

Enquête de pharmacovigilance du vaccin VAXZEVRIA®

Rapport n°14 : période du 04 juin 2021 au 08 juillet 2021

CRPV d'Amiens - CRPV de Rouen

CSP 22/07/2021



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.....	5
V.1 Données générales sur les cas issus de la BNPV	5
V.1.1 Nombre d'injections réalisées avec le vaccin VaxZevria depuis le début de la campagne vaccinal (Source VACSI).....	5
V.1.2 Evolution du nombre de cas notifiés	6
V.1.3 Evolution du type d'effets indésirables notifiés	7
V.2 Analyse et expertise des cas graves de décès.....	10
V.3 Analyse et expertise des autres effets/événements d'intérêt	11
V.3.1 Signaux confirmés	13
V.3.2 Signaux potentiels.....	15
V.3.3 Effets indésirables à suivre	15
V.4 Analyse et expertise de nouveaux effets indésirables.....	22
V.5 Analyse et expertise des situations particulières	25
V.5.1 Erreurs médicamenteuses	25
V.5.2 Echech de vaccination.....	26
VI. Conclusion.....	26
VII. Annexes.....	28
VII.1 Annexe 1	28
VII.2 Annexe 2	29
VII.3 Annexe 3	29

I. Contexte

Un suivi 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 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) d'AMIENS et le CRPV de ROUEN assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin VAXZEVRIA du laboratoire ASTRAZENECA.

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 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](#)

A l'issue du 13^{ème} rapport mis en ligne le 11/06/2021 par l'ANSM, la stabilité des résultats au cours des dernières semaines a conduit à décider d'espacer la publication des rapports détaillés de pharmacovigilance ; ces derniers seront maintenant publiés de façon mensuelle.

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

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

V. Résultats

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

Ce 14^{ème} rapport comprend l'analyse des données de pharmacovigilance pour la période supplémentaire comprise entre le 4 juin et le 8 juillet 2021. Comme pour les précédents rapports, en dehors de la mise à jour des données cumulées, 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.1.1 Nombre d'injections réalisées avec le vaccin VaxZevria depuis le début de la campagne vaccinal (Source VACSI).

Depuis le début de la vaccination au 08/07/2021					
		D1	D2	D3	Total
		4 321 406	2 888 423	1 012	7 210 841
Sexe	Femme	2 145 138	1 390 024	488	3 535 650
	Homme	2 166 564	1 493 956	524	3 661 044
	NR	9 704	4 443	0	14 147
Tranches d'âge	0-11	288	44	0	332
	12-15	272	19	0	291
	16-18	2 318	124	0	2 442
	19-25	55 815	1 325	0	57 140
	26-29	40 547	1 141	0	41 688
	30-49	297 756	14 009	2	311 767
	50-64	1 975 978	1 287 207	567	3 263 752
	65-74	1 567 941	1 288 793	392	2 857 126
	75-84	260 433	208 158	46	468 637
	85+	120 058	87 603	5	207 666

Depuis le début de la campagne de vaccination, 7 210 841 doses ont été administrées au 08/07/2021 majoritairement dans la population ciblée par les recommandations vaccinales des plus de 55 ans, on note néanmoins 623 doses tracées comme administrées chez des patients de moins de 16 ans.

V.1.2 Evolution du nombre de cas notifiés

Ce rapport est le quatorzième 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 08/07/2021 inclus.

La nouvelle période couverte par ce rapport s'étend du 04/06/2021 au 08/07/2021 inclus. A noter que certains effets graves enregistrés sur cette période ont été vus dans le rapport précédent dans la procédure des cas marquants.

A la date du 08/07/2021 et depuis le début de la campagne vaccinale, 22071 cas d'effets/événements indésirables potentiellement liés au vaccin VaxZevria et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 42804 effets / événements. Il s'agit de 15108 femmes et 6926 hommes (inconnu pour 37 personnes), âgés en moyenne de 51,3 ± 15,8 ans (médiane 54 ans et extrêmes 10 à 101 ans (non renseigné dans 223 cas). **Le tableau 1** reprend les caractéristiques générales des cas.

Sur la période d'étude (04/06/2021 au 08/07/2021), 4351 cas (736 graves) ont été validés (7989 effets/événements indésirables dont 1043 graves) et transmis aux CRPV rapporteurs. Il s'agit de 2830 femmes et de 1518 hommes, (inconnus 3) âgés en moyenne de 57,3 ± 14,1 ans (médiane 60 ans et extrêmes 18 à 97 ans (non renseigné dans 45 cas). Parmi ces cas, 737 (17%) sont graves avec 18 décès, 36 mises en jeu du pronostic vital, 306 hospitalisations, 20 incapacités et 356 médicalement significatifs. Il y a également 18 cas marquants dont 3 hors période (comprenant 1 décès).

Tableau 1 : Caractéristiques générales des cas

	Nombre de cas cumulés	
N=Nombre de cas enregistrés dans la BNPV	N= 22071	%
Cas déclarés par les professionnels de santé	22065	99,97%
Cas déclarés par les patients/usagers	6	0,03%
Cas confirmés médicalement	3635	16,47%
Cas non graves	16880	76,48%
Sexe n (%)		
Masculin	4953	29,34%
Féminin	11898	70,49%
Inconnu	29	0,17%
Tranches d'âge, n (%)		
< 16	0	0,00%
16-18	15	0,09%
19-25	1341	7,94%
26-29	955	5,66%
30-49	4976	29,48%
50-64	6208	36,78%
65-74	2855	16,91%

75-84	262	1,55%
85 et plus	79	0,47%
Inconnue	189	1,12%
cas graves, n	5191	23,52%
Critère de gravité		
Décès	170	0,77%
Mise en jeu du pronostic vital	247	1,12%
Hospitalisation	1260	5,71%
Invalidité ou incapacité	121	0,55%
Médicalement significatif	3393	15,37%
Sexe n (%)		
Masculin	1973	38,01%
Féminin	3210	61,84%
NR	8	0,15%
Tranches d'âge, n (%)		
< 16	0	0,00%
16-18	5	0,10%
19-25	283	5,45%
26-29	259	4,99%
30-49	1315	25,33%
50-64	1822	35,10%
65-74	1145	22,06%
75-84	216	4,16%
85 et plus	110	2,12%
Inconnue	36	0,69%

Sur les 22 071 cas rapportés, 16 880 (76,5 %) correspondaient à des cas non graves et 5 191 (23,5 %) à des cas graves au regard des définitions réglementaires internationales de pharmacovigilance. Depuis le précédent rapport, 4351 nouveaux cas ont été transmis, dont 736 graves (16,9 %).

V.1.3 Evolution du type d'effets indésirables notifiés

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 48% des effets indésirables décrits et 33% des effets graves. **Le tableau 2** reprend le détail des effets/événements indésirables graves et non graves rapportés en France au 08/07/2021 par SOC.

Parmi les 22 071 cas analysés, 16 464 (74,6 %) présentent des signes de réactogénicité* seuls ou associés à d'autres effets (Cf. Annexe 2), pourcentage élevé mais les cas graves ne représentent que 2544 de ces cas (15,4%).

**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).*

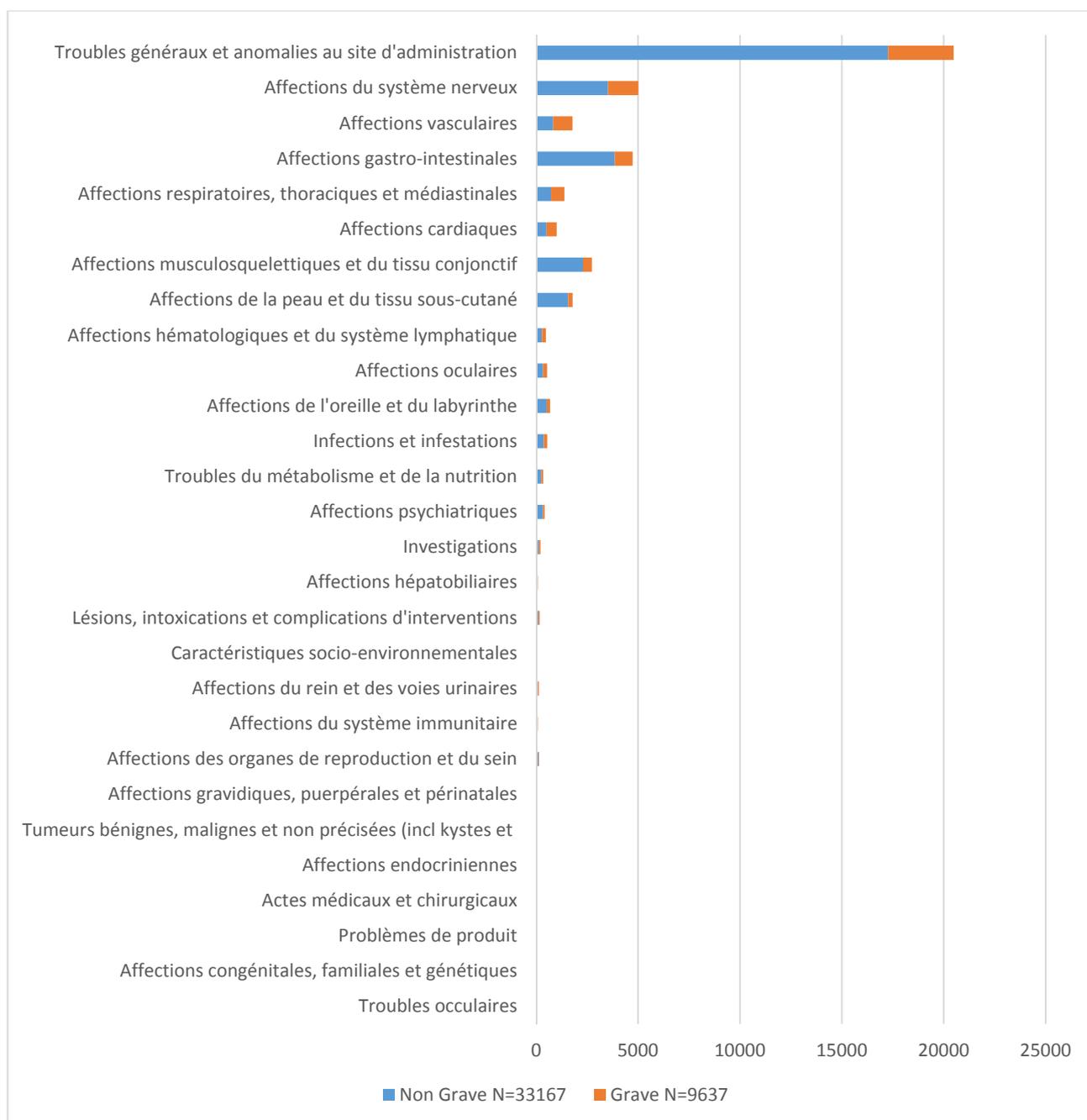


Figure 1 : Répartition des 42804 effets indésirables par *System Organ Class* (SOC)

Tableau 2 : Détail des effets/événements indésirables (EI) rapportés dans les cas graves et non graves en France jusqu'au 08/07/2021, par SOC.

	EI cumulés N= 42804			
	Non Grave N=33167	%	Grave N=9637	%
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	17266	52,06	3213	33,34
Affections du système nerveux	3527	10,63	1485	15,41
Affections vasculaires	834	2,51	947	9,83
Affections gastro-intestinales	3852	11,61	879	9,12

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	723	2,18	657	6,82
Affections cardiaques	509	1,53	496	5,15
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	2300	6,93	438	4,54
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	1566	4,72	223	2,31
Affections hématologiques et du système lymphatique	279	0,84	197	2,04
Affections oculaires	337	1,02	196	2,03
Affections de l'oreille et du labyrinthe	513	1,55	170	1,76
Infections et infestations	371	1,12	168	1,74
Troubles du métabolisme et de la nutrition	246	0,74	98	1,02
Affections psychiatriques	330	0,99	82	0,85
Investigations	127	0,38	80	0,83
Affections hépatobiliaires	13	0,04	65	0,67
Lésions, intoxications et complications d'interventions	112	0,34	55	0,57
Caractéristiques socio-environnementales	2	0,01	49	0,51
Affections du rein et des voies urinaires	82	0,25	48	0,50
Affections du système immunitaire	44	0,13	32	0,33
Affections des organes de reproduction et du sein	119	0,36	26	0,27
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	1	0,00	12	0,12
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	1	0,00	8	0,08
Affections endocriniennes	7	0,02	7	0,07
Actes médicaux et chirurgicaux	4	0,01	5	0,05
Problèmes de produit			1	0,01
Troubles oculaires	1	0,00		
Affections congénitales, familiales et génétiques	1	0,00		

Parmi ces effets indésirables graves, **1701 sont des effets indésirables considérés comme d'intérêt particulier** (d'après la liste pré-définie avec ANSM/ & Liste ACCESS, harmonisation codage CRPVs) et sont répertoriés dans le **tableau 3**.

Tableau 3 : Effets indésirables d'intérêt particulier

	Nombre d'effets sur la période mensuelle* avec les cas marquants (n=321)	Nombre d'effets cumulés** (n=1705)
AVC	45	244
-Ischémique	40	215
-Hémorragique (hors complication de thrombose cérébrale)	4	29
Thrombocytopénie :	33	129
- PTT	1	1
- PTI	14	37
- CIVD/thrombopénie+ thrombose	2	38
- Thrombopénie sans précision	16	53
Troubles du rythme cardiaque :	25	111
- Tachycardie ventriculaire	1	4
- ACFA	15	71
- Extrasystoles	9	33

- Flutter		3
Infarctus du myocarde	15	63
Thrombus intra-cardiaque		4
Embolie pulmonaire (EP)	53	324
Thromboses veineuses cérébrales	5	31
Thromboses veineuses splanchniques	7	40
Thromboses veineuses profondes sans EP	81	400
Myocardite et myopéricardite	4	10
Méningoencéphalite	1	2
Convulsions	3	34
Paralysie faciale périphérique	9	48
Polyradiculonévrite/Syndrome de Guillain-Barré	8	45
Réaction anaphylactique de grade II	0	6
Pathologie démyélinisante centrale	4	9
Myélite	2	6
Lésions type engelures	5	15
Anosmie/agueusie	1	8
Schéma d'administration inapproprié	1	5
Décès	19	171

*04/06/2021 au 08/07/2021 ; ** jusqu'au 08/07/2021

V.2 Analyse et expertise des cas graves de décès

Il y a sur la période 18 décès et 1 cas par la procédure des cas marquants, soit un total de **19 nouveaux cas de décès**, portant à **171 le nombre de décès** sur l'ensemble du suivi. Parmi eux, 93 (54,4%) sont survenus dans la semaine suivant la vaccination (dont 43 dans les 48h) chez des patients ambulatoires, ayant pour 153 d'entre eux (93,2%) des facteurs de risque cardiovasculaires avérés. On note au total qu'il y a 11 personnes de moins de 55 ans (extrêmes 24 à 54 ans), parmi lesquelles 8 ont des facteurs de risque connus.

Nous avons considéré la date des premiers symptômes ou, en cas de mort subite inexpliquée, celle du décès, pour calculer le délai de survenue de l'évènement ; on constate ici que dans 45 cas ce délai est supérieur à 15 jours post-vaccination [extrêmes 16 à 69 jours].

Soixante-treize décès (42,7%) correspondent à des morts subites inexpliquées, soit un taux de notification de 1,01/100 000 doses [0,8-1,3]. Ces décès sont survenus pour 45 (61,6%) cas dans la semaine suivant la vaccination (dont 24 dans les 48h).

Il y a 13 cas correspondant à des évènements thromboemboliques atypiques qui se rapportent à un signal discuté dans les précédents rapports et aucun cas dans ce bilan. Dans 8 cas les anticorps anti-PF4 sont positifs, négatifs dans 3 et non recherchés dans 2.

Dans 19 cas, il est mentionné dans le résumé de ceux-ci qu'une autopsie a été faite et/ou demandée. A ce jour, nous disposons des comptes-rendus de 4 autopsies. Deux concernent un soixantenaire mort à J7 post-vaccination et celle d'un trentenaire survenu à J1 post-vaccination pour lesquels les éléments ne permettent pas de retenir un lien avec le vaccin. Pour les deux autres, les résultats partiels dont nous disposons ne permettent pas de conclure pour le moment. Enfin, concernant les 15 autres patients, nous sommes dans l'attente des comptes-rendus d'autopsie.

Dans ces circonstances, il n'est pas possible de statuer sur un lien physiopathologique avec le vaccin.

	Total	Catégorie 1a	Catégorie 1b	Catégorie 1c	Catégorie 2
Décès, n	171	73	31	7	60
Age (n=171)					
<i>médiane [extrêmes]</i>	67 [24-97]	<i>71 [48-97]</i>	<i>68 [54-93]</i>	<i>66 [60-86]</i>	<i>66 [24-92]</i>
<i>< 55 ans</i>	11	<i>2</i>	<i>1</i>	<i>0</i>	<i>8</i>
<i>≥ 55 ans</i>	160	<i>71</i>	<i>30</i>	<i>7</i>	<i>52</i>
Sexe (n=171)					
<i>Femme (%)</i>	65 (38)	<i>26 (35,6)</i>	<i>7 (22,5)</i>	<i>2 (33)</i>	<i>30 (50)</i>
Facteurs de risque (n=164)					
<i>Oui (%)</i>	153 (93,2)	<i>67 (94,3)</i>	<i>28 (93,3)</i>	<i>6 (100)</i>	<i>51 (89,4)</i>
Délai de survenue des premiers symptômes (n=171)					
<i>≤ 24 heures</i>	10	<i>3</i>	<i>5</i>		<i>2</i>
<i>1 à 2 jours</i>	33	<i>21</i>	<i>8</i>		<i>4</i>
<i>3 à 7 jours</i>	50	<i>21</i>	<i>11</i>	<i>3</i>	<i>15</i>
<i>8 à 15 jours</i>	33	<i>8</i>	<i>5</i>	<i>2</i>	<i>18</i>
<i>> 15 jours</i>	45	<i>20</i>	<i>2</i>	<i>2</i>	<i>21</i>

1/ Cas déclarés d'emblée comme décès: - a) Mort soudaine ou inexplicable 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/ Cas pour lesquels le décès est l'évolution de l'EI: -Décès après un ou plusieurs jours d'évolution d'une symptomatologie aiguë apparue après la vaccination.

Le taux de décès semble très inférieur à l'attendu et il n'y a pas de signal de sécurité concernant la mortalité post-vaccinale soulevé par la notification spontanée à ce jour. La surveillance des morts subites et inexplicables ainsi que celles des décès concernant des événements thromboemboliques/CIVD est à poursuivre.

V.3 Analyse et expertise des autres effets/événements d'intérêt

Depuis le début du suivi, 22 071 cas d'effets/événements indésirables potentiellement liés au vaccin VaxZevria ont été analysés pour un total de 42804 effets / événements. **Le tableau 4** récapitule les effets indésirables ayant déjà fait l'objet d'une analyse qualitative.

Tableau 4 : récapitulatif des EI ayant fait l'objet d'une analyse qualitative depuis le début du suivi

Effets indésirables (EI)	EI cumulés, N (graves)	EI période/cas marquants, n (graves)	Commentaires
<u>Signaux confirmés</u>			
<i>Syndromes pseudo-grippaux</i>	12670 (1029)	1887 (58)	Ces syndromes sont désormais moins souvent notifiés et codés majoritairement en EI non graves. Conclusions inchangées depuis le dernier rapport.
<i>Thromboses atypiques</i>	56 (56)	6 (6)	Cf. V.3.1
<i>Dont TTIV</i>	25 (25)	0	Cf. V.3.1
<u>Signaux potentiels</u>			
<i>Hypertension artérielle</i>	507 (200)	97(23)	Confirment le signal potentiel
<i>Saignements cutanéomuqueux</i>	539 (95)	102 (15)	Seuls sont considérés les PT « hématomes » à distance du point d'injection, « pétéchies » et sans thrombopénie, « épistaxis » et « ménométrorragies » Confirment le signal potentiel
<i>Réactivations virales (zona, herpès, EBV)</i>	309 (74)	93 (19)	Confirment le signal potentiel
<i>Paralysies faciales</i>	66 (48)	15 (9)	Confirment le signal potentiel
<i>Polyradiculonévrites</i>	47 (45)	9 (8)	Confirment le signal potentiel. Cf V.3.2
<u>Effets indésirables à suivre</u>			
<i>Morts soudaines et inexplicables</i>	171 (171)	19 (19)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Pathologies démyélinisantes centrales (dont 5 cas de poussées)</i>	9 (9)	4(4)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Névrites optiques rétrobulbaires</i>	4 (4)	3 (3)	Trois nouveaux cas sur la période portant le total à 4. Poursuite du suivi. Cf. V.3.3.
<i>Neurorétinites</i>	2 (2)	0	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Myélites</i>	6(6)	2 (2)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Encéphalites et méningoencéphalites non infectieuses</i>	11 (11)	2 (2)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>AVC ischémique</i>	215 (215)	41 (41)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Infarctus du myocarde</i>	63 (63)	15 (15)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Thrombus intracardiaque</i>	4 (3)	0	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>AIT</i>	58 (58)	16 (16)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Thrombose artérielle autres</i>	53 (51)	11 (10)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Thrombose veineuse périphérique sans EP</i>	400 (351)	81 (67)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Embolie pulmonaire (EP)</i>	324 (321)	53 (53)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Thrombose veineuse superficielle</i>	142 (98)	32 (16)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.

<i>Occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCR)</i>	42 (40)	8 (8)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports
<i>Thrombose veineuse autres</i>	38 (21)	3 (1)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Troubles du rythme et de la conduction</i>	739 (263)	139 (26)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports. Une analyse ciblant les cas grave sera faite dans le prochain bilan Cf. V.3.3
<i>Myocardites</i>	10 (10)	4 (4)	Signal potentiel Cf V.3.3
<i>Péricardites</i>	38 (37)	12 (12)	Signal potentiel Cf V.3.3
<i>Erythèmes noueux</i>	7 (6)	0	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports
<i>Pertes d'audition</i>	30 (22)	7 (4)	Signal potentiel Cf V.3.3
<i>Vascularites</i>	61 (27)	5 (2)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports. Les vascularites feront l'objet d'une prochaine revue avec avis d'expert Cf V.3.3
<i>Colites ischémiques</i>	18 (18)	5 (5)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports. Cf V.3.3
<i>Acrosyndromes de type S. Raynaud (durée >1heure)</i>	26 (6)	5(0)	« Syndrome de Raynaud » et « ischémie périphérique » et lecture du résumé. Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Décompensations de pathologies préexistantes</i>	154 (75)	52 (25)	Seuls les cas codés avec les termes « aggravée » ou « décompensation » ou « récursive » ont été pris en compte pour le calcul. Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports
<u>Nouveaux EI analysés sur la période (Cf. V.4)</u>			
<i>Néuralgie du trijumeau</i>			Pas de signal
<i>Impotence fonctionnelle prolongée</i>			Pas de signal
<i>Erythème polymorphe</i>			Pas de signal

V.3.1 Signaux confirmés

THROMBOSES ATYPIQUES

Sur la période, aucun nouveau cas de TTIV n'a été rapporté ; on retrouve, répondant aux caractéristiques des thromboses d'intérêt telle que définies initialement, 6 cas de thromboses de localisation cérébrales (3 cas) ou splanchniques (3 cas) sans trouble de l'hémostase associé.

- A J5 de la première injection, le patient septuagénaire est hospitalisé pour thrombose du tronc porte, du confluent spléno-mésaraïque et de la veine mésentérique supérieure. A l'admission, les plaquettes étaient à 142 G/L, avec une baisse à 129 G/L au plus bas au cours de l'hospitalisation. Bilan de thrombophilie en cours.

- Colite ischémique révélant une thrombose segmentaire porte sans thrombopénie mentionnée, à J8 du vaccin Vaxzevria, chez une personne sexagénaire, suivie pour polyposse familiale avec dernière coloscopie sans anomalie particulière et hospitalisée pour rectorragie. Scanner abdominopelvien avec aspect d'hépatomégalie et image

compatible de thrombose porte segmentaire et une tête de thrombose dans la branche portale droite; aspect normal de la rate et des reins. Amélioration clinique sous traitement anticoagulant par HBPM puis apixaban, sortie après 7 jours

- Septuagénaire chez lequel est mise en évidence à J15 de la seconde injection vaccinale, une thrombose de la veine mésentérique supérieure lors d'un scanner abdominal réalisé devant des douleurs abdominales. Pas d'autre information disponible pour le moment.

- Thrombose du sinus caverneux, 7 jours après la première injection vaccinale découverte lors du bilan de céphalées, chez une personne cinquantenaire aux antécédents d'hypertension artérielle et asthme. Hospitalisation et prise en charge par AVK. Guérison en cours au moment de la déclaration. Pas d'autre élément disponible pour le moment.

- Cinquantenaire aux antécédents de diabète non insulino-dépendant, embolie pulmonaire sur phlébite post-chirurgie, hospitalisé à J11 de l'injection vaccinale devant une perte de l'audition (oreille droite), des céphalées et une asthénie, chez lequel est mise en évidence au scanner cérébral injecté, une thrombose récente du sinus latéral gauche. Pas de thrombose évidente de la partie supérieure de la veine jugulaire interne gauche. Pas de saignement ni de collection intra-crânienne. Pas d'effet de masse ; pas de thrombopénie (plaquettes 258 G/L), bilan de coagulation normal, bilan de thrombophilie et bilan auto-immun en cours. Traitement par ARIXTRA 10 mg et guérison sans séquelle

- Septuagénaire aux antécédents d'hypertension artérielle, hypothyroïdie et hypercholestérolémie qui présente, environ 10 jours après la première injection vaccinale, des céphalées postérieures et une asthénie conduisant à la mise en évidence de thromboses veineuses cérébrale et jugulaire. Bilan étiologique négatif, pas de thrombopénie, recherche d'anticorps antiPF4 négatif. Traitement curatif par énoxaparine, puis warfarine. Evolution favorable.

A ce jour, le total de 25 cas répondant à la définition de TTIV reste donc inchangé. Le nombre de thromboses de localisation atypiques sans étiologie autre formelle est lui de 56 cas à l'issue de ce bilan.

PURPURA THROMBOTIQUE THROMBOCYTOPENIQUE (PTT)

Chez un patient soixantenaire, survenu d'un AVC révélant une anémie et une thrombopénie profonde à J14 de la 1ère dose du vaccin Vaxzevria avec dosage d'ADAMTS13 positif en faveur d'un purpura thrombotique thrombopénique.

Consultation aux urgences à J14 devant des épisodes fluctuants d'hémi-parésie gauche, NFS avec bicytopenie, anémie à 10 g/dL et thrombopénie à 30 G/L A l'examen clinique, Paralyse faciale droite, pas de déficit moteur, pas de dysmétrie, pas de manque de mots, possible trouble cognitif. Réalisation d'un myélogramme avec dysplasie de la moelle sans blastes, anémie régénérative. IRM cérébrale: AVC ischémiques multifocaux avec la lésion la plus volumineuse en région frontale droite. Evolution Aggravation de tableau neurologique dans la nuit avec désorientation et incohérence, déficit de MSG ROT vifs et polycinétiques, dysarthrie et aphasie d'expression, doute sur ataxie MSG Aggravation de la thrombopénie en 3 jours avec chute à 13 G/L, transfusion plaquettaire qui sont consommées, présence de schizocytes, avec stigmates d'hémolyse. Test Coombs négatif, haptoglobine indosable, anticorps ADAMTS13 positif Traitement par échanges plasmatiques, rituximab, corticothérapie et caplacizumab.

Il s'agit du premier cas de PTT depuis le début du suivi. Cet effet a été rapporté dans la littérature avec d'autres vaccins et, dès les années 1960, Frick et al¹ évoquaient le rôle précipitant de la vaccination typhoïde. Depuis, il y a eu quelques cas ponctuels rapportés avec d'autres vaccins, viraux notamment^{2,3}. Un cas récent de PTT⁴ publié avec le vaccin Comirnaty fait le point sur les données publiées et des bases de surveillance sur les vaccins contre la Covid-19. Cela fait écho aux discussions mécanistiques sur les TTIV avec les vaccins à adénovirus actuellement disponibles.

Les cas de thrombopénies associées à des thromboses font déjà l'objet d'une surveillance spécifique en France.

V.3.2 Signaux potentiels

POLYRADICULONEVRITES

L'ensemble du suivi totalise 47 cas de polyradiculonévrites. En utilisant l'incidence des Guillain-Barré entre 2 et 3 cas /100 000 PA^{5,6}, nous avons estimé le sur-risque de polyradiculonévrites chez les sujets vaccinés sur l'ensemble des cas validés par l'expert neurologue, en prenant une fenêtre de risque de 42 jours, entre 2,79 et 4,19, risques significatifs malgré l'absence de prise en compte de la sous-notification potentielle.

Fenêtre	Incidence/ 100 000 PA	Exposés*	Cas Observés	Cas attendus	Ratio
42 jours	3	4 874 137	47	16,83	2,79 [2,05-3,71]
42 jours	2	4 874 137	47	11,22	4,19 [3,07-5,57]

*jusqu'au 27/05/2021

Cette analyse confirme le signal potentiel.

V.3.3 Effets indésirables à suivre

¹ Frick P.G HWH. Simultaneous thrombotic thrombocytopenic purpura and agammaglobulinaemia The Lancet. 1960;276(7165):1401-2.

² Yavasoglu I. Vaccination and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Turk J Haematol. 2020;37(3):218-9.

³ Hermann R, Pfeil A, Busch M, Kettner C, Kretzschmar D, Hansch A, et al. [Very severe thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) after H1N1 vaccination]. Med Klin (Munich). 2010;105(9):663-8.

⁴ de Bruijn S, Maes MB, De Waele L, Vanhoorelbeke K, Gadisseur A. First report of a de novo iTTP episode associated with an mRNA-based anti-COVID-19 vaccination [published online ahead of print, 2021 Jun 8]. *J Thromb Haemost*. 2021;10.1111/jth.15418. doi:10.1111/jth.15418

⁵ Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2019;15:671-683.

⁶ Alexandre Delannoy et al. Guillain-Barré syndrome in France: a nationwide epidemiological analysis based on hospital discharge data (2008-2013). *J Peripher Nerv Syst* 2017 Mar;22(1):51-58. doi: 10.1111/jns.12202

MYOCARDITES

L'ensemble du suivi totalise 9 cas de myocardites et 1 cas de myopéricardite (9 après D1 et 1 après D2). Le Sex-ratio est à 1 et la médiane d'âge est à 67 ans [extrêmes 35-82]. Le délai de survenue médian de 5 jours [extrêmes 1-65]. Deux personnes ont des antécédents de péricardites.

Parmi ces cas, 4 correspondent au niveau 1 de Brighton⁷ (dont 1 sur la période), 1 au niveau 2 et 5 au niveau 5 (dont 3 sur la période).

Selon le score de probabilité de Naranjo⁸, 4 cas ont une imputabilité « probable », 5 sont « possible » (3 cas sur la période) et 1 est « douteuse » (cas sur la période).

En utilisant l'incidence des myocardites en France en 2019 issue des données PMSI EPI-PHARE du 12/05/2021 fournies par l'ANSM nous avons estimé le sur-risque de myocardites chez les sujets vaccinés sur l'ensemble des cas, en prenant une fenêtre de risque de 7 jours, à 1,64 (0,65 en considérant les niveaux 1). Cet excès de risque est supérieur dans la population féminine, évalué à 2,98 ; ce ratio, est à la limite de la significativité mais a été calculé sans tenir compte de la sous-notification potentielle.

Fenêtre	Incidence/ 100 000 PA	Exposés*	Cas Observés	Cas attendus	Ratio
7 jours	4,63	6 882 212	10	6,1	1,64 [0,78-3,00]
7 jours	4,63	6 882 212	4 (niveau 1 probable)	6,1	0,65 [0,18-1,67]
7 jours	6,82	3 491 620	5 (Hommes)	4,57	1,09 [0,35-2,55]
7 jours	2,59	3 376 841	5 (Femmes)	1,68	2,98 [0,96-6,95]

*jusqu'au 01/07/2021

On note pour les myocardites une disproportion en défaveur de la population féminine, avec un excès de risque à la limite de la significativité chez elle, qui nous semble devoir être pris en compte dans les discussions européennes. Signal potentiel.

PERICARDITES

⁷ <https://brightoncollaboration.us/myocarditis-case-definition-update/>

⁸ Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30:239-45.

L'ensemble du suivi totalise 38 cas de péricardites (34 après D1 et 4 après D2). Le Sex-ratio est à 2,45 (27F/11H) et la médiane d'âge est à 59 ans [extrêmes 21-78]. Le délai de survenue médian de 7 jours [extrêmes ≤24h-45]. Deux personnes ont moins de 30 ans, 5 ont des antécédents de péricardites (3F et 2H), 1 a un antécédent de polyarthrite rhumatoïde (1F).

Dans 2 cas, la péricardite a récidivé après la deuxième injection (rechallenge positif pour 1F, 1H).

Parmi ces cas, 21 correspondent aux critères CDC⁹ (14F/7H).

Selon le score de probabilité de Naranjo, 9 cas ont une imputabilité « probable », 29 sont « possible ».

En utilisant l'incidence des péricardites en France en 2019 issue des données PMSI EPI-PHARE du 12/05/2021 fournies par l'ANSM nous avons estimé le sur-risque de péricardites chez les sujets vaccinés sur l'ensemble des cas, en prenant une fenêtre de risque de 21 jours, à 0,83. Cet excès de risque est supérieur dans la population féminine, évalué à 1,59 ; ce ratio, est ici significatif bien que calculé sans tenir compte de la sous-notification potentielle.

Fenêtre	Incidence/ 100 000 PA	Exposés*	Cas observés	Cas attendus	Ratio
21 jours	13	6 136 712	38	46	0,83 [0,58-1,14]
21 jours	9,8	3 014 143	27 (femmes)	17	1,59 [1,05-2,31]
21 jours	16,4	3 110 074	11 (hommes)	29	0,37 [0,19-0,67]

*jusqu'au 17/06/2021

On note pour les péricardites un excès de risque significatif chez les femmes qui nous semble devoir être pris en compte dans les discussions européennes. Signal potentiel.

NEVRITE OPTIQUE RETROBULBAIRE

Trois cas de névrites rétrobulbaires sont rapportés sur la période portant le total à quatre cas sur l'ensemble du suivi.

- Cinquantenaire (atcd de myopathie, cataracte traumatique, syndrome d'apnée du sommeil, syndrome coronarien aiguë et fibrillation auriculaire) qui a présenté à J10 post-vaccination D1, une gêne de l'œil droit et à J18, une cécité totale. A l'IRM, AVC ancien qui ne serait pas en rapport avec l'affection optique récente. Plus d'un mois et demi après vaccination, nouvelle IRM objectivant une inflammation du nerf optique droit. Pas d'anomalies de signal FLAIR ni de morphologie en sus ou sous tentorial en dehors de rares hypersignaux FLAIR de la substance blanche, aspécifiques. Pas d'anomalies des paires de nerfs crâniens excepté le II, pas de syndrome cérébelleux. Biologie normale. Sérologie HIV, syphilis, VHB, VHC négatives, Lyme en cours. Bilan auto immun en cours. Pas de récupération après 6 jours de bolus de Solumédrol et d'échanges plasmatiques.

- Soixantenaire (atcd polyarthralgies d'allure inflammatoire depuis une dizaine d'année, migraine, ulcères duodénaux) qui a présenté à J8 post-vaccination D1, des douleurs rétro-orbitaires à gauche, augmentées à la

⁹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26320112/>

mobilisation du globe. A J10 apparition initialement d'un voile blanc, aggravation progressive jusqu'à quasi-cécité monoculaire de l'oeil gauche. Acuité visuelle (AV) D normale, oedème papillaire minime gauche au fond d'œil (FO). Aspect IRM cérébrale en faveur d'une névrite optique gauche, postérieure. IRM médullaire et cérébrale sans argument pour une atteinte inflammatoire. Absence d'amélioration après 8 Bolus de Solumédrol Relai par des échanges plasmatiques.

- Quarantenaire (atcd myasthénie, HTA et kératocône) ayant présenté à J28 post-vaccination D1, une poussée d'HTA (17/12) dans un contexte de stress et à J29, un flou visuel de l'oeil droit au réveil, initialement non douloureux. Consultation d'un ophtalmologue qui objective une AV à 3/10 à droite et 6/10 à gauche sans anomalie au FO. L'IRM cérébrale réalisée est interprétée comme normale. Nouvelle IRM cérébrale (J50) retrouvant une prise de contraste du nerf optique droit dans sa partie postérieure, évocateur d'une névrite optique. Discrets signes IRM d'hypertension intracrânienne, sans sténose significative des sinus latéraux. Ponction lombaire Normale. Sérologies infectieuses négatives (VIH, VHB, VHC, Syphilis). Bolus de Solumédrol. Evolution codée, non rétabli.

Ces effets ne constituent pas à ce stade un signal mais continueront à faire l'objet d'une surveillance particulière.

PERTES D'AUDITION

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

Sur l'ensemble du suivi **30 cas (22 graves) sont retenus** car leurs résumés mentionnent une surdité totale ou partielle. **Il s'agit de 17 femmes et 13 hommes, d'âge médian 67 ans [31-84 ans] dont la surdité est survenue dans un délai médian de 6,5 jours [≤24 heures-45 jours]** et correspondent à :

- **17 cas de surdité totale** (10 femmes et 7 hommes d'âge médian 69 ans [31-84 ans] délai médian de survenue 6 jours [1-45 jours]).
 - o **3 cas de surdité bilatérale** survenus chez 3 septuagénaires, respectivement à J1, J11 et J12, spontanément résolutifs en quelques minutes dans 2 cas et en cours de résolution pour le dernier.
 - o **14 cas de surdité unilatérale** survenus entre J1 et J45 post-vaccination (médiane 6 jours). Dans le cas d'un octogénaire, un antécédent d'hypoacousie du côté de la surdité est mentionné et un septuagénaire présente une otite associée. A noter le cas d'un quarantenaire (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 5 cas (dont 3 après corticothérapie). Dans 5 cas l'évolution est codée « non rétablie » et « inconnue » dans le dernier.
- **12 cas de surdité partielle** (7 femmes et 5 hommes, âge médian 58 ans [33 à 78 ans] délai médian de 7,5 jours [≤24 heures- 19 jours] ; **la surdité est bilatérale dans deux cas**. A noter un trentenaire avec un antécédent de surdité de l'autre oreille et un septuagénaire avec des appareils auditifs).
 - 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 quarantenaire.
 - o Dans 6 cas l'évolution est favorable ou en cours (dont 2 sous corticoïdes).
 - 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.
- **1 cas de surdité de typologie non précisée à J23 post-vaccination et en cours de résolution.**

Age	Grave	Antécédents	Délai (jours)	Typologie	Evolution	Traitement
SURDITE TOTALE						
65-74 ans	N	Asthme	12	Surdité bilatérale totale	favorable en 15 min	NR
65-74 ans	O	Allergie médicamenteuse	1	Surdité bilatérale totale	favorable en 3 min	NR
65-74 ans	O	Diabète	11	Surdité bilatérale totale	en cours de rétablissement	NR
50-64 ans	O	Ob�siti�	22	Surdité unilatérale totale droite	Favorable avec séquelle	corticoide
65-74 ans	O	Hypertension artérielle	7	Surdité unilatérale totale droite	non rétabli	NR
65-74 ans	O	NR	5	Surdité unilatérale totale droite	inconnue	NR
30-49 ans	O	NR	43	Surdité unilatérale totale droite	favorable	corticoide
75-84 ans	N	Hypoacousie de l'oreille gauche	4	Surdité unilatérale totale gauche	non rétabli	NR
65-74 ans	O	Hypertension artérielle, Trouble vestibulaire, presbyacousie	9	Surdité unilatérale totale droite	Favorable en 48h	corticoide
30-49 ans	O	NR	2	Surdité unilatérale totale gauche	non rétabli	corticoide
30-49 ans	O	NR	31	Surdité unilatérale totale droite	non rétabli	NR
50-64 ans	O	Cancer du sein Insuffisance cardiaque Maladie de Ménière	5	Surdité unilatérale totale droite	non rétabli	corticoide
50-64 ans	O	Fibromyalgie Thyroïdectomie	1	Surdité unilatérale totale gauche, Acouphène, Vertige, Incontinence urinaire	non rétabli	corticoide
65-74 ans	N	Thyroïdectomie	2	Surdité unilatérale totale gauche	en cours de rétablissement	NR
65-74 ans	O	Asthme Syndrome anxiodépressif	6	Surdité unilatérale totale droite	non rétabli	corticoide
65-74 ans	N	NR	45	Surdité unilatérale totale droite	Favorable	NR

65-74 ans	O	NR	5	surdité unilatérale totale gauche, otite	non rétabli	NR
SURDITE PARTIELLE						
65-74 ans	N	Asthme, hypoacousie, port d'appareils auditifs	12	surdité bilatérale partielle	non rétabli	NR
50-64 ans	O	NR	19	Surdité bilatérale partielle	non rétabli	port d'appareils auditifs
30-49 ans	N	Surdité oreille droite	16	Surdité unilatérale partielle gauche	favorable	corticoïde
65-74 ans	O	Cancer de la prostate Coronaropathie Infarctus du myocarde	0	Otite, Surdité unilatérale partielle gauche	en cours de rétablissement	port d'appareils auditifs
50-64 ans	N	Hypertension artérielle Infarctus du myocarde	16	Surdité unilatérale partielle gauche	favorable en 24h	
30-49 ans	O	Allergie à la pénicilline Entérococolite hémorragique	9	Surdité unilatérale partielle, névrite vestibulaire	en cours de rétablissement	Corticoïde, acétylleucine, bétahistine
50-64 ans	O	Lupus érythémateux systémique Péricardite SAI	11	Surdité unilatérale partielle droite	en cours de rétablissement	NR
30-49 ans	O	Covid-19	6	Surdité unilatérale partielle gauche	en cours de rétablissement	NR
50-64 ans	O	Septoplastie	3	Surdité unilatérale partielle gauche	non rétabli	NR
75-84 ans	O	Diabète	2	Surdité unilatérale partielle gauche	inconnu	NR
65-74 ans	O	ACFA, HTA, Paralyse faciale, Syndrome d'apnée du sommeil	3	Surdité unilatérale partielle gauche	Non rétabli	NR
65-74 ans	O	Appendicectomie Cholécystectomie Kyste de l'ovaire Ligature des trompes Cholangite sclérosante primitive Hypercholestérolémie	0	Surdité unilatérale partielle droite	Non rétabli	NR
SURDITE DE TYPOLOGIE NON PRECISEE						
65-74 ans	N	Gammapathie monoclonale Cholestérol sanguin augmenté	23	Surdité sans précision	En cours de rétablissement	NR

Au total, les délais courts après la vaccination, l'évolution favorable dans près de 50% des cas, parfois spontanément, sans étiologie retrouvée (sauf dans les 2 cas d'otites) fait évoquer le rôle du vaccin (poussée hypertensive ? augmentation de la viscosité sanguine ?) qui pourrait entraîner une possible anoxie à laquelle la vascularisation cochléaire de type terminal est particulièrement sensible^{10,11}. **Signal potentiel.**

COLITES ISCHEMIQUES

Sur la période 5 cas de colite ischémique supplémentaires ont été rapportés.

Tranches d'âge	ATCD	Délai de survenue	Diagnostic (Confirmé à la coloscopie)	Traitement Evolution	Causes ou Facteurs de risque
Soixantenaire	NR	J9	Colite ischémique occlusive	Anticoagulant Guérison en cours	Thrombose portale sans thrombopénie (vu avec les thromboses atypiques)
Septuagénaire	HTA, Diverticulose du sigmoïde, Hypothyroïdie, Céphalées	J6	Colite ischémique occlusive	Guérison en cours	Origine thrombo-veineuse HTA
Septuagénaire	IDM, Hypercholestérolémie Hypertriglycémie Cholécystectomie	J25	Colite ischémique	Antibiothérapie Guérison en cours	IDM
Soixantenaire	Migraine, Amygdalectomie et adénoïdectomie Endométriose Hernie d'un disque intervertébral SAI Cardiopathie dilatée avec défibrillateur implantable	J38	Colite ischémique probable	Repos du TD Guérison en cours	Migraine, cardiopathie
Cinquantenaire	HTA, Infection à VIH	J4	Colite ischémique occlusive sans thrombopénie, anticorps antiPF4 négatifs	Chirurgie, antibiothérapie, anticoagulant Favorable	Origine vasculaire artérielle HTA

Depuis le début du suivi, un total de 18 colites sont survenues chez 16 femmes et 2 hommes de médiane d'âge 63 ans [52 à 92 ans]. Le délai de survenue médian est de 10 jours [3 à 38 jours]. Dans 3 cas une cause occlusive est retrouvée, dans 3 autres cas un AINS était consommé (depuis 48h, 5 jours et au long cours), il y a 2 cas liés à un bas débit (choc mixte). Parmi ces cas, seuls 3 ne mentionnent pas de facteur de risque dans le résumé et dans 1 cas les antécédents ne sont pas renseignés.

¹⁰ Karim Nadou et al. Surdité brusque: étude rétrospective à propos de 36 cas. Pan African Medical Journal. 2014; 19:399
doi:10.11604/pamj.2014.19.399.3677

¹¹ Huphes GB, Freedman MA, Haberkamp TJ, Guoy ME. Sudden sensorineural Hearing loss. Otolaryngol Clin North Am. 1996 Jun; 29(3):393-405

Ces effets ne constituent pas un signal mais continueront à faire l'objet d'une surveillance particulière.

VASCULARITES

Le cas marquant d'un quinquagénaire ayant présenté une vascularite cutanée nécrosante à J8 d'une première dose de vaccin nous avait conduit à faire une synthèse des cas de vascularites lors du précédent bilan et à souhaiter, après analyse de 56 cas potentiels dont 18 bien détaillés, poursuivre une surveillance spécifique de ces tableaux.

Sur cette nouvelle période, la recherche sur les cas de « vascularites » et « purpura et apparentés », sans thrombopénie ou ecchymose rapportées, retrouve 32 cas dont 7 jugés graves ; parmi eux, 5 cas, dont 2 graves, décrivent un tableau de vascularite / purpura vasculaire ; ces cas sont survenus chez 3 femmes et 2 hommes, d'âge médian de 70 ans, [58-78], dans un délai médian de 7 jours [1-25] ; un seul a bénéficié d'une biopsie cutanée : celle-ci était en faveur d'une vascularite, avec doute sur un purpura rhumatoïde ; le tableau s'est secondairement complété d'un syndrome de Goujerot-Sjögren.

Un cas de vascularite cutanée a été conclu « probable livédo dans un contexte de polyarthrite rhumatoïde » ; les autres cas décrivent des lésions de purpura/pétéchies sans précision (23 cas) ou des tableaux d'ecchymose (3). Il n'y a pas sur la période de nouveau cas de périartérite noueuse rapporté.

Au total ces 5 cas supplémentaires portent à 61 le nombre de cas de vascularites. Ces cas n'apportent pas d'éléments nouveaux ; les vascularites feront l'objet d'une prochaine revue avec avis d'expert. Poursuite du suivi.

V.4 Analyse et expertise de nouveaux effets indésirables

NEURALGIE DU TRIJUMEAU

Deux cas de névralgies du trijumeau (dont un cas par la procédure des cas marquants) sont rapportés sur la période portant le total à cinq cas sur l'ensemble du suivi, concernant tous des femmes.

Cas CRPV	Age	Antécédents	Délai	Evolution	Commentaire
1	63	Scoliose	J3	Non rétabli mais intensité et fréquences des douleurs moindres	
2 (cas marquant)	71	NR	J2	Depuis 1 mois névralgie gauche devenue résistante aux médicaments (Tégrétol®, puis Baclofène®, Oxcarbazépine, Di-Hydan®, Durogésic) avec des douleurs qui restent majeures. Intervention chirurgicale pour thermocoagulation du ganglion de Gasser 3gauche Actuellement en cours de rétablissement	
3	51	Neurofibromatose Hypothyroïdie Asthme	J5	En cours de rétablissement	Contexte de Zona Scanner normal

					Cas non confirmé médicalement
4	58	Conisation du col utérin Hernie discale lombaire	J1	En cours de rétablissement (diminution de la fréquence des épisodes)	Episode de quelques minutes
5	59	Polype bénin de l'utérus Polype colique bénin	J4	Evolution favorable sous Tegrétol	IRM cérébrale normale

A ce stade, un signal n'est pas retenu

IMPOTENCE FONCTIONNELLE PROLONGEE (>10 JOURS)

Le terme « impotence fonctionnelle » n'existe pas dans le dictionnaire MedDRA, nous avons donc effectué une requête sur la BNPV avec les termes « mobilité de membre injecté diminuée », « tendinite », « bursite » et « myosite », soit **un total de 144 cas**. La lecture des résumés nous a permis d'identifier **47 cas où l'impotence fonctionnelle persistait depuis au moins 10 jours** au moment de la notification. Ces cas ont fait l'objet d'une analyse plus détaillée. Il s'agissait de 39 femmes et 8 hommes de médiane d'âge 65 ans [extrêmes 23-90 ans].

Il y a :

- **21 cas de « Mobilité du membre injecté diminuée »** dont le délai de survenue médian post-vaccination est de 1 jour [extrêmes 1 à 15 jours]. L'évolution de l'effet indésirable correspond à une guérison en 44 jours, à une guérison en cours à J30 du début des symptômes et à 19 cas non encore rétabli au moment de la notification [extrêmes post début des symptômes : 12 à 71 jours].
- **17 cas de « tendinite » de l'épaule** associés dans 2 cas à une bursite sous acromio-deltaïdienne et dans 1 cas à une ténosynovite. Le délai de survenue médian post-vaccination est de 2 jours [extrêmes ≤24h à 9 jours]. L'évolution de l'effet indésirable correspond à 3 guérisons en 27, 30 et 90 jours (dont 1 cas avec séquelles à type de persistance de douleurs nocturnes). Enfin, 11 cas étaient non rétablis au moment de la notification [extrêmes post symptomatologie 12 à 62 jours]. A noter **1 cas de récurrence de la tendinite lors de la D2** effectuée sur le bras controlatéral.
- **1 cas de ténosynovite du long biceps** survenu à J8 post vaccination chez un cinquantenaire. La guérison est en cours à J100 post début des symptômes.
- **9 cas de « bursite » sous acromio-deltaïdienne** (2 associés à une sinusite). Le délai de survenue médian post-vaccination est de 3 jours [extrêmes ≤24h à 11 jours]. L'évolution de l'effet indésirable correspond à 1 guérison avec séquelles à type de persistance de douleurs nocturnes (cas vu plus haut) et 2 cas de guérison en cours à J38 et J80 du début des symptômes. Enfin, 6 cas étaient non rétablis au moment de la notification [extrêmes post symptômes : 30 à 68 jours].
- **1 cas de « myosite » du deltoïde** à J2 post-injection et non rétabli à J30 du début des symptômes.

A l'issue de cette analyse, une proportion importante des cas d'impotence fonctionnelle a une évolution rapidement favorable et dans le cas contraire l'hypothèse du geste vaccinal peut être évoquée. Pas de signal retenu.

ERYTHEME POLYMORPHE

Un cas d'érythème polymorphe, rapporté sur la période, persistant à 5 semaines, associé à des douleurs tendineuses de la coiffe des rotateurs de l'épaule, survenu à J3 de D1 chez une personne cinquantenaire, nous a conduit à nous intéresser à cet effet.

Nous avons ainsi retrouvé 5 cas supplémentaires survenus chez 3 autres cinquantenaires et 2 quaranténaires. Le délai médian sur l'ensemble de ces cas est de 1.5 jours [1 à 5 jours], d'évolution favorable dans 3 cas, non rétabli au moment de la déclaration pour les 3 autres et dont aucun ne mentionne d'explorations spécialisées permettant d'avérer le diagnostic.

- Personne quinquagénaire qui, la nuit suivant l'injection, présente un érythème polymorphe sur le tronc et sous les aisselles. Fièvre malgré la prise de Doliprane, puis 39°C la nuit suivant puis 38°C. Evolution inconnue.
- A 48h de la 1ère injection, érythème polymorphe sur les poignets et le dos.
- A J3 de D1, érythème polymorphe persistant à 5 semaines, douleur tendineuse de la coiffe des rotateurs de l'épaule gauche.
- Le lendemain de la première injection, apparition d'un érythème polymorphe diffus nécessitant une consultation médicale
- A J1 de la première injection vaccinale, survenue d'un érythème polymorphe abdominal légèrement prurigineux, résolutif en 3 jours.
- A J5, érythème polymorphe, d'évolution non résolue ; pas d'information supplémentaire.

La lecture des cas ne permet pas d'avérer le diagnostic et de conclure quant à un signal potentiel.

TROUBLES DU RYTHME

	<u>Période*</u>	<u>Période graves</u>	<u>Total suivi**</u>	<u>Total suivi grave</u>
<u>Arythmie sans précision</u>	8	2	43	17
<u>Extrasystoles supraventriculaires</u>	7	1	25	8
<u>Flutter</u>	0	0	3	3
<u>Fibrillation auriculaire</u>	15	12	71	60
<u>Fibrillation ventriculaire</u>	0	0	3	3
<u>Extrasystoles ventriculaires</u>	2	0	8	3
<u>Tachycardie ventriculaire</u>	1	1	3	3
<u>Bradycardie</u>	1	0	12	6
<u>Bloc auriculoventriculaire</u>	1	1	4	4
<u>Bloc de branche</u>	0	0	2	1
<u>Arrêt cardiaque (hors mort subite)</u>	2	2	8	8

SOUS-TOTAL	37	19	182	116
Palpitation et tachycardie	102	7	557	147
TOTAL	139	26	739	263

*04/06/2021 au 08/07/2021 ; ** jusqu'au 08/07/2021

Sur la période d'intérêt, 102 cas de tachycardie/palpitation sont rapportés dont 61 précisent un contexte de réactogénicité ; lorsque connue, l'évolution favorable dans 51 cas (557 sur l'ensemble du suivi, dont 417 survenues dans un contexte de réactogénicité, dans un délai de 0 jour [0-72] et d'évolution favorable dans 320 cas).

Les 37 autres cas (19 graves) rapportent des troubles du rythme ou de conduction d'évolution favorable dans 24 cas, inconnue pour 2, « non rétablie » au moment de la déclaration pour 9. Elle est considérée comme « avec séquelles » dans le cas d'une pose de stimulateur cardiaque chez une personne cinquantenaire ayant présente une dysfonction sinusale à J11 de l'injection vaccinale et chez une personne octogénaire aux antécédents de troubles thyroïdiens, HTA, surpoids et infection COVID-19 ayant présenté à J7 un OAP avec fibrillation auriculaire (182 sur l'ensemble du suivi dont 116 jugés graves / 65 dans un contexte précisé de réactogénicité / d'évolution favorable dans 116 cas).

Si les 739 cas concernent majoritairement des femmes (501 cas) et une population relativement jeune (âge médian 56 ans [19-91]), sur les 182 cas (hors palpitations/tachycardies), on retrouve un *sex ratio* plus équilibré à 0,85 (84 F, 98 H) et des sujets d'âges plus avancés avec néanmoins une médiane qui reste à 63 ans [20-91]).

Dans les cas de palpitations/tachycardies survenus de façon concomitante avec le syndrome pseudo-grippal, le rôle de la vaccination (fièvre ?) semble pouvoir être évoqué. Pour les autres cas, dont 20 associent une hypertension, un rôle précipitant du vaccin ne peut être formellement écarté compte-tenu des délais de survenue relativement courts (médiane de 2 jours [$\leq 24h-83$]) et l'âge peu élevé des patients, cependant ces cas restent en nombre limité au regard de l'exposition. Poursuite de la surveillance de ces effets en ciblant les cas d'arythmie ventriculaire/supra-ventriculaire et de troubles de conduction graves.

V.5 Analyse et expertise des situations particulières

V.5.1 Erreurs médicamenteuses (avec ou sans effet) avec le nombre de cas observés sur la période du suivi et en cumulé (en précisant la cause de l'erreur)

Cause de l'erreur	Effets Indésirables associés O/N	Nombre de cas sur la période* n= 7	Nombre de cas Cumulés** n= 5
Schéma d'administration erroné	4 O/ 1 N	1	5
Exposition professionnelle à un produit	1 O	1	1
Erreur de stockage	5 O	5	5

*04/06/2021 au 08/07/2021 ; ** jusqu'au 08/07/2021

Sur la période, il y a 7 erreurs médicamenteuses :

- Un schéma d'administration erroné (cas marquant) correspondant à une vaccination par VaxZevria chez une personne de moins de 20 ans qui a été hospitalisée le lendemain pour douleurs thoraciques et

tachycardie; diagnostic de tachycardie émotionnelle après de nombreux examens complémentaires et avis cardiologiques.

- Une exposition professionnelle lors de la vaccination d'un patient avec projection du vaccin dans les deux yeux avec à J10 de l'accident, des contractions involontaires au niveau de l'œil gauche. L'effet est décrit comme survenant par moments et durant plusieurs minutes.
- Erreurs de conservation du vaccin avec flacon ouvert depuis plus de 48 heures. Décision de revacciner les 5 patients ayant reçu ce vaccin mal conservé à leur D1.

V.5.2 Echec de vaccination

Sur la période, il y a un cas codé de façon erronée « échec de vaccination », alors qu'il s'agit d'un cas de Covid-19 survenu 39 jours post-D1.

VI. Conclusion

- ⇒ **Dans ce 14^e bilan**, on retrouve comme lors des précédents rapports, une prédominance des syndromes pseudo-grippaux qui sont néanmoins notifiés en moins grand nombre.
- ⇒ **Nous n'avons identifié aucun nouveau cas de TTV. Le taux d'incidence de notification global sur l'ensemble du suivi est désormais de 0,35/100000 doses [0,24-0,51].**
- ⇒ **A l'issu de ce 14^{ème} bilan, de nouveaux signaux potentiels ont été identifiés:**
 - ✓ Les myo-péricardites/péricardites
 - ✓ Les pertes d'audition,

Qui s'ajoutent aux signaux potentiels déjà évoqués dans les précédents bilans :

- ✓ Hypertensions artérielles,
 - ✓ Syndromes hémorragiques dits mineurs,
 - ✓ Réactivations virales
 - ✓ Paralysies faciales,
 - ✓ Polyradiculonévrites
- ⇒ **Nécessitant une surveillance particulière**
- ✓ Les morts soudaines et inexplicables
 - ✓ Pathologies démyélinisantes centrales
 - ✓ Les névrites optiques rétrobulbaires
 - ✓ Les neurorétinites
 - ✓ Les myélites
 - ✓ Les encéphalites/méningoencéphalites non infectieuses
 - ✓ Les troubles thromboemboliques artérielles et veineux
 - ✓ Les occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCR)
 - ✓ Les troubles du rythme cardiaque
 - ✓ Les érythèmes noueux
 - ✓ Les vascularites
 - ✓ Les colites ischémiques
 - ✓ Les acrosyndromes de type S. de Raynaud
 - ✓ Les décompensations de pathologies préexistantes (dont le diabète)

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 10067466 10062198 10043645	OU OU OU		
Myocardite			10029548		
Cutanée					
Erythème polymorphe		10015218			
Lésions type engelures		10022119 10081993	OU		
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				