

Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty

Rapport n°18 : période du 2 juillet 2021 au 26 août 2021

CRPV de Bordeaux, CRPV de Marseille, CRPV de Toulouse, CRPV de Strasbourg



## 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

<b>I. Périmètre et vaccin concerné.....</b>	<b>4</b>
<b>II. Organisation et calendrier .....</b>	<b>4</b>
<b>III. Méthodes .....</b>	<b>4</b>
<b>IV. Résultats.....</b>	<b>5</b>
<b>IV.1. Données sur les cas issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance .....</b>	<b>5</b>
<b>IV.1.1. Analyse quantitative.....</b>	<b>5</b>
<b>IV.1.4. Analyse qualitative, autres effets .....</b>	<b>22</b>
<b>__SIGNALS CONFIRMES.....</b>	<b>24</b>
<b>__SIGNALS POTENTIELS.....</b>	<b>26</b>
<b>__EVENEMENTS INDESIRABLES A SUIVRE .....</b>	<b>29</b>
<b>__EVENEMENTS INDESIRABLES NOUVELLEMENT ANALYSEES .....</b>	<b>33</b>
<b>IV.1.6. Analyse et expertise des situations particulières.....</b>	<b>70</b>
<b>V. Conclusions.....</b>	<b>73</b>
<b>VI. Annexes.....</b>	<b>75</b>

## 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, le CRPV de Marseille, le CRPV de Strasbourg et le CRPV de Toulouse assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty.

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 collégialement 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](#)

#### **Modification apportée**

A l'issue du 16<sup>ème</sup> rapport mis en ligne le 02/06/2021 par l'ANSM, la stabilité des résultats au cours des dernières semaines a conduit à décider, après cinq mois de rendu hebdomadaire et bimensuel, d'espacer la publication des rapports détaillés de pharmacovigilance ; ces derniers seront maintenant publiés sur une rythmicité mensuelle.

La surveillance de pharmacovigilance rapprochée de la sécurité des vaccins demeurant continue, une fiche de synthèse mettant à jour les données analysées continuera d'être publiée à l'issue de chaque comité de suivi.

Comme pour les rapports précédents, en dehors de la mise à jour des données, seules les informations marquantes identifiées lors de l'analyse réalisée pour cette nouvelle période sont détaillées, ainsi que les nouvelles conclusions que ces faits ont pu apporter.

## 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 18ème 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 26/08/2021 inclus.

La nouvelle période couverte par ce rapport s'étend du 02/07/2021 au jeudi 26/08/2021 inclus. Le nombre d'injections réalisées depuis le début de la campagne de vaccination et au cours de la période 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 (Source VACSI).**

Cumul depuis le 27/12/2020 N = 68 603 875			
	1ère injection, N = 37 693 645	2ème injection, N= 30 800 423	3ème injection, N= 109 807
<b>Sexe</b>			
Femmes	19 639 337	16 251 016	54 243
Hommes	17 923 664	14 455 934	55 262
Non renseigné	130 644	93 473	302
<b>Age (ans)</b>			
0-11	13 845	5 816	3
12-15	1 860 437	1 049 423	187
16-18	1 691 341	1 120 402	648
19-25	3 884 954	2 863 711	2 606
26-29	2 077 406	1 547 047	2 022
30-49	11 566 232	9 201 099	24 233
50-64	7 669 679	6 687 718	31 853
65-74	4 346 629	4 020 135	27 002
75-84	3 019 504	2 847 116	16 026
85 et +	1 563 618	1 457 956	5 227

\* Le nombre de 2<sup>ème</sup> injection correspond au nombre de patients avec schéma vaccinal complété depuis le début de la campagne vaccinal Jusqu'au 30/08/2021 ; l'information n'est pas encore disponible pour les 3èmes injections.

A la date du 26/08/2021 et depuis le début de la campagne vaccinale, 46 817 cas d'effets / évènements indésirables potentiellement liés au vaccin Comirnaty et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 91 174 effets / évènements (nombre médian d'effets renseignés par cas : 1 ; Intervalle Inter-Quartile, IIQ : 1-2).

Le délai de survenue médian des effets était d'un jour (IIQ : 0-4) ; 14 943 (32,0 %) cas étaient renseignés comme résolus avec un délai médian de résolution d'un jour (IIQ : 0-3).

Parmi les 46 817 cas pris en compte et déclarés entre le 27/12/2020 et le 26/08/2021, 14 943 (32,0 %) au total étaient renseignés comme résolus, dont 121 résolus avec séquelle.

Les caractéristiques de ces cas sont présentées dans le Tableau 2.

**Tableau 2. Caractéristiques générales des cas.**

	Cas cumulés N = 46 817 (%)
<b>Nombre de cas enregistrés dans la BNPV</b>	
Cas déclarés par les professionnels de santé	28881 (61.7)
Cas déclarés par les patients/usagers	17936 (38.3)
<b>Cas non graves, N (%)</b>	<b>33844 (72.3)</b>
<b>Sexe</b>	
Masculin	8899 (19.0)
Féminin	24888 (53.2)
Inconnu	57 (0.1)
<b>Tranches d'âge, N (%)</b>	
12-15	159 (0.3)
16-18	224 (0.5)
19-24	1528 (3.3)
25-29	1279 (2.7)
30-49	9407 (20.1)
50-64	10207 (21.8)
65-74	4530 (9.7)
75-84	4107 (8.8)
≥ 85	1984 (4.2)
Inconnu	419 (0.9)
<b>Évolution, N (%)</b>	
En cours de rétablissement/résolution	8030 (17.2)
Rétabli/résolu	14822 (31.7)
Rétabli/résolu avec séquelles	121 (0.3)
Non rétabli/non résolu	9329 (19.9)
Décès	0 (0,0)
Inconnu	1542 (3.3)

Cas graves, N (%)	Cas cumulés N = 46 817 (%) 12 973 (27.7)
<b>Critère de gravité</b>	
Anomalies congénitales	9 (0.0)
Décès	905 (1.9)
Mise en jeu du pronostic vital*	649 (1.4)
Hospitalisation*	4058 (8.7)
Invalidité ou incapacité	300 (0.6)
Médicalement significatif	7052 (15.1)
<b>Sexe, N (%)</b>	
Masculin	4957 (10.6)
Féminin	7985 (17.1)
Inconnu	31 (0.1)
<b>Tranches d'âge, N (%)</b>	
12-15	73 (0.2)
16-18	135 (0.3)
19-24	520 (1.1)
25-29	371 (0.8)
30-49	3103 (6.6)
50-64	3116 (6.7)
65-74	2015 (4.3)
75-84	1960 (4.2)
≥ 85	1581 (3.4)
Inconnu	99 (0.2)
<b>Évolution, N (%)</b>	
En cours de rétablissement/résolution	3959 (8.5)
Rétabli/résolu	3500 (7.5)
Rétabli/résolu avec séquelles	314 (0.7)
Non rétabli/non résolu	3918 (8.4)
Décès	906 (1.9)
Inconnu	376 (0.8)

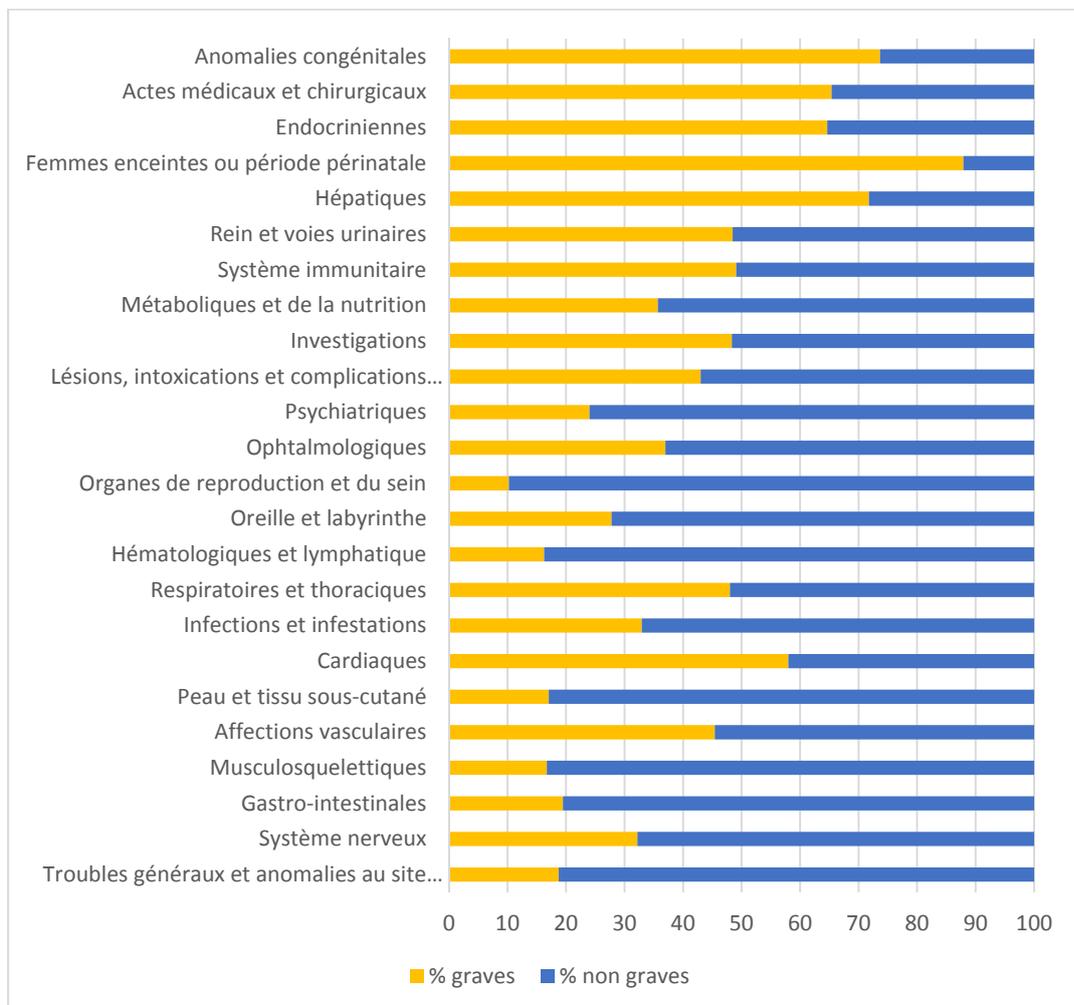
\* Dans le rapport 17 les données concernant les « hospitalisations » et les « mises en jeu du pronostic vitale étaient inversées ».

### Description générale des cas graves et non graves

**Au total, sur les 46 817 cas rapportés, 33 844 (72,3 %) correspondaient à des cas non graves et 12 973 (27,7 %) à des cas graves** au regard des définitions réglementaires internationales de pharmacovigilance. Depuis le précédent rapport, **15 430 nouveaux cas** ont été transmis, dont **4 283 graves (27,8 %)**.

Parmi les 46 817 cas analysés, 23 832 correspondent à des effets indésirables de réactogénicité (définition : propriété d'un vaccin de produire des réactions indésirables sous forme d'une réponse immunologique excessive se manifestant par de la fièvre, de la douleur à l'endroit d'injection accompagnée d'un gonflement, une induration et une rougeur attendus, car déjà identifiés et caractérisés dans les essais cliniques). Parmi ces 23 832 effets indésirables de réactogénicité, 3 636 sont graves.

Les effets indésirables graves se répartissent en tableaux cliniques dont la répartition est représentée par le graphique ci-dessous.



**Figure 1. Proportion représentée par les effets graves parmi l'ensemble des effets rapportés en France au 26/08/2021, par *System Organ Class* (avec au moins 5 cas).**

La Figure 1 détaille, par *System Organ Class*, la proportion des effets graves parmi l'ensemble des effets rapportés.

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

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 26/08/2021, par *System Organ Class*\*.**

Effet (SOC)	Cas cumulés	
	Non graves, N = 33844 (%)*	Graves, N = 12973 (%)*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	17783 (52.5)	4106 (31.7)
Système nerveux	7711 (22.8)	3662 (28.2)
Gastro-intestinales	5307 (15.7)	1284 (9.9)
Musculosquelettiques	5040 (14.9)	1011 (7.8)
Affections vasculaires	2641 (7.8)	2198 (16.9)
Peau et tissu sous-cutané	3907 (11.5)	803 (6.2)
Cardiaques	1413 (4.2)	1950 (15.0)
Infections et infestations	2249 (6.6)	1105 (8.5)
Respiratoires et thoraciques	1672 (4.9)	1544 (11.9)
Hématologiques et lymphatique	2380 (7.0)	462 (3.6)
Oreille et labyrinthe	1343 (4.0)	516 (4.0)
Organes de reproduction et du sein	1246 (3.7)	142 (1.1)
Ophtalmologiques	719 (2.1)	422 (3.3)
Psychiatriques	757 (2.2)	239 (1.8)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	404 (1.2)	305 (2.4)
Investigations	356 (1.1)	333 (2.6)
Métaboliques et de la nutrition	375 (1.1)	208 (1.6)
Système immunitaire	250 (0.7)	241 (1.9)
Rein et voies urinaires	135 (0.4)	127 (1.0)
Hépatiques	57 (0.2)	145 (1.1)
Femmes enceintes ou période périnatale	15 (0.0)	109 (0.8)
Endocriniennes	35 (0.1)	64 (0.5)
Caractéristiques socio-environnementales	2 (0.0)	45 (0.3)
Actes médicaux et chirurgicaux	9 (0.0)	17 (0.1)
Anomalies congénitales	5 (0.0)	14 (0.1)
Problèmes de produit	5 (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*

#### **IV.1.2. Événements indésirables d'intérêt spécifique (Adverse events of specific interest ; n= 9 127 dont 2 972 sur la période ; 5 936 cas graves)**

Sur les 46 817 cas rapportés, 9 127 comprennent des événements / effets indésirables considérés comme d'intérêt particulier ; 2 972 ont été déclarés sur la nouvelle période de suivi.

Sur ces 9 127 cas d'événements / effets indésirables d'intérêt spécifique rapportés depuis le début de la campagne vaccinale, 5 936 étaient considérés comme graves (65,0 %), incluant 1 844 cas graves déclarés sur cette nouvelle période de suivi (Tableau 5).

**Tableau 4. Description des événements / effets d'intérêt spécifiques identifiés (AESI), hors hypersensibilités/anaphylaxies, dans les cas rapportés en France jusqu'au 26/08/2021\*.**

	Cas cumulés		Cas 02/07/2021 – 26/08/2021	
	Non graves, N = 33844 (%)*	Graves, N = 12973 (%)*	Non graves, N = 11147 (%)*	Graves, N = 4283 (%)*
<b>Cas avec au moins un AESI</b>	3191 (9.4)	5936 (45.8)	1128 (10.1)	1844 (43.1)
<b>Cardiaques</b>	1274 (3.8)	1593 (12.3)	396 (3.6)	520 (12.1)
Cardiomyopathie provoquée par le stress	0 (0.0)	6 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
Maladie coronaire (Cardiopathie ischémique)	18 (0.1)	226 (1.7)	9 (0.1)	66 (1.5)
Insuffisance cardiaque	8 (0.0)	192 (1.5)	2 (0.0)	35 (0.8)
Microangiopathie	0 (0.0)	4 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
Myocardite	2 (0.0)	249 (1.9)	1 (0.0)	185 (4.3)
Troubles du rythme cardiaque	1251 (3.7)	997 (7.7)	386 (3.5)	249 (5.8)
<b>Cutanés</b>	40 (0.1)	136 (1.0)	13 (0.1)	56 (1.3)
Erythème polymorphe	4 (0.0)	13 (0.1)	1 (0.0)	8 (0.2)
Lésions type engelures	9 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
Vascularite	27 (0.1)	123 (0.9)	10 (0.1)	48 (1.1)
<b>Gastro-intestinaux</b>	75 (0.2)	83 (0.6)	30 (0.3)	28 (0.7)
Affections hépatiques aiguës	75 (0.2)	83 (0.6)	30 (0.3)	28 (0.7)
<b>Hématologiques</b>	1171 (3.5)	2611 (20.1)	477 (4.3)	784 (18.3)
AVC	12 (0.0)	905 (7.0)	7 (0.1)	226 (5.3)
Embolie pulmonaire	9 (0.0)	663 (5.1)	3 (0.0)	223 (5.2)
Maladie hémorragique	977 (2.9)	547 (4.2)	423 (3.8)	174 (4.1)
Ischémie des membres	150 (0.4)	616 (4.7)	35 (0.3)	175 (4.1)
Thrombocytopénie	20 (0.1)	148 (1.1)	10 (0.1)	51 (1.2)
Thrombose veineuse profonde	97 (0.3)	1240 (9.6)	26 (0.2)	409 (9.5)
<b>Immunologiques</b>	252 (0.7)	208 (1.6)	90 (0.8)	84 (2.0)
Arthrite	178 (0.5)	132 (1.0)	68 (0.6)	60 (1.4)
Syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diabète tout confondu	74 (0.2)	75 (0.6)	22 (0.2)	24 (0.6)
<b>Neurologiques</b>	291 (0.9)	633 (4.9)	123 (1.1)	233 (5.4)
Anosmie ou agueusie	151 (0.4)	22 (0.2)	57 (0.5)	9 (0.2)
Convulsions généralisées	21 (0.1)	184 (1.4)	11 (0.1)	63 (1.5)
Méningoencéphalite	0 (0.0)	11 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
Méningite aseptique	0 (0.0)	12 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.1)
Myélite transverse	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Paralysie faciale	121 (0.4)	357 (2.8)	56 (0.5)	124 (2.9)
Syndrome de Guillain-Barré	0 (0.0)	50 (0.4)	0 (0.0)	31 (0.7)
<b>Rénaux</b>	5 (0.0)	36 (0.3)	3 (0.0)	11 (0.3)
Insuffisance rénale aiguë	5 (0.0)	36 (0.3)	3 (0.0)	11 (0.3)
<b>Respiratoires</b>	0 (0.0)	16 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	0 (0.0)	16 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
<b>Autres</b>	135 (0.4)	1108 (8.5)	13 (0.1)	212 (4.9)
Mortalité toute cause	0 (0.0)	906 (7.0)	0 (0.0)	141 (3.3)
COVID-19	135 (0.4)	288 (2.2)	13 (0.1)	89 (2.1)

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

### **IV.1.3. Analyse qualitative : cas marquants, sujets âgés entre 12 et 18 ans, décès**

#### **Cas supplémentaires transmis par la procédure des cas marquants**

Parmi les cas transmis par la procédure des cas marquants après la période couverte par ce rapport, un cas de Syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique 2 cas de syndrome de Parsonage Turner seront décrits dans les sections correspondantes.

Par ailleurs, un cas de HaNDL syndrome (*syndrome of transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis*), syndrome rare caractérisé par des épisodes de céphalées avec troubles neurologiques et méningite lymphocytaire, a été transmis.

Après une réactogénicité transitoire le jour de la deuxième injection, un sujet de 40-45 ans sans antécédents particuliers, a présenté des céphalées frontales une semaine après, d'apparition et d'aggravation progressive. A son travail et développe un tableau de confusion associé à des troubles du langage. Transfert aux urgences il présente un ralentissement psycho-moteur, des céphalées bifrontales, une photophobie, pas de raideur de nuque.

Le patient a d'abord reçu un traitement antiviral dans l'hypothèse initiale d'une encéphalite herpétique, arrêté un jour et demi après.

La ponction lombaire avait mis en évidence initialement une méningite lymphocytaire aseptique avec des PCR virales négatives.

En 72 heures, amélioration objective de ses troubles mais il conserve de discrètes céphalées bitemporales, sans photophonophobie, sans nausée.

#### **Analyse des cas graves et non graves – adolescents et adultes jeunes (sujets de 12 à 18 ans)**

Entre l'élargissement de la campagne vaccinale aux 12 ans et plus et la fin de la période de surveillance couverte par ce rapport, 591 cas d'événements indésirables potentiels ont été rapportés aux Centres de Pharmacovigilance pour des sujets de 12 à 18 ans.

Parmi ceux-ci, 232 (39,3 %) concernaient des sujets âgés de 12 à 15 ans et 359 (60,7 %) de sujets âgés de 16 à 18 ans.

Parmi ces 591 cas également, 208 (35,2 %) correspondaient à des cas répondant au moins critère de gravité au regard des définitions de pharmacovigilance.

La description des caractéristiques générales de l'ensemble de ces cas est donnée dans le Tableau 5.

**Tableau 5. Caractéristiques générales des cas concernant des sujets de 12 à 18 ans.**

	Cas cumulés N = 591 (%)	Cas 12-15 ans N = 232 (%)	Cas 16-18 ans N = 359 (%)
<b>Cas non graves, N (%)</b>	<b>383 (64,8)</b>	<b>159 (68,5)</b>	<b>224 (62,4)</b>
Sexe féminin	136 (35,5)	68 (42,8)	68 (30,4)
12-15 ans	159 (41,5)	-	-
Évolution, N (%)			
En cours de rétablissement/résolution	99 (25,8)	46 (28,9)	53 (23,7)
Rétabli/résolu	143 (37,3)	67 (42,1)	76 (33,9)
Rétabli/résolu avec séquelles	1 (0,3)	1 (0,6)	0
Non rétabli/non résolu	124 (32,4)	38 (23,9)	86 (38,4)
Inconnu	16 (4,2)	7 (4,4)	9 (4)
<b>Cas graves, N (%)</b>	<b>208 (35,2)</b>	<b>73 (31,5)</b>	<b>135 (37,6)</b>
Sexe féminin	112 (53,8)	35 (47,9)	77 (57)
12-15 ans	73 (35,1)	-	-
Critère de gravité			
Décès	1 (0,5)	1 (1,4)	0
Mise en jeu du pronostic vital	5 (2,4)	2 (2,7)	3 (2,2)
Hospitalisation	94 (45,2)	33 (45,2)	61 (45,2)
Invalidité ou incapacité	3 (1,4)	1 (1,4)	2 (1,5)
Médicalement significatif	105 (50,5)	36 (49,3)	69 (51,1)
Évolution, N (%)			
En cours de rétablissement/résolution	84 (40,4)	21 (28,8)	63 (46,7)
Rétabli/résolu	60 (28,8)	27 (37)	33 (24,4)
Rétabli/résolu avec séquelles	1 (0,5)	0	1 (0,7)
Non rétabli/non résolu	58 (27,9)	22 (30,1)	36 (26,7)
Décès	1 (0,5)	1 (1,4)	0
Inconnu	4 (1,9)	2 (2,7)	2 (1,5)

Parmi l'ensemble des cas graves concernant des sujets de 12 à 18 ans, un correspondait à un décès et cinq à des événements ayant conduit à une mise en jeu du pronostic vital.

Le cas de décès concernait une jeune fille avec maladie congénitale responsable de complication cardiovasculaire et perte de poids importante au cours de l'année scolaire écoulée. Dans les suites immédiates de la vaccination, la jeune fille a présenté pour seule symptôme une douleur dans le bras dans lequel avait été réalisée l'injection. A J2 de la réalisation de cette première injection, la jeune fille, sans qu'elle ait présenté auparavant de symptômes particuliers, la jeune fille a été retrouvée en arrêt cardio-respiratoire. La prise en charge immédiate a permis une reprise d'activité cardiaque ; la prise en charge ultérieure révélera un état de mort encéphalique sur séquelles anoxiques. Les explorations réalisées ont permis d'écarter une myocardite et oriente le diagnostic vers un choc cardiogénique sur syndrome de Tako-Tsubo chez cette jeune fille aux antécédents spécifiques.

Les cas de mise en jeu du pronostic vital concernaient un cas d'AVC ischémique (parmi les quatre rapportés), un cas de troubles du rythme cardiaque à type de bloc auriculo-ventriculaire, un cas d'anaphylaxie survenu au soir de la vaccination pour laquelle des

explorations sont prévues, un cas de syncope vasovagale survenu dans la minute suivant la réalisation d'une 1ère injection et un dernier cas très similaire dans sa présentation, survenu 2 minute après la réalisation d'une 1ère injection, et pour lequel le malaise a été associé à la survenue d'un bref arrêt cardiaque.

Les types d'événements graves rapportés sont décrits dans le Tableau 6. Les événements les plus fréquemment rapportés étaient à type de malaise post-vaccinal ou de réactogénicité suivis par les événements de myocardite et de péricardite.

**Tableau 6. Événements graves rapportés en France pour des sujets de 18 ans et moins ayant reçu une injection par Comirnaty (au moins 2 cas).**

Type d'événement	Total (n=208)
Malaise / Malaise Post-Vaccinal / Réactogénicité	52 (25,0)
Myocardite	33 (15,9)
Péricardite	15 (7,2)
Paralysie Faciale	10 (4,8)
Hypersensibilité / Anaphylaxie	7 (3,4)
Convulsions	6 (2,9)
Troubles Du Rythme	6 (2,9)
Éruption Cutanée	5 (2,4)
AVC Ischémique	4 (1,9)
Douleur Thoracique	4 (1,9)
Troubles Hémorragiques	4 (1,9)
Pancréatite	3 (1,4)
Troubles Hépatiques	3 (1,4)
Troubles Visuels	3 (1,4)
Appendicite	2 (1,0)
Asthme	2 (1,0)
Atteintes Rétiniennes	2 (1,0)
Diarrhée	2 (1,0)
Epididymite	2 (1,0)
Migraine	2 (1,0)
Parésies et paralysies	2 (1,0)
Pityriasis rosé de Gibert	2 (1,0)
Purpura Thrombopénique Immunologique	2 (1,0)
Syndrome De Guillain-Barré	2 (1,0)
Syndrome Néphrotique	2 (1,0)
Troubles de l'Audition	2 (1,0)

### ***Myocardites et péricardites***

Au total, 33 cas de myocardite et 15 cas de péricardites avaient été rapportés à la date du 26/08/2021. Les événements de myocardite (dont trois cas de myopéricardites) concernaient, dans 30 cas, des sujets âgés de 16 à 18 ans (dont 16 des sujets de 18 ans) et dans trois cas des sujets âgés de 12 à 15 ans. Ils étaient survenus pour 13 d'entre eux après une 1ère injection (39,4 % ; délai moyen de survenue : 13 jours), pour 18 d'entre eux après une seconde (54,5 % ; délai moyen de survenue : 4 jours). Pour deux cas, le rang d'injection n'était pas connu. L'évolution était déjà connue et favorable pour 29 cas (87,9 %). Une association à un trouble du rythme était rapportée dans un cas survenu dans un contexte familial d'infection viral.

Dans 26 cas sur 33 (78,8 %), la douleur thoracique était un des premiers symptômes rencontrés, associée à de la fièvre dans 7 cas (21,2 %). Par ailleurs, dans trois cas (9,1 %), une symptomatologie diarrhéique était rapportée.

Les 15 cas de péricardite étaient survenus chez des sujets de 14 à 18 ans pour 14 (93,3 % d'entre eux) et chez un sujet de 12 à 15 ans pour le dernier. Ils étaient survenus pour 8 d'entre eux après une 1ère injection (53,3 % ; délai moyen de survenue : 13 jours), pour 6 d'entre eux après une seconde (40 % ; délai moyen de survenue : 4 jours). Pour 1 cas, le rang d'injection était inconnu. L'évolution était déjà connue et favorable pour 9 cas (60 %). Un épanchement péricardique n'était mentionné que dans 3 des 15 cas ; la douleur thoracique était renseignée comme symptôme initial dans 13 cas sur 15 (86,7 %).

### ***Paralysie faciale et événements neurologiques***

Au total, 10 cas ont été rapportés comme des cas de paralysie faciale, dont neuf après la réalisation d'une première injection et un après la réalisation d'une seconde.

Sur les neuf cas post-D1, cinq correspondaient à des tableaux de paralysie faciale périphérique, dont 2 survenus le lendemain de l'injection et trois dans les 4 à 6 jours suivant l'injection (incluant un cas survenu dans un contexte d'otite moyenne aiguë traitée par antibiotique). La description de l'événement pour les quatre autres cas post-D1, survenus pour trois d'entre eux entre J12 et J14 et pour le dernier à J24, était nettement moins caractéristique d'une véritable paralysie faciale périphérique.

Parmi les autres événements neurologiques graves, deux cas ont été rapportés après réalisation d'une 2ème injection comme des syndromes de Guillain-Barré. Après expertise, seul l'un d'entre eux, survenu à J2 chez une jeune femme de 18 ans, pouvait être retenu comme tel au regard de la symptomatologie et des résultats du bilan exploratoire effectué.

### ***AVC Ischémique***

Les quatre cas rapportés d'AVC ischémique (dont celui déjà évoqué) étaient tous rapportés après une 1ère injection. Le délai de survenue était de 4 heures dans un cas, 10 à 11 jours pour deux cas, et probablement inférieur à une semaine pour le dernier (date exacte de vaccination non renseignée). Pour trois des quatre cas, des malformations cardiaques emboligènes ont été retrouvées. Les deux cas survenus 10 à 11 jours après la réalisation de l'injection concernaient des jeunes femmes également traitées par contraception oestroprogestative.

### ***Hypersensibilité / Anaphylaxie***

Sept cas concernaient des réactions d'hypersensibilité / des réactions anaphylactiques dont cinq survenus après D1 (mais un à J2 à type de type rhinite/conjonctivite avec œdème palpébral et urticaire chez un patient avec antécédent d'allergies connue à des pollens) et deux après une D2. Les cas survenus après D1 incluaient le cas ayant conduit à une mise en jeu du pronostic vital déjà mentionné (survenu d'une réaction anaphylactique de grade II-III plusieurs après la réalisation de l'injection, avec consommation d'arachides sans allergie connue dans l'après-midi, bilan exploratoire en cours) et trois cas d'urticaire (dont l'un avec nausée et sensation de malaise survenu moins de 15 minutes après la réalisation de l'injection). Les deux cas rapportés après une D2 correspondaient tous deux à des réactions urticariennes.

### ***Troubles du rythme***

Six cas de troubles du rythme cardiaque ont été rapportés, dont quatre après une première injection (incluant le cas déjà mentionné dans les événements associés à une mise en jeu du pronostic vital) et deux après une seconde. Parmi les quatre cas rapportés après une première injection, trois concernaient des tachycardies, une survenue à J1 sans spécificité particulière, une de type Bouveret survenu à J7 chez un patient traité par un médicament susceptible d'induire ce type de trouble du rythme, et une survenue chez une jeune femme traitée par médrogestone (indication non renseignée) dont la persistance a conduit à instaurer un traitement par bisoprolol. Le dernier cas rapporté après une 1ère injection correspondait au cas de bloc auriculo-ventriculaire déjà mentionné. Le trouble du rythme est apparu une première fois à J25 de la réalisation d'une D1 en post entraînement sportif habituel et est réapparu à J10 de la réalisation de la D2 au lendemain d'une soirée associant manque de sommeil, consommation d'alcool et de toxiques. Le bilan exploratoire est en faveur d'une cardiopathie infiltrative sans rapport selon les spécialistes en charge du patient avec une origine infectieuse ou une hypothèse vaccinale. Les deux derniers cas rapportés de troubles du rythme étaient survenus après la réalisation d'une D2, tous deux à J0. Les deux patients ont présenté des extrasystoles ventriculaires. Celles-ci sont survenues à J2 dans le premier cas sous la forme d'ESV complexes et nombreuses. Les explorations sont en cours pour ce patient.

Les extrasystoles sont survenues au décours immédiat de l'injection pour le 2ème patient, porteur d'une cardiopathie rythmique infantile connue. Chez ce patient, la surveillance ECG réalisée dans les heures suivantes montraient dans les faits un enregistrement moins anormal que le dernier réalisé dans le cadre de son suivi cardiologique.

### ***Purpura Thrombopénique Immunologique***

Deux cas correspondant à des probables purpuras thrombopéniques immunologiques ont été rapportés après des premières injections. L'un est survenu à J4, le bilan ne retrouvait pas d'étiologie spécifique ; le second est survenu à J10 dans un contexte de primo-infection herpétique.

### ***Troubles visuels***

Parmi les cas de troubles visuels, un cas concernait un jeune garçon ayant présenté, à J5 de la réalisation d'une première injection, une baisse d'acuité visuelle avec vision floue bilatérale qui s'aggrava au cours des jours suivant jusqu'à une quasi cécité avant de s'améliorer légèrement. Les explorations montrent une atteinte rétinienne bilatérale en faveur d'une rétinite aiguë. Le bilan réalisé retrouvait une carence importante en folates et des carences en vitamine D et en Fer. Le bilan infectieux est négatif ; le bilan auto-immun et de recherche de toxiques sont encore en cours.

### ***Autres EI***

Le cas d'embolie pulmonaire avait déjà été détaillé dans le rapport précédent. Les cas de thrombose veineuse ne présentaient aucun caractère de spécificité ; l'un était survenu le jour de la vaccination, et le second à J9 d'une première injection chez une jeune fille traitée par contraceptif oestroprogestatifs.

### ***Syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique***

Trois cas de syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique nous ont été transmis après la fin du période de suivi pour ce rapport. Il s'agit d'un syndrome rare associée aussi à l'infection à SARS CoV-2 chez les enfants et âgés de 0 à 19 ans ayant de la fièvre > 3 jours ET deux des signes suivants :

- éruption cutanée ou conjonctivite bilatérale non purulente ou signes d'inflammation mucocutanée (bouche, mains ou pieds) ;
- hypotension ou état de choc ;
- signes de dysfonctionnement myocardique, de péricardite, de valvulite ou d'anomalies coronariennes (y compris des anomalies à l'échocardiographie ou des taux élevés de troponine/NT-proBNP) ;

- éléments révélateurs d'une coagulopathie (par TP, TCA, D-dimères élevés)
- problèmes gastro-intestinaux aigus (diarrhées, vomissements ou douleurs abdominales) ;
- ET des marqueurs d'inflammation élevés tels que l'ESR, la protéine C-réactive ou la procalcitonine
- ET aucune autre cause microbienne évidente d'inflammation, y compris la septicémie bactérienne, les syndromes de choc staphylococcique ou streptococcique

Les trois cas sont compatibles avec la définition.

Dans le premier cas, survenu 16 jours après la première injection, le bilan étiologique a retrouvé une hémoculture positive à bacilles Gram - et cocci Gram+ ce qui représente une étiologie alternative plausible au vaccin.

Dans les autres deux cas, des autres causes étiologiques ont été raisonnablement exclues. Ils sont survenus après la première injection (J4 et J19) chez des jeunes garçons de moins de 16 ans. L'évolution a été favorable pour les deux cas après prise en charge médicale.

## **Conclusions**

En synthèse, 591 cas d'événements indésirables graves ont été rapportés à ce jour concernant des sujets de 12 à 18 ans chez lesquels plus de six millions de doses ont été administrées à ce jour.

La majorité de ces événements graves correspond à des cas de réactogénicité, malaise ou malaise post-vaccinal ; le critère de gravité le plus associé est logiquement le critère « médicalement significatif » indiquant que ces événements ont pu motiver des consultations médicales ou une surveillance spécifique après la vaccination.

Les événements les plus représentés après ces manifestations sont les événements de myocardite et de péricardite. Pour les myocardites, l'évolution était à ce jour favorable et connue dans près de 9 cas sur 10.

On ne retrouvait pas de spécificité particulière par rapport aux cas rapportés chez l'adulte pour les autres événements en dehors des AVC ischémiques systématiquement associés à des malformations cardiaques congénitales emboligènes et/ou à la prise de contraceptifs oestroprogestatifs.

Enfin le suivi de la sécurité vaccinale chez les 12-18 ans comporte en particulier un suivi des événements rapportés de syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique.

### **Analyse et expertise des cas de décès (n=907, dont 141 sur la période)**

Cent-quarante-un nouveaux cas de décès ont été transmis sur la période de ce rapport, pour un total de 907 cas de décès déclarés à la date du 26/08/2021.

Uniquement les décès survenus chez des sujets nés vivants et d'âge inférieur à 50 ans font l'objet d'une analyse approfondie : 36 cas de décès en total, dont 19 dans la période.

Tous les cas de décès survenus chez des sujets d'âge inférieur à 50 ans ont été classés selon la méthode suivante :

1/ Cas déclarés d'emblée comme décès:

- a) Mort soudaine ou inexplicée dans les jours suivants la vaccination chez une personne qui n'a présenté aucune manifestation nouvelle entre la vaccination et le décès (en dehors d'éventuels effets réactogènes bénins)
- b) Arrêt cardiorespiratoire précédé de manifestations cliniques inaugurales (par ex: douleur thoracique puis ACR sur EP massive, dyspnée aiguë, manifestations anaphylactiques,...) orientant vers une cause éventuelle du décès
- c) Décès en lien avec l'évolution d'une pathologie chronique déjà présente avant la vaccination (par ex. insuffisant respiratoire ou cardiaque connu qui se dégrade après le vaccin).

2/ Cas pour lesquels le décès est l'évolution de l'EI :

- a) Décès après une symptomatologie aiguë apparue après la vaccination

Les cas ont été en plus classés par âge, sexe et délai de survenue :  $\leq 24$  h, 2-3 jours, 4-6 jours, 7-15 jours, et  $>15$  jours (**Tableau 7**).

**Tableau 7. Classification des décès hors COVID-19 transmis entre le début du suivi et le 26/08/2021.**

	Classe décès				
	1A, N = 16 (%)	1B, N=9 (%)	1C, N=7 (%)	2, N=4 (%)	Total N=36
<b>Sexe</b>					
Femmes	3 (18,8)	5 (55,6)	5 (71,4)	2 (50,0)	15 (41,7)
Hommes	13 (81,2)	4 (44,4)	2 (28,6)	2 (50,0)	21 (58,3)
<b>Age Moyenne (Ecart type)</b>	37,1 (8,5)	36,8 (8,1)	37,3 (11,1)	43,0 (6,9)	37,7 (8,7)
<b>Groupes d'Age</b>					
<=18 ans			1 (14,3)		1 (2,8)
19-25	2 (12,5)	1 (11,1)			3 (8,3)
26-29	2 (12,5)	1 (11,1)			3 (8,3)
30-39	7	4 (44,4)	2 (28,6)	1 (25,0)	14 (38,9)
40-49	5 (31,3)	3 (33,3)	4	3 (75,0)	15 (41,7)
<b>Délais de survenue</b>					
<=24 h	6 (37,5)	1 (11,1)	1 (14,3)	1 (25,0)	9 (25,0)
2-3 j	3 (18,8)	0	3 (42,9)	2 (50,0)	8 (22,2)
4-6 j	1 (6,3)	1 (11,1)	0		2 (5,6)
7-15 j	4 (25,0)	1 (11,1)	1 (14,3)		6 (16,7)
> 15 j	2 (12,5)	6 (66,7)	2 (28,6)	1 (25,0)	11 (30,6)

Pour les décès de cause inconnue (16 cas, 44,4%) ou liées à une évolution d'une maladie préexistante (7 cas, 19,5%), aucun élément transmis n'indiquait un rôle potentiel du vaccin.

Concernant les autres cas, cinq cas ont été détaillées dans le rapport précédent (<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/07/16/20210716-vaccins-covid-19-rapport-pfizer-periode-28-05-2021-01-07-2021.pdf>) et celui concernant un jeune homme d'âge <=18 ans est détaillé dans le paragraphe précédent.

Les huit cas restants, présentaient les caractéristiques suivantes :

- Un cas de réaction allergique sévère survenu chez un homme de moins de 25 ans, quelque heure après la première injection. Le sujet avait des antécédents connus d'allergie aux arachides, et avait probablement ingéré une sauce à base d'arachides quelque minute avant du début de la symptomatologie ;
- Un cas survenu chez une femme de moins de 30 ans avec des antécédents d'obésité, qui a présenté, 29 jours après une deuxième injection, un tableau acidocétose diabétique sur pancréatite sévère alithiasique, conduisant au décès.
- Un cas succinct d'AVC ischémique survenu chez une femme de moins de 40 ans avec des antécédents de surcharge pondérale, 19 jours après la deuxième injection ;

- Un cas survenu chez une femme de moins de 40 ans avec des antécédents de surcharge pondérale, qui a présenté, 2 mois après la deuxième injection une rupture d'anévrisme cérébrale.
- Un cas survenu chez une femme de moins de 40 ans avec des antécédents d'obésité, qui a présenté, 40 jours après la deuxième injection, un décès évocateur d'une embolie pulmonaire massive.
- Un cas survenu chez un homme de moins de 50 ans avec des antécédents d'hypertension artérielle traitée, et qui a présenté un AVC hémorragique le soir même de la première injection.
- Un cas survenu chez un homme de moins de 50 ans, sans antécédents particuliers qui a présenté un décès du probablement à une embolie pulmonaire 17 jours après la vaccination.

Au vu des éléments transmis et de l'analyse détaillée des cas de décès transmis, les décès survenus dans la population de patients de moins de 50 ans n'apportent pas, dans leurs caractéristiques, d'élément en faveur d'un rôle de la vaccination.

Une analyse observée/attendue (O/A) a été menée en utilisant la même méthodologie utilisée pour les précédents rapports. Au vu des données de vaccination dans la population de sujets de moins de 50 ans (au 2 Août plus de 16 millions 800 milles vaccinés avec au moins une dose), et au vu de l'incidence de décès dans cette population, 672 cas de décès et 30 cas de morts subites ou sans cause identifiées sont attendus. L'analyse observé/attendu est donc largement négative pour ces deux événements : mortalité toute cause (36 cas ; O/A : 0,06) et morts subites ou sans cause identifiées (16 cas ; O/A = 0,55).

Le nombre de cas de décès hors COVID rapporté au nombre de cas de décès déclaré au système de pharmacovigilance Français est très inférieur au nombre de cas attendus de décès dans la population correspondante, soit en termes de mortalité totale (3% des cas attendus), soit en termes de morts subites ou sans cause identifiées (55% des cas attendus).

**Ce rapport confirme qu'aucun signal de concernant la mortalité n'est identifié à ce jours à partir des données françaises de notification spontanée. Néanmoins, les décès survenus chez les sujets d'âge inférieur à 50 ans continueront à faire l'objet d'une analyse détaillée, en particulier concernant les morts subites ou sans causes identifiées.**

#### IV.1.4. Analyse qualitative, autres effets

Tous les EI ayant fait l'objet d'une analyse qualitative dans le rapport 18 sont résumés dans le Tableau 8. Ces EI concernaient le 45,4% des cas totaux (n=5 893) et 50,9% des cas transmis dans la période (2 179)

**Tableau 8. EI graves ayant fait l'objet d'une analyse qualitative depuis le début du suivi.**

Événement indésirable	Cas cumulés, N = 12 973	Cas Rapport, N = 4 283	Conclusions
<b>Signaux confirmés</b>			
Hypersensibilité / anaphylaxie	566 (4.4)	153 (3.6)	Un cas fatal a été rapporté ; rôle vaccinal est douteux voir exclu.
Hypertension artérielle	863 (6.7)	133 (3.1)	<u>Les cas d'hypertension artérielle ne sont plus détaillés dans les rapports.</u>
Myocardite	238 (1.8)	175 (4.1)	Effet indésirable confirmé ; sévérité et évolution typiques des myocardites
Péricardite	299 (2.3)	187 (4.4)	Effet indésirable confirmé ; sévérité et évolution typiques des péricardites
Paralysie faciale	344 (2.7)	124 (2.9)	Effet indésirable confirmé ; <i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</i>
Réactogénicité	1 533 (11.8)	343 (8.0)	<i>Aucun nouvel élément. Réduction relative du nombre de cas transmis du même ordre que le rapport 17.</i>
<b>Signaux potentiels</b>			
Événements thromboemboliques veineux	1 260 (9.7)	412 (9,6)	Aucun des cas transmis à ce jour à des caractéristiques comparables à ceux associés aux vaccins à support adénoviral.  <i>Littérature concernant les risques rassurante. <b><u>Uniquement les thromboses veineuses cérébrales continueront à faire l'objet du suivi.</u></b></i>
Hémophilie dite « acquise », auto-anticorps dirigés contre le facteur VIII	10 (0.1)	4 (0.1)	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</i>
Syndrome d'activation des macrophages	7 (0.1)	2 (0.0)	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</i>
<i>Maladie de Horton*</i>	21 (0.2)	3 (0.1)	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</i>
<i>Myasthénie*</i>	23 (0.2)	11 (0.3)	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</i>
<i>Pancréatite Aigüe*</i>	100 (0.8)	43 (1.0)	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</i>
<i>Paresthésie*</i>	214 (1.6)	102 (2.4)	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.</i>
Polyarthrite Rhumatoïde	32 (0.2)	10 (0.2)	Aucun nouvel élément par rapport au précédent rapport.
Néphropathies	23 (0.2)	12 (0.3)	Aucun nouvel élément par rapport au précédent rapport.
Troubles du rythme cardiaque	527 (4.1)	132 (3.1)	<u>Les cas de troubles du rythme cardiaque ne sont plus détaillés dans les rapports.</u>

Événement indésirable	Cas cumulés, N = 12 973	Cas Rapport, N = 4 283	Conclusions
Zona*	434 (3.3)	137 (3.2)	<b><u>Signal potentiel confirmé par la littérature scientifique (doi: 10.1056/NEJMoa2110475).</u></b>
<b>El à suivre</b>			
AIT*	125 (1.0)	35 (0.8)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
Aplasie Médullaire*	5 (0.0)	0 (0.0)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
Atteintes des nerfs crâniens (hors VII et hors VIII)	67 (0.5)	22 (0.5)	<b>Neuropathies optiques ischémiques antérieures (NOIA) ou des névrites optiques rétrobulbaires (NORB) feront l'objet d'une analyse approfondie lors du prochain rapport.</b>
AVC Ischémiques	528 (4.1)	123 (2.9)	Littérature concernant le risque d'AVC rassurante. <b><u>Ces évènements ne feront plus l'objet d'un suivi spécifique.</u></b>
AVC Hémorragiques*	80 (0.6)	9 (0.2)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports. Littérature concernant le risque d'AVC hémorragique rassurante. <b><u>Ces évènements ne feront plus l'objet d'un suivi spécifique.</u></b>
Colites ischémiques	5 (0.0)	2 (0.0)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
Convulsions*	187 (1.4)	52 (1.2)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
Déséquilibre de diabète*	55 (0.4)	12 (0.3)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
Dermatoses bulleuses*	32 (0.2)	15 (0.4)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
Dissection artérielle*	17 (0.1)	6 (0.1)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
Exacerbation d'asthme*	32 (0.2)	14 (0.3)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
Infections à SARS Cov-2	708 (5.5)	235 (5.5)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
Insuffisance cardiaque*	130 (1.0)	27 (0.6)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
Méningoradiculites	6 (0.0)	0 (0.0)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
Pseudopolyarthrite rhizomélisque*	45 (0.3)	24 (0.6)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
Syndrome coronaire aigu	210 (1.6)	61 (1.4)	Littérature concernant le risque d'infarctus du myocarde rassurante. Cet évènement ne continuera plus à faire l'objet d'un suivi spécifique dans les rapports ultérieurs.
Troubles vestibulaires*	217 (1.7)	80 (1.9)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
Troubles de l'audition*	122 (0.9)	52 (1.2)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
Érythème Polymorphe	10 (0.1)	6 (0.1)	Aucun nouvel élément par rapport au précédent rapport.

Événement indésirable	Cas cumulés, N = 12 973	Cas Rapport, N = 4 283	Conclusions
Néphropathies	23 (0.2)	12 (0.3)	Aucun nouvel élément par rapport au précédent rapport.
<b><u>El nouvellement analysé ou ré-analysé</u></b>			
Encéphalites/encéphalopathies	15 (0.1)	5 (0.1)	Aucun signal mis en évidence
Méningites	21 (0.2)	13 (0.3)	Différents cadres cliniques, aucune présentation atypique ou de fréquence de notification inattendue. Présence de cas à étiologie zostérienne
Méningoencéphalites	16 (0.1)	7 (0.2)	Différents cadres cliniques, aucune présentation atypique ou de fréquence de notification inattendue. Présence de cas à étiologie zostérienne
Syndrome de Guillain-Barré**	41 (0.3)	24 (0.6)	Les données françaises disponibles sur les Syndrome de Guillain-Barré et les polyradiculonévrites aiguës ne permettent pas de se prononcer, au niveau populationnel, en faveur d'un signal potentiel.
Polyradiculonévrite**	17 (0.1)	12 (0.3)	
Affections du système nerveux central : SEP, NMOSD et EMAD, Myélites	42 (0.3)	25 (0.6)	Les données françaises disponibles ne permettent pas de se prononcer en faveur d'un signal potentiel
Syndrome de Parsonage-Turner	4 (0.0)	2 (0.0)	<b>Signal potentiel</b>
Purpura Thrombopénique Immunologique	65 (0.5)	30 (0.7)	Les données françaises disponibles ne permettent pas de se prononcer en faveur d'un signal potentiel
Troubles gynécologiques	26 (0.2)	23 (0.5)	

*\*Au vu du nombre de cas relativement limité et/ou de l'absence de fait marquant, l'analyse détaillé de ces événements indésirables n'est pas présenté dans ce rapport.*

**\*\***

## **SIGNAUX CONFIRMES**

### **Analyse et expertise des cas graves d'hypersensibilité / anaphylaxie (n=566, dont 154 cas sur la nouvelle période d'analyse)**

Uniquement les hypersensibilités immédiates de grade  $\geq$  III selon la classification de Ring et Messmer (Annexe 1), font l'objet d'une analyse détaillée.

Depuis le début du suivi, 37 cas d'hypersensibilité immédiate de grade III ont été transmis, dont 10 dans la période couverte par ce rapport, neuf avec évolution favorable dans les 24 heures.

Le dixième cas, ayant entraîné un décès du patient, a été traité dans la section décès. Il concernait une réaction allergique sévère survenue chez un homme de moins de 25 ans, quelque heure après la première injection. Le sujet avait des antécédents connus d'allergie aux arachides, et avait probablement ingéré une sauce à base d'arachides quelque minute avant du début de la symptomatologie. Aucun des éléments transmis ne met en cause le vaccin dans la survenue de cet événement.

**L'analyse des cas de la nouvelle période n'a pas apporté d'éléments nouveaux.**

### **Analyse et expertise des cas graves de myocardite (n=238, dont 175 dans la période)**

Pour rappel, ces manifestations viennent d'être reconnue comme un effet indésirable des vaccins à ARNm Comirnaty (Pfizer BioNTech) par l'Agence Européenne du Médicament (EMA), conformément au signal soulevé dans le suivi de pharmacovigilance de ces vaccins à l'occasion du Rapport de suivi de Pharmacovigilance n°15 concernant les myocardites (<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/05/21/20210521-covid-19-vaccins-rapport-hebdomadaire-15-pfizer-3.pdf>). L'EMA reconnaît également ces manifestations comme des effets indésirables du vaccin et Spikevax (Moderna)<sup>1</sup>. Les données disponibles suggèrent que l'évolution de la myocardite après la vaccination est similaire à l'évolution typique de ces affections, s'améliorant généralement avec le repos ou le traitement.

Un total de 238 cas de myocardite, dont 175 dans la période, ont été rapporté. Les nouveaux cas transmis dans la période sont conformes aux cas déjà analysés en détail dans le rapport 17 (<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/07/16/20210716-vaccins-covid-19-rapport-pfizer-periode-28-05-2021-01-07-2021.pdf>). Un total de 33 cas survenu chez des patients de moins de 19 ans, ont été traités dans la section correspondante.

**La conclusion concernant ces événements demeure inchangée.**

**Les nouvelles données analysées pour ce rapport, ainsi que les données de notification spontanée internationales, confirment l'existence d'une association causale entre le vaccin Comirnaty et la myocardite. Les myocardites font désormais partie intégrante des effets indésirables listé dans le RCP du vaccin Comirnaty. Les données françaises indiquent que les myocardites sont, pour la grande majorité, résolutive et non sévères.**

### **Analyse et expertise des cas graves de péricardites (n=299, dont 187 sur la période)**

Depuis ce suivi national de pharmacovigilance, un total de 299 cas de péricardites a été déclaré. Les nouveaux cas transmis dans la période sont conformes aux cas déjà analysée en détail dans le rapport 17 (<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/07/16/20210716-vaccins-covid-19-rapport-pfizer-periode-28-05-2021-01-07-2021.pdf>). Un total de 15 cas survenu chez des patients de moins de 19 ans, ont été traités dans la section correspondante.

**La conclusion concernant ces événements demeure inchangée.**

**Les péricardites constituent un signal confirmé à niveaux Européen et font désormais partie intégrante des effets indésirables listé dans le RCP du vaccin Comirnaty. Les cas Françaises plaident aussi en faveur d'un rôle du vaccin dans la survenue de cet effet indésirable.**

---

<sup>1</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-possible-link-very-rare-cases-myocarditis-pericarditis>

### **Analyse et expertise des cas graves de paralysie faciale (VII paire de nerfs crâniens, total=344, dont 124 sur la période)**

Ces 124 nouveaux cas, présentent les mêmes caractéristiques que les précédents cas analysés, avec notamment un délai de survenue majoritairement court par rapport à l'injection (D1 ou D2).

**La conclusion concernant ces événements demeure inchangée.**

### **SIGNAUX POTENTIELS**

### **Analyse et expertise des cas graves d'événements thromboemboliques veineux (n=1260, dont 412 dans la période).**

Depuis le début du suivi, 1260 cas d'événements thromboemboliques ont été notifiés, dont 412 au cours de la nouvelle période couverte par ce rapport (**Tableau 9**).

**Tableau 9. Type et nombre de cas graves d'événements thromboemboliques veineux en France jusqu'au 01/07/2021.**

	<b>Cas totaux N = 1260 (%)</b>	<b>Cas Rapport 18 N = 412 (%)</b>
<b>Embolie Pulmonaire</b>	631 (50,1)	208 (50,5)
<b>Occlusion D'une Veine De La Rétine</b>	46 (3,7)	18 (4,4)
<b>Thrombose Veineuse</b>	80 (6,3)	29 (7,0)
<b>Thrombose veineuse cérébrale</b>	47 (3,7)	27 (6,6)
<b>Thrombose Veineuse Profonde</b>	318 (25,2)	87 (21,1)
<b>Thrombose Veineuse Splanchnique</b>	29 (2,3)	13 (3,2)
<b>Thrombose Veineuse Superficielle</b>	109 (8,7)	30 (7,3)

Ces 412 nouveaux cas, présentent les mêmes caractéristiques que les précédents cas analysés.

### **Aucun des cas de thrombose veineuse cérébrale ou de thrombose splanchnique ne concernait de patient ayant reçu une première injection par Vaxzevria.**

Les informations issues des nouveaux cas analysés pour cette période ne modifient pas la conclusion pour les événements thromboemboliques veineux. A ce jour, le tableau des cas de thromboses rapportés pour les territoires cérébraux et splanchniques ne correspond pas à celui des thromboses avec thrombopénies associées aux vaccins à adénovirus (Vaxzevria et Janssen). Les informations existantes ne conduisent pas à ce jour à identifier de cas de présentation atypique ou de fréquence de notification qui, au regard de la fréquence de ces événements dans la population, constituerait un signal de sécurité.

Deux récentes publications sont parues dans BMJ et NEJM <sup>2,3</sup>. Les résultats de ces études observationnelles de sécurité sont rassurants car ils ne retrouvent pas augmentation globale du risque de maladie veineuse thromboembolique, et confirment ainsi le travail issu des données de la CNAM-TS chez les patients âgées<sup>4</sup>. Néanmoins, Hippisley-Cox et al n'excluent pas un risque de thrombose veineuse cérébrale possiblement associée à la vaccination, du même ordre de grandeur que cela retrouvé chez les patients atteints de COVID 19. Le nombre relativement faible de cas sur lesquels porte cette analyse, suggère prudence dans l'interprétation des résultats.

**A ce jour, les éléments récoltés sur la sécurité cardiovasculaire du vaccin Comirnaty, son rassurants. Les données issues des bases de données observationnelles ne sont pas évocatrices d'un rôle du vaccin.**

**Néanmoins, une possible augmentation du risque de thrombose veineuse cérébrale est évoquée dans une récente publication. Cet événement continuera donc à faire l'objet d'un suivi particulier dans les rapports ultérieurs.**

### **Analyse et expertise des cas d'auto-anticorps dirigés contre le facteur VIII (« Hémophilie acquise » (n=10 cas, dont 4 dans la période)**

Depuis le début de ce suivi national de pharmacovigilance, 10 cas d'« Hémophilie acquise » dont 4 sur cette période, ont été transmis. Les cas transmis dans la période présentent les mêmes caractéristiques que les cas précédemment analysés. Par exemple, uniquement 2 des cas transmis présentent des maladies inflammatoires concomitantes, peuvent représenter une alternative étiologique au vaccin. D'un point de vue mécanistique, ce type d'évènements est possible dans le cadre de vaccination ;<sup>5</sup> d'ailleurs des cas ont été publiés, à J8 avec le vaccin contre la grippe,<sup>6</sup> et à J20 de la vaccination (H1N1).<sup>7</sup>

Dans la littérature, 1 cas a été également décrit à J9 de la vaccination avec le vaccin Comirnaty® chez un patient de 69 ans.<sup>8</sup>

Cette pathologie rare (sa prévalence est d'environ 1 à 1,5 cas/millions d'individus/an), touche ; le plus souvent des patients de plus de 60 ans. Dans 2/3 des cas, la recherche d'un contexte

---

<sup>2</sup> Hippisley-Cox J, et al. Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. BMJ. 2021 Aug 26;374:n1931. doi: 10.1136/bmj.n1931.

<sup>3</sup> Barda N, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. N Engl J Med. 2021 Sep 16;385(12):1078-1090. doi: 10.1056/NEJMoa2110475.

<sup>4</sup> <https://www.epi-phare.fr/actualites/communique-de-presse-19-07-2021/>.

<sup>5</sup> Wraith DC, Goldman M, Lambert PH. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? Lancet 2003; 362(9396): 1659-66.

<sup>6</sup> Moulis G, et al. Acquired factor VIII haemophilia following influenza vaccination. Eur J Clin Pharmacol. 2010 Oct;66(10):1069-70.

<sup>7</sup> Pirrotta MT, Bernardeschi P, Fiorentini G. A case of acquired haemophilia following H1N1 vaccination. Haemophilia. 2011 Sep;17(5):815.

<sup>8</sup> Radwi M, Farsi S. A Case Report of Acquired Haemophilia following COVID-19 Vaccine. J Thromb Haemost 2021 ; doi: 10.1111/jth.15291.

pathologique étiologique (Lupus, polyarthrite Rhumatoïde ; maladie cancéreuse) est négative.<sup>9</sup> Ce déficit isolé et acquis en facteur VIII ne peut être dû qu'à des auto-anticorps inhibiteurs dirigés contre ce facteur de la coagulation. Le terme « d'hémophilie acquise » bien qu'étant souvent utilisé est donc bien différent de l'hémophilie qui est un déficit constitutionnel, génétiquement modifié.

**La conclusion demeure inchangée : à ce stade, le rôle du vaccin dans la survenue de ces auto-anticorps dirigés contre le facteur VIII (« hémophilies acquises ») ne peut être exclu. S'agissant d'un évènement rare, la survenue de ces 10 cas en France et d'autres dans le monde, justifie à la fois de penser à le rechercher devant toute manifestation hémorragique d'apparition brutale ou d'intensité inhabituelle avec un TCA allongé et d'être identifié en signal potentiel.**

### **Analyse et expertise des cas de syndrome d'activation des macrophages (n=7 dont 2 sur la période)**

Depuis le début de ce suivi national de pharmacovigilance, 7 cas de syndrome d'activation macrophagique (appelé également syndrome hémophagocytaire), dont 2 sur la période, ont été transmis et analysés.

Parmi les nouveaux cas :

- Le diagnostic est encore en voie de confirmation
- Le deuxième cas concerne un patient d'une trentaine d'année avec un terrain auto-immun, qui a manifesté un syndrome d'activation macrophagique 1 mois après 1ère dose COMIRNATY®.

**Même en absence de nouveaux cas évocateur d'un rôle vaccinal transmis dans la dernière période, la conclusion demeure inchangée à celle mentionnée dans le rapport n°13 : l'extrême rareté habituelle de ces évènements en pharmacovigilance et leur gravité amènent à les considérer comme un potentiel signal.**

### **Analyse et expertise des cas graves de polyarthrite rhumatoïde (n=32, dont 10 dans la période)**

Depuis ce suivi national de pharmacovigilance, un total de 32 cas de polyarthrite rhumatoïde (PR) a été déclaré et concernaient, comme mis en évidence dans le rapport 17, soit des patients avec des antécédents, soit une PR de novo et presque exclusivement chez des femmes (29 cas sur 32). Par contre, à différence du précédent rapport, le délai d'apparition est comparable entre les deux injections (11,6 jours après D1 et 11,7 jours après D2).

Les données de ce suivi de pharmacovigilance sont en phase avec les données préliminaires du registre européen EULAR (qui rapportent une poussée de maladie chez 5% des patients

---

<sup>9</sup> [https://sfh.hematologie.net/sites/sfh.hematologie.net/files/medias/documents/hemophilie\\_acquise](https://sfh.hematologie.net/sites/sfh.hematologie.net/files/medias/documents/hemophilie_acquise).

atteints de maladies rhumatismales et musculo-squelettiques vaccinés (73/1375), avec un délai moyen de survenue de 5 jours <sup>10</sup>. La publication de Watad et al rappelle que les vaccins peuvent être à l'origine de poussées et décrit également quelques cas de poussées de PR <sup>11</sup>.

**Conclusions inchangées : Rôle potentiel du vaccin dans la survenue de ces poussées, poussées rares, mais néanmoins possibles.**

### **Analyse et expertise des cas graves concernant les néphropathies glomérulaires (n=23, dont 12 dans la période)**

Depuis le début de ce suivi national, 23 de néphropathies glomérulaires, dont 12 dans la période ont été notifiés, sans éléments nouveaux depuis le [dernier rapport](#).

**La conclusion concernant ces événements demeure inchangée. Bien que le nombre de néphropathies glomérulaires (récidive ou de novo) rapportés en France soit faible, l'existence de cas de réintroduction positive aussi bien dans les données de pharmacovigilance que dans la littérature constitue un signal potentiel. Ces cas continueront de faire l'objet d'un suivi spécifique.**

---

<sup>10</sup> P. M. Machado, *et al.* Covid-19 vaccine safety in patients with rheumatic and musculoskeletal disease. Ann Rheum Disease. Abstract LB002. Page 199

<sup>11</sup> Watad A, *et al.* Immune-Mediated Disease Flares or New-Onset Disease in 27 Subjects Following mRNA/DNA SARS-CoV-2 Vaccination. Vaccines (Basel). 2021 Apr 29;9(5):435.

## EVENEMENTS INDESIRABLES A SUIVRE

### **Atteintes des nerfs crâniens (Hors VII et VIII; n = 67, dont 23 sur la période de suivi)**

Depuis le début de ce suivi national de pharmacovigilance, 67 atteintes des nerfs crâniens, hors VII et VIII, dont 23 dans la période ont été transmises.

Les cas sont distingués par nerf dans le **Tableau 10**.

**Tableau 10. Type et nombre de cas graves d'atteintes des nerfs crâniens (Hors VII et hors VIII) notifiés en France jusqu'au 26/08/2021.**

Nerf crânien	Cumulé, N = 67 (%)	Rapport 18, N= 23 (%)
I	1 (1,5)	0 (0,0)
II	23 (34,3)	14 (60,9)
III	6 (9,0)	2 (8,7)
III, IV ou VI	7 (10,4)	1 (4,3)
IV	4 (6,0)	0 (0,0)
V	5 (7,5)	3 (13,0)
VI	14 (20,9)	3 (13,0)
IX	3 (4,5)	0 (0,0)
XI	4 (6,0)	0 (0,0)

Pendant la période, le nombre de cas concernant le nerf optique sont augmentée (14 vs 23 cas totaux, avec majoritairement des neuropathies optiques ischémiques antérieures (NOIA) ou des névrites optiques rétrobulbaires (NORB).

Depuis le début de ce suivi de pharmacovigilance, 9 cas de NOIA ont été analysés :

Trois concernaient des femmes, 6 des hommes. Trois cas se sont manifesté après une 1<sup>ère</sup> injection (J2, J3, J6) et 6 après une 2<sup>ème</sup> injection (2 cas à J2, J5, J21, J24 et J55).

Ces cas se répartissaient en 5 cas d'origine artéritique (dont un cas sur maladie de Horton) et 4 cas d'origine non artéritique (dont un cas inaugural d'un syndrome de Gougerot-Sjögren).

Les cas concernaient personnes de plus de 70 ans, à l'exception de :

- Un cas survenu chez un patient d'une soixantaine d'année avec antécédents de goutte, dyslipidémie, hypertension artérielle, thrombose veineuse profonde, et microthrombi rétiniens. Chez cette personne, l'événement est survenu à J21 d'une 2<sup>ème</sup> injection ; la 1<sup>ère</sup> injection avait été réalisée avec le vaccin Vaxzevria.
- Un cas survenu chez un patient d'une cinquantaine d'année avec antécédents de maladie articulaire inflammatoire. Chez cette personne, l'événement est survenu à J10 d'une 2<sup>ème</sup> injection.

Une recherche dans la littérature médicale a été conduite, et plusieurs évidences suggèrent que l'infection à COVID-19 puisse entraîner des névrites optiques<sup>12,13</sup>. Une investigation de la base de données mondiale de pharmacovigilance de l'OMS Vigibase n'a pas relevé de signal ni pour les névrites optiques ni pour les NOIA.

Concernant les NORB, 5 cas ont été rapportés depuis le début du suivi, dont un cas de récurrence 8 jours après la 2<sup>ème</sup> injection. Les autres 4 cas n'apportent à ce jour pas de spécificité particulière, ni en terme de délais de survenue (J8, J12, J23, J24) ni de rang vaccinal (2 cas post D1, et 2 post D1).

Concernant les cas de paralysie du nerf *abducens* (VI paire), les 3 cas notifiés dans la période correspondent bien aux cas déjà analysés lors du rapport 17 et ne conduisent pas à évoquer un potentiel rôle vaccinal.

**A ce stade, les données disponibles sur les NOIA et sur les NORB ne conduisent pas à évoquer un signal potentiel. Ils feront l'objet d'une analyse approfondie pour le prochain rapport à l'aide du neurologue référent du suivi de la sécurité de la campagne vaccinale.**

#### **Analyse et expertise des cas graves d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques (n=528, dont 123 dans la période)**

Depuis le début du suivi, 528 cas d'événements d'accidents vasculaires ischémiques ont été notifiés, dont 123 au cours de la période couverte par ce rapport. Par ailleurs 42 cas d'AVC possibles ont été rapportés, sans précision à ce stade concernant le type d'AVC.

Les nouveaux cas transmis dans la période sont conformes aux cas déjà analysés en détail dans le rapport 17 (<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/07/16/20210716-vaccins-covid-19-rapport-pfizer-periode-28-05-2021-01-07-2021.pdf>).

Aussi pour l'AVC, les deux récentes publications citées auparavant sont rassurantes car ils ne retrouvent pas d'augmentation globale du risque de maladie thromboembolique cérébrale<sup>14,15</sup>, et confirment ainsi le travail issu des données de la CNAM-TS chez les patients âgés<sup>16</sup>.

**A ce jour, les éléments rapportés ainsi que la littérature scientifique disponibles ne sont pas évocateurs d'un rôle du vaccin. Ces événements ne continueront plus à faire l'objet d'un suivi spécifique dans les rapports ultérieurs, à moins de nouveaux éléments rapportés ou retrouvés dans la littérature scientifique.**

---

<sup>12</sup> François J, Collery AS, Hayek G, et al. Coronavirus Disease 2019–Associated Ocular Neuropathy With Panuveitis: A Case Report. *JAMA Ophthalmol.* 2021;139(2):247–249.

<sup>13</sup> Moschetta L, Fasolino G, Kuijpers RW Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy sequential to SARS-CoV-2 virus pneumonia: preventable by endothelial protection? *BMJ Case Reports CP* 2021;14:e240542.

<sup>14</sup> Hippisley-Cox J, et al. Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. *BMJ.* 2021 Aug 26;374:n1931. doi: 10.1136/bmj.n1931.

<sup>15</sup> Barda N, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med.* 2021 Sep 16;385(12):1078-1090. doi: 10.1056/NEJMoa2110475.

<sup>16</sup> <https://www.epi-phare.fr/actualites/communique-de-presse-19-07-2021/>.

### **Analyse et expertise des cas graves de colite ischémique (n= 5, dont 2 sur la période)**

Depuis le début de ce suivi de pharmacovigilance, 5 cas de colite ischémique ont été rapportés. Les nouveaux cas n'apportent pas de nouvelles informations concernant un potentiel rôle du vaccin dans sa survenue.

**A ce stade, les données disponibles ne permettent pas de se prononcer en faveur d'un signal potentiel. Ces événements continueront à être suivis lors des prochains rapports.**

### **Analyse et expertise des cas graves d'érythème polymorphe (10 cas, dont 6 sur la période)**

Depuis le début de ce suivi national de pharmacovigilance, 10 cas graves ont été notifiés dont 6 sur la période, sans aucun élément de nouveauté par rapport aux données précédentes.

**Conclusions inchangées : A ce stade et aux vues des données analysées en France, il n'est pas possible de conclure sur le rôle du vaccin dans la survenue d'érythème polymorphe. Ce type de toxidermie va faire l'objet d'un suivi spécifique.**

### **Analyse et expertise des cas graves d'infections à SARS COV-2 (n=708, dont 235 sur la période)**

**La conclusion concernant ces événements demeure inchangée : Pas de signal particulier sur ces événements. Pour rappel, l'efficacité évaluée du vaccin, même extrêmement importante, n'est pas de 100%, a fortiori avec l'émergence de variants. Les données de notification spontanée ne peuvent pas donner des informations précises sur le besoin d'une troisième injection. Ces cas continueront de faire l'objet d'un suivi spécifique.**

### **Analyse et expertise des cas de syndrome coronaire aigu (n=210, dont 61 sur la période)**

L'anamnèse ainsi que l'analyse médicale et pharmacologique de ces cas de cette période n'apportent pas d'éléments nouveaux et ne conduisent pas à identifier à ce jour un signal potentiel pour cet événement.

Aussi pour ce type d'évènement, les deux récentes publications citées auparavant sont rassurants car ils ne retrouvent pas augmentation globale du risque d'infarctus du myocarde<sup>17,18</sup>, et confirment ainsi le travail issu des données de la CNAM-TS chez les patients âgées<sup>19</sup>.

**A ce jour, les éléments rapportés ainsi que la littérature scientifique disponibles ne sont pas évocateurs d'un rôle du vaccin. Ces événements ne continueront plus à faire l'objet d'un**

---

<sup>17</sup> Hippisley-Cox J, et al. Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. *BMJ*. 2021 Aug 26;374:n1931. doi: 10.1136/bmj.n1931.

<sup>18</sup> Barda N, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med*. 2021 Sep 16;385(12):1078-1090. doi: 10.1056/NEJMoa2110475.

<sup>19</sup> <https://www.epi-phare.fr/actualites/communique-de-presse-19-07-2021/>.

suivi spécifique dans les rapports ultérieurs, au moins de nouveaux éléments rapporté ou retrouvés dans la littérature scientifique.

## EVENEMENTS INDESIRABLES NOUVELLEMENT ANALYSEES

### Analyse et expertise des cas de méningites (n=21, dont 13 dans la période)

Parmi ces 21 tableaux cliniques de méningites, ont été identifiés :

- 9 cas correspondant à des méningites lymphocytaires isolées
- 5 cas correspondant à des méningites zostériennes
- 2 cas correspondant à des méningites lymphocytaires associées à d'autres signes (une surdité associée chez une personne suivie pour un déficit immunitaire commun variable – l'ensemble de la symptomatologie étant en cours d'investigation ; une panuvéite granulomateuse associée faisant suspecter une maladie de Vogt-Koyanagi Harada)
- 2 cas correspondant à des méningites dont l'étiologie virale est suspectée
- 1 cas correspondant à une méningite virale documentée (à HSV2)
- 1 cas correspondant à une méningite lymphocytaire chez une personne avec antécédent de méningite dans le cadre d'une méningite récurrente de Mollaret
- 1 cas correspondant à une pachyméningite associée à une symptomatologie vertigineuse (régressive depuis), le bilan étiologique de la pachyméningite étant en cours

#### ***Méningites aseptiques***

Les 9 cas, à prédominance lymphocytaire sont survenus chez 6 hommes et 3 femmes, avec des âges allant de 13 à plus de 80 ans. Ces 9 cas sont survenus pour 7 cas après la première dose et 2 cas après la deuxième dose, dans des délais allant de J1 à J8. La symptomatologie était en cours de résolution ou résolue, pour l'ensemble des cas.

#### ***Méningites zostériennes***

Les 5 cas sont survenus chez 2 hommes et 3 femmes, avec des âges allant de 30 à plus de 85 ans (le cas le plus jeune étant chez une personne sous immunosuppresseur). Ces méningites ont compliqué des tableaux de zona à localisation cutanée métamérique dans 3 cas, et de zona ophtalmique dans 1 cas. ***Ces 5 cas sont tous survenus après la deuxième dose dans des délais de moins d'un mois pour 4 cas (J8, J10, J20, J30) et de plus de 70 jours pour 1 cas.*** La symptomatologie était en cours de résolution ou résolu, sous traitement spécifique antiviral, pour l'ensemble des cas.

#### ***Méningites à forte suspicion d'étiologie virale***

Les 2 sont survenus chez 2 hommes entre 30-45 ans, à environ 15 jours, après la 1ère dose. L'analyse du liquide céphalorachidien se caractérisait par une prédominance de polynucléaires neutrophiles. Un des cas mentionnait un tableau de gastroentérite associée.

## **Conclusions**

A ce stade, l'analyse de ces cas de méningites (renvoyant à différents cadres cliniques) ne conduit pas à identifier des cas de présentation atypique ou de fréquence de notification inattendue au regard de la survenue de ce type d'évènement dans la population générale et au regard de la taille de la population vaccinée.

**Les données françaises disponibles sur les méningites ne permettent pas de se prononcer en faveur d'un signal potentiel.**

## **Analyse et expertise des cas de méningoencéphalites (n=16, dont 7 dans la période)**

Parmi ces 16 tableaux cliniques de méningoencéphalites, ont été identifiés :

- 6 cas de méningoencéphalites zostériennes
- 6 cas correspondant
  - o à des méningoencéphalites lymphocytaires pour 5 cas
  - o à un méningoencéphalite d'étiologie indéterminée (soit virale, soit auto-immun) pour 1 cas
- 3 cas de méningoencéphalites herpétiques
- 1 cas de méningoencéphalite survenu dans un contexte de rechute de lymphome cérébral

### ***Méningoencéphalites zostériennes***

Les 6 cas de méningoencéphalites zostériennes (à VZV) sont survenus chez 1 homme et 5 femmes (5 cas de plus de 60 ans, et 1 cas trentenaire). Le rang vaccinal et délai noté pour 5 cas, retrouvent 3 cas survenus à D1 et 2 cas survenus à D2, dans des délais courts (J6, J7, J8, J19) et un délai plus long (J31). Ces méningoencéphalites ont compliqué des tableaux de zona à localisation cutanée métamérique dans 3 cas, et de zona ophtalmique dans 1 cas.

Le cas survenu chez le trentenaire est venu compliquer une paralysie faciale. La symptomatologie était en cours de résolution ou résolu, sous traitement spécifique antiviral, pour 5 cas sur 6. Pour un cas survenu chez une personne de plus de 85 ans, l'évolution a été fatale, malgré les traitements spécifiques, à la suite d'une aggravation neurologique et d'une insuffisance rénale aigue. ***Cette problématique renvoi à celle du signal potentiel déjà mis en évidence avec le zona.***

### ***Méningoencéphalites lymphocytaires***

Parmi les 6 cas :

- Méningoencéphalites avec bilan infectieux négatif (PCR virales et cultures négatifs), 5 cas :
  - o 4 cas (3 femmes, 1 homme) sont des dont 1 cas chez une personne de plus de 90 ans, 1 cas chez une personne de plus de 80 ans et 2 cas chez des

trentenaires. Elles sont survenues après D1 pour 2 cas, et après D2 pour 2 cas. Les délais sont courts (J6, J8, J9) et plus long (J32) pour 1 cas.

- Le 5ème cas est une méningoencéphalite lymphocytaire dans le cadre d'une encéphalite réversible du splénium du corps calleux (MERS: Mild encephalitis/encephalopathy with reversible splenial lesion) survenue chez une personne d'une vingtaine d'année, pour laquelle l'étiologie est soit immune (contexte de vaccination, à J16 de la première injection) soit virale (infection à CMV)
- Méningoencéphalite d'étiologie indéterminée, soit virale, soit auto-immune, avec prédominance de polynucléaires neutrophiles dans le LCR (à J7 de l'injection, rang vaccinal non précisé) chez une personne d'une cinquantaine d'années.

### ***Méningoencéphalites herpétiques***

Les 3 cas ont concerné 2 hommes et 1 femme (3 cas de plus de 60 ans). Elles sont survenues pour 1 cas à D1 et pour 2 cas à D2, dans des délais courts (J7, J14, J17).

### ***Conclusions***

A ce stade, l'analyse de ces cas de méningoencéphalites (renvoyant à différents cadres cliniques) ne conduit pas à identifier des cas de présentation atypique ou de fréquence de notification inattendue au regard de la survenue de ce type d'évènement dans la population générale et au regard de la taille de la population vaccinée.

**Les données françaises disponibles sur les méningites ne permettent pas de se prononcer en faveur d'un signal potentiel.**

### **Analyse et expertise des encéphalites/encéphalopathies (n=15, dont 6 sur la période)**

Parmi ces 15 tableaux cliniques d'encéphalites/encéphalopathies, ont été identifiés

- 7 cas correspondant à des encéphalites
- 7 cas correspondant à des encéphalopathies
- 1 cas correspondant à une leucoencéphalomyélite aiguë disséminée, qui sera traitée dans la section des affections démyélinisantes

### ***Encéphalites***

Les 7 cas sont survenus chez 4 hommes et 3 femmes, avec des âges allant de 49 à plus de 80 ans. Ces 7 cas sont survenus pour 3 cas après la première dose et 4 cas après la deuxième dose, dans des délais allant de J3 à J19. Les diagnostics cliniques suspectés ou confirmés sont : 2 cas de rhombencéphalites, 2 cas d'encéphalite limbique (dont une à autoanticorps AK5), 1 cas d'encéphalite immunitaire (bilan infectieux et auto-immun extensif négatif), 1 cas

d'encéphalite d'étiologie indéterminée (dossier succinct sur le bilan étiologique), 1 cas de suspicion d'encéphalite anti NMDA rapidement progressive et d'évolution fatale.

### ***Encéphalopathies***

Les 7 cas sont survenus chez 2 hommes et 5 femmes, avec des âges allant de 29 à plus de 85 ans (le cas le plus jeune étant chez une personne avec de nombreuses comorbidités). Ces 7 cas sont survenus pour 4 cas après la première dose et 3 cas après la deuxième dose, dans des délais allant de J1 à J38. Les diagnostics cliniques suspectés ou confirmés sont : 3 cas de suspicion de PRESS (syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, 2 cas d'encéphalopathie de type Creutzfeld Jacob, 1 cas d'encéphalopathie post anoxique, 1 cas d'encéphalopathie indéterminée.

### ***Conclusions***

**A ce stade, les données françaises disponibles sur les encéphalites/encéphalopathies ne permettent pas de se prononcer, au niveau populationnel, en faveur d'un signal potentiel.**

### **Affections démyélinisantes**

L'ensemble de ces cas a été analysé en collaboration avec l'expert neurologue du CRPV d'Amiens.

#### **a) Analyse et expertise des cas de syndrome de Guillain-Barré (n=41, dont 24 sur la période)**

Parmi ces 41 cas de syndrome de Guillain-Barré (SGB), 7 ont été exclus car :

- 2 cas sont considérés, à ce stade trop succinct (déclarations spontanées insuffisamment informatives, dossier en attente de CRH) ;
- 5 cas sont des SGB dont le bilan étiologique est positif (ex. infections ou atteinte paranéoplasique).

Ainsi, 34 cas sont des SGB sans autre étiologie retrouvée confirmée, dont 3 cas de syndrome de Miller-Fisher (variante du SGB). Les caractéristiques cliniques de ces 34 cas sont résumées dans la **Tableau 11**.

Parmi les 34 cas de SGB sans autre étiologie positive :

- Six cas mentionnent dans le tableau clinique des éléments évocateurs d'une autre étiologie, tels que diarrhées, signes infectieux, un autre vaccin, la survenue d'un syndrome néphrotique sévère en cours d'investigation, une pancréatite les jours précédents.
- Deux SGB sont survenus chez des patients avec antécédent de SGB (de plus de 30 ans pour l'un, et de 5 ans chez l'autre).

- L'évolution a été fatale chez une personne de plus de 85 ans, malgré sa prise en charge en réanimation, suite à une aggravation neurologique, des complications infectieuses et un infarctus mésentérique.

**Tableau 11. Caractéristiques des cas des SBG notifiés en France jusqu'au 26/08/2021.**

Caractéristiques des cas des SBG	D1 (n=17)	D2 (n=17)	Total (n=34)
Age médian, années (étendue)	44 (29-87)	58 (18-91)	51 (18-91)
Sexe féminin, n (%)	10 (58.8%)	10 (58.8%)	20 (58.8%)
Délais de survenue, jours (étendue)	12 (1-46)	10 (2-38)	11(1-46)
Age group			
<b>[0,18)</b>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>[18,30)</b>	1 (5.9%)	1 (5.9%)	2 (5.9%)
<b>[30,50)</b>	8 (47.1%)	6 (35.3%)	14 (41.2%)
<b>[50,65)</b>	5 (29.4%)	5 (29.4%)	10 (29.4%)
<b>[65,Inf)</b>	3 (17.6%)	5 (29.4%)	8 (23.5%)
<b>Délai de survenue, jours, n (%)</b>			
<b>[0,4)</b>	2 (11.8%)	3 (17.6%)	5 (14.7%)
<b>[4,8)</b>	2 (11.8%)	3 (17.6%)	5 (14.7%)
<b>[8,12)</b>	4 (23.5%)	4 (23.5%)	8 (23.5%)
<b>[12,16)</b>	3 (17.6%)	4 (23.5%)	7 (20.6%)
<b>[16,22)</b>	4 (23.5%)	0	4 (11.8%)
<b>[22,31)</b>	1 (5.9%)	1 (5.9%)	2 (5.9%)
<b>[31,Inf)</b>	1 (5.2%)	2 (11.8%)	3 (8.8%)

Parmi ces 34 cas, les 3 cas de syndromes de Miller-Fisher sont survenus chez 2 hommes et 1 femme (2 personnes entre 30-40 ans, 1 personne de plus de 80 ans), 2 fois après la D1, 1 fois après la D2, dans des délais courts par rapport à l'injection (J12, J21) et un peu plus long pour celle survenue après D2 (J34). Parmi ces 3 cas, on relève un syndrome de Miller-Fisher à anticorps antiGQ1b (ophtalmoplégie, aréflexie et ataxie) et une atteinte pharyngo-cervicale

associée aux anticorps antiGT1a. Pour 1 cas sur 3, une étiologie infectieuse est suspectée (symptômes infectieux les jours précédents) et en cours d'investigation.

D'un point de vue quantitatif, au regard de la survenue de ce type d'évènements dans la population (entre 1/100 000 et 3/100 000) et au regard du nombre d'injections réalisées avec ce vaccin (plus de 60 millions), le nombre de cas de SGB analysés jusqu'à cette période ne plaide pas en faveur d'un signal.

D'un point de vue qualitatif, l'analyse de ces cas de SGB ne conduit pas à identifier des cas de présentation atypique. Les syndromes de Miller-Fisher (variantes du SGB) représentent 8.8% (3/34) de cette série de SGB ce qui correspond à l'estimation rapportée pour les pays occidentaux, dans la littérature (entre 5-10% des SGB)<sup>20</sup>.

**Aussi à ce stade, et même si le rôle du vaccin dans la survenue de cas individuels de SGB est possible compte tenu des délais courts et des mécanismes physiopathologiques, les données françaises disponibles sur les syndromes de Guillain-Barré ne permettent pas de se prononcer, au niveau populationnel, en faveur d'un signal potentiel.**

#### **b) Analyse et expertise des cas de polyradiculonévrites (n=17, dont 12 sur la période)**

Les 17 cas de polyradiculonévrites sont survenus chez 8 hommes et 9 femmes, avec des âges allant de 32 à plus de 80 ans. Ces 17 cas sont survenus pour 10 cas après la première dose (dont 1 cas dans un contexte de vaccination hétérologue Astrazeneca puis Pfizer), 6 cas après la deuxième dose, et 1 cas après une troisième (personne sous immunosupresseur) dans des délais moyens de 14 jours (allant de J2 à J57). Parmi ces 17 cas, 1 cas concerne une personne avec un antécédent de polyradiculonévrite aiguë ayant évolué vers la chronicisation et 1 cas concerne une très probable récurrence d'une polyradiculonévrite aiguë à J7 de l'injection dans le cadre d'une vaccination hétérologue.

**A ce stade, les données françaises disponibles sur les polyradiculonévrites aiguës ne permettent pas de se prononcer, au niveau populationnel, en faveur d'un signal potentiel.**

#### **c) Affections du système nerveux central : maladies du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD), poussées de Sclérose en Plaque (SEP), encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD), myélites (n =42, dont 25 dans la période)**

Depuis le début de ce suivi national, des cas graves de SEP et poussées de SEP ainsi que des NMOSD ont été notifiés et saisis dans la base nationale de pharmacovigilance. Trente cas de SEP dont 4 cas de première poussée et un cas de possible première poussée sont retenus. Un cas d'encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD) a été rapporté.

---

<sup>20</sup> Overell JR, et al. Treatment for Fisher syndrome, Bickerstaff's brainstem encephalitis and related disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24;2007(1):CD004761. doi: 10.1002/14651858.CD004761.pub2.

Les cas présentés ont été revus selon la révision 2017 des critères diagnostiques de McDonald pour la SEP.

### ***Poussées de SEP***

Parmi les 25 cas de poussée de SEP, 22 notifications mentionnent un antécédent de SEP connu et une notification mentionne un antécédent de NORB.

Parmi ces 22 cas :

- Concernant les antécédents, on relève 6 cas mentionnant un traitement immuno-actif en cours du fait de l'antécédent de SEP ; dans 10 cas, on note une absence de traitement et dans 6 cas il n'est pas mentionné l'existence ou non d'un traitement.
- Dans 5 cas, on relève un syndrome pseudo-grippal associé.
- La prise en charge thérapeutique de la poussée de SEP est précisée dans 12 cas (corticothérapie : 10 cas ; poursuite de l'interféron : 1 cas ; immunosuppresseur : 1 cas)

Parmi les 3 autres cas :

- 1 cas concerne une poussée de SEP chez une patiente présentant par ailleurs des paresthésies des membres supérieurs depuis plusieurs mois ; la NORB présentée à J2 de D1 par la patiente révèle la SEP sous-jacente.
- 1 cas rapporte une poussée de SEP le lendemain de la vaccination chez un soixantenaire dans un contexte de SEP non diagnostiquée auparavant.
- 1 cas rapporte une SEP rémittente récurrente à J7 de D1 dont le diagnostic est posé compte tenu de la survenue de deux poussées inflammatoires à 1 mois d'intervalle à D1 et D2. Rétabli sous bolus de corticoïdes.

Les 2 premiers cas permettent de retenir une SEP sous-jacente selon l'histoire clinique et/ou l'imagerie IRM.

Le 3ème cas note une forme rémittente-récurrente révélée dans un contexte de vaccination.

### **1ère poussée de SEP**

Dans 4 cas, il a été possible de poser le diagnostic de 1<sup>ère</sup> poussée de SEP en se basant sur les données cliniques antérieures, les imageries IRM et les disséminations dans l'espace et dans le temps (**Tableau 12**).

**Tableau 12. Caractéristiques des cas des 1ère poussée de SEP notifiés en France jusqu'au 26/08/2021.**

Sexe/ Tranche âge	Antécédents	Délai(jours)/ rang	Tableau	Evolution
<b>F ; 19-29</b>	Thyroïdite de Hashimoto SEP côté maternel	12/D1	Troubles sensitifs des 4 membres. Myélite. Poussée de SEP confirmé par l'imagerie avec dissémination dans le temps et dans l'espace. 1ère poussée de SEP avec des lésions anciennes	Non rétabli. Amélioration sous corticothérapie
<b>F ; 30-49</b>	SEP familiale notable	14/D1	NORB. Hypersignal T2 du NO gauche intra-orbitaire. Hyper signaux T2 de la substance blanche encéphalique associés, suggestifs de pathologie Inflammatoire du système nerveux central remplissant les critères de dissémination spatiale.	En cours de rétablissement sous corticothérapie
<b>M ; 30-49</b>		4/D1	Paresthésies des MI durant 4 semaines ayant disparu. IRM médullaire et encéphalique, ponction lombaire ont conclu à un début de SEP avec une lésion au niveau de la colonne lombaire.	En cours de rétablissement
<b>F ; 30-48</b>		50/D2	Troubles visuels droits et PF gauche. PL et IRM cérébrale et médullaire compatible avec une dissémination temporelle et spatiale	Non rétabli. Amélioration par la corticothérapie.

### **Possible 1ère poussée de SEP**

Patient vingtenaire présentant à J6 de D1 une myélite avec une dissémination spatiale des images à l'IRM médullaire et cérébrale. En cours de rétablissement sous corticothérapie.

### **Encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD)**

Patient quarantenaire présentant à J12 un tableau de céphalées, asthénie et perte de poids de 8 kg évoluant progressivement évoluant 3 semaines plus tard vers une instabilité de la marche et des bégaiements d'évolution clinique favorable sous bolus de corticoïdes. L'imagerie médullaire et cérébrale, les données du LCR et la négativité du bilan étiologique

chez un patient sans antécédent neurologique antérieur est évocateur d'une EMAD. L'évolution clinique est favorable sous corticothérapie.

Le récapitulatif des 31 cas figure sur le tableau ci-dessous (**Tableau 13**).

**Tableau 13. Caractéristiques des cas de Poussée de SEP, 1ère poussée de SEP, 1ère poussée de SEP possible et EMAD**

Caractéristiques des cas	Nombre (%)
<b>Nombre total de cas</b>	31
<b>Nombre de femmes</b>	25 (81%)
<b>Nombre d'hommes</b>	6 (19%)
<b>Age médian (n=30)</b>	48 [22-70]
<b>Groupe d'âge en années (n=30)</b>	
0-18	0
19-29	3 (10%)
30-49	14 (45%)
50-64	11 (35%)
65 et +	2 (3%)
<b>Gravité (n=31) ( critères OMS)*</b>	
Hospitalisation	17 (55%)
Autre cause	16 (52%)
Incapacité	2 (6%)
<b>Évolution</b>	
Rétabli	4 (13%)
Rétabli avec séquelles	1 (3%)
En cours de rétablissement	10 (32%)
Non rétabli	14 (45%)
Inconnue	2 (6%)
<b>Type d'effet indésirable rapporté</b>	
Poussée de SEP	25 (81%)
1 <sup>ère</sup> poussée de SEP	4 (13%)
1 <sup>ère</sup> poussée de SEP possible	1 (3%)
EMAD	1 (3%)
<b>Délai de survenue (jours), médiane à 8 jours</b>	
0-4	10 (32%)
5-8	6 (19%)
9-15	8 (26%)
16-30	4 (13%)
>30	3 (10%)
<b>Rang vaccinal</b>	
D1	20 (64,5%)
D2	8 (26%)
D1+D2	1 (3%)
D1 avec phénomène d'Uhthoff à D2**	1 (3%)
D3	1 (3%)

\*4 cas ont 2 critères de gravité

*\*\* le phénomène d'Uhthoff est différent d'une poussée et correspond à la survenue transitoire de symptômes liés à la SEP lorsque la température du corps augmente.*

### **Revue de la littérature**

Les cas décrits ci-dessus sont extrêmement peu nombreux au regard d'une part du nombre total d'injections réalisées avec le Comirnaty® (plus de 68 millions d'injections au 26/08/2021) et d'autre part du nombre total de patients vaccinés ayant un antécédent de SEP.

La littérature rapporte un cas de 1<sup>ère</sup> poussée de SEP (dans un contexte de SEP méconnue) chez une femme de 28 ans à J6 d'une première administration de Comirnaty. L'IRM est en faveur d'une myélite récente et note également des lésions partiellement confluentes ne prenant pas le contraste plus ancien. L'évolution est favorable sous échanges plasmatiques <sup>21</sup>.

Achiron et al rapporte une incidence de poussée de SEP similaire d'environ 2% (2,1% après D1 et 1,6% après D2) entre les groupes vacciné et non vacciné dans une étude de cohorte observationnelle concernant environ 500 patients ayant un antécédent de SEP avec un suivi pro-actif des patients <sup>22</sup>.

Khayat-Khoei et al rapporte 2 cas de poussée de SEP après D2 d'évolution favorable dans des délais de 1 jour chez une patiente ayant un antécédent de SEP rémittente-récurrente et dans un délai de 15 jours chez une patiente ayant un antécédent de syndrome cliniquement significatif (CIS) <sup>23</sup>. Les 2 autres cas concernent des hommes dont l'un présente des troubles visuels 1 jour après D2 d'évolution favorable ; l'autre patient présente à J18 de D1 une myélite transverse étendue ; le bilan étiologique est en faveur d'un trouble du spectre MNO associé à un syndrome de Gougerot-Sjögren ; on note une récupération partielle sous traitement.

La Société Francophone de la SEP a initié un travail de recommandations en 2017 concernant le sujet « Vaccinations et SEP » en s'intéressant à tous les vaccins disponibles sur le marché à cette date-là pour une exposition allant dans certaines études jusqu'à 3 années antérieures <sup>24</sup>. Ces recommandations abordent tous les points concernant l'efficacité des vaccinations dans cette population, l'association entre vaccinations et survenue et poussée de SEP, les données disponibles dans ces populations en fonction des traitements de fond immuno-actifs et les modalités de prévention aux patients atteints de SEP. L'une des recommandations souligne que les vaccins de manière générale ne sont pas associés à un risque accru de survenue d'une SEP ou d'un premier épisode démyélinisant du système nerveux central.

La Société Française de Neurologie a mis en place une étude s'intéressant à l'effet des vaccins contre la COVID sur l'évolution de la SEP et de la NMOSD à partir des données de

---

<sup>21</sup> Havla J, et al. First manifestation of multiple sclerosis after immunization with the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *J Neurol.* 2021 Jun 11: 1–4.

<sup>22</sup> Achiron A, et al. COVID-19 vaccination in patients with multiple sclerosis: what we have learnt by February 2021. *Mult Scler.* 2021;27:864–870.

<sup>23</sup> Khayat-Khoei M, et al. COVID-19 mRNA vaccination leading to CNS inflammation: a case series. *Journal of Neurology* <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10780-7> 4 sept 2021.

<sup>24</sup> Lebrun-Fréney C, Vukusic S on behalf the French group for Recommendations in Multiple Sclerosis (France4MS), the Société francophone de la Sclérose En Plaques (SFSEP). Practice guidelines. Immunization and multiple sclerosis: recommandation from the French Multiple Sclerosis Society *Revue Neurologique* 175 (2019)341-357.

l'Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP). Ces données permettront d'avoir des observations complémentaires détaillées.

**A ce stade, aucun élément transmis n'est en faveur d'un signal concernant les SEP. Ces cas continueront de faire l'objet d'un suivi spécifique.**

### ***Maladies du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD)***

4 cas de NMOSD sont rapportés dont un cas concernant une poussée à J1 chez une quarantenaire présentant un NMOSD dont le traitement immunosuppresseur venait d'être arrêté. L'autre diagnostic évoqué est celui de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS).

Les 3 autres cas concernant 2 femmes et 1 homme soixantenaire et septuagénaire présentant dans des délais de 10, 24 et 32 jours un NMOSD. Dans un cas, on relève parmi les antécédents, des paresthésies des membres supérieurs, un syndrome de Gougerot-Sjögren et une thyroïdite de Hashimoto.

Les Ac antiMOG sont positifs dans 1 cas ; les 2 autres cas relèvent des Ac anti-aquaporine 4 positifs. L'évolution est en cours d'amélioration sous corticothérapie dans un cas et non améliorée par la corticothérapie puis les échanges plasmatiques faisant débiter le rituximab. Le 3ème cas note une absence de réponse à la corticothérapie et des échanges plasmatiques. On note le décès dans les suites d'une désaturation brutale.

**A ce stade, aucun élément transmis n'est en faveur d'un signal concernant les Maladies du spectre de la neuromyéélite optique. Ces cas continueront de faire l'objet d'un suivi spécifique.**

### ***Myélites***

Depuis le début du suivi, 11 cas graves de myélite n'ayant pas de critères pour une SEP ou un NMOSD ont été rapportés.

Ces 11 cas concernent 5 femmes et 6 hommes, de médiane d'âge 54 ans [extrêmes 34-79ans]. Le délai de survenue médian est de 9 jours [extrêmes 1-83 jours]. L'évolution est en cours de rétablissement dans 6 cas (2 notifications mentionnant une corticothérapie) et non rétabli dans 5 cas au moment de la notification.

Un cas dont le délai de survenue est à J1 mentionne une étiologie post-infectieuse.

Certains dossiers sont très succincts et ne font pas mention du bilan étiologique.

**A ce stade, aucun élément transmis n'est en faveur d'un signal concernant myélites. Ces cas continueront de faire l'objet d'un suivi spécifique.**

**d) Analyse et expertise des cas de syndrome de Parsonage-Turner (n=4, dont 2 dans la période) + 2 cas transmis via la procédure des cas marquants**

Le syndrome de Parsonage-Turner ou névralgie amyotrophiante de l'épaule est une pathologie peu fréquente (plus fréquente chez l'homme) et dont l'étiopathogénie reste mal connue. Le rôle de la vaccination notamment antigrippale est avancé dans certains cas.

Depuis le début du suivi, 6 cas graves de syndrome de Parsonage-Turner (névralgie amyotrophiante de l'épaule) ont été notifiés, dont 5 cas concernaient un nouveaux diagnostic (Tableau 14).

**Tableau 14. Caractéristiques des cas syndrome de Parsonage-Turner nouvellement diagnostiqué.**

Sexe / tranche d'âge	Délai (jours/rang)	Tableau clinique	Évolution
<b>M ; 19-29</b>	21/D1	Douleur de l'omoplate à J21 de D1. Corticothérapie brève EMG à J9 de D2 : sd de Parsonage Turner avec atteinte du nerf thoracique long D et du nerf dorsal	En cours de rétablissement
<b>M ; 30-39</b>	2/D1	J2 : gêne motrice J7 : déficit moteur et amyotrophie Atteinte du tronc supérieur du plexus brachial à l'IRM EMG atteinte axonale du sous épineux gauche.	Amélioration des paresthésies. Discrète amyotrophie
<b>M ; 60-69</b>	48/D2	A J48 : douleur de type névralgique avec parésie diffuse du bras et de l'épaule. Corticothérapie. EMG : en faveur d'un sd de Parsonage-Turner C5C6C7 forme débutante	2 mois plus tard diminution de la douleur mais aggravation lente du déficit musculaire
<b>M ; 60-69</b>	50/D2	A J50 : apparition brutale d'une douleur aiguë et invalidante au niveau de l'épaule vaccinée et irradiant dans le bras. EMG et d'une IRM retrouvant une inflammation au niveau de C4-C5 associée à un œdème, confirmant le diagnostic.	6 mois plus tard, évolution favorable sous corticothérapie
<b>F ; 30-39</b>	38/D2	A J38 : déficit moteur du membre supérieur gauche de topographie proximale, évoluant les 10 jours suivants. EMG : perte axonale motrice modérée dans le territoire C5-C6 gauche. Diagnostic retenu de syndrome de Parsonage-Turner	Inconnue

Le 6ème cas rapporte une aggravation chez une quarantenaire dès J1 d'un syndrome de Parsonage-Turner de l'épaule droite avec un déficit préexistant à D1, la patiente ayant été vaccinée dans le membre supérieur droit (patiente gauchère). La symptomatologie persiste 3 semaines après la vaccination.

La littérature retrouve 3 case report après vaccination par Comirnaty.

Mahajan et al rapporte le cas d'un homme présentant une symptomatologie brutale douloureuse sévère à J7 avec apparition d'une faiblesse musculaire périphérique secondairement<sup>25</sup>. L'EMG confirme le diagnostic de syndrome de Parsonage-Turner ; le tableau clinique est amélioré sous corticothérapie

Queler et al mentionne la survenue d'un syndrome de Parsonage-Turner avec une symptomatologie douloureuse au niveau de l'avant-bras G 13 heures après D1 effectué au niveau du membre supérieur droit<sup>26</sup>. A noter un ATCD récent de maladie de Lyme (pouvant être à l'origine de névralgie amyotrophiante) dans les 2 mois précédents traitée par doxycycline.

Diaz-Segarra et al rapporte une névralgie amyotrophiante non algique à J9 de la vaccination. On note une très nette amélioration sous corticothérapie<sup>27</sup>.

**Bien que le nombre de syndrome de Parsonage-Turner rapportés en France soit très faible avec le Comirnaty, ces cas constituent un signal potentiel et continuent de faire l'objet d'un suivi spécifique.**

#### **Analyse et expertise des cas de troubles hépatiques (n=76, dont 34 dans la période)**

Une revue cumulative des cas associés aux vaccins à ARN et notifiées jusqu'au 01/07/2021 a été effectuée.

Depuis ce suivi national de pharmacovigilance, un total de 52 cas graves regroupant 43 cas sous Comirnaty® et 9 cas sous Moderna© ont été transmis.

Les caractéristiques générales des cas figurent dans le **Tableau 15**. Concernant l'évolution, 38 cas rapportent une évolution favorable (12 cas rétablies, 26 en cours de rétablissement). Deux cas ont eu une issue fatale.

---

<sup>25</sup> Mahajan S, et al. Parsonage turner syndrome after COVID-19 vaccination Muscle Nerve . 2021 apr23 doi :10.1002/mus.27255.

<sup>26</sup> Queler SC, et al. Parsonage-Turner Syndrome following COVID-19 vaccination : MR Neurography Radiology (2021) in press.

<sup>27</sup> Diaz-Segarra N, et al. Painless idiopathic Neuralgic amyotrophy after COVID1-19 Vaccination. A case report PM R 2021 , Apr 22.

**Tableau 15. Caractéristiques des cas de troubles hépatiques.**

Caractéristiques	D1 (n=34)	D2 (n=15)	D non précisé (n=2)	Total (n=52)
<b>Comirnaty</b>	29	13	1	43*
<b>Moderna</b>	6	2	1	9*
<b>Sexe</b>				
<b>Femme</b>	24	9	2	35
<b>Homme</b>	11	6		17
<b>Age médian, années (intervalle)*</b>	68,0	75,0		70,0 (29-91)
<b>Groupe d'Age, n(%)</b>				
<b>[0-18]</b>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>[19-29]</b>	1 (2.9%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9%)
<b>[30-49]</b>	3 (8.8%)	1 (6.7%)	0 (0.0)	4 (7.8%)
<b>[50-64]</b>	9 (26.5%)	3 (20.0%)	1 (50%°)	13 (25.5%)
<b>[65-74]</b>	15 (44.1%)	3 (20.0%)	0 (0.0)	16 (31.4 %)
<b>[75-84]</b>	6 (17.6%)	7 (46.7%)	0 (0.0)	15 (29.4%)
<b>[≥ 85]</b>	0 (0.0)	1 (6.7%)	1 (50%)	2 (3.9%)

\* âge non connu dans un cas

Les cas ont été revus et redéfinis en fonction des données disponibles et leur typologie figure dans le **Tableau 16**.

Ces affections hépatiques ont été diagnostiquées suite à l'existence de signes cliniques dans 57,7 % des cas ; dans quelques cas il s'agit de découverte fortuite ; dans d'autres cas nous ne disposons pas de l'information concernant les circonstances de diagnostic. Le ratio Homme / Femme est de 0,48.

La médiane d'âge est de 70,0 ans (29-91). Dans 44,2% des cas, l'effet indésirable a motivé une hospitalisation.

**Tableau 16. Typologie des cas de troubles hépatiques transmis depuis le début du suivi.**

Typologie des EI	Nombre	Biologie / valeurs transaminases	Délais	Caractéristiques	Évolution
<b>Subictère SAI</b>	1	∅	<24 heures		EC
<b>Augmentation des transaminases</b>	1	Transa 1.4 N	5 jours		Rétabli
<b>Atteinte hépatique SAI</b>	1	O	16 jours		NR
<b>Atteinte hépatique</b>	1	ASAT 8 ALAT nle	3 jours	Imputabilité de la metformine	Rétabli
<b>Atteinte hépatique mixte</b>	5	< 10 N : 2 cas >10 N : 2 cas (stéatose homogène antérieure, hépatomégalie de surcharge) O : 1 cas	2–54 jours		Rétabli : 2 En cours : 2 Non rétabli : 1
<b>Atteinte hépatique cholestatique</b>	7	< 10 N : 6 cas >10 N : 1 cas	0 – 53 jours	1 cas sur angiocholite aiguë 1 cas sous immunothérapie 1 cas imputabilité duvalumab 1 cas peu compatible à J0	Rétabli : 1 En cours : 5 Non rétabli : 1
<b>Atteinte hépatique cytolytique</b>	31	< 10 N : 9 cas >10 N : 14 cas ∅ : 8 cas		13 cas autres causes présentes ou retenues Lithiase non compliquée R(-) D2 : 1 Cause infectieuse : 3 Cause médicamenteuse : 9	
		< 10 N : 4 cas >10 N : 4 cas ∅ : 4 cas	4h–23j	12 cas très succincts dont 9 pour lesquels on ne dispose d'aucune information sur un bilan étiologique	Rétabli : 2 En cours : 6 Non rétabli : 3 Inconnue : 1
			J5 à J34	6 autres cas Contexte infectieux majeur avec SDRA Association avec AHAI Hépatite cytolytique majeure Atteinte cytolytique minime Cytolyse asymptomatique à 10N Atteinte cytolytique 15N avec TP N	Rétabli Non rétabli En cours En cours En cours Décès
				J9 D2 : amélioration corticothérapie J25 D1 : amélioration corticothérapie et azathioprine	En cours : 1 Non rétabli : 1
<b>Hépatite auto immune</b>	2	> 15 N Dg à la PBH > 34 N Dg à la PBH	J9 J25	J9 D2 : amélioration corticothérapie J25 D1 : amélioration corticothérapie et azathioprine	En cours : 1 Non rétabli : 1
<b>Récidive d' HAI</b>	3	ASAT 4 N	J15	Réactivation modérée	Non rétabli
		ALAT 14 N et TP 37%	J19	Insuffisance hépatique. EF sous corticothérapie	En cours
		ALAT 17N et TP 30%	J34	Insuffisance hépatique. Aggravation. Hypothèse d'une réactivation d'HAI	Décès

### **Plusieurs points sont à souligner**

- Un certain nombre de cas sont trop succincts soit concernant la description de la typologie de l'effet indésirable soit concernant les données complémentaires notamment les données du bilan biologique hépatique et ne permettent pas une analyse suffisante. Ils sont détaillés dans le tableau.
- Bien que les médicaments concomitants ne soient pas souvent mentionnés dans les notifications reçues dans le cadre de cette campagne vaccinale, un certain nombre retiennent l'imputabilité d'autres médicaments cosuspectés voire ont une imputabilité supérieure ; ces médicaments sont détaillés dans les paragraphes correspondant à chaque typologie d'atteinte hépatique.

### ***Atteintes cholestatiques***

Parmi les 7 cas analysés, on relève :

- Une participation hépatique sur angiocholite aiguë lithiasique à J0
- Un cas de transaminases à 30N avec un délai de survenue non compatible d'un jour
- Un cas le diagnostic d'atteinte hépatique immun-médiée liée au nivolumab et l'ipilimumab dans un contexte de mélanome métastatique avec 2 nodules hépatiques
  - Un où l'imputabilité du duvalumab est avancée de manière cosuspecte dans un contexte d'adénocarcinome pulmonaire
  - Les 3 autres cas concernent 2 femmes et 1 homme d'âge supérieur à 80 ans présentant une atteinte cholestatique diagnostiquée sur une symptomatologie d'appel dans des délais de 21, 11 et 7 jours. Un cas relève un œdème de la papille sur ictère nu avec une cholestase majeure.

Les 2 autres cas notent des cholestases très modérées dans des contextes d'AEG  
Le second cas note une hépatomégalie dysmorphique chez un patient diabétique et dyslipidémique chez une patiente ayant de nombreuses ATCD et le troisième cas note une imagerie complète hépatique sans particularité. Les évolutions sont en cours pour ces 2 cas.

### ***Atteintes hépatiques mixtes***

Parmi les 5 cas analysés, concernant 2 femmes et 3 hommes âgés de 62 à 73 ans :

- 2 cas notent une hépatopathie antérieure :  
1 cas survenant à J54 dans un contexte de stéatose homogène non alcoolique antérieure connue  
1 cas notant une hépatomégalie de surcharge. Par ailleurs, une étiologie virale est avancée par le gastroentérologue.

Dans ces 2 cas, les valeurs des transaminases sont supérieures à 10 N et l'évolution est en cours.

- Un cas diagnostiqué à J2 s'intègre dans un tableau de toxidermie infectieuse ou virale et l'évolution est favorable en 2 jours. Absence de bilan biologique

- 2 autres cas pour lesquels nous ne disposons que de peu de données

Un cas pour lequel le bilan étiologique n'est pas disponible avec un début à J24 et une régression en 26 jours.

Un cas pour lequel il est mentionné une cause inconnue malgré les investigations médicales sans plus de précisions.

### ***Atteintes hépatiques cytolytiques***

Les 31 cas concernent des patients d'âge médian de 66,0 ans et dans 24/31 (77,4%) des femmes. Le délai de survenue médian est de 5 jours. Dans 13/31 (soit 41.9%) des cas, elles ont conduit à une hospitalisation. Le ratio H/F est à 0.29.

La valeur des transaminases est :

< 10 N : 9 cas

>10 N : 14 cas

Non disponible : 8 cas

D'autres étiologies sont retenues ou présentes dans 13 cas, notamment :

- Lithiase non compliqué avec réintroduction négative à D2
- Une étiologie infectieuse : une hépatite E, Infection à CMV, Hépatite A
- Des causes médicamenteuses dans 9 cas :
  - o Paracétamol : 2 cas (réintroduction négative à D2)
  - o Antihypertenseur : 2 cas (dont 1 avec atorvastatine)
  - o Anticancéreux /immunomodulateur : 4 cas
  - o Trastuzumab, pertuzumab et anastrozole: 1 cas
  - o Paclitaxel : 1 cas (réintroduction positive du paclitaxel)
  - o Imbrutinib, lenalidomide : 1 cas (également imputés le cotrimoxazole et le valaciclovir)
  - o lenalidomide : 1 cas
  - o gliclazide et amlodipine/ valsartan : 1 cas

Le cas note une toute légère fluctuation des valeurs des transaminases de +3N dans la période suivant D2. Le dossier est en cours

Pour ces 13 cas, l'évolution est la suivante :

Rétabli : 3 cas

En cours de rétablissement : 8 cas

Non rétabli : 2 cas

Parmi les 18 autres cas, on relève :

**12 cas de dossiers très succincts** concernant 10 femmes et 2 hommes âgés de 36 à 82 ans et dont les délais de survenue vont de quelques heures à 23 jours.

La valeur des transaminases est :

< 10 N : 4 cas

>10 N : 4 cas

Non disponible : 4 cas

Hormis un cas, nous ne disposons pas dans ces dossiers de données complémentaires concernant l'imagerie (échographie, scanner ou IRM abdominale), ni de bilan étiologique biologique (sérologies infectieuses, bilan d'auto-immunité, etc.) hormis 3 cas où elles sont parcellaires.

Dans 2 cas, on relève une perturbation du bilan hépatique préalable connue.

Parmi ces 12 cas, l'évolution est la suivante :

Rétabli : 2 cas

En cours : 6 cas

Non rétabli : 3 cas

Inconnue : 1

**Les 6 autres cas** se répartissent de la façon suivant :

- Septuagénaire présentant une cytolyse à J5 dans un contexte infectieux majeur avec SDRA à J1 de D1 sur pneumopathie infectieuse associé à une IRA fonctionnelle sur hypovolémie et rhabdomyolyse ; évolution : rétabli

- Septuagénaire présentant une anémie hémolytique auto-immune atypique à J7 de D1 associée à une atteinte hépatique cytolytique. Bilan étiologique auto-immun en cours ; évolution : non rétabli

- Soixantenaire présentant une atteinte hépatique cytolytique majeure avec ALAT à 34 N à J5 de D2. Pas d'étiologie virale retrouvée ; évolution : amélioration notoire en 7 jours

- Soixantenaire présentant une atteinte cytolytique minime (ALAT légèrement supérieure à 3 N) à J15 de D1 dans un contexte de tableau neurologique de céphalées et de myoclonies. Sérologies HSV1 douteuse. Foie de densité remanié stéatosique.

- Cinquantenaire présentant lors d'un bilan hépatique annuel une cytolyse asymptomatique à 10 N à J12 de D1. Sérologie virales et bilan auto-immun en cours; évolution : en cours de rétablissement

- Octogénaire est hospitalisée pour une atteinte cytolytique à J34 de D2 avec des transaminases d'environ 15 N avec un TP normal. Le bilan étiologique viral est négatif, les résultats du bilan auto immun sont en attente. L'imagerie ne note rien d'anormal au niveau hépatique Légère progression de la cytolyse durant l'hospitalisation. Corticothérapie sans succès. Décède des suites d'un choc hémorragique suite à la ponction biopsie hépatique (peu de tissu hépatique obtenu). Évolution : décès

### ***Hépatite auto-immune***

Deux cas ont été transmis :

- Octogénaire présentant à J9 de D2 une cytolyse hépatique (ALAT à 15 N) se majorant. La PBF note un important infiltrat polymorphe notamment plasmocytaire. Ac antiActine positif. Franche amélioration sous corticothérapie.

- Septuagénaire présentant à J25 d'une D1 une atteinte hépatique majeure (ALAT à 34 N). le bilan auto-immun retrouve des ACAN à 1/1280 sans Ac antiDNA. L'histologie est compatible avec une HAI notant un infiltrat inflammatoire lobulaire et portal très abondant avec des plasmocytes. Fibrose hépatique classée F3. Score de Child A3. Traitement par corticoïdes et azathioprine débuté.

### **Récidive ou possible récidive d'hépatite auto-immune**

Trois cas ont été transmis :

- Quarantenaire présentant à J15 de D1 une augmentation des ASAT à 4N (aucun autre élément biologique disponible). Diagnostic de réactivation de son HAI stabilisée depuis 2 ans est posé. Aucune autre information concernant l'HAI. Non rétabli
- Nonagénaire aux ATCD d'HAI diagnostiquée en juin 2020 présentant une insuffisance hépatique sévère avec des ALAT à 14.2 N et un TP à 37% (bilan antérieur non disponible) diagnostiquée sur un tableau d'ictère nu à J19 d'une vaccination (rang non précisé). PBH : hépatite subaiguë avec nécrose périportale et centrale et des infiltrats plasmocytaires. Evolution rapidement favorable en 12 jours sous corticothérapie.
- Septuagénaire aux ATCD d'HAI diagnostiquée en 2015 (considérée comme guérie en 2016) présentant à J34 d'une D1 une insuffisance d'hépatite sévère avec des ALAT à 17 N, ASAT 43N qui baissent respectivement 10 N et à 9N 11 jours plus tard concomitamment d'un TP 30% et d'un facteur V à 39%. Corticothérapie. Infection virale autre qu'hépatite C ? Intoxication au paracétamol écarté. Immunodépression peu probable. Hypothèse d'une récidive d'HAI. La patiente décède à J7 du dernier bilan hépatique.

### **Données de la littérature**

La littérature retrouve quelques *case report* concernant des cas d'HAI de novo ainsi qu'une étude prospective multicentrique menée en Chine dans une population de patients présentant une NASH (non alcoholic fatty liver disease) concernant l'immunogénicité et la tolérance du vaccin inactivé contre le SARS-coV-2 (Beijing Institute of biological products) Bril et al rapporte chez une patiente de 35 ans au 3<sup>ème</sup> mois du post-partum une HAI à J6 d'une D1 par tozinameran par ailleurs traitée par labétalol et prenant des compléments à base de plantes<sup>28</sup>. Les ALAT sont à 2000 UI/l ; les phosphatases alcalines sont à 170 UI/l. Absence d'augmentation des IgG. On relève des ACAN à 1/1280 avec antiDNA positif. Sérologies virales négatives (VHE non effectuée). La PBH note une infiltration lymphoplasmocytaire et éosinophilique, la formation de rosettes. Les auteurs, outre le diagnostic d'HAI possible sans qu'il y ait tous les critères et devant le délai de survenue très court peu compatible discute également la possibilité d'une hépatite médicamenteuse avec des stigmates d'auto-immunité. Amélioration en 2 mois sous corticothérapie  
Capecchi et al souligne que le délai de 6 jours concernant le cas publié par Bril est peu compatible avec une exposition à la vaccination en précisant que la période du post-partum est une période où peuvent apparaître certaines maladies auto-immunes telles que certaines thyroïdites et la polyarthrite rhumatoïde<sup>29</sup>. Cette discussion concernant la vaccination comme facteur déclenchant d'une auto-immunité latente qui se serait produite plus tard dans tous les cas a déjà été soulevée pour certains vaccins.

---

<sup>28</sup> Bril F, et al. Autoimmune hepatitis developing after coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine: Causality or casualty ? J Hepatol 2021; 75:221-5.

<sup>29</sup> Capecchi PL, et al. Comment on "Autoimmune hepatitis developing after coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine: causality or casualty?" J Hepatol 2021; <https://doi.org/10.1016/j.hep.2021.04.039>.

Rocco et al considère que le cas d'HAI publié par Brill relève d'un évènement coïncidental sur les mêmes éléments discutés par Brill lui-même et Capecchi<sup>30</sup>. Il présente par ailleurs le cas d'une patiente de 80 ans aux ATCD de thyroïdite de Hashimoto et d'une glomérulonéphrite répondant à la corticothérapie ayant présenté à J7 d'une D2 par tozinameran une atteinte hépatique cytolytique avec des ALAT à 27,1N et des ASAT à 35N avec un taux d'ACAN à 1/160 (non significatif) et une augmentation des Ig G. Le bilan étiologique est négatif (VHE non effectuée). L'évolution est favorable lentement sous corticothérapie. Les auteurs soulignent la coexistence de de pathologies auto-immunes comme facteur favorisant.

Lodato et al rapporte un cas d'hépatite cholestatique (augmentation de la bilirubine directe, transaminases normales) chez une patiente de 43 ans à J2 de D2 d'une vaccination par tozinameran et traitée au long cours par Gingko Biloba<sup>31</sup>. Les ATCD relèvent une augmentation intermittente des ALAT préalable dans un contexte de dyslipidémie modérée. Le bilan étiologique est négatif (infectieux, auto-immun, imagerie). La PBH n'est pas en faveur d'une HAI avec une infiltration portale et une prolifération ductulaire et ne note pas d'éléments en faveur d'une HAI (comme ceci est souligné par les auteurs) qui devant l'amélioration sous corticothérapie évoque une étiologie possiblement auto-immune.

McShane et al note une hépatite (ALAT à 1067 UI/l, bilirubine à 270µmol/l) chez une patiente de 71 ans à J4 d'une injection par Spikevax<sup>32</sup>. Le bilan étiologique infectieux est négatif ; on note des Ac-antimuscles lisses positif à 2560 et une augmentation importante des IgG. La PBH note une infiltration cellulaire inflammatoire avec des neutrophiles, des lymphocytes et des éosinophiles, un nécrose porto-portale. Une amélioration de l'HAI sous corticothérapie est notée.

Wang et al ont étudié une population de 381 patients (âge moyen 39 ans) dont 47 % sont des hommes en s'intéressant à la tolérance en effectuant un suivi régulier durant une période de 28 jours (schéma à 2 doses) et à l'immunogénicité recherchée à J14 de D2<sup>33</sup>. Ils notent essentiellement des syndromes réactogènes locaux et systémiques sans relever d'effets indésirables de grade 3.

**Au vu des éléments transmis et de l'analyse détaillée des cas d'atteintes hépatiques notifiés au système de pharmacovigilance en France, les cas d'atteintes hépatiques survenues dans la population majoritairement âgée n'évoquent pas un rôle du vaccin dans la survenue d'atteintes hépatiques.**

---

<sup>30</sup> Rocco a, et al. Autoimmune hepatitis following SARS-CoV-2 vaccine: May not be a casualty. J Hepatol 2021.

<sup>31</sup> Lodato F, et al. An unusual case of acute cholestatic hepatitis after m-RBANT162b2 (COMIRNATY) SARS-CoV-2 vaccine: coincidence, autoimmunity or drug related liver injury? J Hepatol 2021.

<sup>32</sup> McShane C, et al. The Mrna covid-19 vaccine – a rare trigger of autoimmune hepatitis? J J Hepatol 2021.

<sup>33</sup> Jitao Wang J, et al. Safety and immunogenicity of COVID-19 vaccination in patients with non-alcoholic fatty liver disease (CHESS2101): a multicenter study. J Hepatol 2021 ; 75: 439-41.

## Analyse et expertise des cas de Purpura thrombopénique Immunologique (n=65, dont 30 sur la période)

Depuis ce suivi national de pharmacovigilance, 73 cas graves de Purpura thrombopénique Immunologique (PTI) et Purpura Thrombotique Thrombocytopenique (PTT) ont été déclarés. Suite au rapport 17, une analyse approfondie de cas de PTI et de PTT a été menée.

Une extraction des cas a été demandée à l'ANSM depuis le début de la vaccination jusqu'au 15/8/2021 avec les codes PT correspondant aux mots clés suivant : purpura thrombopénique immunologique (PTI), thrombopénie immunitaire (TI), purpura thrombopénique (PT), purpura thrombotique thrombopénique (PTT) et thrombopénie associée à un syndrome hémorragique ou purpura. Volontairement, nous avons élargi le champ de recherche PT au cas où certains cas auraient été mal codés.

Au total, 161 cas ont été extraits correspondant aux critères de sélection parmi lesquels 79 dossiers étaient enregistrés avec les codes PTI, PT, TI ou PTT (les autres cas concernent des cas de thrombopénie associée à un syndrome hémorragique, non encore analysés pour ce rapport). Parmi les cas analysés, nous avons exclu 26 dossiers pour les motifs suivants :

- 14 dossiers avec données manquantes ne permettant pas de conclure
- 4 dossiers avec le diagnostic de PTT
- 1 dossier avec le diagnostic purpura vasculaire
- 7 dossiers de PTI où d'autres motifs étaient retenus : 1 cas avec imputabilité de l'amoxicilline et un délai trop long, 1 cas avec PTI secondaire à une LLC et un délai trop long, une infection VIH, 1 d'origine centrale ou virale, 1 cas avec imputabilité AINS, 1 cas de myélodysplasie et 1 cas lié à l'arrêt d'un traitement de fond par romiplistim.

Parmi les cas retenus, nous distinguons les PTI de novo des cas de rechute chez les patients avec PTI connu. Puis, pour les PTI de novo, nous les avons classés en 3 catégories selon les données chronologiques et sémiologiques disponibles : « PTI » (diagnostic après relecture par expert) et « PTI possible ou probable » si l'histoire s'avérait évocatrice mais avec des données de diagnostic différentiel manquantes et ceux pouvant impliquer le vaccin mais aussi d'autres causes possibles (médicament ou viral).

Au total, nous avons analysé 53 cas répartis comme suivant (**Tableau 17**) :

- 26 cas classés comme PTI de novo (dont 1 rechallenge positif)
- 15 cas classés comme PTI de novo probable ou possible
- 3 cas classés comme PTI de novo multifactoriel « vaccin + autres » dont 1 cas avec pantoprazole, 1 cas avec pembrolizumab et 1 cas origine virale
- 9 cas de rechute de PTI connu

**Tableau 17. Caractéristiques de cas de PTI analysées.**

	Global, n=53 (%)	PTI, n=26 (%)	PTI probable ou possible, n=15 (%)	Rechute, n=9 (%)
<b>Sexe</b>				
<b>F</b>	29 (55%)	13 (50%)	9 (60%)	5 (56%)
<b>M</b>	24 (45%)	13 (50%)	6 (40%)	4 (44%)
<b>Age - années</b>				
<b>Médiane [Q1-Q3]</b>	69.0 [54.0-79.0]	65.0 [47.5-78.0]	75.0 [58.0-80.5]	68.0 [54.0-73.0]
<b>Moyenne (SD)</b>	65.1 (17.6)	61.8 (20.5)	69.3 (15.7)	65.4 (14.1)
<b>Etendue</b>	16.0- 94.0	16.0- 94.0	34.0- 86.0	43.0- 87.0
<b>Délai de survenue de l'effet</b>				
<b>Médiane [Q1-Q3]</b>	9.0 [6.0-19.0]	12.5 [7.0-18.5]	10.0 [6.5-26.5]	5.0 [2.0-7.0]
<b>Moyenne (SD)</b>	13.1 (10.4)	13.4 (8.2)	17.2 (14.1)	6.8 (6.8)
<b>Etendue</b>	1.0- 49.0	2.0- 32.0	3.0-49.0	1.0- 22.0
<b>1ere injection</b>	30 (61%)	12 (55%)	10 (67%)	6 (67%)
<b>2eme injection</b>	19 (39%)	10 (45%)	5 (33%)	3 (33%)

La sex ratio (H/F) était de 0,5 et la moyenne d'âge était de 65,1 ans (écart type = 17,6 et extrêmes : 16-94) et une médiane à 69,0 ans avec un délai médian de survenue de 9,0 jours [extrêmes = 6,0-19,0] et de 5,0 jours [extrêmes = 2,0-7,0] pour les rechutes de PTI connu.

Pour le rang de la vaccination connu pour 51 cas, dans 61% (n=32) des cas l'effet indésirable est survenu en post-D1 (67% pour les rechutes).

Nous avons identifié un seul cas de rechallenge positif. Il s'agissait d'un patient de 80 ans avec antécédent de cancer du canal anal et goutte ayant présenté un PTI de novo à J21 de la D1 avec une rechute à J6 de la D2 avec évolution favorable.

Concernant les chiffres de numération plaquettaire, la médiane était de 7,0 [extrêmes : 2,0-15,0].

Concernant les sujets jeunes (<18 ans), nous avons identifié un seul cas chez une jeune fille de 16 ans sans antécédent ayant présenté un PTI 4 jours après la D1 avec une thrombopénie à 2G/l. Évolution favorable après 2 perfusions immunoglobulines.

Le tableau suivant récapitule les données pour les différentes catégories de cas de PTI de Novo, PTI de Novo probable ou possible et rechute.

Le PTI post-vaccinal est un effet indésirable classique pouvant survenir après tout vaccin. L'induction du PTI post-vaccinal peut être médiée par différents mécanismes impliquant les protéines (antigènes) mais aussi les adjuvants ou les conservateurs du vaccin. La fixation des auto-anticorps sur les plaquettes ou mégacaryocytes peut engendrer une thrombopénie. Selon Perricone, le PTI peut survenir suite à différents vaccins comme le ROR, hépatite A ou

B, DT polio et varicelle, H1N1 <sup>34</sup>. Dans la population pédiatrique, l'association entre la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR) et l'apparition de PTI a été clairement montrée à l'échelon populationnel. Par ailleurs, le lien entre l'infection virale et le PTI est aussi démontré. Une infection virale a été présente chez plus de 20% de population pédiatrique ayant développé un PTI avec une incidence de PTI post-rougeole estimée à 1/6000 et post-rubéole à 1/3000, soit plus fréquente qu'avec le vaccin ROR5.

Concernant le vaccin antigrippal, le risque est discuté et deux études cas-témoins ont été menées, avec des résultats contradictoires : dans une étude cas-témoins allemande (Berlin Case-Control Surveillance Study), une augmentation du risque a été mesurée (*odds ratio* [OR] : 3,8 ; intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] : 1,5–9,1). À l'inverse, l'étude française PGRx ne suggérait aucune augmentation du risque [OR : 0,9 ; IC95 % : 0,4–2,1]. Ces études ont été conduites sur de faibles effectifs (169 et 198, respectivement) et avec des différences méthodologiques. Récemment, une étude menée sur la cohorte française FAITH (incluant les patients incidents PTI à partir de juillet 2009) selon 2 méthodes (cas-témoin et self-controlled series) a conclu à l'absence d'augmentation du risque de PTI dans les 6 semaines (période à risque) de vaccination anti-grippale <sup>35</sup>.

A ce jour, le comité de pharmacovigilance de l'Agence européenne des médicaments (PRAC) a conclu à l'existence d'un lien entre le vaccin COVID-19 Janssen et la survenue de PTI.

Au vu du nombre de cas validés de PTI de novo post-Comirnaty dans ce rapport et le nombre de sujets exposés à ce vaccin (et a priori sur l'hypothèse d'une sous-notification faible), l'incidence du PTI post-Comirnaty s'avère rare. Par ailleurs, la gravité des PTI post-vaccinaux reste modérée et la prise en charge des PTI de novo ou les rechutes chez les patients avec un terrain de PTI reste bien connue et standardisée avec une régression favorable dans la majorité des cas.

**Compte-tenu de la rareté de la survenue de cet effet indésirable et la possibilité de prise en charge bien standardisée, le rapport bénéfice/risque reste en faveur du vaccin. Il n'existe pas à ce jour selon les données françaises un signal de pharmacovigilance particulier au niveau populationnel par rapport à la gravité ou le nombre de cas déclarés.**

**Néanmoins, nous proposons un suivi des PTI post-vaccinaux et une mise à jour des données en fin d'année.**

---

<sup>34</sup> Perricone C, Ceccarelli F, Neshar G, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) associated with vaccinations: a review of reported cases. *Immunol Res* 2014;60(2–3):226–35

<sup>35</sup> Lafaurie M, et al. Risque de purpura thrombopénique immunologique après vaccination contre la grippe. Etude populationnelle en France. *Rev Med Intern.* 2019;40(S2): A55.

## Analyse et expertises des troubles gynécologiques

Depuis le début de ce suivi national 261 cas de troubles du cycle menstruel et de saignements utérins ont été notifiés et validés dans la base nationale de pharmacovigilance jusqu'au 30 juillet 2021 (Tableau 18).

**Tableau 18. Caractéristiques de cas des troubles gynécologiques analysés.**

Caractéristiques des cas	N=261 (%)
<b>Médiane [extrêmes]</b>	36,5 [18-76]
<b>Nombre de patientes ménopausées /préménopausées</b>	24 (9.2%)
<b>Type d'effet indésirable rapporté</b>	
Métrorragie	97 (37,2%)
Ménorragie	46 (17,6%)
Retard de règles	39 (14,9%)
Règles avancées	28 (10,7%)
Aménorrhée	19 (10%)
Polyménorrhée	10 (3,8%)
Dysménorrhée	8 (3,1%)
Autres troubles	14 (5,4%)
<b>Rang vaccinal</b>	
D1	177 (67,8%)
D2	58 (22,2%)
D1 et D2 (R+)	11 (4,2%)
Inconnu	15 (5,7%)
<b>Délai de survenue</b>	
< 24 heures	41 (15,7%)
1-2 jours	82 (31,4%)
3-7 jours	68 (26,1%)
8-15 jours	32 (12,3%)
> 15 jours	21 (8%)
Inconnu	17 (6,5%)
<b>Gravité</b>	
Oui	30 (11,5%)
Hospitalisation	3
Autre cause	26
Incapacité	1
<b>Évolution</b>	
Rétabli	111 (42,5%)
En cours	53 (20,3%)
Non rétabli	85 (32,6%)
Inconnue	12 (4,6%)

Certains effets mentionnés ont été requalifiés et d'autres nécessiteraient probablement d'être précisés. Ainsi certaines aménorrhées sont très probablement des retards de menstruations, certaines métrorragies sont probablement des menstruations avancées, etc.

Les caractéristiques des délais de survenue sont :

- Aménorrhée (n=19). Le retard de menstruation va de 7 à 44 jours (n=11)

- Menstruations retardées (n=39). Le retard de menstruation va de 3 à 28 (n=32)
- Menstruations avancées (n=28). Le délai de survenue va de 3 à 21 jours (n=24)
- Métrorragies (n=97). Le délai de survenue va de 1 heure à 38 jours (n=95)
- Ménorragies (n=46). Le délai de survenue va de 1 heure à 31 jours (n=45)

Les effets rapportés sont très différents (menstruation retardée ou avance de menstruation; métrorragies, ménorragies, etc) et concernent l'intensité ou la durée des saignements que les troubles proprement dit du cycle menstruel. Certains de ces tableaux ont motivé la réalisation d'investigations complémentaires (examen clinique, biologie, échographie).

Environ 57.1% des troubles surviennent dans les 3 jours suivant l'administration du vaccin.

Nous disposons de peu d'information concernant l'éventuelle exposition à un moyen contraceptif dans ces notifications ; cet élément pouvant être intéressant et important à analyser. On peut néanmoins noter que peu de patientes ont une contraception orale parmi les dossiers analysés.

Il ne ressort pas de caractère de gravité de ces effets mais une certaine inquiétude exprimée par les patientes. Les cas graves le sont en général pour une symptomatologie associée à ces troubles du cycle menstruel tel que les syndromes pseudo-grippaux voire des symptômes de réactogénicité systémique.

Soulignons également le caractère réversible spontané de ces effets mais nous ne disposons pas toujours de la durée de ces effets. L'évolution est favorable dans 42,5% des cas ; soulignons également que la durée de suivi disponible pour ces dossiers est très courte, ceci expliquant que certains dossiers mentionnent des effets en cours de rétablissement (20,3 %) ou non encore rétablis (32,6%).

On peut noter 11 cas de réintroduction positive à D2 de tableaux similaires à ceux survenus à D1 ou s'en rapprochant.

Enfin, 24 femmes (9,2%) ménopausées ou préménopausées ont présenté des saignements. Il est difficile d'établir le lien entre la survenue de ces troubles menstruels avec la vaccination contre la COVID19 chez des patientes dont certaines présentent des cycles menstruels réguliers ou sont sous contraception hormonale. Des facteurs comme le stress, l'anxiété (contexte de pandémie, contexte de campagne vaccinale massive) ont été évoqués.

Les données de la littérature sont très pauvres. Les articles et opinions sont par contre nombreux dans la presse et sur les réseaux sociaux. Certains rares auteurs ont évoqué une interférence immunitaire pouvant se répercuter sur la muqueuse utérine et entraîner des saignements ou des règles plus précoces dans les jours suivants la vaccination <sup>36</sup>.

---

<sup>36</sup> Wise, M. Could the COVID vaccines affect your period? We don't know yet — but there's no cause for concern <https://theconversation.com/could-the-covid-vaccines-affect-your-period-we-dont-know-yet-but-theres-no-cause-for-concern-159912>.

D'autres auteurs soulignent que les interactions du système immunitaire et du cycle menstruel ne se produisent pas en quelques jours<sup>37</sup>. Signalons également que lors des essais cliniques de phase 3 menés avec les vaccins contre la COVID, les femmes éligibles exposées avaient un moyen de contraception et que le suivi de tolérance n'inclut pas une surveillance du profil menstruel.

Kathryn Clancy du département d'anthropologie de l'Université de l'Illinois a mis en place une étude basée sur un questionnaire en ligne à remplir par les patientes<sup>38</sup>.

Certaines données existent par contre concernant l'impact de la maladie COVID sur le cycle menstruel chez les femmes. Des troubles de la menstruation sont rapportés sans qu'il soit possible de savoir s'il s'agit de l'infection, du stress ou de modifications du comportement<sup>39</sup>. Une étude rétrospective menée à Wuhan en Chine auprès de femmes ayant eu une évaluation de leur fertilité et qui présentaient un test de dépistage du SARS-CoV 2 positif, avaient un cycle menstruel plus long en cas de symptômes infectieux plus sévères. Il n'a pas été noté de répercussion sur la fonction ovarienne<sup>40</sup>.

**En conclusion, il est difficile de déterminer le rôle de la vaccination dans la survenue de ces troubles menstruels et saignements utérins. Plusieurs éléments méritent d'être analysés de manière plus approfondie. Une discussion avec les sociétés savantes CNGOF et SFE serait également nécessaire concernant ce signal potentiel.**

#### **IV.1.5. Synthèse concernant les cas graves rapportés depuis le début de la campagne vaccinale**

Le Tableau 19 récapitule la distribution des 6 152 cas graves déclarés au 27 mai 2021 par type et par gravité depuis le début de la campagne vaccinale. *Uniquement les effets rapportés au moins 5 fois y sont listés.*

Le Tableau 20 récapitule la distribution des 905 cas graves déclarés entre le 14 mai et le 27 mai 2021, par type et par gravité. *Uniquement les effets rapportés au moins 2 fois y sont listés*

---

<sup>37</sup> Prior JC. Menstrual flow and timing changes following COVID-19 infection or vaccination. <https://www.cemcor.ca/resources/menstrual-flow-and-timing-changes-following-covid-19-infection-or-vaccination>

<sup>38</sup> Clancy, 2021. <https://anthro.illinois.edu/news/2021-04-05/professor-clancy-and-phd-alumna-katie-lee-launch-research-menstruation-and-covid-19>.

<sup>39</sup> Sharp CG, et al. The COVID-19 pandemic and the menstrual cycle: research gaps and opportunities. <https://osf.io/fxygt>

<sup>40</sup> Li K, Chen G, Hou H, et al. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age. *Reprod Biomed Online*. 2021;42(1):260-267. doi:10.1016/j.rbmo.2020.09.020.

**Tableau 19. Récapitulatif des 12973 effets graves rapportés en France jusqu'au 26/08/2021 par type et motif de gravité ; uniquement les effets avec un effectif ≥5 cas y sont listés.**

Type	Total N = 12973 (%)	Décès N = 907 (%)	Hospitalisation N = 4055 (%)	Incapacité N = 301 (%)	Pronostic vital N = 649 (%)	Médicalement significatif N= 7053 (%)	Anomalie congénitale N = 8 (%)
Agranulocytose	9 (0.1)	0	4 (0.1)	0	1 (0.2)	4 (0.1)	0
AIT	125 (1.0)	0	89 (2.2)	0	6 (0.9)	30 (0.4)	0
Amnésie	6 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	5 (0.1)	0
Anémie hémolytique auto-immune	14 (0.1)	1 (0.1)	9 (0.2)	0	1 (0.2)	3 (0.0)	0
Aphasie	5 (0.0)	0	3 (0.1)	0	0	2 (0.0)	0
Aplasia médullaire	5 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.0)	0	2 (0.3)	0	0
Appendicite	27 (0.2)	0	22 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.5)	1 (0.0)	0
Arrêt cardiaque	17 (0.1)	8 (0.9)	0	0	9 (1.4)	0	0
Arthralgies	59 (0.5)	0	14 (0.3)	4 (1.3)	0	41 (0.6)	0
Asthme	32 (0.2)	0	8 (0.2)	0	2 (0.3)	22 (0.3)	0
Atteintes nerfs crâniens (hors VII et VIII)	67 (0.5)	0	28 (0.7)	3 (1.0)	0	36 (0.5)	0
Atteintes rétinienne	11 (0.1)	0	5 (0.1)	1 (0.3)	0	5 (0.1)	0
Autres	294 (2.3)	3 (0.3)	77 (1.9)	12 (4.0)	5 (0.8)	195 (2.8)	2 (25.0)
AVC - type inconnu	42 (0.3)	8 (0.9)	22 (0.5)	3 (1.0)	4 (0.6)	5 (0.1)	0
AVC hémorragique	80 (0.6)	36 (4.0)	28 (0.7)	2 (0.7)	10 (1.5)	4 (0.1)	0
AVC ischémique	528 (4.1)	32 (3.5)	369 (9.1)	22 (7.3)	78 (12.0)	27 (0.4)	0
BPCO	8 (0.1)	2 (0.2)	4 (0.1)	0	1 (0.2)	1 (0.0)	0
Céphalée	28 (0.2)	0	5 (0.1)	0	0	23 (0.3)	0
Cholécystite	5 (0.0)	1 (0.1)	4 (0.1)	0	0	0	0
Colique néphrétique	6 (0.0)	0	5 (0.1)	0	0	1 (0.0)	0
Colite	6 (0.0)	0	4 (0.1)	0	0	2 (0.0)	0
Colite hémorragique	8 (0.1)	0	3 (0.1)	0	0	5 (0.1)	0
Colite ischémique	5 (0.0)	0	3 (0.1)	0	0	2 (0.0)	0
Confusion	21 (0.2)	0	10 (0.2)	1 (0.3)	0	10 (0.1)	0
Contractions utérines anormales	10 (0.1)	0	4 (0.1)	0	0	6 (0.1)	0
Convulsions	187 (1.4)	4 (0.4)	82 (2.0)	1 (0.3)	19 (2.9)	81 (1.1)	0
Décès	424 (3.3)	418 (46.1)	3 (0.1)	0	0	3 (0.0)	0
Décollement du vitré	6 (0.0)	0	0	1 (0.3)	0	5 (0.1)	0
Décompensation de diabète	55 (0.4)	2 (0.2)	18 (0.4)	0	0	35 (0.5)	0
Dépression	6 (0.0)	0	0	0	0	6 (0.1)	0

Type	Total N = 12973 (%)	Décès N = 907 (%)	Hospitalisation N = 4055 (%)	Incapacité N = 301 (%)	Pronostic vital N = 649 (%)	Médicalement significatif N= 7053 (%)	Anomalie congénitale N = 8 (%)
<b>Dermatomyosite</b>	6 (0.0)	0	3 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.0)	0
<b>Dermatoses bulleuses</b>	32 (0.2)	3 (0.3)	9 (0.2)	0	0	20 (0.3)	0
<b>Diabète</b>	6 (0.0)	0	5 (0.1)	0	0	1 (0.0)	0
<b>Diarrhée</b>	18 (0.1)	0	5 (0.1)	0	1 (0.2)	12 (0.2)	0
<b>Dissection artérielle</b>	17 (0.1)	2 (0.2)	8 (0.2)	0	6 (0.9)	1 (0.0)	0
<b>Douleur</b>	52 (0.4)	0	5 (0.1)	3 (1.0)	2 (0.3)	42 (0.6)	0
<b>Douleur abdominale</b>	17 (0.1)	0	1 (0.0)	0	0	16 (0.2)	0
<b>Douleur thoracique</b>	102 (0.8)	1 (0.1)	28 (0.7)	0	4 (0.6)	69 (1.0)	0
<b>Douleurs neuropathiques</b>	6 (0.0)	0	1 (0.0)	1 (0.3)	0	4 (0.1)	0
<b>Dyspnée</b>	52 (0.4)	0	13 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	37 (0.5)	0
<b>Embolie pulmonaire</b>	631 (4.9)	14 (1.5)	451 (11.1)	2 (0.7)	70 (10.8)	94 (1.3)	0
<b>Encéphalite/Encéphalopathie</b>	15 (0.1)	4 (0.2)	7 (0.2)	1 (0.3)	3 (0.5)	0	0
<b>Engelure</b>	6 (0.0)	0	0	0	0	6 (0.1)	0
<b>Eruption cutanée</b>	140 (1.1)	0	30 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.2)	107 (1.5)	0
<b>Erythème noueux</b>	6 (0.0)	0	0	0	0	6 (0.1)	0
<b>Erythème polymorphe</b>	10 (0.1)	0	4 (0.1)	0	0	6 (0.1)	0
<b>Fausse-couche spontanée</b>	78 (0.6)	0	15 (0.4)	0	0	58 (0.8)	5 (62.5)
<b>Fièvre</b>	7 (0.1)	0	3 (0.1)	0	0	4 (0.1)	0
<b>Goutte</b>	8 (0.1)	0	1 (0.0)	0	0	7 (0.1)	0
<b>Hallucinations</b>	9 (0.1)	0	2 (0.0)	0	0	7 (0.1)	0
<b>Hémophilie acquise</b>	10 (0.1)	1 (0.1)	7 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.0)	0
<b>Herpès</b>	21 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.1)	0	0	17 (0.2)	0
<b>Hyperéosinophilie</b>	5 (0.0)	0	2 (0.0)	0	0	3 (0.0)	0
<b>Hyperglycémie</b>	6 (0.0)	0	0	0	1 (0.2)	5 (0.1)	0
<b>Hypersensibilité / anaphylaxie</b>	566 (4.4)	1 (0.1)	97 (2.4)	3 (1.0)	96 (14.8)	369 (5.2)	0
<b>Hypertension artérielle</b>	863 (6.7)	3 (0.3)	126 (3.1)	5 (1.7)	17 (2.6)	712 (10.1)	0
<b>Hypoglycémie</b>	5 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	4 (0.1)	0
<b>Hypotension artérielle</b>	13 (0.1)	0	1 (0.0)	0	3 (0.5)	9 (0.1)	0
<b>Ictus amnésique</b>	26 (0.2)	0	15 (0.4)	0	0	11 (0.2)	0
<b>Impotence fonctionnelle du membre vacciné</b>	96 (0.7)	0	1 (0.0)	14 (4.7)	0	81 (1.1)	0
<b>Infection à CMV</b>	6 (0.0)	0	2 (0.0)	0	0	4 (0.1)	0
<b>Infection à EBV</b>	17 (0.1)	0	6 (0.1)	0	0	11 (0.2)	0

Type	Total N = 12973 (%)	Décès N = 907 (%)	Hospitalisation N = 4055 (%)	Incapacité N = 301 (%)	Pronostic vital N = 649 (%)	Médicalement significatif N= 7053 (%)	Anomalie congénitale N = 8 (%)
<b>Infection à SARS-COV2</b>	708 (5.5)	198 (21.8)	302 (7.4)	3 (1.0)	34 (5.2)	171 (2.4)	0
<b>Infection non virale</b>	121 (0.9)	14 (1.5)	53 (1.3)	1 (0.3)	4 (0.6)	49 (0.7)	0
<b>Insuffisance cardiaque</b>	130 (1.0)	22 (2.4)	75 (1.8)	1 (0.3)	16 (2.5)	16 (0.2)	0
<b>Insuffisance rénale</b>	9 (0.1)	0	5 (0.1)	0	1 (0.2)	3 (0.0)	0
<b>Insuffisance respiratoire aiguë</b>	30 (0.2)	9 (1.0)	8 (0.2)	0	3 (0.5)	10 (0.1)	0
<b>Ischémie aiguë de membre</b>	16 (0.1)	2 (0.2)	8 (0.2)	1 (0.3)	3 (0.5)	2 (0.0)	0
<b>Lupus</b>	5 (0.0)	0	3 (0.1)	0	0	2 (0.0)	0
<b>Lymphadénopathie</b>	76 (0.6)	0	2 (0.0)	0	0	74 (1.0)	0
<b>Maladie de Crohn</b>	5 (0.0)	0	2 (0.0)	0	0	3 (0.0)	0
<b>Maladie de Horton</b>	21 (0.2)	0	12 (0.3)	0	1 (0.2)	8 (0.1)	0
<b>Malaise</b>	215 (1.7)	0	54 (1.3)	3 (1.0)	10 (1.5)	148 (2.1)	0
<b>Malaise post-vaccinal</b>	221 (1.7)	0	55 (1.4)	1 (0.3)	10 (1.5)	155 (2.2)	0
<b>Méningite</b>	21 (0.2)	0	17 (0.4)	0	3 (0.5)	1 (0.0)	0
<b>Méningoencéphalite</b>	16 (0.1)	1 (0.1)	11 (0.3)	0	4 (0.6)	0	0
<b>Méningoradiculite</b>	6 (0.0)	1 (0.1)	5 (0.1)	0	0	0	0
<b>Migraine</b>	6 (0.0)	0	2 (0.0)	0	0	4 (0.1)	0
<b>Mort fœtale</b>	11 (0.1)	1 (0.1)	7 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.0)	0
<b>Mouvements anormaux</b>	5 (0.0)	0	2 (0.0)	0	0	3 (0.0)	0
<b>Myalgie</b>	11 (0.1)	0	2 (0.0)	0	1 (0.2)	8 (0.1)	0
<b>Myasthénie</b>	23 (0.2)	1 (0.1)	12 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.2)	7 (0.1)	0
<b>Myélite</b>	11 (0.1)	0	9 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
<b>Myocardite</b>	238 (1.8)	1 (0.1)	201 (5.0)	0	20 (3.1)	16 (0.2)	0
<b>Néphropathie à IgA</b>	5 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	4 (0.1)	0
<b>Neuropathie périphérique</b>	16 (0.1)	0	7 (0.2)	2 (0.7)	1 (0.2)	6 (0.1)	0
<b>Neutropénie</b>	6 (0.0)	0	3 (0.1)	0	0	3 (0.0)	0
<b>Névralgie</b>	32 (0.2)	0	2 (0.0)	2 (0.7)	0	28 (0.4)	0
<b>Occlusion d'une artère rétinienne</b>	30 (0.2)	0	10 (0.2)	9 (3.0)	0	11 (0.2)	0
<b>Occlusion d'une veine de la rétine</b>	46 (0.4)	0	5 (0.1)	7 (2.3)	1 (0.2)	33 (0.5)	0
<b>Œdème</b>	28 (0.2)	0	4 (0.1)	1 (0.3)	0	23 (0.3)	0
<b>Pancréatite</b>	100 (0.8)	2 (0.2)	83 (2.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	13 (0.2)	0
<b>Pancytopenie</b>	5 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.1)	0	0	1 (0.0)	0
<b>Paralysie faciale</b>	344 (2.7)	1 (0.1)	60 (1.5)	15 (5.0)	1 (0.2)	267 (3.8)	0

Type	Total N = 12973 (%)	Décès N = 907 (%)	Hospitalisation N = 4055 (%)	Incapacité N = 301 (%)	Pronostic vital N = 649 (%)	Médicalement significatif N= 7053 (%)	Anomalie congénitale N = 8 (%)
<b>Parésies et paralysies</b>	47 (0.4)	1 (0.1)	16 (0.4)	3 (1.0)	0	27 (0.4)	0
<b>Paresthésie</b>	214 (1.6)	0	36 (0.9)	5 (1.7)	1 (0.2)	172 (2.4)	0
<b>Péricardite</b>	299 (2.3)	0	127 (3.1)	5 (1.7)	18 (2.8)	149 (2.1)	0
<b>Pétéchies</b>	5 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	4 (0.1)	0
<b>Pneumopathie</b>	32 (0.2)	2 (0.2)	16 (0.4)	1 (0.3)	3 (0.5)	10 (0.1)	0
<b>Pneumopathie d'inhalation</b>	19 (0.1)	11 (1.2)	8 (0.2)	0	0	0	0
<b>Pneumothorax</b>	6 (0.0)	0	4 (0.1)	0	0	2 (0.0)	0
<b>Polyarthrite rhumatoïde</b>	32 (0.2)	0	3 (0.1)	3 (1.0)	0	26 (0.4)	0
<b>Polyradiculonévrite</b>	17 (0.1)	1 (0.1)	11 (0.3)	2 (0.7)	0	3 (0.0)	0
<b>Poussée de sclérose en plaques</b>	27 (0.2)	0	12 (0.3)	1 (0.3)	0	14 (0.2)	0
<b>Prurit</b>	5 (0.0)	0	0	0	0	5 (0.1)	0
<b>Pseudopolyarthrite rhizomélique</b>	45 (0.3)	0	13 (0.3)	5 (1.7)	0	27 (0.4)	0
<b>Psoriasis</b>	10 (0.1)	0	0	0	0	10 (0.1)	0
<b>Purpura</b>	42 (0.3)	1 (0.1)	12 (0.3)	0	2 (0.3)	27 (0.4)	0
<b>Purpura thrombopénique immunologique</b>	65 (0.5)	2 (0.2)	52 (1.3)	0	2 (0.3)	9 (0.1)	0
<b>Purpura thrombotique thrombocytopénique</b>	8 (0.1)	0	6 (0.1)	0	1 (0.2)	1 (0.0)	0
<b>Réactogénicité</b>	1533 (11.8)	9 (1.0)	139 (3.4)	62 (20.6)	5 (0.8)	1318 (18.7)	0
<b>Rhabdomyolyse</b>	9 (0.1)	0	4 (0.1)	1 (0.3)	0	4 (0.1)	0
<b>Spondylarthrite ankylosante</b>	14 (0.1)	0	0	1 (0.3)	0	13 (0.2)	0
<b>Syncope</b>	11 (0.1)	0	5 (0.1)	0	0	6 (0.1)	0
<b>Syndrome coronarien aigu</b>	210 (1.6)	33 (3.6)	119 (2.9)	1 (0.3)	47 (7.2)	10 (0.1)	0
<b>Syndrome d'activation des macrophages</b>	7 (0.1)	0	5 (0.1)	0	1 (0.2)	1 (0.0)	0
<b>Syndrome de Guillain-Barré</b>	41 (0.3)	1 (0.1)	34 (0.8)	0	5 (0.8)	1 (0.0)	0
<b>Syndrome méningé</b>	5 (0.0)	0	4 (0.1)	0	0	1 (0.0)	0
<b>Syndrome néphrotique</b>	18 (0.1)	0	9 (0.2)	0	0	9 (0.1)	0
<b>Tendinite</b>	10 (0.1)	0	0	1 (0.3)	0	9 (0.1)	0
<b>Thrombopénie</b>	47 (0.4)	0	28 (0.7)	0	0	19 (0.3)	0
<b>Thrombose</b>	24 (0.2)	0	8 (0.2)	1 (0.3)	0	15 (0.2)	0
<b>Thrombose artérielle</b>	38 (0.3)	4 (0.4)	24 (0.6)	1 (0.3)	4 (0.6)	5 (0.1)	0
<b>Thrombose cérébrale</b>	5 (0.0)	0	2 (0.0)	0	2 (0.3)	1 (0.0)	0
<b>Thrombose intracardiaque</b>	5 (0.0)	2 (0.2)	0	0	2 (0.3)	1 (0.0)	0
<b>Thrombose veineuse</b>	80 (0.6)	0	20 (0.5)	0	2 (0.3)	58 (0.8)	0

Type	Total N = 12973 (%)	Décès N = 907 (%)	Hospitalisation N = 4055 (%)	Incapacité N = 301 (%)	Pronostic vital N = 649 (%)	Médicalement significatif N= 7053 (%)	Anomalie congénitale N = 8 (%)
<b>Thrombose veineuse cérébrale</b>	47 (0.4)	0	29 (0.7)	1 (0.3)	13 (2.0)	4 (0.1)	0
<b>Thrombose veineuse profonde</b>	318 (2.5)	1 (0.1)	53 (1.3)	1 (0.3)	16 (2.5)	247 (3.5)	0
<b>Thrombose veineuse splanchnique</b>	29 (0.2)	2 (0.2)	21 (0.5)	0	2 (0.3)	4 (0.1)	0
<b>Thrombose veineuse superficielle</b>	109 (0.8)	0	5 (0.1)	0	3 (0.5)	101 (1.4)	0
<b>Toux</b>	8 (0.1)	0	0	0	0	8 (0.1)	0
<b>Troubles de l'audition</b>	122 (0.9)	0	8 (0.2)	16 (5.3)	0	98 (1.4)	0
<b>Troubles du comportement</b>	14 (0.1)	0	9 (0.2)	0	0	5 (0.1)	0
<b>Troubles du rythme</b>	527 (4.1)	5 (0.6)	185 (4.6)	3 (1.0)	34 (5.2)	300 (4.3)	0
<b>Troubles généraux non étiquetés</b>	35 (0.3)	2 (0.2)	14 (0.3)	0	1 (0.2)	18 (0.3)	0
<b>Troubles gynécologiques</b>	26 (0.2)	0	0	0	0	26 (0.4)	0
<b>Troubles hémorragiques</b>	168 (1.3)	8 (0.9)	43 (1.1)	1 (0.3)	6 (0.9)	110 (1.6)	0
<b>Troubles hépatiques</b>	76 (0.6)	2 (0.2)	31 (0.8)	0	0	43 (0.6)	0
<b>Troubles thyroïdiens</b>	57 (0.4)	1 (0.1)	6 (0.1)	3 (1.0)	0	47 (0.7)	0
<b>Troubles vestibulaires</b>	217 (1.7)	0	56 (1.4)	13 (4.3)	0	148 (2.1)	0
<b>Troubles visuels</b>	90 (0.7)	0	12 (0.3)	10 (3.3)	2 (0.3)	66 (0.9)	0
<b>Varicelle</b>	6 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	5 (0.1)	0
<b>Vascularite</b>	37 (0.3)	1 (0.1)	24 (0.6)	0	0	12 (0.2)	0
<b>Zona</b>	434 (3.3)	0	32 (0.8)	19 (6.3)	3 (0.5)	380 (5.4)	0

**Tableau 20. Récapitulatif des 4283 cas graves rapportés en France entre le 02/07/2021 et le 26/08/2021 par type et motif de gravité ; uniquement les effets avec un effectif ≥2 cas y sont listés.**

Type	Total N = 4283 (%)	Décès N = 141 (%)	Hospitalisation N = 1503 (%)	Incapacité N = 124 (%)	Pronostic vital N = 193 (%)	Médicalement significatifs N = 2316 (%)	Anomalie congénitale N = 6 (%)
1ère Poussée De Sclérose En Plaques	4 (0.1)	0	4 (0.3)	0	0	0	0
Accouchement prématuré	2 (0.0)	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.0)	0
Agranulocytose	5 (0.1)	0	2 (0.1)	0	1 (0.5)	2 (0.1)	0
AIT	35 (0.8)	0	28 (1.9)	0	1 (0.5)	6 (0.3)	0
Anémie hémolytique auto-immune	8 (0.2)	1 (0.7)	5 (0.3)	0	0	2 (0.1)	0
Anévrisme artériel	2 (0.0)	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.0)	0
Anomalies du fœtus	3 (0.1)	0	0	0	0	2 (0.1)	1 (16.7)
Appendicite	11 (0.3)	0	9 (0.6)	0	1 (0.5)	1 (0.0)	0
Arrêt cardiaque	5 (0.1)	1 (0.7)	0	0	4 (2.1)	0	0
Artériopathie	2 (0.0)	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.0)	0
Arthralgies	49 (1.1)	0	12 (0.8)	4 (3.2)	0	33 (1.4)	0
Asthme	14 (0.3)	0	3 (0.2)	0	1 (0.5)	10 (0.4)	0
Atteintes nerfs crâniens (hors VII et VIII)	22 (0.5)	0	7 (0.5)	3 (2.4)	0	12 (0.5)	0
Atteintes rétinienne	3 (0.1)	0	2 (0.1)	0	0	1 (0.0)	0
Autres	90 (2.1)	0	24 (1.6)	2 (1.6)	2 (1.0)	60 (2.6)	2 (33.3)
AVC - type inconnu	13 (0.3)	2 (1.4)	7 (0.5)	2 (1.6)	0	2 (0.1)	0
AVC hémorragique	9 (0.2)	4 (2.8)	4 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0
AVC ischémique	123 (2.9)	8 (5.7)	84 (5.6)	1 (0.8)	26 (13.5)	4 (0.2)	0
Céphalée	21 (0.5)	0	1 (0.1)	0	0	20 (0.9)	0
Chondrocalcinose	2 (0.0)	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.0)	0
Colique néphrétique	4 (0.1)	0	3 (0.2)	0	0	1 (0.0)	0
Colite	4 (0.1)	0	3 (0.2)	0	0	1 (0.0)	0
Colite ischémique	2 (0.0)	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.0)	0
Colite ulcéreuse	3 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	2 (0.1)	0
Confusion	2 (0.0)	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.0)	0
Contractions utérines anormales	5 (0.1)	0	3 (0.2)	0	0	2 (0.1)	0
Convulsions	52 (1.2)	0	19 (1.3)	1 (0.8)	3 (1.6)	29 (1.3)	0
Crise vaso-occlusive	2 (0.0)	0	2 (0.1)	0	0	0	0
Décès	51 (1.2)	51 (36.2)	0	0	0	0	0
Décollement du vitré	2 (0.0)	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.0)	0

Type	Total N = 4283 (%)	Décès N = 141 (%)	Hospitalisation N = 150 3 (%)	Incapacité N = 124 (%)	Pronostic vital N = 193 (%)	Médicalement significatifs N = 2316 (%)	Anomalie congénitale N = 6 (%)
Décompensation de diabète	12 (0.3)	0	5 (0.3)	0	0	7 (0.3)	0
Dépression	4 (0.1)	0	0	0	0	4 (0.2)	0
Dermatomyosite	4 (0.1)	0	2 (0.1)	1 (0.8)	1 (0.5)	0	0
Dermatoses bulleuses	15 (0.4)	0	5 (0.3)	0	0	10 (0.4)	0
Diabète	5 (0.1)	0	4 (0.3)	0	0	1 (0.0)	0
Diarrhée	11 (0.3)	0	3 (0.2)	0	0	8 (0.3)	0
Dissection artérielle	6 (0.1)	0	3 (0.2)	0	3 (1.6)	0	0
Douleur	25 (0.6)	0	3 (0.2)	1 (0.8)	1 (0.5)	20 (0.9)	0
Douleur abdominale	12 (0.3)	0	1 (0.1)	0	0	11 (0.5)	0
Douleur thoracique	52 (1.2)	1 (0.7)	13 (0.9)	0	1 (0.5)	37 (1.6)	0
Douleurs neuropathiques	4 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.8)	0	2 (0.1)	0
Dyspnée	24 (0.6)	0	3 (0.2)	0	1 (0.5)	20 (0.9)	0
Embolie pulmonaire	207 (4.8)	4 (2.8)	145 (9.6)	1 (0.8)	25 (13.0)	32 (1.4)	0
Encéphalite/Encéphalopathie	5 (0.1)	1 (0.7)	3 (0.2)	1 (0.8)	0	0	0
Endométriose	2 (0.0)	0	0	0	0	2 (0.1)	0
Engelure	3 (0.1)	0	0	0	0	3 (0.1)	0
Epanchement pleural	2 (0.0)	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.0)	0
Epididymite	2 (0.0)	0	0	0	0	2 (0.1)	0
Eruption cutanée	84 (2.0)	0	17 (1.1)	2 (1.6)	1 (0.5)	64 (2.8)	0
Erythème polymorphe	6 (0.1)	0	3 (0.2)	0	0	3 (0.1)	0
Fausse-couche spontanée	50 (1.2)	0	11 (0.7)	0	0	36 (1.6)	3 (50.0)
Fièvre	4 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	3 (0.1)	0
Goutte	4 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	3 (0.1)	0
Hallucinations	2 (0.0)	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.0)	0
Hémophilie acquise	4 (0.1)	0	4 (0.3)	0	0	0	0
Herpès	4 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	3 (0.1)	0
Hyperéosinophilie	2 (0.0)	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.0)	0
Hyperglycémie	4 (0.1)	0	0	0	1 (0.5)	3 (0.1)	0
Hypersensibilité / anaphylaxie	153 (3.6)	1 (0.7)	29 (1.9)	2 (1.6)	21 (10.9)	100 (4.3)	0
Hypertension artérielle	133 (3.1)	1 (0.7)	19 (1.3)	1 (0.8)	0	112 (4.8)	0
Hypoglycémie	4 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	3 (0.1)	0
Hypotension artérielle	2 (0.0)	0	0	0	0	2 (0.1)	0

Type	Total N = 4283 (%)	Décès N = 141 (%)	Hospitalisation N = 150 3 (%)	Incapacité N = 124 (%)	Pronostic vital N = 193 (%)	Médicalement significatifs N = 2316 (%)	Anomalie congénitale N = 6 (%)
Hypotonie - hyporéactivité	3 (0.1)	0	2 (0.1)	0	0	1 (0.0)	0
Ictus amnésique	6 (0.1)	0	4 (0.3)	0	0	2 (0.1)	0
Idées suicidaires	2 (0.0)	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.0)	0
Impotence fonctionnelle du membre vacciné	27 (0.6)	0	0	3 (2.4)	0	24 (1.0)	0
Infection à cmv	4 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	3 (0.1)	0
Infection à ebv	10 (0.2)	0	3 (0.2)	0	0	7 (0.3)	0
Infection à sars-cov-2	235 (5.5)	48 (34.0)	150 (10.0)	0	13 (6.7)	24 (1.0)	0
Infection non virale	23 (0.5)	0	9 (0.6)	1 (0.8)	0	13 (0.6)	0
Insuffisance cardiaque	27 (0.6)	2 (1.4)	20 (1.3)	0	1 (0.5)	4 (0.2)	0
Insuffisance rénale	5 (0.1)	0	4 (0.3)	0	0	1 (0.0)	0
Insuffisance respiratoire aiguë	5 (0.1)	0	3 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.0)	0
Ischémie aiguë de membre	5 (0.1)	0	4 (0.3)	1 (0.8)	0	0	0
Lupus	4 (0.1)	0	3 (0.2)	0	0	1 (0.0)	0
Lymphadénopathie	27 (0.6)	0	1 (0.1)	0	0	26 (1.1)	0
Lymphome	3 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1 (0.5)	1 (0.0)	0
Maladie de Behçet	3 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.8)	0	1 (0.0)	0
Maladie de Crohn	2 (0.0)	0	0	0	0	2 (0.1)	0
Maladie de Horton	3 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	2 (0.1)	0
Maladie de Still	2 (0.0)	0	2 (0.1)	0	0	0	0
Malaise	102 (2.4)	0	20 (1.3)	1 (0.8)	5 (2.6)	76 (3.3)	0
Malaise post-vaccinal	67 (1.6)	0	16 (1.1)	0	2 (1.0)	49 (2.1)	0
Méningite	13 (0.3)	0	11 (0.7)	0	1 (0.5)	1 (0.0)	0
Méningoencéphalite	7 (0.2)	0	3 (0.2)	0	4 (2.1)	0	0
Migraine	5 (0.1)	0	2 (0.1)	0	0	3 (0.1)	0
Mort fœtale	8 (0.2)	0	6 (0.4)	0	1 (0.5)	1 (0.0)	0
Mouvements anormaux	4 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	3 (0.1)	0
Myalgie	6 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	5 (0.2)	0
Myasthénie	11 (0.3)	1 (0.7)	6 (0.4)	1 (0.8)	1 (0.5)	2 (0.1)	0
Myélite	7 (0.2)	0	6 (0.4)	1 (0.8)	0	0	0
Myocardite	175 (4.1)	0	153 (10.2)	0	12 (6.2)	10 (0.4)	0
Néphropathie à IgA	2 (0.0)	0	0	0	0	2 (0.1)	0
Neuropathie périphérique	7 (0.2)	0	3 (0.2)	0	1 (0.5)	3 (0.1)	0

Type	Total N = 4283 (%)	Décès N = 141 (%)	Hospitalisation N = 150 3 (%)	Incapacité N = 124 (%)	Pronostic vital N = 193 (%)	Médicalement significatifs N = 2316 (%)	Anomalie congénitale N = 6 (%)
Neutropénie	3 (0.1)	0	2 (0.1)	0	0	1 (0.0)	0
Névralgie	8 (0.2)	0	0	0	0	8 (0.3)	0
Occlusion d'une artère rétinienne	9 (0.2)	0	3 (0.2)	3 (2.4)	0	3 (0.1)	0
Occlusion d'une veine de la rétine	18 (0.4)	0	1 (0.1)	3 (2.4)	0	14 (0.6)	0
Œdème	16 (0.4)	0	0	1 (0.8)	0	15 (0.6)	0
Pancréatite	43 (1.0)	1 (0.7)	35 (2.3)	1 (0.8)	0	6 (0.3)	0
Paralysie faciale	124 (2.9)	0	21 (1.4)	4 (3.2)	0	99 (4.3)	0
Parésies et paralysies	25 (0.6)	1 (0.7)	8 (0.5)	1 (0.8)	0	15 (0.6)	0
Paresthésie	102 (2.4)	0	20 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.5)	80 (3.5)	0
Péricardite	187 (4.4)	0	75 (5.0)	5 (4.0)	11 (5.7)	96 (4.1)	0
Pétéchies	4 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	3 (0.1)	0
Pityriasis rosé de Gibert	2 (0.0)	0	0	0	0	2 (0.1)	0
Pleurésie	2 (0.0)	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.0)	0
Pneumonie	2 (0.0)	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.0)	0
Pneumopathie	13 (0.3)	0	6 (0.4)	0	0	7 (0.3)	0
Pneumothorax	2 (0.0)	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.0)	0
Polyarthrite rhumatoïde	10 (0.2)	0	2 (0.1)	1 (0.8)	0	7 (0.3)	0
Polyneuropathie	2 (0.0)	0	2 (0.1)	0	0	0	0
Polyradiculonévrite	12 (0.3)	1 (0.7)	8 (0.5)	1 (0.8)	0	2 (0.1)	0
Poussée de sclérose en plaques	14 (0.3)	0	5 (0.3)	1 (0.8)	0	8 (0.3)	0
Prurit	3 (0.1)	0	0	0	0	3 (0.1)	0
Pseudopolyarthrite rhizomélique	24 (0.6)	0	6 (0.4)	5 (4.0)	0	13 (0.6)	0
Psoriasis	4 (0.1)	0	0	0	0	4 (0.2)	0
Purpura	12 (0.3)	0	4 (0.3)	0	1 (0.5)	7 (0.3)	0
Purpura thrombopénique immunologique	30 (0.7)	0	24 (1.6)	0	0	6 (0.3)	0
Purpura thrombotique thrombocytopénique	5 (0.1)	0	4 (0.3)	0	0	1 (0.0)	0
Réactogénicité	343 (8.0)	0	31 (2.1)	16 (12.9)	0	296 (12.8)	0
Rectocolite hémorragique	2 (0.0)	0	0	0	0	2 (0.1)	0
Rhabdomyolyse	7 (0.2)	0	3 (0.2)	1 (0.8)	0	3 (0.1)	0
Sarcoïdose	3 (0.1)	0	0	0	0	3 (0.1)	0
Sclérose en plaques	4 (0.1)	0	3 (0.2)	0	0	1 (0.0)	0
Spondylarthrite ankylosante	5 (0.1)	0	0	0	0	5 (0.2)	0

Type	Total N = 4283 (%)	Décès N = 141 (%)	Hospitalisation N = 150 3 (%)	Incapacité N = 124 (%)	Pronostic vital N = 193 (%)	Médicalement significatifs N = 2316 (%)	Anomalie congénitale N = 6 (%)
Syncope	2 (0.0)	0	2 (0.1)	0	0	0	0
Syndrome coronarien aigu	61 (1.4)	2 (1.4)	46 (3.1)	0	10 (5.2)	3 (0.1)	0
Syndrome d'activation des macrophages	2 (0.0)	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.0)	0
Syndrome de Guillain-Barré	24 (0.6)	0	20 (1.3)	0	3 (1.6)	1 (0.0)	0
Syndrome de Parsonage-Turner	2 (0.0)	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.0)	0
Syndrome de Sweet	2 (0.0)	0	2 (0.1)	0	0	0	0
Syndrome d'Evans	3 (0.1)	0	3 (0.2)	0	0	0	0
Syndrome méningé	3 (0.1)	0	3 (0.2)	0	0	0	0
Syndrome néphrotique	10 (0.2)	0	6 (0.4)	0	0	4 (0.2)	0
Tendinite	3 (0.1)	0	0	1 (0.8)	0	2 (0.1)	0
Thrombopénie	7 (0.2)	0	5 (0.3)	0	0	2 (0.1)	0
Thrombose	6 (0.1)	0	4 (0.3)	0	0	2 (0.1)	0
Thrombose artérielle	16 (0.4)	2 (1.4)	10 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.0)	1 (0.0)	0
Thrombose cérébrale	5 (0.1)	0	2 (0.1)	0	2 (1.0)	1 (0.0)	0
Thrombose intracardiaque	4 (0.1)	2 (1.4)	0	0	2 (1.0)	0	0
Thrombose veineuse	29 (0.7)	0	10 (0.7)	0	1 (0.5)	18 (0.8)	0
Thrombose veineuse cérébrale	27 (0.6)	0	19 (1.3)	1 (0.8)	5 (2.6)	2 (0.1)	0
Thrombose veineuse profonde	87 (2.0)	0	10 (0.7)	0	4 (2.1)	73 (3.2)	0
Thrombose veineuse splanchnique	13 (0.3)	0	11 (0.7)	0	0	2 (0.1)	0
Thrombose veineuse superficielle	30 (0.7)	0	1 (0.1)	0	2 (1.0)	27 (1.2)	0
Toux	2 (0.0)	0	0	0	0	2 (0.1)	0
Troubles anxieux	3 (0.1)	0	0	0	0	3 (0.1)	0
Troubles de l'audition	52 (1.2)	0	5 (0.3)	8 (6.5)	0	39 (1.7)	0
Troubles du rythme	132 (3.1)	0	41 (2.7)	2 (1.6)	5 (2.6)	84 (3.6)	0
Troubles gastro-intestinaux	2 (0.0)	0	2 (0.1)	0	0	0	0
Troubles généraux non étiquetés	16 (0.4)	1 (0.7)	4 (0.3)	0	0	11 (0.5)	0
Troubles gynécologiques	23 (0.5)	0	0	0	0	23 (1.0)	0
Troubles hémorragiques	74 (1.7)	1 (0.7)	15 (1.0)	1 (0.8)	1 (0.5)	56 (2.4)	0
Troubles hépatiques	34 (0.8)	0	13 (0.9)	0	0	21 (0.9)	0
Troubles thyroïdiens	35 (0.8)	0	2 (0.1)	2 (1.6)	0	31 (1.3)	0
Troubles vestibulaires	80 (1.9)	0	19 (1.3)	6 (4.8)	0	55 (2.4)	0
Troubles visuels	37 (0.9)	0	4 (0.3)	6 (4.8)	1 (0.5)	26 (1.1)	0

Type	Total N = 4283 (%)	Décès N = 141 (%)	Hospitalisation N = 150 3 (%)	Incapacité N = 124 (%)	Pronostic vital N = 193 (%)	Médicalement significatifs N = 2316 (%)	Anomalie congénitale N = 6 (%)
<b>Varicelle</b>	5 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	4 (0.2)	0
<b>Vascularite</b>	15 (0.4)	0	9 (0.6)	0	0	6 (0.3)	0
<b>Zona</b>	137 (3.2)	0	7 (0.5)	15 (12.1)	0	115 (5.0)	0

#### IV.1.6. Analyse et expertise des situations particulières

##### Erreurs médicamenteuses

Parmi les cas rapportés en France au 26/08/2021, 86 (0,2 %) correspondaient à des erreurs d'administration, 8 cas ont été transmis entre le 02/07/2021 et le 26/08/2021, dont 1 avec effet indésirable grave associé (Tableau 21).

**Tableau 21. Description des erreurs identifiées dans les cas rapportés en France jusqu'au 26/08/2021.**

Cause de l'erreur	Cas avec EI associés N = 33 (%)	Cas sur la période N= 8 (%)	Cas cumulés d'erreur N= 86 (%)
Administration d'une dose incorrecte	7 (21,2)	1 (3)	37 (43)
Schéma d'administration inapproprié	11 (33,3)	4 (12,1)	26 (30,2)
Site/voie d'administration inappropriée	8 (24,2)	3 (9,1)	12 (14)
Problème de préparation du produit	7 (21,2)	0 (0)	10 (11,6)
Autres circonstances	0 (0)	0 (0)	1 (1,2)
<b>Cas graves</b>	<b>10 (30,3)</b>	<b>1 (3)</b>	<b>11 (12,8)</b>

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

##### Analyse et expertise des cas graves rapportés après une troisième injection (n=36, dont 21 dans la période)

Les informations issues du système de pharmacovigilance français concernant les événements rapportés après une 3<sup>ème</sup> injection de vaccin Comirnaty demeurent limitées à ce jour, indiquant un profil de sécurité de la troisième dose chez les patients immunodéprimés ou immunosénescents compatible avec l'attendu. A noter que presque un tiers des cas transmis concerne des échecs vaccinaux (11 cas, 30,6%).

Ces informations n'apportent pas d'élément en faveur d'un quelconque signal de sécurité concernant cette 3<sup>ème</sup> injection. Elles continueront de faire l'objet d'un suivi spécifique.

##### Analyse et expertise des cas graves rapportés après une 2<sup>ème</sup> injection par le vaccin Comirnaty chez des sujets ayant reçu une 1<sup>ère</sup> injection par Vaxzevria (n=65, dont 32 dans la période)

A ce jour, 65 événements graves ont été rapportés pour des sujets ayant reçu une 2<sup>ème</sup> injection par Comirnaty après une 1<sup>ère</sup> injection par Vaxzevria. Les types d'événements graves rapportés sont décrits dans le Tableau 22 Le délai de survenue après la réalisation de

l'injection de Comirnaty était inférieur à 24h pour 24 cas (36,9 %) ; les événements étaient survenus en médiane à J2 (IIQ : J0-J6 ; délai de survenue maximal : J55).

**Tableau 22. Événements graves rapportés pour des sujets ayant reçu une 2<sup>ème</sup> injection par Comirnaty après une 1<sup>ère</sup> injection par Vaxzevria, en France, au 26/08/2021.**

Type d'effet	Effectif N = 65 (%)
Réactogénicité	10 (15,4)
Embolie Pulmonaire	6 (9,2)
AVC Ischémique	3 (4,6)
Hypersensibilité / Anaphylaxie	3 (4,6)
Atteintes Nerfs Crâniens (Hors VII et VIII)	2 (3,1)
Douleur Thoracique	2 (3,1)
Éruption Cutanée	2 (3,1)
Malaise	2 (3,1)
Paralysie Faciale	2 (3,1)
Péricardite	2 (3,1)
Syndrome Coronarien Aigu	2 (3,1)
Thrombose Veineuse Profonde	2 (3,1)
Troubles Hémorragiques	2 (3,1)
Troubles vestibulaires	2 (3,1)
Amyotrophie	1 (1,5)
Autres	1 (1,5)
AVC Hémorragique	1 (1,5)
Décès	1 (1,5)
Douleur Abdominale	1 (1,5)
Fièvre	1 (1,5)
Hypertension Artérielle	1 (1,5)
Idées Suicidaires	1 (1,5)
Infection à SARS-Cov-2	1 (1,5)
Infection non virale	1 (1,5)
Malaise Post-Vaccinal	1 (1,5)
Myélite	1 (1,5)
Myocardite	1 (1,5)
Paresthésie	1 (1,5)
Polyradiculonévrite	1 (1,5)
Purpura	1 (1,5)
Thrombose	1 (1,5)
Thrombose Artérielle	1 (1,5)
Troubles anxieux	1 (1,5)
Troubles Hépatiques	1 (1,5)
Troubles Visuels	1 (1,5)
Vascularite	1 (1,5)
Zona	1 (1,5)

Le profil des événements rapportés est compatible avec l'attendu et ne met pas en évidence des signaux de sécurité.

Les informations renseignées pour le cas de thrombose veineuse ne mettaient pas en avant de thrombopénie associée à l'événement ou d'élément compatible avec un tableau de thrombose(s) associée(s) à une thrombopénie tel qu'identifié avec le vaccin Vaxzevria.

Les caractéristiques générales des cas graves et non graves rapportés pour des personnes ayant reçu une 2<sup>ème</sup> injection par Comirnaty après une 1<sup>ère</sup> injection par Vaxzevria sont détaillées dans le Tableau 23.

**Tableau 23. Caractéristiques générales des cas rapportés pour des sujets ayant reçu une 2<sup>ème</sup> injection par Comirnaty après une 1<sup>ère</sup> injection par Vaxzevria.**

	Cas cumulé n = 227 (%)
<b>Nombre de cas enregistrés dans la BNPV, n (%)</b>	
Cas déclarés par les patients/usagers	99 (43.6)
Cas déclarés par les professionnels de santé	128 (56.4)
<b>Cas non graves, n (%)</b>	<b>162 (71,4)</b>
<b>Sexe, n (%)</b>	
Féminin	121 (53.3)
Inconnu	1 (0.4)
Masculin	40 (17.6)
<b>Tranches d'âge, n (%)</b>	
0-11*	4 (1.8)
19-25	10 (4.4)
26-29	7 (3.1)
30-49	64 (28.2)
50-64	56 (24.7)
65-74	13 (5.7)
75-84	6 (2.6)
>= 85	2 (0.9)
<b>Évolution, n (%)</b>	
En cours de rétablissement/résolution	48 (21.1)
Inconnu	2 (0.9)
Non rétabli/non résolu	44 (19.4)
Rétabli/résolu	68 (30.0)
<b>Cas graves, n (%)</b>	<b>65 (28,6)</b>
<b>Critère de gravité, n (%)</b>	
Décès	1 (0.4)
Hospitalisation	20 (8.8)
Invalidité ou incapacité	4 (1.8)
Mise en jeu du pronostic vital	3 (1.3)
Médicalement significatif	37 (16.3)
<b>Sexe, n (%)</b>	

	Cas cumulé n = 227 (%)
Féminin	38 (16.7)
Masculin	27 (11.9)
<b>Tranches d'âge, n (%)</b>	
19-25	2 (0.9)
26-29	3 (1.3)
30-49	27 (11.9)
50-64	24 (10.6)
65-74	6 (2.6)
75-84	2 (0.9)
>= 85	1 (0.4)
<b>Évolution, n (%)</b>	
Décès	1 (0.4)
En cours de rétablissement/résolution	25 (11.0)
Inconnu	1 (0.4)
Non rétabli/non résolu	24 (10.6)
Rétabli/résolu	11 (4.8)
Rétabli/résolu avec séquelles	3 (1.3)

*\*Exposition pendant la grossesse*

Le cas à évolution fatal, concerne un cas de mort subite chez un patient de 48 ans qui a fait un malaise au volant 3 jours après avoir reçu la 2<sup>ème</sup> injection avec le vaccin Comirnaty. A l'autopsie, la présence d'athérome ainsi qu'une cardiomégalie ont été observées.

Les trois cas ayant mis en jeu le pronostic vital (deux cas d'AVC, un ischémique et un hémorragique, et une embolie pulmonaire), ne contenaient pas d'information marquante par rapport aux cas survenus après un schéma à deux injections du vaccin Comirnaty.

**Conclusions inchangées : Les informations issues du système de pharmacovigilance français concernant les événements rapportés après une 2<sup>ème</sup> injection de vaccin Comirnaty complétant un schéma vaccinal initié avec le vaccin Vaxzevria demeurent limitées.**

**Au vu du nombre et du type d'évènements indésirables transmis, il n'y a pas d'élément en faveur d'un signal de sécurité particulier à ce stade concernant les personnes vaccinées d'abord par vaccin Vaxzevria puis par vaccin Comirnaty. Ces événements continueront de faire l'objet d'un suivi spécifique.**

## V. Conclusions

Ce 18<sup>ème</sup> rapport de suivi de la sécurité du vaccin Comirnaty, confirme globalement les signaux déjà évoqués dans les rapports précédents.

Suite à la vaccination massive de cet été concernant un public de jeunes, le profil de sécurité du vaccin dans la population d'adolescents commence à se définir. Tous les événements

rapportés continueront à être suivis, en particulier les événements graves et les syndromes inflammatoires multi-systémiques de l'enfant.

Parmi les autres faits notables, les analyses nouvellement conduites, ne suggèrent pas un rôle du vaccin Comirnaty dans la survenue d'affections du système nerveux tel que SEP ou Myélites. De plus, des analyses des cas de troubles hépatiques et de Purpura Thrombopénique Immunologique ne relèvent pas à ce jour de signaux potentiels de sécurité.

Ce rapport confirme ainsi que les événements rapportés après une 2<sup>ème</sup> injection de vaccin Comirnaty complétant un schéma vaccinal initié avec le vaccin Vaxzevria, ou la troisième injection du vaccin chez les sujets immunodéprimés, sont encore limitées à ce jour. Ces informations n'apportent pas d'élément en faveur d'un quelconque signal de sécurité à ce stade.

Un signal potentiel de syndrome de Parsonage-Turner est ainsi évoqué.

Concernant les troubles gynécologiques, il est difficile de déterminer le rôle de la vaccination dans la survenue de ces troubles menstruels et saignements utérins. Une discussion avec les sociétés savantes CNGOF et SFE serait également nécessaire concernant ce signal potentiel.

## VI. Annexes

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

### **Grade I**

Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire avec ou sans angioedème

### **Grade II**

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

### **Grade III**

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

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

### **Grade IV**

Arrêt circulatoire et/ou respiratoire,

