

Enquête de pharmacovigilance du vaccin VAXZEVRIA®

Rapport n°12 : période du 07 mai 2021 au 20 mai 2021

CRPV d'Amiens - CRPV de Rouen



Centre régional de
pharmacovigilance
Amiens
Hauts-de-France



CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE
ET D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT
DE ROUEN



Déclarations d'intérêts

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>

Table des matières

I. Contexte	4
II. Périmètre et vaccin concerné	4
III. Organisation et calendrier	4
IV. Méthodes.....	4
V. Résultats.....	4
V.1 Données générales sur les cas issus de la BNPV	4
V.1.1 Evolution du nombre de doses injectées.....	5
V.1.2 Evolution du nombre de cas notifiés	6
V.2 Analyse et expertise des effets indésirables (n=3278) avec focus sur les cas graves de la période (n=430) ..	10
V.2.1 Analyse des cas graves.....	10
V.2.2.1 Analyse des cas de décès	10
V.2.2.2 Analyse des cas graves de réactogénicité (Tableau 5).....	11
V.2.2.3. Analyse des cas graves par SOC (hors effets liés à une réactogénicité)	11
Focus sur les effets indésirables thromboemboliques artériels	11
Focus sur les effets indésirables thromboemboliques veineux.....	15
Focus sur les troubles du rythme cardiaque et de conduction.....	18
Focus sur les cas d'ictus amnésiques	24
Focus sur les cas de surdité et de baisse d'audition	26
Effets d'intérêts particuliers sous surveillance	27
Autres Effets d'intérêts relevés sur la période.....	30
V.2.3 Analyse des effets d'intérêt	31
V.3 Analyse et expertise des effets indésirables inattendus (non listés) non graves	32
V.4 Analyse et expertise des situations particulières	32
V.5 Données générales sur les cas graves survenus en France issus des laboratoires	32
VI. Conclusion.....	33
VII. Annexes.....	35
VII.1 Annexe 1	35
VII.2 Annexe 2	36
VII.3 Annexe 3	36

I. 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. Cette analyse prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques. Ce suivi a pour objectif d'identifier des effets indésirables inattendus (en termes 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) d'Amiens et le CRPV de Rouen assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin VaxZevria.

En complément, s'il est observé un nombre conséquent de cas d'Effets 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 au rapport, sur demande directe du CRPV rapporteur de l'enquête en concertation avec l'ANSM.

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

II. Périmètre et vaccin concerné

[Voir rapport précédent](#)

III. Organisation et calendrier

[Voir rapport précédent](#)

IV. Méthodes

[Voir rapport précédent](#)

Ce 12^{ème} rapport comprend l'analyse des données de pharmacovigilance pour la période supplémentaire comprise entre le 7 et le 20 mai 2021. 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. Par ailleurs et pour permettre une présentation plus synthétique dans un contexte de stabilité des résultats, les descriptions générales sont dorénavant présentées pour l'ensemble des données analysées depuis le début du suivi, sans description individualisée des données analysées sur la période supplémentaire couverte par le dernier rapport.

V. Résultats

V.1 Données générales sur les cas issus de la BNPV

V.1.1 Evolution du nombre de doses injectées

Dates d'injections	Vaccin	Nb D1	Nb D2	Nb Doses totales
Période du 07/05/2021 au 20/05/2021	Astrazeneca	171 769	292 136	463 905
Depuis le début de la vaccination au 20/05/2021	Astrazeneca	4 181 542	364 236	4 545 778

Tranches d'âge	Cas Cumulés (N=3062 EI)										Vaccinés					
	Total					Grave					Total		% F	%H	%NR	
	N	%	%F	%H	%NR	N	%	%F	%H	%NR		%				
<16 ans	1	0,01		0,01												
16-49 ans	7869	48,64	37,78	10,80	0,06	1770	43,57	34,79	8,71	0,07	388 899	8,56	5,47	3,05	0,03	
50-64 ans	5333	32,97	20,94	11,99	0,03	1303	32,08	18,12	13,91	0,05	2 124 358	46,73	21,82	24,81	0,10	
65-74 ans	2407	14,88	8,85	6,01	0,01	752	18,51	8,99	9,50	0,02	1 645 053	36,19	17,39	18,73	0,06	
75-84 ans	293	1,81	1,16	0,65		136	3,35	1,92	1,43		268 184	5,90	3,12	2,77	0,01	
85 et +	113	0,70	0,42	0,28		70	1,72	0,96	0,76		119 284	2,62	1,66	0,96	0,00	
NR	161	1,00	0,69	0,21	0,00	31	0,76	0,54	0,20	0,02						
Total	16177	100,0	69,85	29,95	0,20	4062	100,0	65,31	34,52	0,17	4 545 778	100	49,47	50,32	0,21	

Comme dans les précédents rapports, on note une proportion de notifications plus importante concernant les sujets jeunes et majoritairement des femmes.

Disposant des données de distribution par sexe, on constate que cette disproportion n'est pas liée à un déséquilibre marqué du nombre de femmes vaccinées.

Contrairement aux données globales de la BNPV où la proportion de femmes est de 57% des cas et 55% des cas graves, elles représentent ici 69,85% des cas et 65,31% des cas graves. Cela pourrait témoigner d'une plus grande réactogénicité chez les femmes comme évoqué dans de précédentes études avec notamment les vaccins de la grippe (Engler RJM. Half- vs full-dose trivalent inactivated influenza vaccine (2004–2005): age, dose, and sex effects on immune responses. Arch Intern Med 2008; 168: 2405).

Il y a une disproportion importante en fonction des classes d'âge, la tranche des 16-49 ans représentant près de 49% des cas alors qu'elle concerne près de 9% des vaccinés ; de plus, les femmes sont également près de deux fois plus vaccinées que les hommes dans cette tranche d'âge.

V.1.2 Evolution du nombre de cas notifiés

Ce rapport est le douzième réalisé dans le cadre du suivi de pharmacovigilance renforcé du vaccin VaxZevria. Il concerne l'ensemble des cas d'effets/événements indésirables (EI) potentiels déclarés au Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance pour la période du 06/02/2021 au 20/05/2021 inclus.

La nouvelle période couverte par ce rapport s'étend du 07/05/2021 au 20/05/2021 inclus. A noter que de certains effets graves survenus sur cette période ont été vus dans le rapport précédent dans la procédure des cas marquants.

A la date du 20/05/2021 et depuis le début de la campagne vaccinale, 16177 cas d'effets/événements indésirables potentiellement liés au vaccin VaxZevria et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 32062 effets / événements. Il s'agit de 11300 femmes et 4845 hommes (inconnu pour 32 personnes), âgés en moyenne de 48,8 ± 15,8ans (médiane 50 ans et extrêmes 10 à 101 ans (non renseigné dans 161 cas).

Sur la période d'étude (07/05/2021 au 20/05/2021), 1868 cas ont été validés (3278 effets/événements indésirables) et transmis aux CRPV rapporteurs. Il s'agit de 1235 femmes et de 632 hommes, (inconnus 1) âgés en moyenne de 57,3± 14,5 ans (médiane 60 ans et extrêmes 19 à 95 ans (non renseigné dans 17 cas). Parmi ces cas, 25,11% sont graves avec 11 décès, 20 mises en jeu du pronostic vital, 172 hospitalisations, 3 incapacités et 224 médicalement significatifs.

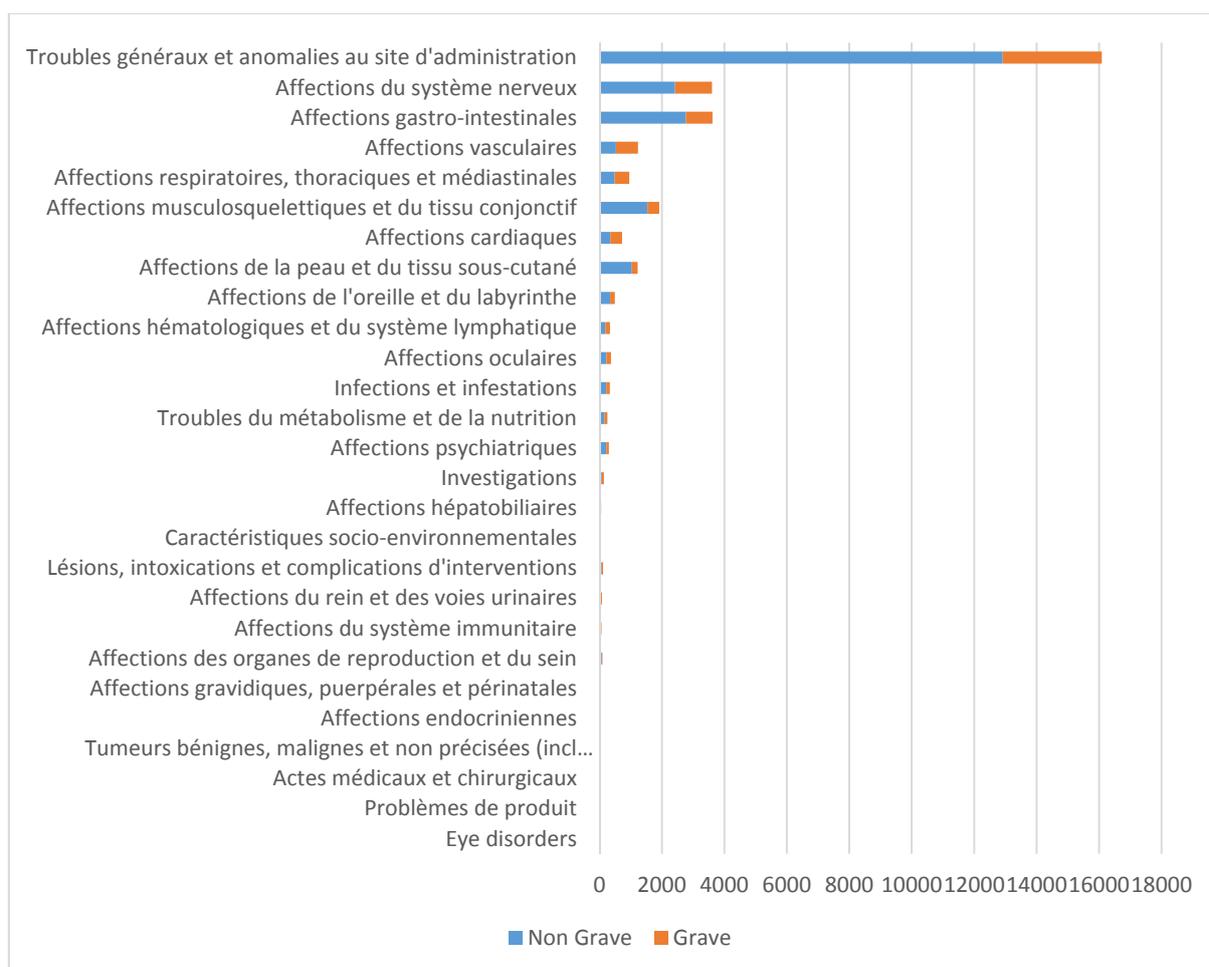
Tableau 1 : Caractéristiques générales des cas

	Nombre de cas cumulés	
N=Nombre de cas enregistrés dans la BNPV	N= 16177	%
Cas déclarés par les professionnels de santé	9742	60,22%
Cas déclarés par les patients/usagers	6435	39,78%
Cas confirmés médicalement	2477	15,31%
Cas non graves	12115	74,89%
Sexe n (%)		
Masculin	3443	28,42%
Féminin	8647	71,37%
Inconnu	25	0,21%
Tranches d'âge, n (%)		
< 16	1	0,01%
18-49	6099	50,34%
50-64	4030	33,26%
65 - 74	1655	13,66%

75 – 84	157	1,30%
85 et plus	43	0,35%
Inconnue	130	1,07%
cas graves, n	4062	25,11%
Critère de gravité		
Décès	131	0,81%
Mise en jeu du pronostic vital	179	1,11%
Hospitalisation	799	4,99%
Invalidité ou incapacité	93	0,57%
Médicalement significatif	2860	17,68%
Sexe n (%)		
Masculin	1402	34,52%
Féminin	2653	65,31%
NR	7	0,17%
Tranches d'âge, n (%)		
< 16	0	0,00%
18-49	1770	43,57%
50-64	1303	32,08%
65 - 74	752	18,51%
75 -84	136	3,35%
85 et plus	70	1,72%
Inconnue	31	0,76%

La répartition par System Organ Class (SOC) des effets sur l'ensemble du suivi est présentée dans la figure 1. Le SOC « troubles généraux » rassemble près de 55% des effets indésirables décrits et 38% des effets graves. Le tableau 2 reprend le détail des effets/événements indésirables graves et non graves rapportés en France au 20/05/2021 par SOC.

Figure 1 : Répartition des 32062 effets indésirables par System Organ Class (SOC)



EI cumulés N=32062				
	Non Grave N=23709	%	Grave N=8353	%
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	12916	54,48	3172	37,97
Affections du système nerveux	2421	10,21	1183	14,16
Affections gastro-intestinales	2769	11,68	848	10,15
Affections vasculaires	527	2,22	706	8,45
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	485	2,05	472	5,65
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	1539	6,49	374	4,48
Affections cardiaques	348	1,47	373	4,47
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	1040	4,39	182	2,18
Affections de l'oreille et du labyrinthe	341	1,44	151	1,81
Affections hématologiques et du système lymphatique	187	0,79	148	1,77
Affections oculaires	226	0,95	141	1,69
Infections et infestations	218	0,92	112	1,34
Troubles du métabolisme et de la nutrition	161	0,68	96	1,15
Affections psychiatriques	218	0,92	81	0,97
Investigations	73	0,31	70	0,84
Affections hépatobiliaires	7	0,03	47	0,56

Caractéristiques socio-environnementales	2	0,01	46	0,55
Lésions, intoxications et complications d'interventions	71	0,30	44	0,53
Affections du rein et des voies urinaires	42	0,18	39	0,47
Affections du système immunitaire	38	0,16	27	0,32
Affections des organes de reproduction et du sein	74	0,31	21	0,25
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	1	0,00	10	0,12
Affections endocriniennes	2	0,01	4	0,05
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	1	0,00	3	0,04
Actes médicaux et chirurgicaux	1	0,00	2	0,02
Problèmes de produit			1	0,01
Troubles oculaires	1	0,00		

Tableau 2 : Détail des effets/événements indésirables (EI) rapportés dans les cas graves et non graves en France jusqu'au 20/05/2021, par SOC.

Les effets indésirables surviennent très rapidement après l'injection du vaccin, en moins de 24h dans plus de 44% des cas (tableau 3).

Tableau 3 : délais de survenue

Délai de survenue, N (%)	Cas cumulés 16177	%
J0	7201	44,51%
J1	5199	32,14%
J2	718	4,44%
J3-J7	1274	7,88%
J8 – J15	908	5,61%
16 – J73	558	3,45%
inconnu	319	1,97%

L'évolution était codée « rétablie ou en cours de rétablissement » dans plus de 68% des cas au moment de la notification (tableau 4).

Tableau 4 : évolution des cas

Évolution, N (%)	Cas cumulés N=4062	%
Effet ayant pu entraîner le décès	131	3,23%
Inconnu	131	3,23%
Non rétabli/non résolu	1028	25,31%
Rétabli/résolu avec séquelles	53	1,30%
En cours de rétablissement/résolution	1419	34,93%
Rétabli/résolu	1300	32,00%

V.2 Analyse et expertise des effets indésirables (n=3278) avec focus sur les cas graves de la période (n=430)

Il y a 430 cas graves rapportés sur la période et 17 cas graves transmis selon la procédure des cas marquants.

Il y a eu 11 décès rapportés sur la période (dont 1 cas déjà connu car déjà inclus dans le précédent rapport) et 1 cas supplémentaire par la procédure des cas marquants, soit 11 nouveaux décès sur la période.

V.2.1 Analyse des cas graves

V.2.2.1 Analyse des cas de décès

Il y a sur la période et celle de la procédure des cas marquants, **11 nouveaux cas de décès**, soit sur l'ensemble du suivi, **134 décès** dont 78 (58%) survenus dans la semaine suivant la vaccination (dont 33 dans les 48h) chez des patients ambulatoires, ayant pour 122 d'entre eux (91%) des facteurs de risque cardiovasculaires avérés. On note qu'il y a 9 personnes de moins de 55 ans (extrêmes 24 à 54 ans) parmi lesquelles 8 ont des facteurs de risque connus.

Soixante-trois décès (47%) correspondent à des morts subites inexplicées, soit un taux de notification de 1,5/100 000 doses [1,1-1,9]. Ces décès sont survenus pour 44 (70%) cas dans la semaine suivant la vaccination (dont 25 dans les 48h).

Il y a 11 cas (dont 3 chez des moins de 55 ans) correspondant à des événements thromboemboliques atypiques qui se rapportent à un signal discuté dans les précédents rapports et dans ce bilan pour 3 cas dans la partie « focus sur les événements thromboemboliques veineux/CIVD ». Dans 7 cas les anticorps anti-PF4 sont positifs, négatifs dans 3 et non recherchés dans 1.

Dans 13 cas, il est mentionné dans le résumé de ceux-ci qu'une autopsie a été faite et/ou demandée. A ce jour, nous a été transmis, un seul résultat d'autopsie concernant un soixantenaire mort à J7 post-vaccination concluant à une défaillance poly viscérale en rapport direct avec un état néoplasique envahissant. Pour deux autres, des résultats partiels d'autopsie ont été transmis aux rapporteurs qui ne permettent pas de conclure pour le moment. Enfin, aucune information n'a été transmise concernant les 10 autres autopsies. Dans ces circonstances, il n'est pas possible d'établir un lien physiopathologique avec le vaccin.

Nous avons considéré la date des premiers symptômes ou du décès en cas de mort subite/inexpliquée pour calculer le délai de survenue de l'évènement ; on constate ici que dans 31 cas ce délai est supérieur à 15 jours post-vaccination [extrêmes 16 à 60 jours].

La surveillance des morts subites et inexplicées ainsi que celles des décès concernant des événements thromboemboliques/CIVD est à poursuivre.

	Total	Catégorie 1a	Catégorie 1b	Catégorie 1c	Catégorie 2
Décès, n	134	63	22	6	43
Age (n=133)					
médiane [extrêmes]	69 [24-97]	71 [48-97]	71 [57-90]	71 [63-86]	66 [24-92]
Sexe (n=134)					
Femme (%)	52 (38,8)	23 (36,5)	5 (22,7)	2 (33)	22 (51)
Facteurs de risque (n=122)					

Oui (%)	112 (91)	58 (92)	20 (91)	6 (100)	38 (88)
Délai de survenue des premiers symptômes (n=134)					
≤ 24 heures	7	4	3		
1 à 2 jours	26	21	2		3
3 à 7 jours	45	19	10	2	14
8 à 15 jours	25	5	5	2	13
> 15 jours	31	14	2	2	13

1/ Cas déclarés d'emblée comme décès: - a) Mort soudaine ou inexplicée dans les jours suivants la vaccination (différencier moins d'une semaine/ plus d'une semaine de 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 étiologie éventuelle du décès - c) Décès en lien avec l'évolution d'une pathologie chronique déjà présente avant la vaccination (insuffisant respiratoire ou cardiaque connu qui se dégrade après le vaccin). 2/Décès après un ou plusieurs jours d'évolution d'une symptomatologie aiguë apparue après la vaccination.

V.2.2.2 Analyse des cas graves de réactogénicité (Tableau 5)

Tableau 5 : cas de réactogénicité (Cf. Annexe2)

PT	Cas cumulés				Cas Période*			
	Grave N=4062	%	Total N=16177	%	Grave N=430	%	Total N=1868	%
Effets liés à une réactogénicité	2324	57,2	12709	78,6	90	20,9	1154	61,8

*période 07.05.2021 au 20.05.2021

Sur la période, 61,8% des cas présentent des signes de réactogénicité seuls ou associés à d'autres effets, pourcentage toujours élevé mais les cas graves ne représentent plus que 20,9% des notifications comparativement aux premiers rapports où ces effets étaient présents dans une grande majorité des cas. Cette diminution est probablement multifactorielle, cible vaccinale plus âgée, importante information sur les mesures préventives et priorisation des cas non attendus ou faisant déjà l'objet de signaux par les cliniciens.

V.2.2.3. Analyse des cas graves par SOC (hors effets liés à une réactogénicité)

Focus sur les effets indésirables thromboemboliques artériels

INFARCTUS DU MYOCARDE (IDM) / SYNDROME CORONAIRE AIGU (SCA)

Il y a sur la période, 7 nouveaux cas d'IDM, survenus chez des patients présentant tous des comorbidités cardiovasculaires, d'âge médian de 58 ans, [34 - 63 ans], IMC médian de 28, avec un délai de survenu médian de 20 jours [1-26 jours] NR dans 2 cas.

Depuis le début du suivi, avec les mises à jour de dossiers, on retrouve donc 40 cas d'IDM diagnostiqués au décours de l'injection vaccinale dont 1 sur poussée hypertensive chez une personne octogénaire hypertendue connue à J3. Un cas survenu chez un cinquantenaire aux ATCD de dépression et d'IDM stenté à J4 est associé à une tachycardie supra ventriculaire dont on ne sait si elle a précédé l'IDM. Un cas d'IDM à coronaire saine est également

rapporté ; enfin, 2 cas d'IDM retrouvent une re-sténose de stents antérieurs (qui s'ajoute à 1 cas de SCA retrouvant également une re-sténose).

Ces IDM sont survenus chez des patients ayant pour majorité des facteurs de risque cardiovasculaires (FDR) validés et chez 22 patients on retrouve plusieurs de ces facteurs associés ; seuls 9 patients n'ont pas de FDR mentionné (BMI \geq 24 pour 7 de ces patients, non mentionné pour les deux autres).

Synthèse des cas d'IDM	Rapports 1 à 12
Nombre	40
Sex ratio	9F / 31H
Age moyen +/- EC (méd []) ans	63,3 ans +/- 11 (63 [34 – 86 ans])
Délai médian []	5.5 jours [0 – 35 jours]
Facteurs de risque cardiovasculaire mentionnés	35/ 40
<i>Tabac actif / sévère</i>	11
<i>HTA</i>	16
<i>Diabète</i>	6
<i>Hypercholestérolémie</i>	7
ATCD IDM / stent	7
Thromboembolie autre	4
Insuffisance respiratoire chronique	8
Tr dépressifs / du rythme cardiaque / MAI / néoplasie	3 / 2 / 2 / 3
NR	7
IMC moy (médian = +/- [])	34.8 +/- 6.2 (28 [21– 47]) (renseigné pour 29 patients)
<i>IMC >25</i>	20 plus 2 obésités sans précision (115 et 170 kg)
<i>Dont IMC > 30</i>	10
<i>Dont IMC > 40</i>	1

NR = non renseigné

Par ailleurs, on retrouve sur la période 9 nouveaux cas rapportant un syndrome coronarien aigu, soit au total depuis le début du suivi avec les mises à jour, 32 cas, la majorité chez des patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaires et des antécédents de SCA/IDM éventuellement de pose de stents coronaires. Chez 23 patients, au moins 2 FDR cardio-vasculaires validés sont mentionnés, 10 ont des ATCD de syndrome coronarien aigu voire IDM. On relève 2 cas survenus au décours immédiat d'une poussée hypertensive, l'un à J 2 chez une personne septuagénaire aux antécédents de fibrillation auriculaire et d'hypertension, l'autre à J12 chez une personne quinquagénaire, hypertendue, présentant de multiples comorbidités non spécifiées parmi lesquelles une surcharge pondérale et qui s'intègrent dans le signal potentiel sur les HTA. Sur la période, 1 cas de décès précédé d'un syndrome coronarien aigu portant à 2 le nombre de décès survenus dans ce contexte.

Synthèse des cas de SCA	Rapports 1 à 12
Nombre	32
Sex ratio	17F / 15H
Age moyen +/- EC (méd []) ans	65.6 ans +/- 8.6 (66.5 [46 – 88 ans])
Délai médian []	8 jours [0 – 42]
Facteurs de risque cardiovasculaire	28
<i>Tabac actif / sévère</i>	5

<i>HTA</i>	18
<i>Diabète</i>	5
<i>Hypercholestérolémie</i>	7
ATCD SCA /IDM +/- stent	10
Thromboembolie autre	1
Insuffisance respiratoire chronique	3
Tr dépressifs / du rythme cardiaque / MAI / néoplasie / hypothyroïdie, nodules thyroïdiens	3 / 2 / 1 / 4/ 3
IMC médian	26 [20 – 43] (surcharge pondérale renseignée pour 10 patients et une mention non chiffrée pour 4 autres) Dont 13 > 24

NR = non renseigné

Comme sur les précédentes périodes, on constate un nombre important de cas d'IDM et de SCA, parfois précédés de poussées hypertensives ou de troubles du rythme cardiaque dont on peut évoquer le rôle précipitant et qui surviennent chez des patients présentant de nombreuses comorbidités cardiovasculaires, population qui a été, jusqu'à présent, la cible essentielle de la vaccination, pouvant biaiser l'interprétation de ces événements qui sont à surveiller avec attention notamment dans le cadre de l'élargissement de la campagne à la population sans facteur de risque.

ACCIDENTS VASCULAIRES ISCHEMIQUES

40 nouveaux cas d'AVC ischémique ont été déclarés sur la période, chez des patients âgés de 40 à plus de 87 ans dont 15 dans la semaine suivant la vaccination (dont 2 dans les 48 heures). A noter qu'un délai est non précisé. Seul les cas d'un septuagénaire et d'un cinquantenaire ne mentionnent pas de facteur de risque et pour 5 cas l'information n'est pas disponible. Il a dans un cas, la flécaïne comme médicament co-suspect.

Il y a sur l'ensemble du suivi, 146 cas d'AVC ischémique dont 56 (38,4%) survenus dans la semaine suivant la vaccination (dont 15 dans les 48h) chez des patients ambulatoires, ayant pour 131 d'entre eux (89,7%) des facteurs de risque cardiovasculaires avérés (non renseignés dans 10 cas). On note qu'il y a 15 personnes de moins de 55 ans (extrêmes 26 à 54 ans) dont seul un quadragénaire n'a pas de facteur de risque cardiovasculaire connu. Il serait intéressant de confronter ces chiffres aux données populationnelles récentes (pré- et Covid).

Synthèse des cas d'AVC ischémique	Rapports 1 à 12
Nombre	146
Age moyen +/- EC (méd []) ans	65,8 ans +/- 10,3 (66,0 [26 - 92 ans])
Délai médian []	9 jours [≤24heures - 60 jours]
Facteurs de risque cardiovasculaire	
<i>Oui</i>	131
<i>Non</i>	5
<i>Non renseigné</i>	10

Les données recueillies sur cette période de suivi n'apportent pas d'élément nouveau sur ces effets. Ils continueront à faire l'objet d'une surveillance particulière.

ACCIDENT ISCHEMIQUE TRANSITOIRE

Il y a **6 nouveaux cas d'AIT** sur la période, 3 dans la semaine post-injection (dont 1 à moins de 48h). Il s'agit de patients d'âge médian 68,5 ans (extrêmes 61 à 73 ans). Tous (sauf 2 non renseigné) ont des facteurs de risque cardiovasculaire.

Sur l'ensemble du suivi, il y a 38 cas dont 17 dans la semaine post-injection (dont 11 à moins de 48h). Il s'agit de patients d'âge médian 65 ans (extrêmes 44 à 85 ans). Ils ont tous des facteurs de risque cardiovasculaire sauf pour 2 cas où l'information est non renseignée.

Les données recueillies sur cette période de suivi n'apportent pas d'élément nouveau sur ces effets. Ils continueront à faire l'objet d'une surveillance particulière.

THROMBOSES ARTERIELLES AUTRES

Un nouveau cas d'occlusion de l'artère centrale de la rétine (OACR), unilatérale, sur la période, portant le total de ces cas à 5.

-Dix cas de « thrombose artérielle autre » sur la période couverte par ce 12^e rapport décrivent :

Thrombose de l'artère iliaque gauche, déjà revascularisée dans le passé (patient sous Eliquis) à J15 de l'injection vaccinale chez une personne sexagénaire au lourd terrain cardio-vasculaire

-Vingt-trois jours après la vaccination, ischémie membre inférieure gauche ayant été prise en charge par thrombectomie et angioplastie chez une personne également septuagénaire aux antécédents d'hypertension et cancer

-Thrombose de l'artère poplitée chez un soixantenaire au terrain de polyglobulie sans anti agrégation *a priori* dans le traitement d'entrée et suivi pour une LLC qui semble stable. Plaquettes normales à 167 000 (délai de survenue non spécifié).

-Thrombose partielle de l'aorte abdominale infrarénale significative, thrombose complète de l'axe iliaque commun, axes iliaques internes et externes gauches chez un soixantenaire hospitalisé pour pancréatite aiguë sur pancréatite chronique chez lequel on retrouve une athéromatose aortique abdominale et de ses branches à J9 de l'injection vaccinale.

-Thrombose artérielle fémorale superficielle droite évoquant une origine embolique chez un septuagénaire sans antécédent particulier rapporté à J 14 de l'injection vaccinale.

-Thrombose courte au niveau de la terminaison de la branche gauche pontage avec un trépied fémoral très sténosé ainsi que de sténoses étagées au niveau de l'artère fémorale superficielle gauche mises en évidence à J 45 de l'injection chez un soixantenaire aux antécédents cardiovasculaires importants

-Thrombus partiel du cathéter jugulaire interne droit survenu à J3 de l'injection vaccinale chez un septuagénaire suivi pour cancer (sans précision). Les plaquettes sont normales.

-Thrombose de l'artère vertébrale droite chez un septuagénaire ayant une hypertension et une dyslipidémie non traitées, qui à J 19 est hospitalisé pour AVC ischémique.

-Thrombose artérielle hémorroïdaire chez un soixantenaire

-Thrombose distale de l'artère brachiale gauche, une thrombose complète de l'artère radiale gauche et une thrombose proximale de l'artère rénale droite, sans mention de thrombopénie ou de bilan d'hémostase chez une soixantenaire suivie pour cancer du sein sans mention de statut.

Les données recueillies sur cette période de suivi n'apportent pas d'élément nouveau sur ces effets. Néanmoins, on constate toujours sur cette période des thromboses d'autres localisations, notamment d'endoprothèses qui surviennent à distance de la pose, chez des patients stables et le plus souvent anticoagulés, qu'il serait intéressant de comparer à l'attendu. L'ensemble de ces effets continuera à faire l'objet d'une surveillance particulière.

Focus sur les effets indésirables thromboemboliques veineux

EMBOLIE PULMONAIRE (EP)

Rapportés sur la période et selon la procédure des cas marquants : 42 nouveaux cas portant le total à 214 cas (certains cas des bilans antérieurs ont été annulés après informations complémentaires par les notificateurs et 1 cas marquant de thrombose atypique incluant une EP) ;

Sur la période, 1 cas associe une EP bilatérale sous segmentaire prédominant à gauche, une thrombose de la veine jugulaire interne gauche, du tronc veineux brachio-céphalique gauche et de la veine sous-clavière gauche ainsi qu'une thrombose veineuse profonde à une thrombophlébite cérébrale dans contexte de thrombopénie (nadir 65 G/l), antipf4 négatifs contrôlés positifs (Vu avec les thromboses atypiques).

Un autre rapporte une embolie pulmonaire bilatérale avec thrombose veineuse profonde bilatérale et tachycardie sur arythmie complète par fibrillation auriculaire chez un soixantenaire dans antécédent spécifié. TACFA 10 jours après D1

Un cas marquant de TVP compliqué d'EP avec thrombopénie et CIVD à J22 post-vaccination. A noter des pétéchies à J11. Anticorps anti-PF4 positifs.

Les 39 autres cas rapportent des embolies pulmonaires sans autres manifestations en dehors de TVP (spécifiée dans 12 cas).

Synthèse des cas d'embolie pulmonaire	Rapports 1 à 12
Nombre	214
Sex ratio F/H	102/112
Age moyen +/- EC (méd []) ans	66.5 +/- 11.8 (méd 67 [23 – 97])
Délai médian []	11 jours [0 - 58]
Co-morbidités	Mentionnées dans 181 cas
BMI médian []	28 [17 – 51]
Tr. De l'hémostase, coagulation (thrombopénie)	13

Au cours de cette période on constate que si la grande majorité des EP surviennent toujours chez des personnes ayant des facteurs de risque bien validés, 2 cas s'apparentent à des thromboses atypiques. Par ailleurs, on note qu'un nombre croissant bénéficie d'un bilan d'hémostase incluant la recherche d'anticorps anti-PF4. Ces cas continueront à faire l'objet d'une surveillance particulière.

THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES SANS EMBOLIE PULMONAIRE

44 nouveaux cas de thromboses veineuses profondes non compliquées d'embolie pulmonaire viennent s'ajouter pour un total de 272 cas depuis le début du suivi, chez des patients d'âge médian de 64 ans [19 – 101], 127F et 145H, avec un délai de survenue médian de 12 jours [entre 0 et 73 jours]. Dans 44 cas, les antécédents ne sont pas renseignés et on ne retrouve pas de surpoids mentionné. Pour tous les autres cas, on retrouve un terrain favorisant aux thromboses ; là encore pas de mention de bilan d'hémostase même si un cas rapporte une diminution des plaquettes chez une personne septuagénaire, qui présente une thrombose veineuse profonde avec diminution des plaquettes qui passent de 183 G/L avant à 140 G/L et lymphopénie 9 heures après une première dose de vaccin ; un autre cas s'intègre dans un tableau de CIVD avec thrombose veineuse profonde mise en évidence secondairement.

Les données recueillies sur cette période de suivi n'apportent pas d'élément nouveau sur ces effets. Ils continueront à faire l'objet d'une surveillance particulière.

AUTRES THROMBOSES VEINEUSES

Au cours de la période, on retrouve **7 nouveaux cas de « thromboses veineuse autre »**,

Deux rapportant **une thrombose veineuse de la main**, homolatérale à la vaccination, 45 minutes après l'injection chez une personne cinquantenaire aux antécédents de néoplasie thyroïdienne, d'asthme, d'insuffisance cortico-surrénalienne, l'autre controlatérale à l'injection, à J4 de celle-ci chez une personne cinquantenaire sans antécédent ni facteur de risque mentionné (IMC 27).

Trois cas rapportent des thromboses hémorroïdaires chez des personnes de 66 à 82 ans, sans antécédent mentionné, **un cas rapporte la thrombose d'une varice** à J11 de l'injection vaccinale chez une personne cinquantenaire enfin **un cas décrit la survenue une thrombose de la veine jugulaire**, 7 jours après l'injection chez une quadragénaire chez lequel le bilan étiologique ne retrouvait pas d'autre cause de thrombose et pas de trouble de l'hémostase mentionné.

Sur la période, 8 nouveaux cas d'occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR), portant à **28 le nombre de cas notifiés sur l'ensemble du suivi**. Ces cas sont survenus chez des patients d'âge médian de 65 ans [40 – 87 ans], 16 femmes et 12 hommes, avec un délai médian par rapport à l'injection vaccinale de 7,5 jours [1 – 56 jours]. Des facteurs de risques cardiovasculaires sont retrouvés pour tous sauf 8 patients pour lesquels aucun antécédent n'est rapporté. Les atteintes sont précisées unilatérales chez 25 patients dont un monophthalme, bilatérale chez 1 patient et non précisé chez 2 autres.

Compte tenu de l'intérêt porté aux thromboses atypiques et bien que le mécanisme des OVCR puissent être différent, eu égard à la publication récente dans le Lancet [1], une communication à l'intention ophtalmologistes a été réalisée par l'ANSM en lien avec la Société Française d'Ophtalmologie.

Par ailleurs, **20 nouveaux cas de thromboses veineuses superficielles isolées** sont retrouvés au cours de la période, pour un total sur le suivi de 96. Un cas supplémentaire mentionne la présence d'une thrombose veineuse superficielle de la veine pariétale apparue à J10 de l'injection vaccinale chez un cinquantenaire présentant également une thrombose profonde de la jugulaire interne et de la veine axillaire sans trouble plaquettaire et chez lequel une recherche d'anticorps antiPF4 s'est révélée négative.

[1] Antonios Bayas et al. *Bilateral superior ophthalmic vein thrombosis, ischaemic stroke, and immune thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination.* *www.thelancet.com* Published online April 14, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00872-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00872-2)

Les données recueillies sur cette période de suivi n'apportent pas d'élément nouveau sur ces effets. Ils continueront à faire l'objet d'une surveillance particulière.

EVENEMENTS THROMBOEMBOLIQUES ET CIVD : CAS D'INTERET

A partir du 1^{er} cas Français fin février, nous nous sommes intéressées aux « événements thrombotiques atypiques » et « CIVD isolées » selon le consensus établi par le comité de suivi vaccin covid-19 définissant les événements thrombotiques atypiques comme étant des Thromboses veineuses cérébrales (TVC), thromboses splanchniques, thromboses multi-sites associés ou non à une thrombopénie ou à des troubles de l'hémostase ainsi qu'aux CIVD isolées.

Pour l'ensemble du suivi, nous avons recherché les cas mentionnant :

- Une TVC : 20 cas
- Une thrombose splanchnique : 32 cas
- Une thrombopénie : 79 cas avérés, 48 cas sans aucune manifestation thrombo-embolique ni trouble de l'hémostase, 1 cas dans le cadre d'une CIVD isolée sans manifestation hémorragique ou thrombotique.
- Une CIVD : 18 cas, dont 1 sans manifestation clinique
- Des anticorps anti-PF4 positifs : 19 cas

On retrouve 69 cas d'intérêt potentiel dont 25 ont été écartés après lecture du dossier et informations complémentaires soit au total, 44 cas qui répondent à notre cible.

Sur la période, on retrouve : 10 cas dont 8 vus dans le bilan intermédiaire du 20/05/2021.

Associant TVC et/ou thrombose splanchnique et thromboses d'autres sites et troubles de l'hémostase, anticorps antiPF4 positifs :

Un cas associant TVC, EP bilatérale sous segmentaire prédominant à gauche, thrombose de la veine jugulaire interne gauche, du tronc veineux brachio-céphalique gauche et de la veine sous-clavière gauche, thrombopénie, et antiPF4 positif survenu à J18 de l'injection vaccinale chez une personne soixantenaire aux antécédents de cholécystectomie et sans traitement au long cours.

Associant TVC et/ou thrombose splanchnique sans thrombose d'autres sites et troubles de l'hémostase, anticorps antiPF4 positifs :

Un cas associant TS, thrombopénie, CIVD et antiPF4 positif survenu à J12 de l'injection vaccinale chez une personne cinquantenaire.

Thrombose d'autres localisations avec thrombopénie/CIVD et anticorps antiPF4 positifs

Survenue à J22, chez une soixantenaire ayant présenté des pétéchies/hématomes à J11, d'une TVP compliquée d'EP avec mise en évidence d'une thrombopénie, d'une CIVD et d'anticorps antiPF4 positifs.

Thrombose d'autres localisations avec thrombopénie/CIVD et anticorps antiPF4 négatifs

Survenue à J14 de l'injection vaccinale chez un cinquantenaire sans antécédent précisé en dehors d'une obésité d'une ischémie aiguë du membre inférieur gauche sur thrombose justifiant d'une amputation sous le genou ; pas de bilan d'hémostase et pas de recherche d'anticorps antiPF4 mentionnés.

Cas de thrombose de varice chez une personne soixantenaire associée à une thrombopénie survenue à J12 de l'injection vaccinale ; pas de bilan d'hémostase disponible pas de recherche d'antiPF4 mentionnée.

Associant TVC et/ou thrombose splanchnique et thromboses d'autres sites sans troubles de l'hémostase, anticorps antiPF4 négatifs :

Cas de thrombose portale gauche découverte à 10 jours d'une vaccination chez un patient hospitalisé pour un tableau d'angiocholite avec pancréatite aiguë sans calcul retrouvé à la CPRE chez une personne septuagénaire aux antécédents de rectocolite hémorragique.

Thrombose veineuse cérébrale isolée

Un cas diagnostiqué à J12 chez une personne nonagénaire aux antécédents de TVP, suivie pour un hématome intracrânien survenu 1 mois plus tôt, alors que cette personne été en cours de traitement par Pradaxa qui a donc

été interrompu le 26/03. Mise en évidence lors d'une IRM de contrôle de l'hématome intracrânien, et découverte d'une thrombophlébite cérébrale asymptomatique.

Thrombose splanchnique isolée

3 cas de TS survenus chez des personnes entre 51 et 70 ans, dans un délai de 10 à 23 jours après l'injection vaccinale, sans autre manifestation embolique ou bilan d'hémostase disponible. Antécédents de thrombose pour l'un, doute sur une possible néoplasie pour un autre.

Au total, sur cette période comme dans les précédents bilans on retrouve un nombre important de cas d'évènements thromboemboliques, artériels ou veineux. La plupart sont survenus chez des patients ayant de multiples facteurs de risque pour ce type de complications, mais qui jusqu'à présent étaient la cible principale de la vaccination. On relève que nombre de ces évènements surviennent parfois malgré un traitement anticoagulant/antiagrégant stabilisé. Des troubles de l'hémostase et/ou des thrombopénies sont toujours rarement mis en évidence lorsqu'ils sont recherchés pouvant faire évoquer l'implication d'autres mécanismes, cependant un cas d'EP sans thrombopénie objectivée mais avec une recherche à distance d'anticorps anti-PF4 retrouvée positive interpelle sur la physiopathologie de ces phénomènes.

On relève sur la période, plusieurs nouveaux cas d'occlusion de la veine centrale de la rétine qui méritent d'être suivies.

Concernant les évènements thromboemboliques d'intérêts (tableaux atypiques de thromboses et CIVD), 10 nouveaux cas ont été rapportés sur cette période, portant le total à 44 cas (11 décès).

Sur l'ensemble de la période, le délai médian est de 11,5 jours (extrêmes 3 à 35 jours), concernent des patients de moyenne d'âge élevée (médiane d'âge de 61 ans, extrêmes 21-95) avec un *sex-ratio* de 24 femmes pour 20 hommes. Dans ces cas, la recherche d'anticorps anti-PF4 renseignée pour 32 est positive dans 19 cas, soit 59% des cas pour lesquels une recherche a été effectuée. A ce jour, on retrouve 24 cas qui correspondent au level 1 de Brighthon [1].

Sur l'ensemble de la période, compte-tenu de l'évolution de la cible vaccinale, on observe davantage de thromboses atypiques chez les sujets plus âgés, néanmoins les taux de notifications restent plus élevés dans la tranche d'âge 18-49 ans.

- 18-49 ans : 2,10 cas pour 100 000 doses 1 [0,90-4,12]
- 50-64 ans : 1,04 cas pour 100 000 doses 1 [0,64-1,62]
- 65-74 ans : 0,90 cas pour 100 000 doses 1 [0,50-1,54]
- 75-84 ans : 0,80 cas pour 100 000 doses 1 [0,10-2,90]

[1] *Guidance-version-10-on-mngmt-of-thrombosis-with-thrombocytopenia-occurring-after-c-19-vaccine_20210401.pdf* [Internet]. [cité 23 avr 2021]. Disponible sur: https://b-s-h.org.uk/media/19512/guidance-version-10-on-mngmt-of-thrombosis-with-thrombocytopenia-occurring-after-c-19-vaccine_20210401.pdf

Focus sur les troubles du rythme cardiaque et de conduction

683 patients présentent un effet entrant dans le SOC cardiologie. Parmi eux, 347 sont jugés graves, avec 38 mise en jeu du pronostic vital et **32 DECES**.

Ces décès sont le plus souvent liés à des arrêts cardio-respiratoires non expliqués (19 cas) et correspondent à des morts subites inexpliquées (1a) sans *primum movens* cardiaque établi.

De même, un cas met en avant un bloc auriculo ventriculaire complet.

Huit décès font suite à un infarctus du myocarde, deux à un syndrome coronarien aigu (pour un, précédent l'arrêt).

Un autre décès est intervenu dans un contexte de défaillance cardiaque.

Un enfin, dans un contexte de tachycardie ventriculaire.

ARRÊTS CARDIAQUES

26 patients sont rapportés avoir présenté un arrêt cardiaque :

Responsable d'une hospitalisation dans 2 cas, d'une mise en jeu du pronostic vital dans 4 cas, du décès dans 20 cas (depuis le début du suivi et vu dans les chapitres spécifiques des décès).

ARRET	26
Sex ratio	10F / 16 H
Age moy +/- EC (médiane [] ans)	69.9 +/- 7.8 (72 [53 – 82])
IMC médian []	29 [18 – 38] NR 7
Facteurs de risque cardiovasculaires	Avérés 18, potentiels 2, non mentionnés 4, non connus 2
Délai de survenue	
J0	3 (2 morts subites 1a)
J3-J7	10 (9 morts subites 1a)
J8 – J15	5 (3 morts subites 1a)
J16 – J32	8 (6 morts subites 1a)

TROUBLES DU RYTHME SUPRA VENTRICULAIRE

⇒ **TACHYCARDIE / PALPITATION** = 435 cas rapportent des « palpitations » ou une « tachycardie » sans précision ECG (ECG normal lorsqu'il est fait).

- 345 cas sont survenus associés à un syndrome pseudo grippal dont 315 dans les 24 premières heures (J0 J1) ; 9 cas supplémentaires peuvent en être rapprochés (pas de dates mais chronologie évocatrice du lien avec la fièvre). Evolution favorable pour 263 d'entre eux.
- 90 cas ne mentionnent pas de réactogénicité concomitante dont 49 survenus dans les 24 premières heures (J0 J1). Evolution favorable pour 65 d'entre eux

Sur les 110 cas ne pouvant être directement imputés à la fièvre, à une réaction vagale ou une réaction allergique, 39 ont été jugés graves (23 MS, 14 du fait d'une hospitalisation, 2 du fait d'une mise en jeu du pronostic vital (pas liée à la tachycardie).

⇒ **ARYTHMIE sans précision** : 24 cas dont 7 graves

ARYTHMIE	24
Sex ratio	13F / 11 H
Age moy +/- EC (médiane [] ans)	58.9 +/- 12.33 (62.5 [32– 86])
IMC médian []	25 ([18 – 30] NR 7
Facteurs de risque cardiovasculaires	Avérés 14, 4 autres patients sans ATCD mentionné en surpoids non mentionnés 2

Délai de survenue	
J0	3 (1G) (3 avec Syndrome pseudo-grippal (1G)) ; 3 évolution favorable (1G)
J1	9 (3G) (4 avec Syndrome pseudo-grippal (0G)) ; 6 évolution favorable (2G)
J2	4(1G) (2 avec Syndrome pseudo-grippal (0G)) ; 4 évolution favorable (1G)
J3-J7	6 (2G) (2 avec Syndrome pseudo-grippal (0G)) ; 5 évolution favorable (2G)
J10	1 (0 avec Syndrome pseudo-grippal) ; évolution favorable
NR	1 avec Syndrome pseudo-grippal évolution inconnue
Evolution favorable	19 (6G)

⇒ **EXTRASYSTOLES** : extrasystoles non précisées / supraventriculaires dans 14 cas

ESSV	14, 7 graves
Sex ratio	3 F/ 6 H
Age moy +/- EC (médiane [] ans)	55.7 +/- 10.5 (58.5 [32– 69])
IMC médian []	26.5 [19 – 35] NR 5
Facteurs de risque cardiovasculaires	Avérés 10
Délai de survenue	
J0	9(4G) ; (8 avec Syndrome pseudo-grippal (3G)) ; 3 évolution favorable (2G)
J1	1 (G) ; avec Syndrome pseudo-grippal, évolution favorable
J2	1 (G) ; avec Syndrome pseudo-grippal, évolution favorable
J3	1 (0G) ; sans Syndrome pseudo-grippal évolution inconnue
J6 - J15	2 (1G) ; 1 (G) avec Syndrome pseudo-grippal, 1 évolution favorable
Evolution favorable	5 (inconnue dans 9 cas)
réactogénicité	Présente 11

⇒ **FIBRILLATION AURICULAIRE** : 51 cas rapportent une FA, AC/FA dont 7 sur la période ; parmi eux 45 sont jugés graves (7 sur la période)

AC/FA	51, 45 graves
Sex ratio	19 F/ 32 H
Age moy +/- EC (médiane [] ans)	64.62 +/- 10.18 (63 [41– 91])
IMC médian []	26 [20 – 43] NR 22 dont 1 dit obèse
Facteurs de risque cardiovasculaires	Avérés 34
ATCD de tr du rythme	Mentionné pour 14 (11 cas graves)
Délai de survenue	Médian 3 jours [0 – 32]
J0	7 (6G) 4 (3G) avec Syndrome pseudo-grippal, 6 évolution favorable
J1	6 (G) ; 1 (G) avec Syndrome pseudo-grippal, 6 évolution favorable
J2	8 (7G) ; 1(G) avec Syndrome pseudo-grippal, 5 évolution favorable
J3 – J7	15 (11 G) ; sans Syndrome pseudo-grippal, 4 évolution favorable
J6 - J15	7 (G) ; sans Syndrome pseudo-grippal, 6 évolution favorable
>J19	5 (G), sans Syndrome pseudo-grippal, 1 évolution favorable
Inconnu	3 (G) ; sans Syndrome pseudo-grippal, 1 évolution favorable
Evolution favorable	29 (inconnue dans 20 cas)
réactogénicité	Présente 36

Complicqué de :

➤ **Infarctus :**

⇒ A J20 après la vaccination, hospitalisation pour infarctus rénal droit. Présence d'un caillot de 20*30 mm au niveau du cœur. Fibrillation chez un septuagénaire aux antécédents d'infarctus du myocarde

⇒ Infarctus cérébral à 48h post injection sans antécédent de fibrillation auriculaire chez un cinquantenaire aux antécédents de dissection carotidienne traumatique et d'infarctus cérébral ancien. FA non connue jusqu'à présent.

➤ **Accident vasculaire cérébral :**

-Cinquantenaire hospitalisé pour un AVC ischémique cardio-embolique sur une arythmie cardiaque non connue avant son hospitalisation. Il a signalé qu'il s'était fait vacciner par COVID-19 ASTRAZENECA IM 10j avant l'AVC. Pour les médecins son AVC est très probablement en rapport avec la découverte de son ACFA.

- Petit spot ischémique sylvien superficiel droit sur une FA paroxystique (passage en FA) déjà connu et traitée, NIHSS 1. Hors délai rtPA chez un quadragénaire aux antécédents de flutter et de prolapsus de valve mitrale

-AVC ischémique et une fibrillation auriculaire il y a un mois, chez un septuagénaire sans antécédent particulier en dehors d'une insuffisance veineuse et de lombalgies, à J5 d'une injection vaccinale

-AIT sur FA emboligène sans anticoagulation curative survenu le lendemain de la 1ère dose du vaccin, chez un octogénaire aux antécédents d'angor d'effort, de bloc auriculo-ventriculaire, d'HTA, d'hématome cérébral, de pacemaker biventriculaire ; guérison sans séquelle

➤ **Malaise** chez un septuagénaire aux antécédents d'épilepsie la nuit suivant la D1, FA rapide avec sous-décalage ST (troponine normale) et syndrome pseudo-grippal ; retour spontané en rythme sinusal (diagnostic de malaise d'allure vasovagal Holter ECG prévu)

➤ **Épanchement pleural** unilatéral chez un quinquagénaire sans antécédent particulier découvert de façon concomitante à une de FA, quelques heures après injection vaccinale.

➤ **Péricardite** découverte à J4 d'une injection vaccinale chez un nonagénaire, ancien fumeur ; il s'agit d'un second épisode de péricardite sèche compliquée d'une FA observée chez un patient septuagénaire, sans facteur de risque cardiovasculaire en dehors de l'âge corrélé au sexe, aux antécédents également de troubles digestifs connus et d'un syndrome de Chlaiditi ECG : rythme en ACFA avec cadence ventriculaire à 85, troubles de la repolarisation précoce dans les dérivation inférieures qui sont stables sur 4 ECG, QRS fins, axe dévié normalement à gauche.

➤ **Hypertension artérielle dans 5 cas**

A J2 :

- Chez un sexagénaire sans antécédent rapporté il y a deux mois, avec survenue d'une poussée d'hypertension maligne à 250 mmHg et d'une poussée de fibrillation atriale nécessitant une consultation cardiologique en urgence avec instauration d'un traitement par HYZAAR
- Chez un sexagénaire aux antécédent de FA avec réveil nocturne à 4H du matin et constatation d'une irrégularité du rythme en dehors de syndrome pseudo-grippal ; L'ECG retrouve une fibrillation auriculaire. Ordonnance de reprise de Xarelto et d'Amiodarone.

A J7, FA mal tolérée et poussée d'HTA à 16/9 à J7 de l'injection vaccinale chez un septuagénaire aux antécédents d'HTA.

A J11, mise en évidence sur des troubles visuels de l'oeil gauche d'une augmentation sensible de la pression artérielle (grade 2) durée : 30 minutes Prise d'aspirine sur conseil du médecin. Pas d'ATCD d'HTA, les troubles visuels ont disparu avec la normalisation de la PA résultats du holter ECG: présente de bref accès d'ACFA.

A J28, d'une première dose, poussée hypertensive à 200 de systolique et douleur thoracique, la personne n'a pas consulté immédiatement car pensait qu'il s'agissait d'un trouble digestif.

⇒ **Deux cas de FLUTTER AURICULAIRE** sont rapportés survenus à J3 et J6 chez des personnes âgées de 50 à 70 ans.

A J3, céphalées, malaise avec prodromes vagues avec récurrence le lendemain matin entraînant une hospitalisation. Pression artérielle à 140/90 mmHg, pouls à 106/mn. Réalisation d'un ECG retrouvant un flutter auriculaire d'aspect commun à conduction 2/1. QRS élargi à type de bloc de branche gauche. Troubles du rythme supraventriculaire. Ventricule gauche avec une cinétique modérément altérée entre 40 et 45%. 3 jours d'hospitalisation au total.

➤ **A J3**, apparition d'une dyspnée sifflante avec tachycardie. A J5, flutter atrial associé à une décompensation cardiaque menant à l'hospitalisation du patient. Examen clinique à l'entrée : pouls à 149 battements par minute avec une pression artérielle à 14/9 cmHg. L'électrocardiogramme retrouve un rythme en flutter rapide 2/1. L'échographie cardiaque retrouve un ventricule gauche non dilaté, hypertrophié avec une fraction d'éjection à 50%.

Au total, 535 cas rapportent un trouble du rythme supra ventriculaire, majoritairement des palpitations/tachycardie sans modification électrique et le plus souvent associées au contexte fébrile.

151 sont survenus en dehors d'un contexte de réactogénicité,

- Age médian 62 ans [23 -91]
- BMI médian 26 [18-45]
- Facteurs de risque cardiovasculaires mentionnés chez 92 de ces patients
- Délai de survenu médian de 2 jours [0-50]
- Evolution favorable dans 102 cas
- 82 de ces cas ont été jugés graves avec 41 médicalement significatifs, mais aussi 35 hospitalisations et 6 mises en jeu du pronostic vital.

TROUBLES DU RYTHME VENTRICULAIRE

⇒ **FIBRILLATION VENTRICULAIRE : 3 cas**, graves, avec mise en jeu du pronostic vital, d'évolution favorable, sont rapportés chez des sexagénaires aux multiples antécédents cardiovasculaires, à J1 et J2 de l'injection vaccinale :

- Fibrillation ventriculaire avec perte de connaissance et accident de voiture le lendemain d'une première injection ayant nécessité deux chocs externes. Patient rétabli.
- 48h post-D1, une tachycardie ventriculaire avec syncope, prise en charge par le SMUR, puis fibrillation ventriculaire après 1er CEE puis 2eme CEE permettant de rétablir une activité cardiaque normale. Nouvel ACR avec asystolie, récupéré avec 1mg d'adrénaline et intubation. A noter que ce 2e ACR survient 5 minutes après une injection de 70mg de LIDOCAINE sur 10 min. Le bilan retrouve une hypokaliémie avec hypocalcémie marquée. La coronarographie est normale (contexte de cardiopathie dilatée).
- SCA ST+ antérieur compliqué d'une fibrillation ventriculaire avec ACR récupéré survenu 2 jours post D1.

⇒ **EXTRASYSTOLES VENTRICULAIRES : 6 cas.**

ESV	6, 2 graves
Sex ratio	4 F/ 2 H
Age moy +/- EC (médiane [] ans)	58 +/- 18 (65 [27– 73])
IMC médian []	25 [23 – 26] NR 3 dont 1 dit obèse
Facteurs de risque cardiovasculaires	Avérés 3
Délai de survenue	
J1	3 (1G) ; 1 (G) avec Syndrome pseudo-grippal, 2 évolution favorable
J3 – J7	2 (1G) ; 1 avec Syndrome pseudo-grippal évolution favorable
J6 - J15	1 (0G) ; 1 (G) sans Syndrome pseudo-grippal, 1 évolution inconnue
Evolution favorable	3 (inconnue dans 3 cas)
réactogénicité	Présente 3

⇒ **TACHYCARDIES VENTRICULAIRES : 3 cas** survenues chez des soixanténaires à J0, J1 et J3 post-injection.

Au total, nous relevons 12 cas de troubles du rythme ventriculaire, chez des patients d'âge médian de 64 ans [27 à 73 ans] avec un délai médian de survenue de 1,5 jours [0 à 11 jours] et qui présentent dans leurs antécédents lorsque renseignés (50%), des facteurs de risques cardiovasculaires.

⇒ **BRADYCARDIE : 9 cas** rapportent un épisode de bradycardie dont 5 jugés graves.

BRADYCARDIE	9, 5 graves
Sex ratio	3 F/ 6 H
Age moy +/- EC (médiane [] ans)	42 +/- 16 (45 [20– 63])
IMC médian []	27 [24 – 34] NR 2
Facteurs de risque cardiovasculaires	Avérés 0 (en dehors de IMC >= à 25 pour 5)
Délai de survenue	
J0	3(1G) ; évolution favorable
J1	3 (2G) ; évolution favorable
J2	1 (G) ; évolution favorable
J5	1 (G) ; évolution favorable
J30	1 (0G) ; évolution favorable
Evolution favorable	8
Réactogénicité	Présente 7, potentiellement liée 2 ;
Malaise vagal	1
Associé à une hypoTA	2 autres cas

TROUBLES DE CONDUCTION

⇒ **BLOC AURICULO-VENTRICULAIRE**

3 cas rapportent un BAV tous jugés graves (1 décès, une mise en jeu du pronostic vital, un MS)

BAV	3, graves
Sex ratio	3 H
Age moy +/- EC (médiane [] ans)	68 +/- 13 .11 (66 [56– 82])
IMC médian []	29.5([24 – 35] NR 1
Facteurs de risque cardiovasculaires	Avérés 2
Délai de survenue	
J1	BAV complet et arrêt cardiaque

J2	bradycardie et d'un bloc auriculo-ventriculaire avec rythme d'échappement auriculaire
J6	BAV de stade 3 et OAP Kilip 3 compliquée d'un choc septique d'origine pulmonaire sur pneumopathie droite avec détresse respiratoire aigüe (COVID négatif)
Evolution favorable	1
Réactogénicité	Non

⇒ Mise en évidence d'un cas de **BLOC DE BRANCHE** chez un soixantenaire sans antécédent et sans traitement habituel (*a priori* car ne parle pas une langue connue du médecin).

Sur l'ensemble du suivi, on note que 683 patients ont présenté un effet indésirable cardiaque dont 347 sont jugés graves (32 décès).

Parmi eux 560 rapportent des troubles du rythme ou de conduction survenus majoritairement dans des délais brefs et dans un contexte de réactogénicité faisant évoquer le rôle précipitant de la vaccination. Pour les cas survenus rapidement après l'injection et en dehors d'un contexte de fièvre, on ne peut formellement exclure le rôle du vaccin ; données à confronter aux données populationnelles et avec celles des autres vaccins. Le taux de notifications est ici de 13,4/100 000 doses 1 [12,3-14,5].

Ces effets font partie des effets d'intérêts et continueront à faire l'objet d'une surveillance.

Focus sur les cas d'ictus amnésiques

Sur l'ensemble du suivi ces cas ont été recherchés par les termes LLT et PT « amnés% » « ictus% » « mémo% ».

Sur les 25 cas extrait de cette requête, **13 cas sont retenus** car correspondent après lecture des résumés à des ictus amnésiques. **Il s'agit de 8 femmes et 5 hommes, d'âge médian 67 ans [40-73 ans] avec un délai médian de survenue de 2 jours [1-13 jours] et ayant duré quelques heures lorsque c'est précisé mais toujours favorable à 24 heures.**

Concernant le patient quadragénaire, il a eu 2 épisodes d'ictus amnésique de 45 minutes chacun à J1 qui étaient concomitant de céphalées intenses avec photophobie/nausées, sans fièvre avec un examen neurologique normal.

Dans 1 cas on retrouve un épisode d'ictus amnésique 11 ans auparavant. Dans 7 cas l'IRM était normale mais effectuée lorsque c'était précisé à distance de l'épisode. Par ailleurs le scanner était normal pour 2 patients ainsi que l'EEG pour 5 autres.

Age	Grave	Antécédents	Symptômes associés	Délai	Evolution
soixantenaire	O	Hernie hiatale, Hypertrophie bénigne de la prostate, Obésité Résection transurétrale de la prostate, Syndrome d'apnée du sommeil		1	Favorable à 24h

quadragénaire	O	Maladie de Crohn, Névrite optique, Spondylarthrite ankylosante	Céphalée, Photophobie, Nausée	1	Favorable en 45 min pour chacun des 2 épisodes
septuagénaire	O	Coronaropathie, Hypothyroïdie, Trouble bipolaire		2	Favorable en 2-3 heures
cinquantenaire	O	NR	syndrome grippal	1	Favorable à 24h
septuagénaire	N	Thrombocytopénie essentielle, rétrécissement aortique opéré, cancer du sein		1	Favorable en 1 heure
soixantenaire	O	Insuffisance rénale chronique, thrombophilie primaire, neurostimulateur sphinctérien	paresthésies des membres	9	Favorable à 24h pour l'ictus mais persistance des paresthésies à 1 mois
cinquantenaire	N	NR		1	Favorable en 4h
cinquantenaire	O	Asthme		4	Favorable à 24h
soixantenaire	O	ictus amnésique 11 ans auparavant		4	Favorable à 24h
septuagénaire	N	NR	hyperhidrose, Incontinence par impériosité	1	Favorable en 6h
septuagénaire	O	NR		3	Favorable à 24h
cinquantenaire	O	HTA, hypercholestérolémie	dysesthésie	4	Favorable à 24h
cinquantenaire	O	Ancien fumeur, Cardiomyopathie ischémique, Dyslipidémie, GGT augmentée, Infarctus du myocarde, Pose de stent artériel coronaire		13	Favorable en 6 h

Au total, ces 13 cas d'ictus amnésique ne diffèrent pas cliniquement de ce qui est observé dans la population générale notamment avec un âge de survenue après 50 ans, durant moins de 24h avec une guérison sans séquelle. Leur incidence est estimée à 3-8 cas/ 100 000[1] à mettre en parallèle du taux de notification ici de 0,31/ 100000 doses 1 [0,16-0,53]. Pas de signal à ce jour.

[1] Bartsch T, Deuschl G. Transient global amnesia: functional anatomy and clinical implications. *Lancet Neurology* 2010;9:205–14.

Focus sur les cas de surdité et de baisse d'audition

Sur l'ensemble du suivi ces cas ont été recherchés par les termes PT « surdité » « audition » et « oreille ».

Sur les 25 cas extrait de cette requête, **18 cas sont retenus** car leurs résumés mentionnent une surdité totale ou partielle. **Il s'agit de 10 femmes et 8 hommes, d'âge médian 60,5 ans [31-84 ans] dont la surdité est survenue dans un délai médian de 8 jours [≤24 heures-43 jours]** et correspondent à :

- **11 cas de surdité totale** (7 femmes et 4 hommes, âge médian 69 ans [31-84 ans] délai médian de survenue 5 jours [1-43 jours].
 - o 2 cas de surdité bilatérale spontanément résolutive en quelques minutes chez 2 septuagénaires (respectivement à J1 et J12).
 - o 9 cas de surdités unilatérales survenues entre J1 et J43 post-vaccination (médiane 5 jours). Dans le cas d'un octogénaire, un antécédent d'hypoacousie du côté de la surdité est mentionné. A noter le cas d'un quadragénaire (surdité J31 post-vaccinale) dont l'IRM est en faveur d'une atteinte hémato-labyrinthique que l'on peut constater dans les post-thromboses. L'évolution est favorable ou en cours dans 2 cas (dont 1 après corticothérapie). Dans les 7 autres cas l'évolution est codée « non rétablie ».
- **7 cas de surdité partielle** (3 femmes et 4 hommes, âge médian 58 ans [33 à 67 ans] délai médian de 11 jours [≤24 heures- 19 jours]. A noter un trentenaire avec un antécédent de surdité de l'autre oreille.
 - o Dans 2 cas la surdité est apparue de façon concomitante à une autre pathologie, une otite chez un soixantenaire et un syndrome vestibulaire chez un quadragénaire.
 - o Dans 4 cas l'évolution est favorable (spontanément pour l'un et sous corticoïdes pour les autres).
 - o Dans 2 cas des appareils auditifs ont été posés. Le premier cas est celui précédemment évoqué du soixantenaire avec otite et surdité survenue le jour de la vaccination, le deuxième cas est celui d'un cinquantenaire ayant eu dès le lendemain de l'injection des acouphènes très importants pendant les 15 jours suivants l'injection (elle ne pouvait plus dormir), avec une perte d'audition nécessitant le port d'appareils auditifs. IRM cérébrale prévue.

Au total, ces 18 cas objectivent des pertes d'audition brutales totales ou partielles survenues dans un délai médian relativement court post-vaccination, chez une majorité de personnes sans antécédent de trouble auditif ou de cause objectivée et ayant pour 50% d'entre eux moins de 60 ans. Cependant, dans la plupart des cas les bilans sont encore en cours et l'évolution n'est pas connue. Dans ce contexte une poursuite de la surveillance de ces effets est nécessaire, ce d'autant que l'interrogation de la base VigiBase sur le PT « surdité » objective 277 cas.

Age	Grave	Antécédents	Effets	Délai	Evolution	Traitement
SURDITE TOTALE						
septuagénaire	N	Asthme	Surdité bilatérale totale	12	Favorable en 3 min	
soixantenaire	O	Hypertension artérielle	Surdité totale unilatérale	7	Non rétabli	NR
septuagénaire	O	NR	Surdité totale unilatérale	5	inconnue	NR
trentenaire	O	NR	Surdité totale unilatérale	43	Favorable	Corticôide
octogénaire	N	Hypoacousie gauche	Surdité totale unilatérale gauche	4	Non rétabli	NR

septuagénaire	O	Allergie médicamenteuse	Surdité bilatérale totale	1	Favorable en 3 min	
trentenaire	O	NR	Surdité unilatérale totale	2	Non rétabli	Corticoïde
quadragénaire	O	NR	Surdité unilatérale totale	31	Non rétabli	NR
cinquantenaire	O	Cancer du sein, Insuffisance cardiaque, Maladie de Ménière	Surdité unilatérale totale	5	Non rétabli	Corticoïdes
soixanteaire	O	Fibromyalgie, Thyroïdectomie	Surdité unilatérale totale, Acouphène, Vertige, Incontinence urinaire	1	Non rétabli	Corticoïde
soixanteaire	N	Thyroïdectomie	Surdité unilatérale totale	2	en cours	NR
SURDITE PARTIELLE						
quadragénaire	O	Allergie à la pénicilline, Entérococolite hémorragique	Névrite vestibulaire, Surdité unilatérale partielle	9	en cours	Corticoïde, acetylleucine, b�tastine
cinquanteaire	O	Lupus érythémateux systémique, Péricardite SAI	Surdité unilatérale partielle	11	Non rétabli	NR
soixanteaire	O	Diabète	Surdité unilatérale partielle	11	En cours	Corticoïde
trentenaire	N	Surdité oreille droite	Surdité unilatérale partielle gauche	16	Favorable en 48h	Corticoïde
soixanteaire	O	Cancer de la prostate, Coronaropathie, Infarctus du myocarde	Otite, Surdité unilatéral partielle	0	Non rétabli	Appareil auditif
cinquanteaire	N	Hypertension artérielle, Infarctus du myocarde	Surdité unilatérale partielle	16	Favorable en 24h	
cinquanteaire	O	NR	Surdité bilatérale partielle	19	Non rétabli	Appareils audits

NR = non renseigné

Effets d'intérêts particuliers sous surveillance

HYPERTENSION ARTERIELLE

Il y a sur la période, 25 nouveaux cas dont 10 graves pour un total de 344 (156 graves), sur l'ensemble du suivi.

Cet effet ne figure pas au RCP du vaccin, ces nouveaux cas confirment le signal potentiel relevé dans les précédents rapports.

PARALYSIE FACIALE PERIPHERIQUE (PFP)

Il y a sur la période, **8 nouveaux cas de paralysie faciale périphériques (6 graves)**. Parmi celles-ci, toutes sont déclarées par un professionnel de santé ou confirmées médicalement.

Ces 8 cas de paralysies faciales périphériques confirmées médicalement, s'ajoutent aux 36 précédentes, soit un total de 44 cas. Cet effet indésirable d'intérêt ne figure pas au RCP de VaxZevria® et confirme le signal potentiel relevé dans les précédents rapports.

POLYRADICULONEVRITE

Il y a sur la période **8 nouveaux cas de Polyradiculonévrite**, tous sont graves et confirmés médicalement dont 1 adressé par la procédure des cas marquants.

Ces 8 nouveaux cas de polyradiculonévrite aiguë s'ajoutent aux 19 cas des précédents rapports, soit 27 cas. Les atteintes sont apparues entre J2 et J43 post-vaccination. Cet effet ne figure pas au RCP du vaccin, ce qui confirme le signal potentiel relevé dans les précédents rapports.

REACTIONS VIRALES

Il y a sur la période, **34 nouveaux cas de zonas (10 graves) et 7 nouveaux cas d'herpès (non graves)**.

Sur l'ensemble du suivi, sont répertoriées 176 cas de réactivations virales :

- ⇒ **130 zonas (33 graves)**, survenus chez 69 femmes et 60 hommes (1 sexe inconnu), d'âge médian 62 ans dont 30% sont survenus dans les 48h et 49% dans la semaine post-vaccination. Dans 4 cas un antécédent de zona était mentionné. Il y a deux cas avec des médicaments co-suspects (Enbrel et méthotrexate) mais pris depuis des années sans réactivation virale préalable mentionnée dans le résumé.
- ⇒ **44 herpès (10 graves)**, survenus chez 35 femmes et 10 hommes, d'âge médian 56,5 ans dont 68% sont survenus dans les 48h et 84% dans la semaine post-vaccination. Dans 4 cas un antécédent d'herpès est mentionné dans les antécédents. Il y a **1 cas correspondant à un décès** à J12 post-vaccination chez un cinquantenaire par suite d'une hépatite fulminante à HSV1.
- ⇒ **2 cas graves de réactivation d'EBV, décrits dans le précédent rapport.**

Concernant les réactivations virales, on constate que la majorité des cas surviennent rapidement après l'injection vaccinale (58,5% dans la semaine) avec certains cas graves dont 1 décès par hépatite fulminante à HSV1 et 2 réactivations EBV, ce qui confirme le signal potentiel relevé dans les précédents rapports.

PATHOLOGIE DEMYELINISANTE CENTRALE

Septuagénaire ayant une sclérose en plaque (SEP) qui a présenté deux semaines après la vaccination une poussée de SEP à type d'aggravation des douleurs des membres inférieurs, d'hypotonie et de raideur en particulier de l'hémicorps droit. Patient non établi. Cas très succinct.

Ce nouveau cas s'ajoute aux 3 du précédent rapport. **Cet effet ne figure pas au RCP du vaccin, ce qui confirme qu'il faut continuer à le surveiller.**

MENINGOENCEPHALITE

-Soixantenaire (ATCD d'hypercholestérolémie, Diabète type 1) qui a présenté une **méningoencéphalite** 8 jours post-vaccination. Le patient a développé une aphasie et une confusion, avec à la PL une hyperprotéinorachie avec 26 éléments et 61% de monocyte. Scanner/IRM cérébral et scanner abdomino-pelvien/thoracique sans particularité. L'EEG a montré des foyers lents en région temporale gauche. Le bilan infectieux est négatif mais incomplet (pas de données sur les sérologies CMV et EBV). PCR Covid négative dans le sang et le LCR. Amélioration en cours.

-Soixantenaire (ATCD de cardiopathie ischémique, anévrisme de l'aorte, diabète type 2, hypertension artérielle, hypercholestérolémie et névralgie sciatique). A J15 post-vaccination, tableau neurologique progressif associant une **myélite postérieure cervicale, une paralysie faciale périphérique et une méningite lymphocytaire**. Bilan étiologique négatif notamment infectieux et inflammatoire (cas marquant).

Ces 2 nouveaux cas s'ajoutent aux 2 du précédent rapport. **Cet effet ne figure pas au RCP du vaccin, ce qui confirme qu'il faut continuer à le surveiller.**

MYELITE

Soixantenaire présentant dans les suites de son injection vaccinale une oppression thoracique ainsi qu'une dysesthésie des 4 membres, IRM médullaire réalisé à J30 retrouvant une **myélite C6-C7**. En cours de rétablissement.

Ce nouveau cas s'ajoute aux 2 du précédent rapport. **Cet effet ne figure pas au RCP du vaccin, ce qui confirme qu'il faut continuer à le surveiller.**

EFFETS CARDIOLOGIQUES (HORS THROMBO-EMBOLIES ET TROUBLES DU RYTHME)

INSUFFISANCE CARDIAQUE

Sur l'ensemble du suivi, 11 cas rapportent une insuffisance cardiaque tous graves (dont 1 cas marquant) ; dans 3 cas, celle-ci complique un tableau d'HTA (1) ou d'embolie pulmonaire (2) avec cœur pulmonaire aigu.

Les autres cas sont survenus chez des personnes d'âge moyen de 75,5 ans +/- 10,7 (médiane septuagénaire [63 – 95], d'IMC médian de 22 qui tous présentent des facteurs de risque et antécédents cardiovasculaires, dans un délai médian de 2 jours [0 – 17]. L'évolution est favorable pour 5 d'entre eux, inconnue pour un patient et 1 patient est décédé.

MYOCARDITE

Sur l'ensemble du suivi, 4 cas, déjà été vus dans les précédents rapports, survenus chez des personnes entre 35 et 73 ans (médiane 61 ans), l'une ayant des antécédents de péricardite, avec un délai médian de 3 jours [1-6] ; l'évolution est favorable dans l'ensemble des cas.

PERICARDITE

Deux nouveaux cas sur la période viennent porter le total à 16 cas sur l'ensemble du suivi, survenus chez 13 femmes et 3 hommes, d'âge moyen de 50 ans +/- 15.7 (médiane 51.5 [21-71] avec un délai médian de 7 jours [0-31]. L'évolution est favorable chez 10 de ces patients, inconnue chez 4 et jugés avec séquelles chez 2 autres.

DESEQUILIBRE DE MALADIE

Quatre cas d'aggravation de maladie ont été signalés durant cette période.

- ⇒ Cinquantenaire ayant présenté à J2 post-injection **des pétéchies** qui s'étendent, plus marquées au niveau des bras. Saignement au moindre grattage et asthénie motivant une consultation médicale. A J19 plaquettes normales (229000/mm³) et découverte fortuite d'une **TSH élevée** à 7.7μUI/ml. Disparition spontanée des pétéchies à J50 et contrôle de la TSH qui s'est normalisée sans modification de posologie du Levothyrox (à 2.39μUI/ml)
- ⇒ Survenue **d'une crise vaso-occlusive et d'une anémie hémolytique** à J3 post-vaccination chez un cinquantenaire drépanocytaire n'ayant pas fait de crise depuis 1 an et demi. Passage en réanimation et évolution favorable par la suite (cas marquant).
- ⇒ Le lendemain de la vaccination, soixantenaire ayant eu **une poussée de rectocolite hémorragique** avec saignement dans les selles pendant 4 jours chez cette personne ayant sa rectocolite depuis 13 ans, sous Kardégic depuis 7 ans et n'ayant jamais eu de saignement aussi prolongé.
- ⇒ Cinquantenaire (ATCD AVC avec épilepsie séquellaire traitée par lévétiracétam/clobazam) ayant présenté à J3 post-vaccination une crise convulsive et dans un contexte d'arrêt du clobazam.

Les données recueillies sur cette période de suivi n'apportent pas d'élément nouveau mais confirment les cas de décompensations de pathologies préexistantes. Peuvent également en être rapprochés, les cas de poussées hypertensives ou de décompensation de cardiopathies rythmiques vues précédemment. Surveillance à poursuivre.

Autres Effets d'intérêts relevés sur la période

HEPATITE AUTO-IMMUNE

-A J20 post-vaccination, ictère cutané-muqueux, cytolyse à 30N, hyperbilirubinémie majeure. Anticorps antinucléaires positifs à 1/1280, anti-SP100 sont positifs. Les anticorps anti-actine, anti-mitochondrie, antiLKM1 sont négatifs. Sérologie virales négatives. Biopsie trans-jugulaire confirmant **une hépatite auto-immune sévère** avec une nécrose en pont et des lésions de nécrose hépatocytaire centro-lobulaires associée à une inflammation centro-lobulaire très importante. D'après l'interrogatoire de la patiente, il n'existe pas de prise de médicaments hormis les médicaments prescrits par son médecin et son cardiologue. Pas d'antibiotiques sur les 6 derniers mois, pas de prises de plantes ou de médecine chinoise. Il n'existe pas de voyages récents (voyages anciens en Corse et Baléares). Pas de consommations de fruits de mer dernièrement. Malgré la régression de la cytolyse sous corticoïde, une encéphalopathie hépatique de grade I/II apparaît. L'ictère persiste. Devant cette évolution défavorable, un bilan de transplantation hépatique en super-urgence est réalisé. Décès de ce soixantenaire à J44 (cas marquant).

-Le jour de la vaccination survenue en postprandial de nausées avec douleurs épigastriques. Quelques jours après, apparition d'un ictère cutané sans prurit, urines plus foncées et selles décolorées. Perte de 8kg, consulte à J5. A noter que la patiente est sous tramadol depuis 1 mois (médicament co-suspect). Bilan infectieux et immun négatif. La biopsie hépatique évoque en premier lieu une atteinte toxique. Association à des anomalies des canaux biliaires et à un infiltrat inflammatoire plasmocytaire modéré pouvant faire évoquer morphologiquement une cirrhose biliaire primitive ou un Overlap syndrome. Signes de régénération minimes. L'immunophénotypage ne retrouve pas de cellules lymphoïdes B ou T anormales ni de restriction isotypique des chaînes légères des immunoglobulines. Dosage pondéral du cuivre sur foie sec indétectable. Devant l'aggravation de la fonction hépatique avec majoration

de la bilirubine et la décroissance du facteur V, instauration de methylprednisolone. Patiente inscrite sur la liste des greffes. **L'étiologie auto-immune** reste la plus probable.

SYNDROME DE PARSONAGE TURNER

Cinquantenaire ayant présenté 15 jours après la vaccination **un syndrome de Parsonage Turner** avec paralysie subtotale du nerf suprascapulaire droit (homolatéral). Dossier extrêmement succinct.

AMYOTROPHIE NEURALGIQUE

Cinquantenaire (ATCD de mélanome métastatique) ayant eu le jour de la vaccination douleur et inflammation à l'épaule droite persistante depuis 3 mois avec déficit de la force musculaire du membre supérieur droit et douleurs neuropathiques, absence de déficit sensitif. A noter qu'il s'agit de l'épaule contra-latéral au mélanome.

Suspicion de **myosite ou de neuropathie immuno-induite ou d'un syndrome de Parsonage Turner**.

PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE

Soixantenaire (ATCD tachycardie jonctionnelle, dyslipidémie, hypertrophie bénigne de la prostate) ayant présenté à J3 post- une toux, des myalgies, une hyperthermie et une dyspnée. Devant la persistance des symptômes malgré l'antibiothérapie, un scanner thoracique est réalisé et objective une pneumopathie interstitielle diffuse ; pas d'embolie pulmonaire. La PCR SARS-COV2 était négative. Les différents examens réalisés à ce jour (fibroscopie bronchique, bilan autoimmun) n'ont pas permis de retrouver d'étiologie. Pas d'antécédents pneumologiques, ni d'exposition tabagique ou professionnelle. Actuellement cours de rétablissement.

NEVRITE OPTIQUE

A J10 post-vaccination cécité unilatérale puis bilatérale en quelques jours. Tableau de névrite optique bilatérale en cours d'investigation.

V.2.3 Analyse des effets d'intérêt

Sur la période et avec les cas marquants, on relève 205 effets décrits dans les SOC correspondant :

	Nombre d'effets sur la période avec les cas marquants (n=205)	Nombre d'effets cumulés* (n=1177)
AVC	40	164
-Ischémique	40	146
-Hémorragique		18
Thrombocytopénie :	20	79
- PTI	5	18
- CIVD/thrombopénie+thrombose	5	29
-Thrombopénie sans précision	10	32
Troubles du rythme cardiaque :	8	76
- Tachycardie ventriculaire		3
- ACFA	7	51
- Extrasystoles	1	20
- Flutter		2
Infarctus du myocarde	7	40
Thrombus intra-cardiaque		3

Embolie pulmonaire (EP)	42	214
Thromboses veineuses cérébrales	1	20
Thromboses veineuses splanchniques	6	32
Thromboses veineuses profondes sans EP	44	272
Myo-péricardite		4
Méningoencéphalite	2	4
Convulsions	3	26
Paralysie faciale périphérique	8	44
Polyradiculonévrite/Syndrome de Guillain-Barré	8	27
Réaction anaphylactique de grade II		6
Pathologie démyélinisante centrale	1	4
Myélite	1	3
Lésions type engelures**	3	8
Anosmie/agueusie		14
Schéma d'administration inapproprié		3
Décès	11	134

*tenant compte des mises à jour, ** cas graves et non graves

V.3 Analyse et expertise des effets indésirables inattendus (non listés) non graves

⇒ Parmi les cas non graves on relève :

- ✓ 3 cas d'engelures : respectivement des doigts de la main, des doigts des pieds et non précisé dans le dernier cas.
- ✓ 6 cas d'anosmie/agueusie

Pas de nouveau signal

V.4 Analyse et expertise des situations particulières

Pour ce rapport, nous avons analysé 17 cas marquants dont 9 sur la période.

Durant la période de l'enquête, aucun cas d'erreur médicamenteuse, de mésusage, de surdosage ou d'inefficacité n'a été rapporté. Il y a eu un cas codé « grossesse » correspondant à une fausse couche dont l'analyse sera incluse dans l'enquête hebdomadaire dédiée « aux effets indésirables des vaccins Covid-19 chez les femmes enceintes et allaitantes ».

V.5 Données générales sur les cas graves survenus en France issus des laboratoires

Sur la période de l'enquête, le laboratoire AstraZeneca en France, rapporte avoir reçu 16 cas initiaux (tableau) et 3 suivis de cas impliquant sa spécialité VaxZevria® survenus sur le territoire national. Etant donné le peu d'information de ces cas, il est difficile de pouvoir analyser ceux-ci ou de vérifier s'il y a d'éventuels doublons.

Tranche âge	Antécédents	Type d'effets	Délai de survenue	Evolution
NR	NR	Diabète de type 1	NR	NR
50-64 ans	NR	Prurit et douleur au site d'injection, fièvre,	J5	NR
NR	NR	Thrombose veineuse, thrombose veineuse superficielle	NR	NR
65-74 ans	NR	Paresthésie buccale, de la langue, nez bouché, malaise avec chute et perte de connaissance	J0	Favorable
50-64 ans	0	Dyspnée	J2	Non rétabli
50-64 ans	HTA, IDM	Infarctus du myocarde (IDM)	J30	NR
50-64 ans	NR	Céphalées, nausées, douleur abdominale, fièvre, frissons, fatigue, myalgie, chute et perte de connaissance	J0	NR
NR	Epilepsie	Crise d'épilepsie, HTA, fièvre	J23	NR
50-64 ans	0	Eruption faciale, infection de l'œil, thrombopénie	J12	Non rétabli
50-64 ans	HTA	AIT	J42	Favorable
65-74 ans	NR	Pancréatite, syndrome pseudo-grippal, altération de l'état général	J9	NR
NR	NR	Saignement buccal et d'une égratignure	NR	NR
50-64 ans	Varices	Céphalées, caillots de sang dans le nez	NR	Favorable
75-85 ans	Migraine	Perte de la vue, difficulté à la marche	J10	Favorable
50-64 ans	Ostéoporose	Ampoules hémorragiques/ecchymoses des mains	J13	NR
65-74 ans	Asthme	Hypoesthésie de la gorge	J1	NR

NR : non rapporté

VI. Conclusion

- ⇒ **Dans ce 12° bilan**, on retrouve comme lors des précédents rapports, une prédominance des syndromes pseudo-grippaux qui sont néanmoins notifiés en moins grand nombre malgré un taux de notifications qui reste stable au fil des rapports. Avec un total de 16177 cas, il est de plus en plus nécessaire de disposer de statistiques populationnelles afin de mettre en perspective nos données.
- ⇒ **Nous avons identifié 10 nouveaux cas de thromboses atypiques/CIVD, soit un taux d'incidence de notification global sur l'ensemble du suivi de 0,96/100000 doses [0,7-1,3]**. Le profil des patients est similaire à celui décrit dans le rapport n°11 avec des patients plus âgés, néanmoins le taux de notifications reste, à ce jour, toujours moins élevé que chez les 18-49 ans.

⇒ Signal potentiel :

- ✓ Hypertension artérielle,
- ✓ Syndromes hémorragiques dits mineurs,
- ✓ Réactivations virales
- ✓ Paralysies faciales,
- ✓ Polyradiculonévrites

⇒ **Nécessitant une surveillance particulière**

- ✓ Les morts soudaines et inexpliquées
- ✓ Pathologie démyélinisante centrale
- ✓ Les névrites optiques rétrobulbaires
- ✓ Les myélites
- ✓ Les cas d'encéphalites non infectieuses
- ✓ Les neurorétinites
- ✓ Les troubles du rythme et de conduction
- ✓ Les myo-péricardites/péricardites
- ✓ Erythème noueux
- ✓ Les occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCR)
- ✓ Les pertes d'audition
- ✓ Les décompensations de pathologies préexistantes (dont le diabète)
- ✓ Les acrosyndromes/ ischémies distales

VII. Annexes

VII.1 Annexe 1

HARMONISATION CODAGE GRAVITE



Problématique :

L'information du critère de gravité des cas patients tel qu'apparent sur le portail des signalements des événements indésirables du ministère de la santé ne reprend pas les termes ci-dessus.

Par ailleurs, certains cas actuellement codés en « médicalement significatif » n'ont pas une « gravité » clinique avérée et peut conduire à surestimer la sévérité des effets indésirables rapportés avec les vaccins.

Critères de gravité en pharmacovigilance, rappel¹

- Décès
- Mise en jeu (immédiate) du pronostic vital
- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
- Incapacité / invalidité
- Anomalie congénitale
- Médicalement significatif

Définition du critère « médicalement significatif »²

"Medical and scientific judgment should be exercised in deciding whether other situations should be considered serious such as important medical events that might not be immediately life-threatening or result in death or hospitalisation but might jeopardise the patient or might require intervention to prevent one of the other outcomes listed in the definition above. Examples of such events are intensive treatment in an emergency room or at home for allergic bronchospasm, blood dyscrasias or convulsions that do not result in hospitalization, or development of drug dependency or drug abuse."

Critères de sévérité des EI³

- Grade 1 : Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement
- Grade 2 : Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne (cf ci-dessous)
- Grade 3 : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne (cf ci-dessous)
- Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
- Grade 5 : Décès lié à l'EI

Activités de la vie quotidienne :

- **Les activités instrumentales** de la vie quotidienne font référence à la capacité à préparer ses repas, faire les courses (alimentation, vêtements), utiliser un téléphone, gérer son argent...
- **Les activités élémentaires** de la vie quotidienne font référence à la capacité de faire sa toilette, de s'habiller et se déshabiller, manger seul, aller aux toilettes, prendre ses médicaments et ne pas rester alité.

Propositions

Les critères de gravité suivants seront codés dans la BNPV si l'information est clairement apparente dans les précisions apportées dans la déclaration ou au cours de la documentation du cas :

- Décès
- Mise en jeu (immédiate) du pronostic vital
- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation pour l'EI
- Incapacité / invalidité (importante ou durable)
- Anomalie congénitale

VII.2 Annexe 2

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

VII.3 Annexe 3

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
Cardiaque					
Arythmie	20000051				
Cardiomyopathie provoquée par le stress		10066286			
Maladie coronarienne (Cardiopathie ischémique)	20000043				
Insuffisance cardiaque	20000004				
Microangiopathie		10054044 OU 10067466 OU 10062198 OU 10043645			
Myocardite			10029548		
Cutanée					
Erythème polymorphe		10015218			
Lésions type engelures		10022119 OU 10081993			
Vasculite	20000174				
Gastro-intestinale					
Affections hépatiques aiguës	20000006				

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
Hématologie/Circulation					
AVC	20000061				
Embolie Pulmonaire		10037377			
Maladie hémorragique	20000038				
Ischémie des membres			10034640 OU 10034572		
Thrombocytopénie			10043555		
Thrombose veineuse profonde	20000084				
Immunologie					
Arthrite	20000216				
Réaction anaphylactique	20000021				
Choc anaphylactique	20000071				
Syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant		10023320; 10084767			
Diabète tout confondu	20000041				
Neurologie					
Anosmie ou agueusie		10002653; 10001480			
Convulsions généralisées	20000212				
Narcolepsie		10028714			
Encéphalomyélite disséminée aiguë		10012302			
Méningoencéphalite		10014581			
Méningite aseptique		10027201			
Myélite transverse		10028527			
Paralysie faciale		10016062			
Syndrome de Guillain-Barré	20000131				
Rein					
Insuffisance rénale aiguë	20000003				
Respiratoire					
Syndrome de détresse respiratoire aiguë		10001052			
Autres effets d'intérêt					
Mortalité toute cause*				100531 72	DECES dans champs évolution OU gravité
Mort subite		10042434			

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
COVID-19	20000237				