (0,3)
Convulsions généralisées	1 (0,0)	32 (1,7)	1 (0,1)	7 (1,9)
Cérébellite	0	1 (0,1)	0	0
Méningite aseptique	0	1 (0,1)	0	0
Paralysie faciale	7 (0,1)	37 (2,0)	1 (0,1)	7 (1,9)
Syndrome de Guillain-Barré	0	1 (0,1)	0	0
Rénaux	0	8 (0,4)	0	1 (0,3)
Insuffisance rénale aiguë	0	8 (0,4)	0	1 (0,3)
Respiratoires	0	4 (0,2)	0	1 (0,3)
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	0	4 (0,2)	0	1 (0,3)
Autres	62 (0,9)	285 (15,1)	4 (0,3)	38 (10,3)
Décès	0	251 (13,3)	0	33 (9,0)
COVID-19	62 (0,9)	63 (3,3)	4 (0,3)	14 (3,8)

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

Effets indésirables inattendus, hors AESI et hypersensibilités / anaphylaxies

Parmi les 8 487 cas rapportés en France au 04/03/2021, 1 830 (21,6 %) ont été classés comme inattendus au regard de l'évaluation des CRPV ayant analysé ces cas (imputabilité bibliographique en B0 ou B1 ou B2). Le délai de survenue médian était d'un jour (IIQ : 0-4). A la date de transmission des données (04/03/2021), 904 (49,4 %) de ces cas étaient résolus dans un délai médian d'un jour (IIQ : 0-2).

Parmi ces cas, 715 (39,1 %) correspondaient à des cas graves où l'effet inattendu n'était pas associé à un événement d'intérêt spécifique.

Ces cas concernaient principalement des cas avec :

- hypertension artérielle
- AIT
- zona
- troubles vestibulaires
- asthme
- péridardite

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

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

Pour rappel, le nombre total de cas graves rapportés depuis le début de la campagne de vaccination est de 1 082, dont 344 transmis sur la période hebdomadaire et un cas reclassé en grave sur la période au vu des éléments de suivi obtenus par les CRPV.

Six cas supplémentaires ont en outre été transmis par la procédure des cas marquants. Aucun ne concernait de cas de décès.

Trois cas concernaient des déséquilibres du diabète chez des patients, un cas correspondait à un cas de PTI et un cas à la survenue d'hématomes spontanés. Le dernier correspondait à un effet de réactogénicité, sans particularité par rapport aux cas déjà analysés précédemment.

Ces cas sont analysés dans les sections portant sur l'*Analyse des cas graves de déséquilibre de diabète* et *Analyse des cas graves de thrombopénies et thrombopénies immunologiques*.

Par ailleurs, un 2^{ème} cas de fausse-couche spontanée a été rapporté. Il correspondait à un événement survenu chez une femme âgée entre 30 et 40 ans avec antécédent d'une grossesse menée à terme en 2020 et cycles irréguliers depuis lors. Les dernières règles étaient survenues fin décembre 2020 mais un test de grossesse fin janvier était négatif, juste avant la réalisation de la 1^{ère} injection. La fausse couche est survenue à J7 de la réalisation de la 2^{ème} injection ; la grossesse était inconnue de la personne au moment de la réalisation de la 2^{ème} injection, le début de grossesse est probablement survenu entre la 1^{ère} et la 2^{ème} injection. Aucun événement suivant la réalisation de la 1^{ère} injection ou survenu entre la réalisation de la 2^{ème} injection et la survenue de la fausse-couche n'était renseigné.

Analyse et expertise des cas de décès (n=251, dont 33 sur la période et un cas reclassé au vu des éléments de suivi obtenus par les CRPV)

Trente-trois nouveaux cas de décès ont été transmis sur la période, et un cas a été mis à jour pour apporter cette information dans l'évolution de l'état de santé de la personne. Ceci porte à 251 le nombre total de décès déclarés à la date du 04/03/2021.

Parmi eux, 28 cas sont survenus dans des conditions superposables aux décès discutés dans les rapports précédents, n'apportant donc aucun élément nouveau au profil de sécurité du vaccin Comirnaty.

Si neuf correspondaient à des cas de décès survenus dans un contexte d'infection à COVID-19, deux étaient survenus après la réalisation de la 2^{ème} injection (un avec infection débutée à J2, l'autre à J10). Ces deux cas sont discutés dans la section « *Analyse des cas graves d'infection à COVID-19* ».

Un cas est survenu chez une personne de 50 à 60 ans avec antécédent d'HTA non équilibrée et de tabagisme actif. A J5 de la 2^{ème} injection, la personne présente une douleur thoracique médio sternale associée à une HTA à 185/105 ; saturation et fréquence cardiaque sont normales. L'administration de dérivés nitrés permet de diminuer les symptômes. Après un

arrêt cardiaque ayant nécessité une prise en charge lourde, la personne décèdera avant que la coronarographie n'ait pu être réalisée. L'absence de renseignement de mesure de la pression artérielle préalable à la survenue de l'événement est ici un élément limitant, qui aurait permis de déterminer si l'élévation constatée était réactionnelle ou avait pu précéder l'événement.

Un cas, survenu 15 jours après la réalisation de la 2^{ème} injection chez une personne de 90 à 100 ans, correspondait à une embolie pulmonaire massive survenue dans un contexte infectieux.

Un cas concernait une personne de 60 à 70 ans avec très lourds antécédents motivant un séjour au long cours en EHPAD. A J1 après la réalisation de la 2^{ème} injection, la personne a présenté des diarrhées et une hyperthermie supérieure à 39,5°C. La saturation était mesurée à 95% en air ambiant. La symptomatologie persiste le lendemain avec apparition d'une hypotension à 90/60mmHg, associée à une tachycardie non présente initialement (FC entre 120 et 130 bpm) ; la saturation est mesurée à 93% en air ambiant. Un syndrome inflammatoire est mis en évidence avec une CRP à 126 et une antibiothérapie est débutée. Dans la soirée, aggravation de l'état avec altération de la conscience, mydriase bilatérale, marbrures et extrémités froides. Pression artérielle et fréquence cardiaque sont normales mais la saturation est à 40% en air ambiant puis à 75% sous 15L O2. Aux urgences, la personne est aréactive, en détresse respiratoire, avec des crépitants dans les deux champs. L'ECG ne montrant pas de trouble de la repolarisation ; la personne décèdera dans la soirée.

Les nouveaux cas analysés présentent pour la grande majorité des caractéristiques similaires au cas déjà analysés.

Parmi les cas détaillés, le premier nécessite d'être complété avant qu'une conclusion puisse être établie concernant un rôle potentiel du vaccin. Les deux derniers cas détaillés semblent davantage relever d'un processus infectieux intercurrent que d'un potentiel effet lié à une réactogénicité.

Dans le contexte du suivi des événements de décès, ces cas et les données correspondantes continueront à faire l'objet d'un suivi attentif.

Analyse et expertise des cas graves de troubles du rythme cardiaque (ex. tachycardie, fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, bradycardie ; n=99, dont 21 cas sur la période)

Dans l'expertise cardiologique de ces cas par le CRPV de Nice, la grille des effets utilisée est celle définie par l'Organisation Mondiale de la Santé :

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

A noter parmi les 21 cas supplémentaires analysés durant cette période de suivi (cf. tableau 7), les 2 cas suivants classés R1 :

- Patient de plus de 80 ans, aux antécédents de COVID-19 a présenté une bradycardie à 29 par minute, avec chute de la pression artérielle et pâleur, un bloc atrioventriculaire complet. Ce tableau reflète vraisemblablement une réaction vagale profonde, 10 minutes après la deuxième vaccination par Comirnaty®. L'intensité et la durée de cette réaction est considérée comme anormale d'autant qu'un pace maker a été implanté trois jours après, et qu'elle est compatible chronologiquement avec une imputabilité de type R1.
- Patient ayant la quarantaine, porteur d'une dysplasie bi-ventriculaire arythmogène et porteur d'un défibrillateur a présenté une tachycardie ventriculaire syncopale deux jours après la deuxième vaccination Comirnaty®. Bien que l'incidence de ce type d'arythmie soit fréquente dans ce contexte, la chronologie par rapport à l'acte de vaccination évoque une réaction en relation avec le vaccin R1 et sa réactogénicité (R4).

Tableau 7. Caractéristiques des cas graves de troubles du rythme cardiaque rapportés en France jusqu'au 05/03/2021.

Trouble du rythme	Délai	Commentaires	Expertise cardiologique
<i>Survenue en post-vaccinal immédiat</i>			
Extrasystoles	1h	Dizaines d'ES par minutes pendant les 24h post vaccins. Cs urgences ECG normal. HTA à 17/11. Surveillance 4-5h avec normalisation et normalisation HTA en 6-7j	R4
Tachycardie sinusale et ESV	J0 (D2)	TDR associée à HTA à 16/10 (garde 2) et diarrhée cholériforme cédant sous lopéramide. Ras à D1	
BAV	10 min (D2)	Bradycardie à 29/min, chute TA, troubles vigilance, malaise. Hospitalisations : BAV complet avec FC à 30, QRS larges. ETT sans particularité à part VG hypertrophié sans obstruction. Pose d'un stimulateur cardiaque. ATCD covid19 en septembre	R1
Arythmie	4h	Episode de TDR durant 4 heures (on objectivé par ECG), récurrence 2 semaines après unité d'OH chez patient à ATCD de flutter auriculaire	R4
<i>Survenue en retardé</i>			
FA	J6 (D2)	Malaise et dyspnée suite à un épisode d'apnée de 25 m lors de séance de natation. FA à 170/min avec discret sus ST en aVR. Dose de charge amiodarone. Dilatation marquée de l'OG. Mis sous flecainide, bisoprolol et apixaban	R5
FA	J1	Cs cardiologue : mis sous xarelto et amiodarone. 3 semaines après FA au rythme rapide. TA a 15/9. D2 réalisée	R4
ESV	J2 (D2)	Apparition d'ESV le soir, associée à asthénie intense d'une durée d'1 semaine. Nouvelle Crise d'ESV à J8 pendant 3 heures. ATCD d'ESV asymptomatiques (Epreuve d'effort pour le sport)	R1-R4
TDR	J7	BBG douloureux avec un tableau initial compatible avec un STEMI transitoire chez une patiente à haut risque CV	R5
TDR SAI	J8 (D2)	Précordialgie pris en charge par USIC qui révèle TDR (cyle troponine et coronaro normale). Dossier succinct	R5
ACFA	J1	Dyspnée avec aggravation en 7 j conduisant à orthopnée. ACFA diagnostiquée avec décompensation cardiaque. Lourds ATCDs (obèse, insuffisance mitrale grade III)	R4-R5
Tachycardie sinusale	J3 (D2)	Tachycardie à 100-120 (rythme habituel à 62) associée à 16/9 (habituel à 13/8 sous telmisartan 40). Sensation de malaise. Prise de sotalol. Nouvel épisode à J10 pendant 2h. Consultation cardio : ECG et écho normaux.	R4
ACFA	J1	AFCA symptomatique (165 min) associée à TA <10 et compliquée de subOAP chez une patiente ayant une AFCA à priori réduite	R4
FA	J2	Décompensation cardiaque sur passage en FA chez une patiente aux ATCD d IC (FEVG à 30%) et BAV appareillé	R4
FA	J5 (D2)	FA paroxystique sans autre signe associé, chez une patiente sans ATCD pathologiques notables	R5
Bradycardie	J1	Asthénie associée à bradycardie. Dossier succinct	R4
ESV	J1 (D2)	Salves d'ESV. Pas d'antécédents médicaux. Cs cardiologue. Dossier succinct	R4 / R1 après exploration ?
FA	J2 (D2)	Tachycardie à 195 et FA, sensation de malaise. Perf de cordarone et mis sous bisoprolol. Cs cardio. A J7 de D1 : crise de tachycardie durant la nuit	R4 / R1 après exploration ?
Tachycardie ventriculaire	J2 (D2)	Episode de TV à 260 avec syncope vraie chez un patient aux TACD d dysplasie arythmogène du VD et VG, défibrillateur en 2007, sans évènement rythmique et hémodynamique depuis. Bilan morpho sans évolution depuis 2018. Nouveau déclenchement TC en épreuve d'effort 3 jours après.	R1-R4
FA	12h (D2)	Tachycardie à 120, associée à 15/12 dans un contexte de douleur intense au MSG. Apres cessation douleur et HTA, passage en FA. Mis sous eliquis et cardensiel. Patient a ATCD de FA (ablation en 2019 par radiofréquence)	R4
ES	J14	Salves d'ES avec asthénie concomitante ayant duré 8h. ATCD d'ES fonctionnelles mais jamais en salves.	R4
ES supra-ventriculaires	12h	ES supraventriculaires sans phénomène répétitif en particulier pas d'AFCA sur holter, sans cardiopathie sous-jacente. Mis sous bisoprolol. A eu D2 et persistance des palpitations.	R4 ou R1

L'analyse de ces cas conduit ainsi à identifier majoritairement la survenue de troubles du rythme en rapport avec l'acte vaccinal. Certains cas sont également, après analyse pharmacologique et cardiologique évocateur d'un rôle du vaccin. De plus quelques troubles du rythme sont également survenus à distance de la vaccination, certains particulièrement graves dans une population très âgée qui n'a pas été incluse dans les essais cliniques. Ces troubles du rythme sont déjà signalés dans les rapports précédents et partagés au niveau européen au même titre que les élévations de la pression artérielle. Ces événements continueront donc à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports avec expertise cardiologique par le CRPV référent.

Analyse et expertise des cas graves d'élévation de la pression artérielle (n=183 dont 51 cas graves sur la période de suivi)

Durant cette période de suivi, 51 cas supplémentaires d'augmentation de la pression artérielle ont été déclarés sur la période de suivi. Ces effets correspondaient, selon les recommandations de l'ESC/ESH 2018 ¹, à des d'HTA de Grade 3 dans 21 cas, de Grade 2 dans 11 cas, et de Grade 1 dans 2 cas. Les valeurs n'étaient pas renseignées pour 17 cas. Sur ces 51 cas, 19 concernaient des effets rapportés après la réalisation d'une 2^{ème} injection.

Comme dans les précédents rapports, deux grands contextes de survenue ont été identifiés en fonction du délai de survenue (soit en post-vaccinal soit de façon retardée par rapport à la vaccination). Les mêmes caractéristiques déjà précédemment décrites ont été retrouvés à savoir une augmentation marquée et transitoire (quelques heures ou quelques jours) des chiffres tensionnels, avec des signes associés (céphalées, sensation de malaise, etc.) chez des patients sans antécédents d'hypertension ou déjà hypertendus bien équilibrés.

A noter des éléments contextuels et/ou cliniques nouvellement observés :

- 1 cas d'épistaxis avec HTA à 160/100 à J1 de la deuxième injection chez une personne de plus de 80 ans, aux ATCD d'HTA. Epistaxis ayant nécessité un méchage antérieur aux Urgences
- 1 cas « d'amnésie globale transitoire » à J2 de la 1ere injection, chez une personne d'environ 90 ans (sans ATCD notable, ni HTA), contemporaine d'une HTA à 188/94.
- 1 cas de probable ictus amnésique durant 45 minutes à J9 de la 1ere injection chez une personne sexagénaire, contemporaine d'une HTA à 16/8 (chiffres habituels autour de 12/7).

A noter, en plus de ces 51 cas, une crise convulsive généralisée contemporaine d'une poussée d'HTA à 190/100 (grade 3) (détaillé dans la section convulsions).

¹ Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement D, Coca A, De Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen S, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder R, Shlyakhto E, Tsioufis K, Aboyans V, Desormais I; List of authors/Task Force members. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens. 2018 Dec;36(12):2284-2309. doi: 10.1097/HJH.0000000000001961. Erratum in: J Hypertens. 2019 Feb;37(2):456. PMID: 30379783)

Au-delà du contexte vaccinal propice à la décharge noradrénergique, la durée de ces poussées hypertensives à des valeurs très élevées ou encore leur survenue retardée par rapport à l'acte vaccinal suggèrent des mécanismes d'actions plus spécifiques liés au vaccin lui-même (puissance de la stimulation immunitaire induite par le vaccin à ARNm via les cytokines, protéine spike et enzyme de conversion de l'angiotensine 2)^{2 3 4}.

Le nombre de cas graves encore observé sur cette période de suivi et leur analyse confirme le signal relatif à des poussées hypertensives symptomatiques signalé dans les rapports précédents et partagé au niveau européen.

Analyse et expertise des cas de syndrome coronaire aigu (n=28 cas, dont 7 dans la période)

A la date de ce rapport, un total de 28 cas graves correspondant à des syndromes coronaires aigus (IDM, SCA non ST+, IDM à coronaires normale, etc.) a été rapporté, dont 7 sur la période. Quatre cas sont décrits après la 2^{ème} injection dont deux IDM ayant conduit au décès :

- Chez une personne de plus de 55 ans, survenue à J20 d'une douleur thoracique typique dans un contexte d'effort compliqué d'arrêt cardiorespiratoire réanimé puis compliqué de troubles du rythme lors de l'hospitalisation. Le diagnostic retenu est celui d'IDM par rupture d'une plaque avec occlusion de la circonflexe chez un patient avec lésions bitronculaires
- Chez une personne de plus de 80 ans (polypathologique dont rétrécissement aortique, HTA, Diabète), diagnostic à J5 d'un IDM, et décès à J6

Le 3^{ème} cas est un cas de choc cardiogénique sur probable syndrome de Tako-Tsubo avec détresse respiratoire aiguë par décompensation de BPCO chez une patiente d'une soixantaine d'année. A l'exception de ces 3 cas, l'analyse des cas de cette nouvelle période ne fournissait pas d'information supplémentaire par rapport aux cas précédemment examinés (en particulier aucun nouvel événement de MINOCA, aucun cas survenu dans un contexte renseigné de réactogénicité, de trouble du rythme, ou d'élévation de la pression artérielle).

L'ensemble des éléments analysés sur ces cas (ATCDS, éléments d'anamnèse) ne permet pas d'évoquer un rôle direct du vaccin dans la survenue de ces syndromes coronaires aigus. Ces événements continueront cependant à être suivi et analyser dans les prochains rapports.

Analyse et expertise des cas graves d'insuffisance cardiaque (n=37 cas, dont 6 dans la période)

A la date de ce rapport, 37 cas d'insuffisance cardiaque graves ont été notifiés, dont 6 pour ce suivi hebdomadaire, n'ayant globalement aucune caractéristique particulière par comparaison aux cas présentés dans les précédents rapports.

² Zhang J, Crowley SD. Role of T lymphocytes in hypertension. *Curr Opin Pharmacol.* 2015;21:14-19.

³ Ferreira NS, Tostes RC, Paradis P, Schiffrin EL. Aldosterone, Inflammation, Immune System and Hypertension. *Am J Hypertens.* 2020 Aug 21:hpaa137. doi: 10.1093/ajh/hpaa137

⁴ Costa LB, Perez LG, Palmeira VA, Macedo E Cordeiro T, Ribeiro VT, Lanza K, Simões E Silva AC. Insights on SARS-CoV-2 Molecular Interactions With the Renin-Angiotensin System. *Front Cell Dev Biol.* 2020 Sep 16;8:559841.

Au total, les cas rapportés d'insuffisance cardiaque sont survenus pour la plupart chez des sujets très âgés et avec de lourds antécédents médicaux. Au vu des informations analysées depuis le début du suivi de la sécurité du vaccin Comirnaty, un rôle éventuel de la vaccination dans la décompensation d'une pathologie cardiaque sévère stable ou inconnue, ne peut pas être formellement écarté. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.

Analyse et expertise des cas graves de péricardite et myopéricardite (n=12 cas, dont 2 dans la période)

A la date de ce rapport, 12 cas de péricardites et myopéricardites ont été notifiés, dont 2 pour ce suivi hebdomadaire, toutes deux après une 2^{ème} injection, toutes deux dans un délai de 48 à 96 heures. Dans un cas, la péricardite a été précédée d'un syndrome pseudo-grippal d'une durée de 48 heures. Aucune exploration particulière n'était renseignée qui permettrait d'écarter des causes connues de péricardite pour ces deux cas.

L'analyse des cas de cette nouvelle période ne fournissait pas d'information supplémentaire par rapport aux cas précédemment examinés.

A ce jour, les péricardites / myopéricardites ont été reconnues comme des effets indésirables de la vaccination contre la variole, en particulier dans le cadre de la vaccination des personnels des armées aux Etats-Unis ^{5,6}. En dehors de cette vaccination, la littérature conclut, en l'état actuel, même pour les vaccins vivants, à une relation très incertaine entre vaccination et péricardites / myopéricardites pour un risque qui, au vu du nombre de cas rapportés, serait négligeable ^{7,8}. Aucun événement de ce type n'a été observé dans l'essai de phase III concernant le Comirnaty.

Les éléments analysés au cours de cette nouvelle période de suivi n'apportent pas de modification à la conclusion du rapport précédent : les informations existantes ne conduisent pas à ce jour à identifier un signal de sécurité pour cet événement ; ces événements continueront à faire l'objet d'un suivi spécifique dans les rapports ultérieurs.

Analyse et expertise des cas d'événements thromboemboliques veineux graves (n=30 cas, dont 10 dans la période)

Depuis le début du suivi, 30 cas d'événements thromboemboliques ont été notifiés, dont 10 au cours de la nouvelle période couverte par ce rapport (7 cas d'embolie pulmonaire, un cas

⁵ Sarkisian SA, Hand G, Rivera VM, Smith M, Miller JA. A Case Series of Smallpox Vaccination-Associated Myopericarditis: Effects on Safety and Readiness of the Active Duty Soldier. *Mil Med.* 2019;184:e280-e283.

⁶ Halseil JS, Riddle JR, Atwood JE, Gardner P, Shope R, Poland GA, Gray GC, Ostroff S, Eckart RE, Hospenhal DR, Gibson RL, Grabenstein JD, Arness MK, Tornberg DN; Department of Defense Smallpox Vaccination Clinical Evaluation Team.

Myopericarditis following smallpox vaccination among vaccinia-naïve US military personnel. *JAMA.* 2003;289:3283-9.

⁷ Mei R, Raschi E, Forcesi E, Diemberger I, De Ponti F, Poluzzi E. Myocarditis and pericarditis after immunization: Gaining insights through the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Int J Cardiol.* 2018;273:183-6.

⁸ Kuntz J, Crane B, Weinmann S, Naleway AL; Vaccine Safety Datalink Investigator Team. Myocarditis and pericarditis are rare following live viral vaccinations in adults. *Vaccine.* 2018;36:1524-7.

de suspicion d'embolie pulmonaire, 2 cas de thrombose veineuse profonde). L'analyse des cas de cette nouvelle période ne fournissait pas d'information supplémentaire par rapport aux cas précédemment examinés.

Un cas d'embolie pulmonaire est survenu 11 jours après la réalisation d'une première injection chez une patiente jeune (30 à 40 ans) mais présentant des facteurs de risque associé (obésité morbide avec IMC > 35, traitement par contraceptifs oestroprogestatifs). Aucun effet / événement particulier n'a été rapporté qui serait survenu entre la réalisation de l'injection et la survenue de cet événement.

Un autre cas est survenu chez une personne de 70 à 80 ans sur un terrain de cancer pulmonaire et chez laquelle les premiers symptômes sont apparus dans les 15 minutes suivant la réalisation d'une 1^{ère} injection.

Les autres cas, tous survenus chez des personnes âgées de plus de 75 ans, présentaient des caractéristiques similaires à ceux déjà analysés.

Les deux cas de thrombose veineuse profonde sont survenus l'un chez une personne avec antécédent de thrombophlébite et l'autre chez une personne en cours de traitement pour une hémopathie maligne.

A ce stade, les cas rapportés d'événements thromboemboliques veineux graves ne montrent pas de spécificité particulière en faveur d'un rôle du vaccin. Ces événements continueront à faire l'objet d'un suivi particulier dans les rapports ultérieurs.

Analyse et expertise des cas graves de troubles vestibulaires (vertiges rotatoires, vertige paroxystique positionnel bénin, névrite vestibulaire ; n=30, dont 3 sur la période)

Un total de 30 cas de troubles vestibulaires graves a été transmis depuis le début du suivi, dont 3 sur la période hebdomadaire. Parmi les nouveaux cas, à noter le cas d'une personne d'une soixantaine d'années, qui a présenté à J28 de la 1^{ère} injection, une sensation vertigineuse avec nausées puis vertige rotatoire avec vomissements (diagnostic de névrite vestibulaire) conduisant à un arrêt de travail, réalisation de la 2^{ème} injection et mention d'une persistance de l'état vertigineux. Un cas mentionne des vertiges empêchant le lever dans un contexte de réactogénicité à J3-J4 (Asthénie majeure, courbatures généralisées). Le dernier cas concerne une personne de plus de 80 ans qui a présenté à J10 de la 1^{ère} injection des épisodes de vertiges rotatoires avec instabilité à la marche conduisant à un bilan neurologique (dont IRM cérébrale non en faveur d'un AVC) et dont le diagnostic retenu est un vertige périphérique avec mis sous Tanganil et suivi par le médecin traitant.

Au total, les données supplémentaires recueillies, en cohérence avec celles des rapports précédents et notamment du rapport 7 avec un cas avec rechallenge positif, suggèrent la présence d'un signal potentiel concernant les troubles vestibulaires. Les informations sont encore limitées à ce stade, et ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique avec rendu détaillé dans les prochains rapports.

Analyse et expertise des cas graves de paralysie faciale (total=34, dont 6 sur la période)

Parmi les 6 cas graves rapportés comme des cas de paralysies faciales au cours de cette période de suivi, 3 cas ont été rapportés à la deuxième dose du vaccin dont 1 cas de paralysie faciale périphérique typique (signes de Souques positif, signe de Charles Bell positif, effacement pli nasogénien) dans les 3 heures suivant l'injection. **Pas d'autre élément marquant à signaler.**

Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique avec mention des éléments marquants dans les prochains rapports afin de caractériser précisément ces paralysies faciales, notamment en termes de tableau clinique et d'évolution.

Analyse et expertise des cas graves de troubles auditifs (n=12, dont 3 sur la période)

Parmi les 3 cas de cette période, 1 cas est survenu après la deuxième injection dans un délai de 2 jours. Un cas est survenu 25 jours après la première injection et se caractérise par une surdité brutale associée à des acouphènes, une insomnie et une dépression chez une personne de plus de 50 ans. Le troisième cas concerne une personne d'une quarantaine d'année qui présente 10 jours après sa première injection un acouphène persistant à l'origine d'une consultation ORL qui diagnostique une hypoacousie droite isolée (Fréquences 4000-8000 Hz).

Les informations sont encore trop parcellaires pour évoquer un potentiel signal de sécurité. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.

Analyse et expertise des cas d'anosmie et agueusie (22 cas, dont 3 graves ; 6 cas sur la période de suivi, dont un grave)

Un total de 22 cas, d'anosmie/agueusie, dont 6 graves, a été rapporté depuis le début du suivi. Un cas grave a été rapporté pendant la période couverte par ce rapport.

Il s'agit d'un cas d'anosmie survenu à J3 après la première injection, dans un contexte de réactogénicité systémique. La symptomatologie a régressé avant la deuxième injection. Le sujet a reçu la deuxième injection sans effet indésirable immédiat.

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

Analyse et expertise des cas graves de paresthésie (14 cas, dont 2 sur la période de suivi)

Au total 14 cas graves ont été rapportés, dont 2 dans la période de suivi du rapport. Les caractéristiques des cas sont présentées dans le Tableau 8. La totalité des cas graves rapportés est survenue après la première injection, avec un rechallenge positif dans un cas. Un total de 6 cas graves sont survenus dans les minutes/heures qui ont suivi la vaccination. Dans trois cas

les personnes étaient porteuses d'une maladie concomitante, de type hernie discale ou discopathie, potentiellement compatible avec la symptomatologie rapportée.

Par ailleurs, des paresthésies ont été rapportées dans 3,4 % du nombre total des cas transmis à ce jour (303 sur les 8848 notifications). A ce jour les paresthésies ne sont pas considérées comme des effets indésirables potentiels du vaccin Comirnaty.

Au total, les cas rapportés indiquent un possible rôle de l'acte vaccinal ou du vaccin dans la survenue des paresthésies, qui ont été pour la quasi-totalité considérés comme non graves.

Tableau 8. Caractéristiques des cas graves de paresthésies rapportés en France jusqu'au 05/03/2021.

Age	Dose	Délai de survenue	Antécédents	Localisation et faits marquants
50-59	D2	J4	Allergie au latex Hernie discale lombaire	Membre inférieur gauche, territoire radiculaire L5-S1, sélectif sur le territoire tronculaire du nerf tibial.
NR	D1	J7	Discopathie Névralgie cervicale	Fourmillements jambes avec asthénie
60-69	D1+ D2	J1	Diabète, Hypothyroïdie, Migraine, Syndrome du canal carpien	Diffuses et associés à dysesthésies. Reproduites à D2 et résolue deux jours
16-49	D1	J4	Diabète Hypertension artérielle Obésité	Picotements au niveau du visage associés à un déséquilibre de sa tension artérielle habituelle. 2 ^{ème} injection annulée.
50-59	D1	20 minutes	Anxieux Sinusite chronique	Picotements multiples de quelque minute. Résolus sous trois jours
50-59	D1	<=24h	Amyotrophie, Dysesthésie d'un membre	Main gauche
16-49	D1	J2	Aucun	Avant-bras gauche
50-59	D1	H1	Gastrite chronique	Paresthésies péribuccales, A J6 : paresthésies de la jambe et du bras droit. Toute autre cause exclue.
60-69	D1	2-6 h	Aucun	Paresthésie aux 4 membres. Résolution sous 10 jours
60-69	D1	J19	Allergie médicamenteuse Hypercholestérolémie	Main du bras vacciné
16-49	D1	<=15 min	Aucun	Faciale gauche et paresthésie brachiale gauche, ayant entraîné une hospitalisation. Résolution sous 24 h.
50-59	D1	J5	Aucun	Main du bras vacciné, ayant entraîné une hospitalisation
16-49	D1	2-6 h	Anxiété	Joue droite, régressée sous 8 jours.
60-69	D1	2h	Cataracte	Localisations multiples, en régression après 10 jours.

Analyse et expertise des cas graves d'infections à COVID-19 (n=63, dont 13 sur la période de suivi)

Parmi les 13 cas analysés cette semaine, 5 cas d'infections à COVID-19 sont survenus après la deuxième dose (D2) :

- 1 cas survenu chez une personne de plus de 85 ans, avec une PCR positive à J4 de D2 réalisée devant une symptomatologie associant fièvre et toux. Identification du variant anglais
- 1 cas survenu chez une personne et de plus de 90 ans, avec une PCR positive à J8 de D2 réalisée devant une symptomatologie associant hyperthermie, désaturation et asthénie
- 1 cas survenu chez une personne de plus de 95 ans, avec une PCR positive à J4 de D2, précédée d'une fièvre depuis J2. Hospitalisation à J4 caractérisée par une dégradation clinique, l'instauration d'une oxygénothérapie et d'une corticothérapie à J5. Décès à J11.
- 1 cas survenu chez une personne de plus de 90 ans, avec une PCR positive à J10 réalisée devant une symptomatologie d'asthénie sans autre signe associé. A J16 dégradation brutale avec l'installation d'une hypoxie rapide et constat du décès dans les minutes qui suivent.
- 1 cas survenu chez une personne de plus de 75 ans, avec un test antigénique positif à J14 (et une PCR positive à J16) devant une symptomatologie de syndrome grippal dans les 10 jours suivant D2, associé à des quintes de toux à J12.

Pour 3 de ces 5 cas, la date de la première injection est connue et confirme le respect du schéma vaccinal avec un délai de 3 semaines entre les 2 doses.

Pour les 8 autres cas observés à la première injection, ils sont survenus dans des délais de J5 à J22, correspondant à des contaminations pré et post vaccination et ont conduit au décès pour 6 cas sur 8 (patients très âgés avec de lourdes pathologies).

Ainsi sur cette période de suivi avec 5 cas d'infections à COVID-19 survenus après D2, aucun ne correspond, au vu de la chronologie, de la symptomatologie et de la positivité des tests réalisés, à la définition d'un échec vaccinal. Les 8 autres cas correspondent aux profils déjà décrits dans les précédents rapports. Du fait du calendrier vaccinal, les prochains rapports continueront prioritairement à s'intéresser aux cas survenus après la 2^{ème} injection.

Analyse et expertise des cas graves d'accidents ischémiques transitoires (n=12, dont 1 cas sur la période de suivi)

Le seul cas de cette période concerne une patiente septuagénaire, avec AFCA anticoagulée ayant présenté 2 heures après la première dose de vaccin, un déficit moteur complet du membre supérieur droit et partiel du membre inférieur avec aphasie et clonies controlatérales, l'ensemble de la symptomatologie mimant un AVC sylvien gauche, non objectivé par le scanner cérébral qui retrouve des séquelles connues d'AVC ancien mais absence d'AVC récent et absence d'hémorragie intracrânienne. L'hospitalisation confirme le lendemain la persistance du déficit moteur, la tachycardie en FA, l'anticoagulation est arrêtée

en raison du risque de chute ainsi que les autres médicaments devant le risque de fausse route. Le retour en institution est organisé devant la gravité de la situation. A J22 de la vaccination, la patiente a retrouvé son état antérieur (marche avec déambulateur, s'alimente normalement). L'ensemble de ce tableau se caractérise par un déficit totalement régressif en plusieurs jours et pose la question d'un AIT plutôt atypique par son caractère prolongé.

Les informations restent encore limitées à ce stade ; les cas d'AIT et notamment leurs caractéristiques évolutives continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.

Analyse et expertise des cas graves de déséquilibre de diabète / d'hyperglycémie chez des patients diabétiques (n=9 ; aucun cas sur la période de suivi)

3 cas supplémentaires transmis selon la procédure des cas marquants

Sur les neuf cas rapportés depuis le début de la campagne de vaccination, trois concernaient des personnes diabétiques de type I. La première avait présenté un déséquilibre de sa maladie diabétique dans les heures suivant la réalisation de la 1^{ère} injection, une pyélonéphrite a été mise en évidence par la suite. La seconde a présenté plusieurs hyperglycémies supérieures à 3g/l pendant les 48h suivant la 2^{ème} injection ; aucun trouble de ce type n'avait été rapporté après la première injection. La troisième a présenté des convulsions dans un contexte d'hyperglycémie supérieure à 5g/L à J1 de la 1^{ère} injection ; le diabète était déjà mal équilibré les jours précédents

Quatre cas concernaient des personnes avec diabète de type II. Tous étaient survenus après une première injection, avec des délais compris entre J1 et J8, et des glycémies variant entre 1,7g/L et 5,3 g/L. Seul un cas rapportait des éléments compatibles avec une réactogénicité ; cependant, ces éléments à type de nausées sont également très compatibles avec des symptômes d'hyperglycémie. Pour ces cas, aucun élément particulier ayant pu expliquer le déséquilibre diabétique observé n'était rapporté. En dehors des nausées mentionnées pour le dernier cas, aucun événement particulier n'avait été rapporté depuis la vaccination.

Enfin deux cas concernaient des diabètes de type non renseigné, l'un sans renseignement concernant le traitement antidiabétique reçu, l'autre renseignant une insulinothérapie chez une personne de 70 à 80 ans. Le premier cas correspondait à un événement d'acidocétose diabétique non décrit et non documenté survenu à J2 d'une première injection. Le second correspondait à une hyperglycémie à 3,5 g/L observée à J1 d'une première injection dans un contexte de malaise avec hypotension.

Par ailleurs, trois cas supplémentaires ont été transmis par la procédure des cas marquants.

Le premier concernait une personne de 50 à 60 ans avec diabète type Mody équilibré. Dans les 12h suivant la réalisation d'une première injection, elle présente un syndrome grippal avec fièvre jusqu'à 39°C les 12 premières heures, frissons, céphalées et persistance fébricule jusqu'à 38.5°C pendant 36h. Son médecin traitant signale que, depuis cet épisode, ces

glycémies sont très variables et ont conduit à une intensification thérapeutique. La personne avait déjà présenté un épisode de ce type à la suite d'une infection virale.

Le second cas concernait une personne diabétique de type 1 sous insuline à pompe ayant plutôt tendance à faire des hyperglycémies et ayant présenté, 12h après la réalisation d'une 1^{ère} injection, une hypoglycémie à moins de 0,3g/L traitée par resucrage en l'absence de perte de connaissance.

Le dernier concernait une personne ayant présenté des céphalées 5 minutes après la vaccination ; une hypoglycémie à 0,63g/L a été constatée dans un contexte d'anxiété forte.

Au total, les informations restent très limitées à ce stade et insuffisantes pour évoquer un rôle potentiel du vaccin. Ces cas continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports

Analyse et expertise des cas graves de thrombopénie / thrombopénie immunologique / hématomes spontané (n=7 dont 3 cas sur la période de suivi)

2 cas supplémentaires transmis selon la procédure des cas marquants

Parmi les cas rapportés depuis le début de la campagne de vaccination, on retrouvait sept cas de thrombopénie (n=4, dont une consistant en une aggravation de la thrombopénie chez un patient avec purpura thrombopénique immunologique connu), de purpura thrombopénique (n=1), ou de purpura incomplètement documentés (n=2, dont un avec suspicion de purpura thrombopénique immunologique). Trois ont été analysés et enregistrés au cours de la nouvelle période couverte par ce huitième rapport (deux cas de thrombopénie et un cas de purpura thrombopénique immunologique). Ces cas concernaient quatre hommes et trois femmes ; deux personnes étaient âgées de 30 à 40 ans, une de 40 à 50 ans, une de 60 à 70 ans et trois de plus de 80 ans. Trois cas étaient survenus dans un délai de moins de quarante-huit heures, un dans un délai de 48 à 96 heures (le seul cas rapporté après une deuxième injection), et trois dans un délai de cinq à sept jours après l'injection. Quatre cas étaient associés à des manifestations hémorragiques, avec thrombopénie documentée pour seulement deux d'entre eux.

Le premier de ces deux cas (cas transmis au cours de la période hebdomadaire) a été diagnostiqué devant la survenue, dans les 24h suivant la 1^{ère} injection, d'un syndrome hémorragique associant rectorragies, bulles hémorragiques intrabuccales et purpura. La numération formule plaquettaire retrouvait 14 000 plaquettes /mm³. Un traitement par immunoglobulines intraveineuses a été mis en place, puis un traitement par romiplostim devant la reprise du syndrome hémorragique. Le traitement a été répété à J7 devant la persistance d'une thrombopénie à 10 000 plaquettes/mm³. A J15, la numération retrouvait un peu plus de 120 000 plaquettes/mm³. Le dossier ne renseignait pas les résultats des explorations biologiques autres que celle concernant les comptes plaquettaires. En particulier il ne renseignait pas de résultats concernant des sérologies virales ou des explorations auto-immunes.

Le second concernait l'aggravation de la thrombopénie constatée chez une personne avec purpura thrombopénique immunologique connu. Celle-ci a été diagnostiquée devant des manifestations hémorragiques à J7 dans un contexte d'avulsion dentaire (thrombopénie à 87000). A J11, l'apparition de pétéchies conduit à renouveler le bilan qui retrouve une thrombopénie à 4000. La prise en charge associe corticothérapie, immunoglobulines, et transfusion plaquettaire. **A noter, la personne a reçu la 2^{ème} injection sans récurrence de l'événement.**

Pour les deux autres cas avec manifestation hémorragique (purpura cutané des membres), aucun élément biologique n'était renseigné. Les deux sont survenus dans les 24-48 h suivant la réalisation d'une première injection et ont été pris en charge par corticoïdes.

Deux cas supplémentaires associés à des manifestations hémorragiques ont été transmis via la procédure des cas marquants.

Le premier concernait une personne octogénaire ayant présenté des rectorragies 21 jours après la réalisation de la 1^{ère} injection. Le bilan retrouvait une thrombopénie à 5000/mm³ sans autre anomalie de la formule sanguine. A l'entrée en hospitalisation, la personne présentait également un purpura. Le myélogramme était normal avec présence de mégacaryocytes nombreux, en faveur d'une thrombopénie périphérique. Le bilan étiologique retrouvait comme seule anomalie des antinucléaires positifs à 1/160 (fluorescence mouchetée). La prise en charge thérapeutique permettait d'obtenir une amélioration sans normalisation de la formule plaquettaire à J28 (environ 120 000/mm³). La 2^{ème} injection a été réalisée à J32 sans réalisation préalable de bilan sanguin renseigné. Quatre jours plus tard, il était constaté une récurrence de la thrombopénie à 38000/mm³. La conclusion était donc celle d'un PTI de novo à J21 de la 1^{ère} injection avec récurrence de la thrombopénie à la 2^{ème} injection. Le second concernait une personne de 50 à 60 ans sans antécédent particulier ni traitement en cours ayant présenté, à J7 après la 2^{ème} injection, des hématomes spontanés sur la face postérieure des membres inférieurs plusieurs hématomes sur environ 20 cm) et qui rapportait également l'apparition de lésions eczématiformes sur deux doigts au niveau de la main droite. Le cas ne documentait pas de thrombopénie.

Les trois cas rapportés de thrombopénie concernaient, pour deux d'entre eux, chez des personnes avec antécédents de thrombopénie. Un concernait une thrombopénie profonde (4000 plaquettes/mm³) mise en évidence à J7 et prise en charge par corticoïdes. A J15, la numération plaquettaire était remontée à un 25000 ; le niveau habituel de la thrombopénie présentée par la personne n'est pas connu, ni son origine possible renseignée. Les deux derniers dossiers étaient en cours de documentation (deux cas transmis au cours de la période hebdomadaire).

En synthèse, un cas de purpura thrombopénique immunologique a été rapporté. Ce cas est le seul à ce stade pour lequel le bilan documenté atteste du caractère immunologique de l'événement. Le rechallenge positif, même s'il a été constaté avant normalisation de la formule plaquettaire est un élément fort en faveur d'une possible responsabilité du vaccin. Les autres événements rapportés avec thrombopénie profonde, en dehors du cas

d'aggravation de PTI pré-existant pour lequel la réalisation de la 2^{ème} injection n'a pas entraîné de récurrence, doivent être complétés, en particulier le second cas de purpura thrombopénique rapporté qui correspond vraisemblablement également à un purpura thrombopénique immunologique.

Au total, la notification d'un cas avec ré-introduction positive doit faire évoquer un potentiel signal de sécurité. Les informations sont cependant parcellaires à ce stade et l'existence d'un cas avec ré-introduction négative est également un fait important à considérer. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports. Ces informations seront partagées au niveau européen. A ce jour, le seul vaccin rattaché à ce jour à un risque démontré de thrombopénie immunologique est le vaccin ROR.

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

Le Tableau 9 récapitule la distribution des 1 884 cas graves déclarés au 4 mars 2021 par type et par gravité depuis le début de la campagne vaccinale.

Le Tableau 10 récapitule la distribution des 367 cas graves déclarés entre le 26 février et le 4 mars 2021, par type et par gravité pour la période hebdomadaire.

Les cas marquants transmis après le 4 mars 2021 ne sont pas pris en compte dans ces tableaux.

Tableau 9. Récapitulatif des 1 884 cas graves rapportés en France jusqu'au 04/03/2021 par type et par motif de gravité.

Type	Total N = 1 884 (%)	Décès N = 251 (%)	Hospitalisation / prolongation N = 374 (%)	Incapacité ou invalidité N = 30 (%)	Mise en jeu du pronostic vital N = 96 (%)	Médicalement significatifs N = 1 133 (%)
AIT	12 (0,6)	0 (0,0)	6 (1,6)	0 (0,0)	2 (2,1)	4 (0,4)
AVC	3 (0,2)	2 (0,8)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AVC hémorragique	15 (0,8)	7 (2,8)	6 (1,6)	0 (0,0)	2 (2,1)	0 (0,0)
AVC ischémique	37 (2,0)	3 (1,2)	26 (7,0)	3 (10,0)	5 (5,2)	0 (0,0)
Acrosyndrome	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Agranulocytose	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Algodystrophie	2 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,2)
Anémie	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Anémie hémolytique auto-immune	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aplasie	1 (0,1)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Appendicite	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Arrêt cardiaque	9 (0,5)	4 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (5,2)	0 (0,0)
Arthrite	2 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,2)
Asthme	6 (0,3)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (0,4)
Autres	91 (4,8)	2 (0,8)	24 (6,4)	2 (6,7)	2 (2,1)	61 (5,4)
BPCO	2 (0,1)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bronchospasme	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)
Choriorétinite	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Chute	3 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	2 (0,2)
Coma	2 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)
Confusion	5 (0,3)	0 (0,0)	3 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,2)
Conjonctivite	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Convulsions	34 (1,8)	1 (0,4)	12 (3,2)	0 (0,0)	8 (8,3)	13 (1,1)
Cérébellite	2 (0,1)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dermatose bulleuse	2 (0,1)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diarrhée	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Dissection aortique	2 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,1)	0 (0,0)
Douleur neuropathique	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Douleur thoracique	7 (0,4)	0 (0,0)	4 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,3)
Dyspnée	7 (0,4)	0 (0,0)	3 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (0,4)
Décompensation de diabète	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Décès	152 (8,1)	151 (60,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Déficit moteur	2 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Désaturation	5 (0,3)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (0,4)
Détresse respiratoire	8 (0,4)	3 (1,2)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (0,4)

Tableau 9. Récapitulatif des 1 884 cas graves rapportés en France jusqu'au 04/03/2021 par type et par motif de gravité (suite).

Type	Total N = 1 884 (%)	Décès N = 251 (%)	Hospitalisation / prolongation N = 374 (%)	Incapacité ou invalidité N = 30 (%)	Mise en jeu du pronostic vital N = 96 (%)	Médicalement significatifs N = 1 133 (%)
Eczema	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Embolie pulmonaire	23 (1,2)	3 (1,2)	16 (4,3)	0 (0,0)	3 (3,1)	1 (0,1)
Emphysème	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Encéphalite	1 (0,1)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Epistaxis	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Epithélioma	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Erythème polymorphe	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Etat de mal migraineux	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fausse-couche spontanée	2 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,2)
Herpès	2 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,2)
Hyperglycémie	8 (0,4)	0 (0,0)	3 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (0,4)
Hypersensibilité / Anaphylaxie	130 (6,9)	0 (0,0)	25 (6,7)	0 (0,0)	20 (20,8)	85 (7,5)
Hypertension	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Hypertension artérielle	183 (9,7)	0 (0,0)	24 (6,4)	3 (10,0)	5 (5,2)	151 (13,3)
Hyperthyroïdie	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Hypoglycémie	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Hypotension	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Hématémèse	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Hématome extra dural	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hémi-parésie	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Hémiplégie	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Hémorragie	4 (0,2)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,2)
Ictus amnésique	3 (0,2)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Ictère	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Impotence fonctionnelle membre injecté	2 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,3)	0 (0,0)	1 (0,1)
Infection (non COVID-19, non Zona)	38 (2,0)	16 (6,4)	13 (3,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (0,8)
Infection à COVID-19	63 (3,3)	27 (10,8)	13 (3,5)	0 (0,0)	2 (2,1)	21 (1,9)
Insuffisance cardiaque	37 (2,0)	10 (4,0)	18 (4,8)	0 (0,0)	7 (7,3)	2 (0,2)
Insuffisance corticosurrénalienne aiguë	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Insuffisance respiratoire aiguë	4 (0,2)	1 (0,4)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,1)
Insuffisance rénale	2 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,1)
Lupus	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Lymphadénopathies	8 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (0,7)
Maladie de Crohn	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Maladie de Horton	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Malaise	4 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,3)

Tableau 9. Récapitulatif des 1 884 cas graves rapportés en France jusqu'au 04/03/2021 par type et par motif de gravité (suite).

Type	Total N = 1 884 (%)	Décès N = 251 (%)	Hospitalisation / prolongation N = 374 (%)	Incapacité ou invalidité N = 30 (%)	Mise en jeu du pronostic vital N = 96 (%)	Médicalement significatifs N = 1 133 (%)
Malaise post-vaccinal	51 (2,7)	0 (0,0)	12 (3,2)	0 (0,0)	7 (7,3)	32 (2,8)
Migraine	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Myélite cervicale postérieure aiguë	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Métrorragies	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Neurologique	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Nevrite du III	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Névralgie	5 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (0,4)
Occlusion de l'artère rétinienne	2 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Occlusion veine centrale de la rétine	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
PTI	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pancréatite	4 (0,2)	0 (0,0)	4 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pancytopénie	2 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Paralysie faciale	34 (1,8)	1 (0,4)	9 (2,4)	2 (6,7)	0 (0,0)	22 (1,9)
Paresthésies	14 (0,7)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (1,1)
Pneumopathie	4 (0,2)	2 (0,8)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Polyarthrite rhumatoïde	4 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (0,4)
Polyradiculopathie	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Priapisme	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Purpura	3 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,3)
Purpura vasculaire	2 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Péricardite	12 (0,6)	0 (0,0)	6 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (0,5)
Réactogénicité	536 (28,5)	3 (1,2)	45 (12,0)	16 (53,3)	3 (3,1)	469 (41,4)
Sclérite antérieure	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Spondylarthrite ankylosante	4 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (0,4)
Syncope	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Syndrome coronaire aigu	28 (1,5)	8 (3,2)	11 (2,9)	0 (0,0)	6 (6,3)	3 (0,3)
Syndrome d'activation macrophagique	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Syndrome de Guillain-Barré	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Syndrome méningé	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Syndrome subocclusif	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tendinopathie	2 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,2)
Thrombopénie	4 (0,2)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,2)
Thrombose veineuse	4 (0,2)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,2)

Tableau 9. Récapitulatif des 1 884 cas graves rapportés en France jusqu'au 04/03/2021 par type et par motif de gravité (fin).

Type	Total N = 1 884 (%)	Décès N = 251 (%)	Hospitalisation / prolongation N = 374 (%)	Incapacité ou invalidité N = 30 (%)	Mise en jeu du pronostic vital N = 96 (%)	Médicalement significatifs N = 1 133 (%)
Thrombose veineuse profonde	3 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,3)
Thyroïdite	3 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,2)
Troubles bipolaires	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles de l'audition	12 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)	2 (6,7)	0 (0,0)	9 (0,8)
Troubles du comportement	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles du rythme	99 (5,3)	3 (1,2)	33 (8,8)	0 (0,0)	10 (10,4)	53 (4,7)
Troubles généraux non étiquetés	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Troubles vestibulaires	30 (1,6)	0 (0,0)	4 (1,1)	0 (0,0)	1 (1,0)	25 (2,2)
Troubles visuels	2 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Uveïte	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Vascularite	4 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,3)
Zona	39 (2,1)	0 (0,0)	3 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	36 (3,2)
Œdème angioneurotique	3 (0,2)	1 (0,4)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)

Tableau 10. Récapitulatif des 367 cas graves rapportés en France entre le 26/02/2021 et le 04/03/2021 par type et par motif de gravité.

Type	Total N = 367 (%)	Décès N = 33 (%)	Hospitalisation /prolongation N = 72 (%)	Incapacité ou invalidité N = 9 (%)	Mise en jeu du pronostic vital N = 14 (%)	Médicalement significatifs N = 239 (%)
AIT	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)
AVC	1 (0,3)	1 (3,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AVC ischémique	6 (1,6)	1 (3,0)	4 (5,6)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Agranulocytose	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Appendicite	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Arrêt cardiaque	2 (0,5)	1 (3,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)
Asthme	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Autres	12 (3,3)	0 (0,0)	3 (4,2)	1 (11,1)	0 (0,0)	8 (3,3)
Bronchospasme	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)
Confusion	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Convulsions	5 (1,4)	0 (0,0)	3 (4,2)	0 (0,0)	2 (14,3)	0 (0,0)
Douleur thoracique	3 (0,8)	0 (0,0)	2 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Décès	15 (4,1)	14 (42,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Désaturation	5 (1,4)	1 (3,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,7)
Embolie pulmonaire	8 (2,2)	2 (6,1)	5 (6,9)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)
Fausse-couche spontanée	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Hypersensibilité / Anaphylaxie	18 (4,9)	0 (0,0)	6 (8,3)	0 (0,0)	2 (14,3)	10 (4,2)
Hypertension artérielle	51 (13,9)	0 (0,0)	7 (9,7)	0 (0,0)	1 (7,1)	43 (18,0)
Hypoglycémie	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Hémorragie	2 (0,5)	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Ictus amnésique	2 (0,5)	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Infection (non COVID-19, non Zona)	2 (0,5)	1 (3,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infection à COVID-19	13 (3,5)	8 (24,2)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,7)
Insuffisance cardiaque	6 (1,6)	1 (3,0)	4 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Insuffisance respiratoire aiguë	1 (0,3)	1 (3,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lymphadénopathies	4 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,7)
Maladie de Horton	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Malaise	3 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,3)
Malaise post-vaccinal	5 (1,4)	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (7,1)	3 (1,3)
Migraine	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Névralgie	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
PTI	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Paralysie faciale	6 (1,6)	0 (0,0)	3 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,3)
Paresthésies	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)
Pneumopathie	2 (0,5)	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)

Tableau 10. Récapitulatif des 367 cas graves rapportés en France entre le 26/02/2021 et le 04/03/2021 par type et par motif de gravité (fin).

Type	Total N = 367 (%)	Décès N = 33 (%)	Hospitalisation /prolongation N = 72 (%)	Incapacité ou invalidité N = 9 (%)	Mise en jeu du pronostic vital N = 14 (%)	Médicalement significatifs N = 239 (%)
Polyarthrite rhumatoïde	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)
Polyradiculopathie	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Péricardite	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)
Réactogénicité	126 (34,3)	0 (0,0)	11 (15,3)	7 (77,8)	0 (0,0)	108 (45,2)
Sclérite antérieure	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Syndrome coronaire aigu	7 (1,9)	2 (6,1)	2 (2,8)	0 (0,0)	2 (14,3)	1 (0,4)
Thrombopénie	2 (0,5)	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Thrombose veineuse profonde	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)
Thyroïdite	2 (0,5)	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Troubles de l'audition	3 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,3)
Troubles du comportement	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles du rythme	21 (5,7)	0 (0,0)	7 (9,7)	0 (0,0)	2 (14,3)	12 (5,0)
Troubles vestibulaires	3 (0,8)	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)
Troubles visuels	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Zona	7 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (2,9)

Analyse et expertise des autres événements présentés dans les rapports précédents

Cas graves de dissection aortique (n=2, pas de nouveau cas sur la période)

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

Cas graves d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques (n=37, dont 6 sur la période) *

Parmi les six nouveaux cas reçus pour ce huitième rapport, aucun cas ne montrait de spécificité par rapport aux cas déjà analysés ([rapport précédent 3](#), [rapport précédent 4](#), [rapport précédent 5](#), [rapport précédent 6](#)).

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

* Par ailleurs deux cas d'AVC possibles ont été rapportés, sans précision à ce stade concernant le type d'AVC.

Cas graves d'accidents vasculaires cérébraux hémorragiques (n=15, pas de nouveau cas sur la période)

Aucun nouvel événement n'a été enregistré au cours de la période. La conclusion concernant ces événements demeure donc inchangée : si l'hypothèse d'un effet secondaire à une poussée hypertensive ne peut être éliminée, un seul cas a pour l'instant été observé dont les caractéristiques seraient compatibles avec cette hypothèse.

Les informations existantes ne conduisent pas à ce jour à identifier un signal de sécurité pour cet événement ; ces événements continueront à faire l'objet d'un suivi spécifique dans les rapports ultérieurs.

Analyse et expertise des cas de zona (116 cas de zona, dont 24 sur la période ; 39 cas graves, dont 7 sur la période)

Cent-seize cas de zona, dont 41 renseignés comme médicalement graves, ont été transmis entre le début du suivi et le 5 mars 2021. Les caractéristiques des cas sont résumées dans le Tableau 11.

Tableau 11. Caractéristiques générales des cas de zona rapportés pour le vaccin Comirnaty en France au 04/03/2021.

	Cas totaux, N = 116 (%)
Sexe	
Femme	71 (61,2)
Homme	44 (37,9)
NR	1 (0,9)
Age (ans)	
Moyenne (écart type)	68,8 (16,2)
Médiane	71
Tranche d'âge (ans)	
16-49	12 (10,3)
50-64	35 (30,2)
65-74	11 (9,5)
75-84	33 (28,4)
>= 85	22 (19,0)
Inconnu	3 (2,6)
Délais de survenue	
<=24 h	4 (3,4)
1-3 j	41 (35,3)
4-7 j	29 (25,0)
8-15 j	22 (19,0)
>15 j	19 (16,4)
NR	1 (0,9)
Réactogénicité systémique associée	15 (12,9)

A ce jour, le vaccin contre la varicelle est l'unique vaccin formellement associé à des cas de zona⁹. **Au total, le nombre de cas transmis est relativement élevé ; le signal potentiel de zona continue d'être suivi.**

⁹ Dudley MZ, Halsey NA, Omer SB, et al. The state of vaccine safety science: systematic reviews of the evidence. Lancet Infect Dis 2020;20:e80-e89.

Cas graves de convulsions (n=34, dont 5 sur la période de suivi)

Parmi les 5 cas graves de convulsions, 4 sont survenus exclusivement à l'occasion de la deuxième injection :

- 1 cas d'état de mal convulsif (durée 20 minutes) le lendemain de la vaccination chez une personne d'une cinquantaine d'années avec de lourdes pathologies, sans ATCD d'épilepsie mais avec ATCD d'AVC et de troubles neuropsychiatriques traités par 2 psychotropes qui abaissent le seuil épileptogène
- 1 cas avec 2 épisodes de crise tonico-clonique généralisée le lendemain de la vaccination associée à une hyperthermie brève (pas de valeur mentionnée). Hospitalisation en neurologie concluant à une suspicion de comitialité sur séquelle d'AVC compte tenu du terrain du patient (AVC ischémique, hématome cérébral, démence vasculaire) et mis sous lévétiracétam
- 1 cas survenu 2 jours après la vaccination, qui suggère une hypothèse de crise d'épilepsie sur un tableau clinique dominé par une aphasie, pour laquelle l'IRM cérébrale ne montre pas de récurrence d'AVC et qui conduit à la mise sous lamotrigine
- 1 cas de crise convulsive généralisée contemporaine d'une poussée d'HTA à 190/100 (grade III) chez une personne d'une cinquantaine d'année, sans ATCD convulsif, hypertendu équilibré sous trithérapie (ramipril, amlodipine, bisoprolol), avec TDM cérébral normal n'objectivant pas de récurrence d'AVC. Diminution de l'HTA avec prise de nicardipine et normalisation de l'HTA avec le traitement habituel.

Le 5^{ème} cas est un rechallenge positif survenu chez un patient de plus de 70 ans avec ATCD d'épilepsie. Deux jours après la première injection, il présente une crise comitiale tonico-clonique qui motive un bilan neurologique dont une IRM cérébrale qui n'objective pas d'élément évolutif ou vasculaire récent. La consultation neurologique conclut à une crise identique aux précédentes chez un patient qui n'en avait pas fait depuis longtemps, sans facteur évident de décompensation hormis la mise sous paroxétine et alprazolam et la prise sous eslicarbazépine (hyponatrémie à 129) associé à la lamotrigine. Devant cette crise unique, proposition de ne pas modifier les traitements. Sept jours après la deuxième injection, récurrence de la crise comitiale.

Les caractéristiques de ces crises convulsives montrent qu'elles surviennent majoritairement chez des patients épileptiques ou chez des patients avec ATCD d'AVC. Le cas de crise convulsive généralisée contemporaine d'une poussée d'HTA est à relier au signal déjà objectivé dans les premiers rapports de pharmacovigilance. Pas d'autres éléments nouveaux. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique avec analyse des circonstances de survenue de ces convulsions.

IV.1.5. Analyse et expertise des situations particulières

Événements indésirables en lien avec la deuxième dose

A ce jour, 2905 cas concernent un effet survenu à la 2^{ème} injection, dont 820 reçus sur la période. L'augmentation du nombre de cas enregistré dans ce rapport est cohérente avec l'augmentation du nombre de deuxièmes doses administrées lors de cette période.

Parmi ces cas, un total de 626 cas graves a été rapporté (21,5 %), proportion comparable à celle retrouvée pour les cas rapportés après une 1^{ère} injection (22,6 %). Les proportions de cas associés à un décès et ou une hospitalisation sont en revanche plus faibles que celles observées dans les événements rapportés après une 1^{ère} injection (1,3 % vs. 3,8 % ; 2,8 % vs. 5,3 %, respectivement). La distribution en âge est différente par rapport aux cas rapportés après une 1^{ère} injection, avec 51,1 % des cas rapportés survenus chez des patients de 50-64 ans contre 39 % (Tableau 12).

La plupart des cas rapportés concernaient des effets de réactogénicité (2 415 cas, 83,1 % vs. 62,1 % des cas rapportés après une 1^{ère} injection), majoritairement systémique (2 256 cas, 77,7 % vs 51,3 %), et avec un délai de survenue inférieur ou égal à 24h.

Comme souligné dans les rapports précédents, le profil des cas de réactogénicité systémique rapportés après une 2^{ème} injection paraît différent de celui des effets de réactogénicité rapporté après une 1^{ère} injection. La différence la plus marquée concerne les cas saisis comme correspondants à un syndrome grippal (31,7% vs. 6,3).

Une analyse textuelle des narratifs des cas graves a été effectuée pour identifier les cas graves associés à des arrêts de travail. Elle retrouvait 85 cas liés à une 2^{ème} injection (13,7 % des cas graves), et 52 cas liés à une 1^{ère} injection (4,1 %), soit une proportion près de 3,5 fois plus élevée.

Concernant les évènements d'intérêt (cf. Tableau 6), aucune différence notable n'est à ce jour à signaler.

L'analyse effectuée pour ce rapport confirme globalement les données des deux rapports précédents, sans information marquante.

Tableau 12. Caractéristiques générales des cas rapportés d'événements indésirables survenus pour le vaccin Comirnaty en France au 04/03/2021, selon le rang d'injection (2^{ème} dose vs. 1^{ère} dose).

	Cas cumulés - 2 ^{ème} dose N = 2 904 (%)	Cas cumulés - 1 ^{ère} dose N = 5 583 (%)
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV		
Cas déclarés par les professionnels de santé	2102 (72,4)	4438 (79,5)
Cas déclarés par les patients/usagers	803 (27,6)	1145 (20,5)
Évolution, N (%)		
En cours de rétablissement/résolution	747 (25,7)	1033 (18,5)
Rétabli/résolu	1470 (50,6)	2997 (53,7)
Rétabli/résolu avec séquelles	9 (0,3)	28 (0,5)
Non rétabli/non résolu	557 (19,2)	1146 (20,5)
Décès	39 (1,3)	211 (3,8)
Inconnu	82 (2,8)	168 (3,0)
Sexe		
Masculin	668 (23,0)	1485 (26,6)
Féminin	2231 (76,8)	4071 (72,9)
Inconnu	5 (0,8)	27 (0,5)
Âge moyen	56,8	62,0
Tranches d'âge, N (%)		
16-49	754 (26,0)	1196 (21,4)
50-64	1485 (51,1)	2180 (39,0)
65-74	184 (6,3)	429 (7,7)
75-84	231 (7,9)	937 (16,8)
≥ 85	220 (7,6)	774 (13,9)
Inconnu	30 (1,0)	67 (1,2)
Cas graves, N (%)	625 (21,5)	1259 (22,6)
Critère de gravité		
Décès	39 (1,3)	211 (3,8)
Mise en jeu du pronostic vital	19 (0,6)	77 (1,4)
Hospitalisation	81 (2,8)	294 (5,3)
Invalidité ou incapacité	13 (0,4)	17 (0,3)
Médicalement significatif	473 (16,3)	660 (11,8)
Réactogénicité, N (%)	2414 (83,1)	3465 (62,1)
Réactogénicité locale uniquement	159 (5,5)	603 (10,8)
Réactogénicité systémique	2255 (77,6)	2862 (51,3)
El systémiques		
<i>Asthénie/Fatigue/Malaise</i>	741 (25,5)	1211 (21,7)
<i>Syndrome grippal</i>	919 (31,6)	352 (6,3)
<i>Céphalées</i>	603 (20,8)	901 (16,1)
<i>Fièvre</i>	528 (18,2)	580 (10,4)
<i>Myalgies</i>	495 (17,0)	528 (9,5)
<i>Frissons</i>	292 (10,1)	256 (4,6)
<i>Nausée/Vomissement</i>	418 (14,4)	615 (11,0)
<i>Diarrhée</i>	109 (37,5)	265 (4,7)
<i>Douleur articulaire</i>	173 (6,0)	226 (4,0)
<i>Douleur et inconfort musculosquelettiques</i>	46 (1,6)	81 (1,5)
<i>Complications liées à une vaccination</i>	7 (0,2)	18 (0,3)

Patients avec antécédent d'infection à COVID-19

Depuis le début de l'enquête, 507 cas d'effets indésirables chez des personnes avec un antécédent d'infection à COVID-19 ont été recueillis, dont 95 cas graves (23,1 %). Il s'agissait pour la grande majorité de cas de réactogénicité systémique (368 cas, 72,6 %).

Parmi ces cas, 131 concernaient des effets survenus après la 2^{ème} injection, dont 27 cas graves (20,6%). Lors du dernier rapport nous avons erronément mentionné 260 cas ; il s'agissait de 260 événements.

Pour ce rapport hebdomadaire, nous avons choisi de comparer le profil d'effets indésirables rapportés après la deuxième injection entre les patients avec et sans antécédents de COVID-19 (Tableau 13). Une fréquence plus importante de cas chez les sujets de 85 ans et plus a été retrouvée (22,1 % vs 6,9 %). De plus, une tendance à un taux plus élevé de cas d'issue fatale et de mise en jeu du pronostic vital a été retrouvée.

Parmi ces 131 cas, quinze cas (11,4 %), dont 4 graves, rapportent la 2^{ème} injection effectuée après le 12/02/2021, date à laquelle la HAS recommande de ne proposer qu'une seule dose aux personnes immunocompétentes ayant fait une infection par le SARS-CoV-2.

Le premier cas concernait une personne de 90 à 100 ans décédée brutalement et de façon inexpliquée le lendemain de la 2^{ème} injection. Cette personne présentait des antécédents d'hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, diabète insulino-dépendant, démence vasculaire. Aucun effet ni aucun trouble n'avait été constaté après la 1^{ère} injection, ni dans l'après-midi et la soirée suivant la 2^{ème} injection. La personne est retrouvée décédée le lendemain de la vaccination au matin, sans signe permettant d'orienter vers une cause particulière de décès. Les éléments disponibles ne permettent pas d'évoquer un rôle potentiel du vaccin.

Le deuxième cas concernait un sujet de 85 à 90 ans, diabète de type 1 et thrombopénie à 85000. Le lendemain de la vaccination, a présenté fatigue généralisée et à J3 une thrombopénie à 14000, et CRP à 45,7. A J12 les plaquettes étaient à 119000 et une diminution franche de la CRP a été retrouvée.

Le troisième cas concernait un sujet de plus de 100 ans avec des lourds antécédents médicaux qui, deux jours après la deuxième injection, a manifesté une céphalée et est retrouvé ensuite aphasique (stéréotypie isolée), déficit MS droit à priori pas comme cela habituellement et déficit MI gauche. Prise en charge par les pompiers, l'examen neurologique montre une stéréotypie verbale (ne dit pas un mot mais gémit), incapable de dire son âge ni le mois. IRM cérébrale normale ne montrant pas de signes d'AVC. Hypothèse d'une crise d'épilepsie et introduction de traitement antiépileptique.

Le quatrième cas concernait un sujet de 30 à 35 ans sans antécédents particuliers, mis à part une infection à COVID-19. Un syndrome pseudo-grippal avec fièvre est parue le lendemain. Fièvre régressée en 48 heures, mais A J4 persistance de fatigue et arthralgies. De plus ;

apparition d'une douleur thoracique. ECG et échographie cardiaque en faveur d'une péricardite avec un épanchement de 5 mm.

Tableau 13. Caractéristiques générales des cas rapportés d'événements indésirables survenus après une deuxième injection du vaccin Comirnaty en France au 04/03/2021, chez des patients avec ou sans antécédent de COVID-19.

	Cas avec antécédents de COVID-19 - 2 ^{ème} dose N = 131 (%)	Cas sans antécédents de COVID-19 - 2 ^{ème} dose N = 2 773 (%)
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV		
Cas déclarés par les professionnels de santé	110 (84,0)	1991 (71,8)
Cas déclarés par les patients/usagers	21 (16,0)	782 (28,2)
Évolution, N (%)		
En cours de rétablissement/résolution	29 (22,1)	718 (25,9)
Rétabli/résolu	76 (58,0)	1394 (50,3)
Rétabli/résolu avec séquelles	1 (0,8)	8 (0,3)
Non rétabli/non résolu	18 (13,7)	539 (19,4)
Décès	3 (2,3)	36 (1,3)
Inconnu	4 (3,1)	78 (2,8)
Sexe		
Masculin	37 (28,2)	631 (22,8)
Féminin	94 (71,8)	2137 (77,1)
Inconnu	0 (0,0)	5 (0,2)
Âge moyen	64,1	56,5
Tranches d'âge, N (%)		
16-49	25 (19,1)	729 (26,3)
50-64	53 (40,5)	1432 (51,6)
65-74	12 (9,2)	172 (6,2)
75-84	10 (7,6)	221 (8,0)
≥ 85	29 (22,1)	191 (6,9)
Inconnu	2 (1,5)	28 (1,0)
Cas graves, N (%)	27 (20,6)	598 (21,6)
Critère de gravité		
Décès	3 (2,3)	36 (1,3)
Mise en jeu du pronostic vital	3 (2,3)	16 (0,6)
Hospitalisation	5 (3,8)	76 (2,7)
Invalidité ou incapacité	1 (0,8)	12 (0,4)
Médicalement significatif	15 (11,5)	458 (16,5)
Réactogénicité, N (%)	112 (85,5)	2302 (83,0)

Au total, le profil des effets rapportés chez les patients avec antécédents de COVID-19 est compatible avec les rapports précédents. Des cas d'effets indésirables après réalisation d'une deuxième injection effectuée chez des patients avec antécédents de COVID-19 sont observés, dont l'un chez une personne jeune sans antécédent connu d'immunodépression. Les recommandations de non réalisation d'une 2^{ème} injection chez les patients avec antécédents d'infection à COVID-19, en dehors de certaines populations particulières devraient être rappelées et clarifiées.

Erreurs médicamenteuses

Parmi les cas rapportés en France au 04/03/2021, 38 correspondaient à des erreurs d'administration, seul 1 cas ont été transmis entre le 26/02/2021 et le 04/03/2021, sans effet indésirable associé (Tableau 14).

Tableau 14. Description des erreurs identifiées dans les cas rapportés en France jusqu'au 04/03/2021.

Erreur	Cas cumulés d'erreur, N= 38 (%)	Cas avec EI graves, N = 2 (%)
Administration d'une dose incorrecte	23 (60,5)	0
Schéma d'administration inapproprié	5 (13,2)	0
Problème de préparation du produit	3 (7,9)	
Site/voie d'administration inappropriée	4 (10,5)	2 (100,0)
Autres circonstances	3 (7,9)	0
Erreur sans effet indésirable	28 (73,7)	0
Erreur avec effet indésirable	10 (26,3)	2 (100,0)

Aucun élément de nouveauté n'a été transmis dans la période couverte par ce rapport.

A ce jour, et au vu des informations disponibles, aucun signal de sécurité ne concerne les erreurs médicamenteuses associées au vaccin Comirnaty. Les deux cas d'effets graves sont survenus dans des conditions d'injections ne correspondant pas aux recommandations.

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 05/03/2021 par le laboratoire Pfizer rapportait des informations pour 71 cas d'effets indésirables graves déclarés en France (41 déclarations initiales et 30 informations de suivi de déclaration).

Toutes provenaient du Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance à l'exception d'un cas de déclaration initiale et de deux cas de mise à jour.

Le cas de déclaration initiale correspondait à un cas de décès de cause inconnue survenu chez une personne octogénaire, trois jours après la réalisation d'une 1^{ère} injection. L'absence de dates ne permet pas de faire une recherche de doublon pour savoir si ce cas a également été déclaré aux Centres Français de Pharmacovigilance et a donc déjà été pris en compte dans les analyses présentées.

Les deux informations de suivi concernent deux cas de décès transmis par le laboratoire lors des suivis effectués pour les rapports précédents. La documentation des dossiers a permis de documenter la cause de décès comme étant, dans les deux cas, déclarés par un même professionnel de santé, en rapport avec des infections à COVID-19 diagnostiquées dans les jours suivant la réalisation d'une 1^{ère} injection.

V. Conclusion

Depuis le début de la campagne vaccinale, 8 487 cas d'effets indésirables potentiels ont été déclarés et analysés pour le vaccin Comirnaty par le réseau français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, dont 1 884 cas graves. Parmi ces cas, 1 528 dont 367 graves ont été rapportés au cours de la nouvelle période couverte par ce huitième rapport.

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

Les données supplémentaires recueillies entre le 26 février et le 4 mars 2021 n'apportent pas d'élément nouveau concernant le suivi des cas de :

- Elévation de la pression artérielle ;
- Troubles du rythme ;
- Accidents vasculaires cérébraux ischémiques ;
- Accidents vasculaires cérébraux hémorragiques ;
- Accidents ischémiques transitoires ;
- Événements thromboemboliques veineux ;
- Péricardite ;
- Syndrome coronaire aigu ;
- Dissection aortique ;
- Convulsions ;
- Sujets avec antécédent connu d'infection à COVID-19 ;
- Hypersensibilité / anaphylaxie et asthme ;
- Paralysie faciale ;
- Anosmie / agueusie ;
- Troubles vestibulaires ;
- Troubles auditifs ;
- Vascularites ;
- Zona

Parmi les faits marquants on relève :

- **Le rapport de cas d'infection à COVID-19 après réalisation de la 2^{ème} injection. Les données disponibles à ce jour n'identifient pas de cas pour lesquels l'infection serait postérieure au 14^{ème} jour suivant la 2^{ème} injection. Aucun cas ne correspond de ce fait formellement à la définition retenue des cas d'inefficacité. Pour rappel, de tels cas sont attendus dans une certaine mesure puisque l'efficacité évaluée du vaccin, même extrêmement importante, n'est pas de 100%. Ces cas continueront à faire l'objet d'un suivi spécifique ;**
- **Le rapport de cas de thrombopénie immunologique dont un cas avec ré-introduction positive. Ce seul cas suffit à évoquer un potentiel signal de sécurité ; les données sont**

cependant extrêmement parcellaires et un cas de PTI observé après l'administration de la 1^{ère} injection a également été rapporté, pour lequel la réalisation de la 2^{ème} injection ne s'est pas accompagnée d'une rechute de la maladie ;

- Le rapport de cas de complications diabétiques et d'hyperglycémie, avec en particulier la transmission de 3 cas par la procédure dite des cas marquants. Au total, les informations restent très limitées à ce stade et insuffisantes pour évoquer un rôle potentiel du vaccin. Ces cas continueront donc à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports
- La mise en évidence, dans les cas rapportés chez des patients avec antécédents d'infection à COVID-19, d'événements survenus après réalisation d'une 2^{ème} injection, dont l'un chez une personne jeune sans antécédent connu d'immunodépression. Les recommandations de non réalisation d'une 2^{ème} injection chez les patients avec antécédents d'infection à COVID-19, en dehors de certaines populations particulières devraient être rappelées et clarifiées.

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

Grade I

Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire avec ou sans angioedème

Grade II

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

Grade III

Atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant un traitement spécifique : collapsus (pression artérielle systolique ≤ 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.

