

Enquête de pharmacovigilance du vaccin VAXZEVRIA®

Rapport n°15 : période du 09 juillet 2021 au 26 août 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	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 Effets indésirables à suivre	15
VASCULARITES CUTANÉES	15
ARTERITE A CELLULES GEANTES	17
TROUBLES DU RYTHME SUPRA-VENTRICULAIRES	18
TROUBLES DU RYTHME VENTRICULAIRE	19
ARRETS CARDIAQUE HORS MORT SUBITE ET AUTRES TROUBLES DE CONDUCTION	20
V.4 Analyse et expertise de nouveaux effets indésirables.....	22
V.4.1 Pseudo-polyarthrite rhyzomélique (PPR)	22
V.4.2 Pancréatites	23
V.4.3 Affections oculaires	24
V.5 Analyse et expertise des situations particulières	26
V.5.1 Erreurs médicamenteuses	26
V.5.2 Echech de vaccination.....	26
VI. Conclusion.....	29
VII. Annexes.....	31
VII.1 Annexe 1	31
VII.2 Annexe 2	32
VII.3 Annexe 3	32

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 sur un rythme hebdomadaire.

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 15^{ème} rapport comprend l'analyse des données de pharmacovigilance pour la période supplémentaire comprise entre le 9 juillet 2021 et le 26 août 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 26/08/2021					
		D1	D2	D3	Total
		4 374 321	3 396 387	2 611	7 773 319
Sexe	Femme	2 170 249	1 630 633	1 254	3 802 136
	Homme	2 194 217	1 760 685	1 356	3 956 258
	NR	9 855	5 069	1	14 925
Tranches d'âge	0-11	378	93		471
	12-15	320	53		373
	16-18	2 574	251		2 825
	19-25	57 264	2 118		59 382
	26-29	41 588	1 706		43 294
	30-49	305 788	20 568	10	326 366
	50-64	1 999 602	1 589 299	1 372	3 590 273
	65-74	1 579 580	1 439 427	1 046	3 020 053
	75-84	264 530	237 126	153	501 809
	85+	122 697	105 746	30	228 473

Depuis le début de la campagne de vaccination, 7 773 319 doses ont été administrées au 26/08/2021 majoritairement dans la population ciblée par les recommandations vaccinales des plus de 55 ans, on note néanmoins 844 doses tracées comme administrées chez des patients de moins de 16 ans.

On peut noter sur cette nouvelle période :

- 23903 D1 ont été réalisées

- Bien que dans son avis du 19 mars 2021¹, la HAS recommande de ne plus utiliser VaxZevria® chez les personnes de moins de 55 ans, on note au moins 8329 personnes vaccinées dans cette tranche d'âge.
- Bien que dans son avis du 8 juillet 2021² la Haute Autorité de Santé ait recommandé de privilégier un schéma hétérologue après une D1 VaxZevria®, on note encore 450677 injections D2 et 1347 injections D3 après cette date.

V.1.2 Evolution du nombre de cas notifiés

Ce rapport est le quinzième 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 26/08/2021 inclus.

La nouvelle période couverte par ce rapport s'étend du 09/07/2021 au 26/08/2021 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 26/08/2021 et depuis le début de la campagne vaccinale, 24618 cas d'effets/événements indésirables potentiellement liés au vaccin VaxZevria® et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 47420 effets / événements. Il s'agit de 16741 femmes et 7839 hommes (inconnu pour 38 personnes), âgés en moyenne de 52,0 ± 15,7 ans (médiane 55 ans et extrêmes 10 à 101 ans (non renseigné dans 250 cas). **Le tableau 1** reprend les caractéristiques générales des cas.

Sur la période d'étude (09/07/2021 au 26/08/2021), 2551 cas (587 graves) ont été validés (4607 effets/événements indésirables dont 834 graves) et transmis aux CRPV rapporteurs. Il s'agit de 1635 femmes et de 915 hommes, (inconnu 1) âgés en moyenne de 60,5 ± 11,9 ans (médiane 61 ans et extrêmes 18 à 99 ans (non renseigné dans 25 cas). Parmi ces cas, 587 (23%) sont graves avec 33 décès, 46 mises en jeu du pronostic vital, 247 hospitalisations, 11 incapacités et 250 médicalement significatifs. Il y a également 16 cas marquants dont 3 hors période.

Tableau 1 : Caractéristiques générales des cas

	Nombre de cas cumulés	
N=Nombre de cas enregistrés dans la BNPV	24618	%
Cas déclarés par les professionnels de santé	15257	61,97
Cas déclarés par les patients/usagers	9361	38,03
Cas confirmés médicalement	16764	68,10
Cas non graves	18836	76,51%
Sexe n (%)		
Masculin	5576	29,60%

¹ [Haute autorité de santé. Avis n° 2021.0018/AC/SEESP du 19 mars 2021 du collège de la Haute Autorité de santé sur la place du vaccin AstraZeneca dans la stratégie vaccinale suite à l'avis de l'agence européenne des médicaments concernant des événements indésirables survenus dans plusieurs pays européens chez des personnes vaccinées](#)

² [Haute autorité de santé. Avis n° 2021.0047/AC/SEESP du 8 juillet 2021 relatif à l'adaptation de la stratégie vaccinale devant l'émergence de variants du SARS-CoV-2](#)

Féminin	13230	70,24%
Inconnu	30	0,16%
Tranches d'âge, n (%)		
< 10 ans	1	0,01%
16-18 ans	15	0,08%
19-24 ans	1113	5,91%
25-29 ans	1256	6,67%
30-49 ans	5180	27,50%
50-64 ans	7190	38,17%
65-74 ans	3438	18,25%
75-84 ans	328	1,74%
85 ans et +	104	0,55%
NR	211	1,12%
cas graves, n	5782	23,49%
Critère de gravité		
Décès	206	0,84%
Mise en jeu du pronostic vital	290	1,18%
Hospitalisation	1508	6,13%
Invalidité ou incapacité	133	0,54%
Médicalement significatif	3645	14,81%
Sexe n (%)		
Masculin	2263	39,14%
Féminin	3511	60,72%
NR	8	0,14%
Tranches d'âge, n (%)		
< 10 ans	0	0,00%
16-18 ans	6	0,10%
19-24 ans	222	3,84%
25-29 ans	326	5,64%
30-49 ans	1346	23,28%
50-64 ans	2098	36,29%
65-74 ans	1361	23,54%
75-84 ans	255	4,41%
85 ans et +	129	2,23%
NR	39	0,67%

Sur les 24 618 cas rapportés, 18 836 (76,5 %) correspondaient à des cas non graves et 5 782 (23,5 %) à des cas graves au regard des définitions réglementaires internationales de pharmacovigilance. Depuis le précédent rapport, 2551 nouveaux cas ont été transmis, dont 587 graves (23%).

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 46,5% des effets indésirables décrits et 32% des effets graves. **Le tableau 2** reprend le détail des effets/événements indésirables graves et non graves rapportés en France au 26/08/2021 par SOC.

Parmi les 24 618 cas analysés, 17 767 (72,2 %) présentent des signes de réactogénicité* seuls ou associés à d'autres effets (Cf. Annexe 2), pourcentage élevé mais les cas graves ne représentent que 2636 de ces cas (14,8%).

**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).*

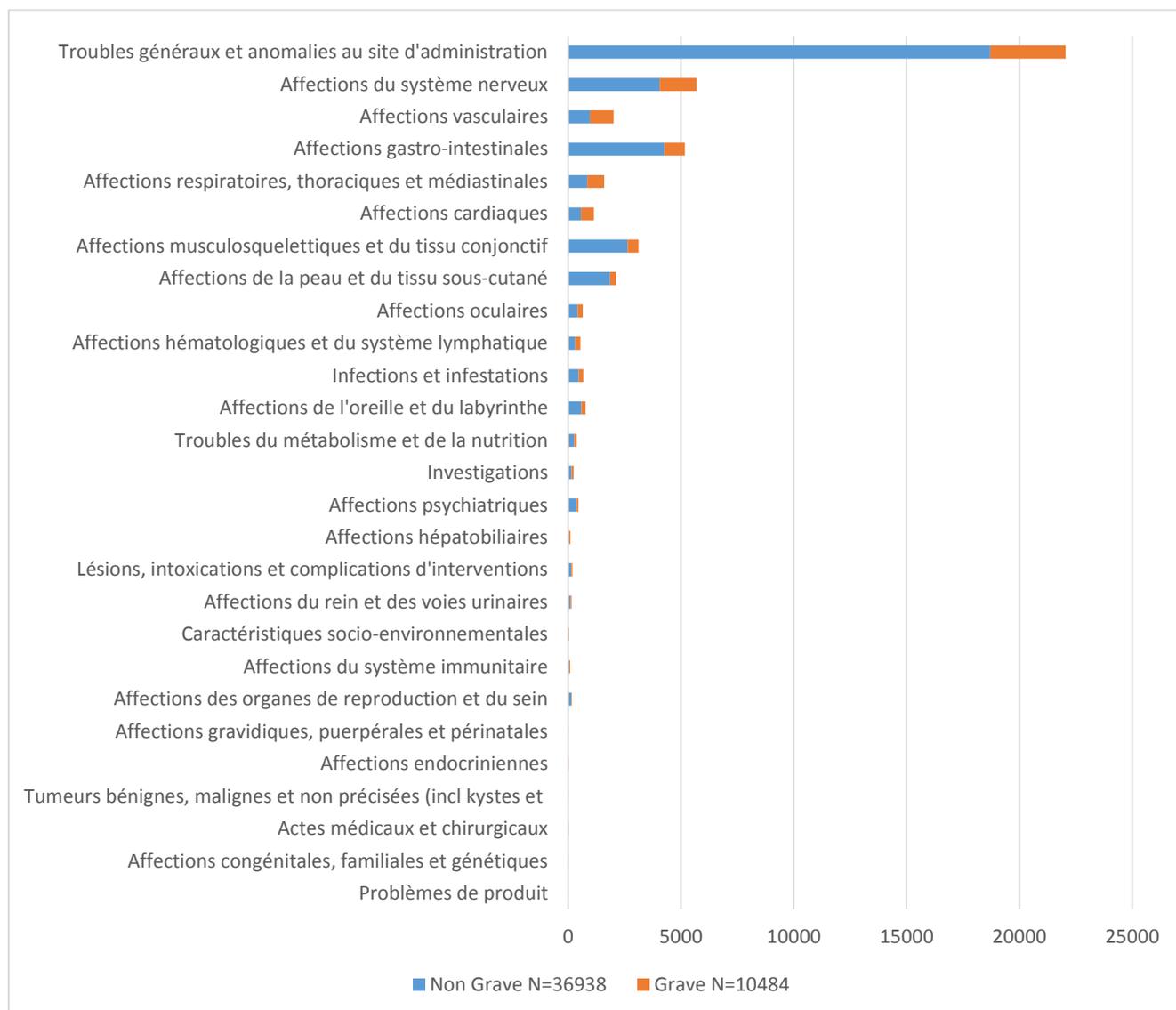


Figure 1 : Répartition des 47420 effets indésirables par System Organ Class (SOC)

Tableau 2 : Détail des effets/événements indésirables (EI) rapportés dans les cas graves et non graves en France jusqu'au 26/08/2021, par SOC.

EI cumulés N= 47420				
	Non Grave	%	Grave	%

	N= 36937		N= 10483	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	18714	50,66	3334	31,80
Affections du système nerveux	4057	10,98	1634	15,59
Affections vasculaires	958	2,59	1062	10,13
Affections gastro-intestinales	4263	11,54	916	8,74
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	843	2,28	753	7,18
Affections cardiaques	569	1,54	571	5,45
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	2634	7,13	486	4,64
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	1858	5,03	259	2,47
Affections oculaires	421	1,14	229	2,18
Affections hématologiques et du système lymphatique	318	0,86	223	2,13
Infections et infestations	470	1,27	204	1,95
Affections de l'oreille et du labyrinthe	585	1,58	187	1,78
Troubles du métabolisme et de la nutrition	269	0,73	107	1,02
Investigations	151	0,41	89	0,85
Affections psychiatriques	375	1,02	84	0,80
Affections hépatobiliaires	19	0,05	73	0,70
Lésions, intoxications et complications d'interventions	134	0,36	58	0,55
Affections du rein et des voies urinaires	93	0,25	55	0,52
Caractéristiques socio-environnementales	3	0,01	50	0,48
Affections du système immunitaire	49	0,13	36	0,34
Affections des organes de reproduction et du sein	139	0,38	29	0,28
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	1	0,00	13	0,12
Affections endocriniennes	7	0,02	12	0,11
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	1	0,00	11	0,10
Actes médicaux et chirurgicaux	5	0,01	5	0,05
Affections congénitales, familiales et génétiques	1	0,00	2	0,02
Problèmes de produit			1	0,01

Parmi les effets indésirables graves, **1995** 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=285)	Nombre d'effets cumulés** (n=1995)
AVC	52	296
-Ischémique	46	261
-Hémorragique (hors complication de thrombose cérébrale)	6	35
Thrombocytopénie :	20	149
- PTT	0	1
- PTI	2	39
- CIVD/thrombopénie+ thrombose	4	42
- Thrombopénie sans précision	14	67
Troubles du rythme cardiaque :	4	81
- Tachycardie ventriculaire	0	3

- ACFA	2	62
- Extrasystoles	1	12
- Flutter	1	4
Infarctus du myocarde	16	79
Thrombus intra-cardiaque		4
Embolie pulmonaire (EP)	70	418
Thromboses veineuses cérébrales	2	33
Thromboses veineuses splanchniques	6	46
Thromboses veineuses profondes sans EP	46	447
Myocardite et myopéricardite	4	14
Méningoencéphalite	0	2
Convulsions	7	55
Paralysie faciale périphérique	2	50
Polyradiculonévrite/Syndrome de Guillain-Barré	13	58
Réaction anaphylactique de grade II	0	6
Pathologie démyélinisante centrale	3	12
Myélite	1	7
Lésions type engelures	1	16
Anosmie/agueusie	0	8
Schéma d'administration inapproprié	2	7
Décès	36	207

*09/07/2021 au 26/08/2021; ** jusqu'au 26/08/2021

V.2 Analyse et expertise des cas graves de décès

Il y a sur la période 35 décès et 1 cas par la procédure des cas marquants, soit un total de **36 nouveaux cas de décès**, portant à **207 le nombre de décès sur l'ensemble du suivi**.

Parmi eux, 1 cas concerne un prématuré de 27 SA décédé à 2 jours de vie de complications liées à une maladie des membranes hyalines. La mère de 41 ans, fumeuse, traitée au long cours par aténolol, avec notion de retard de croissance intra-utérin (RCIU) lors de précédentes grossesses, avait reçu au terme imprécis d'environ 14 SA une 1ère dose de vaccin alors qu'elle ne se savait pas enceinte ; découverte d'un RCIU à 22 SA s'aggravant, puis, accouchement prématuré au terme de 27 SA. Ce cas a été analysé dans le rapport 4 (page 11) des experts responsables du suivi des effets indésirables des vaccins Covid-19 chez les femmes enceintes et allaitantes.

Concernant les 206 autres cas (tableau), 105 (50,7%) sont survenus dans la semaine suivant la vaccination (dont 47 dans les 48h) chez des patients ambulatoires. Lorsqu'ils sont renseignés, dans 186 cas (93,5%), des facteurs de risque cardiovasculaires sont avérés. On note au total qu'il y a 12 personnes de moins de 55 ans (extrêmes 24 à 54 ans), parmi lesquelles 9 ont des facteurs de risque cardiovasculaires connus.

Nous avons considéré la date des premiers symptômes ou, en cas de mort subite inexplicée, celle du décès, pour calculer le délai de survenue de l'évènement ; on constate ici que dans 59 cas (28,6%) ce délai est supérieur à 15 jours post-vaccination [extrêmes 16 à 70 jours].

Quatre-vingt-quatre décès (40,8%) correspondent à des morts subites inexplicées, soit un taux de notification de 1,08/100000 doses [0,86-1,33] (en prenant le nombre de doses injectées jusqu'au 26/08/2021). Ces décès sont survenus pour 50 (59,5%) cas dans la semaine suivant la vaccination (dont 25 dans les 48h).

Il y a 14 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 9 cas les anticorps anti-PF4 sont positifs, négatifs dans 2 et non recherchés dans 3.

Dans 23 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 5 autopsies. Trois concernent, un soixantenaire mort à J7 post-D1 une trentenaire morte à J1 post-D1 et une septuagénaire morte à J45 post-D1 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 18 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	206	84	35	7	80
Age (n=206)					
<i>médiane [extrêmes]</i>	66,5 [24-97]	<i>69 [48-97]</i>	<i>65 [54-93]</i>	<i>66 [60-86]</i>	<i>66 [24-92]</i>
<i>< 55 ans</i>	12	<i>2</i>	<i>1</i>	<i>0</i>	<i>9</i>
<i>≥ 55 ans</i>	194	<i>82</i>	<i>34</i>	<i>7</i>	<i>71</i>
Sexe (n=206)					
<i>Femme (%)</i>	78 (37,9)	<i>30 (35,7)</i>	<i>9 (25,7)</i>	<i>2 (33)</i>	<i>37 (46,6)</i>
Facteurs de risque (n=198)					
<i>Oui (%)</i>	186 (93,9)	<i>77 (95,0)</i>	<i>31 (91,2)</i>	<i>6 (100)</i>	<i>72 (93,5)</i>
Délai de survenue des premiers symptômes (n=206)					
<i>≤ 24 heures</i>	13	<i>4</i>	<i>6</i>		<i>3</i>
<i>1 à 2 jours</i>	34	<i>21</i>	<i>8</i>		<i>5</i>
<i>3 à 7 jours</i>	58	<i>25</i>	<i>12</i>	<i>3</i>	<i>18</i>
<i>8 à 15 jours</i>	42	<i>10</i>	<i>6</i>	<i>2</i>	<i>24</i>
<i>> 15 jours</i>	59	<i>24</i>	<i>3</i>	<i>2</i>	<i>30</i>

1/ Cas déclarés d'emblée comme décès: - a) Mort soudaine ou inexpliquée 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 inexpliquées ainsi que celles des décès concernant des évènements thromboemboliques/CIVD est à poursuivre.

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

Depuis le début du suivi, 24 618 cas d'effets/événements indésirables potentiellement liés au vaccin VaxZevria® ont été analysés pour un total de 47 420 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>	13290 (2035)	700 (33)	Ces syndromes sont désormais moins souvent notifiés et codés majoritairement en EI non graves. Conclusions inchangées depuis le dernier rapport. (RCP 4.8)
<i>Thromboses atypiques</i>	63 (63)	7 (7)	Cf. V.3.1 (RCP 4.4 et 4.8)
<i>Dont TTIV</i>	29 (29)	3 (3)	Cf. V.3.1 (RCP 4.4 et 4.8)
<i>Syndromes de fuite capillaire</i>	0	0	Cf. V.3.1. Aucun cas n'est confirmé. (RCP 4.3, 4.4 et 4.8)
<u>Signaux potentiels</u>			
<i>Hypertension artérielle</i>	579 (221)	58 (16)	Confirment le signal potentiel
<i>Saignements cutanéomuqueux</i>	628 (101)	89 (6)	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>	399 (88)	74 (14)	Confirment le signal potentiel
<i>Paralysies faciales périphériques</i>	70 (50)	2 (2)	Confirment le signal potentiel
<i>Polyradiculonévrites</i>	61 (59)	14 (14)	Confirment le signal potentiel (mentionnées en 4.4 du RCP)
<i>Myocardites</i>	14 (14)	4 (4)	Confirment le signal potentiel
<i>Péricardites</i>	47 (45)	9 (8)	Confirment le signal potentiel
<i>Pertes d'audition</i>	39 (26)	9 (4)	Confirment le signal potentiel
<u>Effets indésirables à suivre</u>			
<i>Décès</i>	207 (207)	36 (36)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>dont morts soudaines et inexplicables</i>	84 (84)	11 (11)	
<i>Pathologies démyélinisantes centrales (dont 8 cas de poussées)</i>	12 (11)	3(2)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Névrites optiques rétrobulbaires</i>	4 (4)	0	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Neurorétinites</i>	2 (2)	0	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Myélites</i>	7(7)	1 (1)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Encéphalites et méningoencéphalites non infectieuses</i>	12 (12)	1 (1)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>AVC ischémique</i>	261 (261)	46 (46)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.

			<i>A noter que 64% des cas sont survenus à distance de la vaccination (≥8 jours) et chez ces patients des facteurs de risque cardiovasculaires connus dans 95,4%.</i>
<i>Infarctus du myocarde</i>	79 (79)	16 (16)	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>	62 (62)	4 (4)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Thrombose artérielle autres</i>	70 (68)	16 (16)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Thrombose veineuse périphérique sans EP</i>	447 (393)	46 (41)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Embolie pulmonaire (EP)</i>	422 (418)	71 (70)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Thrombose veineuse superficielle</i>	156 (106)	14 (18)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCR)</i>	53 (50)	8 (7)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports
<i>Thrombose veineuse autres</i>	42 (23)	5 (3)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
Troubles du rythme et de la conduction	809 (279)	73 (19)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports. Cf. V.3.2.2
<i>Erythèmes noueux</i>	10 (5)	1 (0)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports
Vascularites cutanées	113 (35)	8 (3)	Pas de signal retenu, poursuite de la surveillance Cf V.3.2.1
<i>Colites ischémiques</i>	18 (18)	0	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Acrosyndromes de type S. Raynaud (durée >1heure)</i>	28 (3)	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>	178 (92)	24 (17)	Seuls les cas codés avec les termes « aggravée » ou « décompensation » ou « récurrence » ont été pris en compte pour le calcul. Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports
<u>Nouveaux EI analysés sur la période</u>			
<i>Artérites à cellules géantes</i>	7(7)	3 (3)	Pas de signal retenu. Cas à suivre Cf. V.3.2.1
<i>Pseudopolyarthrites rhizoméliques (PPR)</i>	12(9)	5(3)	Pas de signal retenu. Cas à suivre. Cf V.4.1
<i>Pancréatites (après exclusion des cas relevant d'autres étiologies)</i>	15(14)	4(3)	Pas de signal retenu. Cas à suivre. Cf V.4.2
<i>Affections oculaires (hors troubles non précisés ou s'intégrant dans d'autres tableaux)</i>	126(112)	20(19)	Pas de signal retenu. Cas à suivre, avis d'expert à demander. Cf. 4.3
<i>Echecs de vaccination</i>	47(30)	47(30)	Pas de signal retenu. Cas à suivre. Cf. V.5.2.

V.3.1 Signaux confirmés

V.3.1.1 THROMBOSES ATYPIQUES

Sur la période, 3 nouveaux cas suspects de TTIV ont été rapportés. Il s'agit :

-Pour un cas de la survenue chez un patient septuagénaire aux antécédents notamment d'asthme et de thrombose veineuse, à J15 d'une première dose de thromboses veineuses profondes (surale gauche) et superficielle (petite veine saphène gauche) associées à une thrombopénie (83 G/L) traitées par ELIQUIS, avec mise en évidence à J21 d'anticorps anti-PF4 IgG positifs avec une densité optique élevée à 2,4 avec la trousse IMMUCOR. Le résultat du test de libération de la sérotonine radiomarquée sensibilisée en présence de facteur plaquettaire 4 en date du 13/04/2021 est négatif ; 3 mois plus tard, il persiste des anticorps anti-PF4 IgG par méthode IMMUCOR, avec une baisse de la densité optique à 1,77. Compte tenu de la densité optique élevée des anticorps anti-PF4, de la thrombopénie à 83 G/L et de la TVP distale, le diagnostic de TTIV ne peut être exclu malgré la négativité du test fonctionnel.

-Patient soixantenaire polyvasculaire qui a reçu une D1 le 26/03/2021 et une D2 le 04/06/2021 et bénéficié à J19 de D2 d'une angioplastie artérielle transluminale avec stenting long fémoropoplitée gauche sous couvert d'**HNF per et post opératoire durant 48 heures relayée par** Kardegic 75. A J22 (J3 de l'intervention), une thrombose complète de stent motive **l'instauration d'une anti coagulation curative par HNF** et une fibrinolyse *in situ* par urokinase puis nouvelle angioplastie artérielle transluminale (J26 D2) ; à J23, une thrombose partielle de l'aorte sous rénale, occlusions multiples de stents et découverte fortuite d'une embolie pulmonaire à J31 nouvelle thrombose intra stent et mise en évidence d'une thrombopénie à 60g/l alors que les plaquettes étaient à 200G/l la veille. Une TIH est suspectée et l'HNF remplacée par ORGARAN. Anticorps anti-PF4 positifs selon la méthode IMMUCOR (2.755), test à la sérotonine radiomarquée positif. Le diagnostic de TTIV est retenu par l'équipe médicale.

-Patient soixantenaire, sans antécédent en dehors d'un tabagisme actif qui, à J4 d'une injection (Le 08/07/2021, Numéro de lot et nombre de dose non précisés), présente un syndrome hémorragique cutanéomuqueux avec ecchymoses diffuses et hématurie, et mise en évidence à J18, d'une thrombopénie à 11 G/l et d'une anémie normocytaire normochrome à 94 g/l (TP est de 64 % et le TCA est de 1,36 sans traitement anticoagulant le reste du bilan est sans particularité) ; prise en charge hospitalière avec transfusions plaquettaires à J21 ; mise en évidence d'une thrombose veineuse splénomésaraïque associée à une thrombose portale. A J22, devant une suspicion de TTIV, le patient est traité par IgIV 1g/kg J1 et J2 + méthylprednisolone 1 mg kilos jour + argatroban IVSE. L'amélioration est ensuite rapide avec correction des paramètres biologiques et disparition de l'hématurie à J25. Les anticorps anti PF4 sont négatifs à deux reprises. Il n'y a pas eu de test d'agrégabilité en présence d'héparine.

Quatre cas rapportent des thromboses survenues entre 4 et 29 jours post-injection qui répondent à la définition initiale des thromboses atypiques :

- **Un cas rapporte une thrombose veineuse cérébrale** chez une personne sexagénaire aux antécédents d'hypertension artérielle, de dyslipidémie, de migraine, de maladie de Basedow, de troubles psychotiques avec bipolarité et de rhumatisme inflammatoire, dont le traitement par valpromide a été remplacé par lamotrigine à J6 de D2 et qui a présenté ensuite des céphalées persistantes malgré l'arrêt de la lamotrigine, se compliquant à J23, d'une gêne au niveau de l'hémicorps droit associée à une asthénie, un flou visuel, des nausées et vomissements, motivant l'hospitalisation et conduisant à la mise en évidence d'une thrombose du sinus transverse droit étendue au sinus sigmoïde à la veine jugulaire proximale. Pas de thrombopénie et pas de recherche d'antiPF4. Introduction d'un traitement par AVK en relais de l'héparinothérapie. L'évolution est favorable.
- **Trois rapportent une thrombose splanchnique sans autre manifestation thrombotique identifiée et sans mise en évidence de thrombopénie ou d'anticorps antiPF4 :**
 - Patient soixantenaire, sans antécédent particulier notamment thrombotique et sans facteur déclenchant retrouvé à l'interrogatoire qui, 3 semaines après une seconde injection, présente de violentes douleurs abdominales conduisant à la mise en évidence d'une thrombose de la veine mésentérique supérieure et de

ses branches étendues au tronc spléno-mésaraïque et à la veine porte. Bilan de thrombophilie en attente de résultats. En cours de rétablissement. L'évolution a été favorable sous anticoagulant.

- Patient septuagénaire, sans antécédent renseigné, chez lequel un infarctus splénique est diagnostiqué à J4 de la D2 ; aucune autre information à ce jour.
- Patient soixantenaire qui a présenté une thrombose de la veine porte à J29 de la première dose ; pas d'autre localisation de thrombose et pas de thrombopénie. Evolution en cours sous héparinothérapie curative.

Deux cas supplémentaires rapportant une thrombose splanchnique isolée survenues chez un sexagénaire et un septuagénaire respectivement à J13 d'une D1 et J7 d'une D2, sans mention de thrombopénie et de façon concomitante à la découverte de cancers métastatiques hépatiques (cholangiocarcinome et carcinome hépatocellulaire multifocal) semblent plus probablement lié à ceux-ci.

A ce jour, on retient un total de 29 cas répondant à la définition de TTIV ; à noter suite à la mise à jour de dossiers, 3 nouvelles identifications d'antiPF4 positifs, deux pour des cas déjà retenus de TTIV et 1 pour 1 cas identifié de « thrombose atypique » en l'absence thrombopénie (mais bilan réalisé 1 mois après l'épisode aigu) et intégré aux TTIV de ce fait. Le nombre de thromboses de localisation atypiques sans étiologie autre formelle est lui de 63 cas à l'issue de ce bilan.

V.3.2 SYNDROME DE FUITE CAPILLAIRE

Un cas marquant a été notifié sur la période chez une personne cinquantenaire, aux antécédents de diabète et d'hypertension, à J1 post-D1.

Le diagnostic est cependant à confirmer et des compléments d'information ont été demandés au déclarant. En effet, les éléments chronologiques, cliniques et biologiques sont peu en faveur (survenue à J1, anémie, hématicrite basse, pas d'hypotension/choc, pas d'hospitalisation) ou manquantes (pas de donnée sur la protidémie, la protéinurie ou la présence d'une gammopathie monoclonale).

V.3.2 Effets indésirables à suivre

V.3.2.1 VASCULARITES CUTANEE ET ARTERITE A CELLULES GEANTES

VASCULARITES CUTANEEES

La sélection, faite sur tous les cas mentionnant un HLT « Purpura et troubles apparentés » et/ou un HLT contenant « Vascularites », retrouve **208 cas**. Parmi ceux-ci, 13 s'accompagnant d'une thrombopénie ont été écartés, **soit 195 cas** d'intérêt potentiel dont **57 jugés graves** : médicalement significatif dans 33 cas, parce qu'accompagnés d'une hospitalisation pour 24 cas.

-Trois cas (2 graves avec hospitalisation) correspondent à des récurrences de maladie : un cas de **Granulomatose de Wegener** dans un cas survenu chez un soixantenaire, un cas de **Purpura de Henoch-Schönlein** (deux épisodes antérieurs) chez un cinquantenaire et un cas de **capillarite des membres inférieurs** à type d'eczématide-like-purpura évoluant par poussées entrecoupées de longues périodes de rémission chez un soixantenaire (NG).

-Un cas mentionne un purpura de Henoch-Schönlein non retrouvé dans le descriptif du cas (informations complémentaires demandées)

Les 191 cas restant (54 graves) ont été revus avec l'aide de l'expert dermatologue.

La classification Brighton des vascularites cutanées a été utilisée pour identifier les cas de vascularites cutanées (*Single organ cutaneous vasculitis: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data* Giovanna Zannoni Vaccine 34 (2016) 6561–6571)

- **1 cas** correspond à une **capillarite purpurique**
- **2 cas** correspondent à des **hématomes** : 1 cas d'hématome spontané de l'ensemble du membre inférieur sans facteur déclenchant (*pas de bilan biologique réalisé mais absence de thrombophlébite confirmée*) et 1 autre cas d'hématome conduisant au diagnostic de livédo dans un contexte de PR (*Vasculite hyalinisante segmentaire*)
- **3 cas** correspondent à des **périartérites noueuses**
- **46** à des cas d'**ecchymoses sans thrombopénie mentionnée** (absente ou non recherchée)
- **1 cas** associe une **ecchymose avec œdème à une phlébite d'un doigt**
- Dans **6 cas** il s'agit, à la lecture du dossier, d'une **réaction locale au site d'injection**
- **1 cas de vascularite à IgA**
- **1 cas de vascularite à p-ANCA**
- **Les 130 cas restant rapportent des lésions cutanées purpuriques (pétéchies / purpura : purpura vasculaires : vascularites) sans atteinte évocatrice de vascularite systémique.**
 - **7** mentionnent une **biopsie cutanée, 2 des résultats spécifiques anatomopathologiques et correspondent pour 8 à des niveaux 1 ou 2 de la classification Brighton** ; ces cas sont survenus chez 4 femmes et 4 hommes, d'âge médian 58,5 ans +/- 7 [50–68], dans un délai médian de 8,5 jours +/- 13.5 [2–40], après la D1 et **1 cas level 5** éliminé sur les données anatomopathologiques par l'expert.
 - **Pour les 121 autres cas, après avis spécialisé :**
 - Pour **77 cas** rapportant des pétéchies / purpura sans précision survenus chez 48 femmes et 28 hommes (1 NR), d'âge médian 64 ans +/-11 [28–83], dans un délai médian de 7 jours +/-14, allant de 0 à 82 jours, aucune conclusion ne peut être avancée quant au type d'atteinte présentée **en l'absence de renseignement sur une éventuelle thrombopénie** ;
 - Néanmoins un cas décrivant des lésions nécrotico-vésiculeuse des membres inférieurs évocatrices d'un purpura vasculaire chez un soixantenaire aux antécédents d'hypertension à J25 de la première injection, un autre un purpura vasculaire des membres inférieurs, sans signe de gravité et d'évolution favorable sous colchicine, 8 jours après avoir reçu une première injection chez un soixantenaire sans antécédent précisé ,et enfin un cas décrit une vascularite cutanée typique avec oligoarthritis sans argument pour une atteinte rénale, digestive ou systémique **ont été considérés level 3.**
 - **10 cas** décrivant des purpuras/ pétéchies survenus en l'absence avérée de thrombopénie ont une description clinique qui permet d'écarter le diagnostic de vascularite après avis spécialisé.
 - **34 cas** décrivant des purpuras/ pétéchies survenus en l'absence avérée de thrombopénie peuvent correspondre à des purpuras vasculaires sans information quant au mécanisme ;
 - 24 de ces cas manquent de description clinique permettant de conclure à une vascularite cutanée.
 - Dans 10 cas, la description clinique est évocatrice du diagnostic mais il n'y a pas de biopsie cutanée réalisée (level 3) ; ces cas sont survenus chez 7 femmes et 3 hommes d'âge médian 67.5 ans +/- 8.25 [55–79], dans un délai médian de 7.5 jours +/- 9 [6–34]. Evolution favorable 4 / inconnue pour les autres.

Au total, on retrouve 8 cas level 1- 2, 13 cas level 3, 18 cas level 5 et il n'y a pas assez de détails cliniques pour statuer sur les 91 cas restants (level 4).

L'incidence des notifications /100000 doses est pour les cas level 1-3 de 0,27 [0,16-0,41] ; sur les 112 cas (hors level 5), elle est de 1,44 [1,18-1,73]).

A ce jour, il n'y a pas de disproportionnalité retrouvée pour les vascularites cutanées dans VigiBase. Cependant, on ne peut ici exclure un rôle favorisant du vaccin dans la survenue de ces cas, ce d'autant que des vascularites cutanées sont décrites avec d'autres vaccins^{3,4}. Pas de signal retenu, poursuite de la surveillance.

ARTERITE A CELLULES GEANTES

Sur l'ensemble du suivi, il y a 7 cas d'artérites à cellules géantes, 6F et 1H d'âge médian 69 ans [extrêmes 62-80 ans]. Le délai médian de survenue est de 9 jours [extrêmes 2 -25 jours] et non connu dans 1 cas. Il y a 2 cas ayant une présentation signalée comme « atypique » (1 cas avec une NOIAA associée et une biopsie négative). L'évolution est considérée favorable pour 3 d'entre eux et non rétablie pour les autres.

Au total, bien que ces observations soient bien étayées, leur nombre reste ici peu important, et ne constituent pas un signal en l'état mais nécessite la poursuite de leur surveillance, ce d'autant qu'on note une disproportionnalité de ces cas dans VigiBase (IC025 = 1,6).

V.3.2.2 TROUBLES DU RYTHME

	Total suivi jusqu'au 26.08.21	Total suivi grave
Arythmie sans précision	50	19
Extrasystoles supraventriculaires	26	8
Flutter	4	4
Fibrillation auriculaire	74	62
Sous-total	154	93
Fibrillation ventriculaire	3	3
Extrasystoles ventriculaires	9	4
Tachycardie ventriculaire	3	3
Bradycardie	13	6
Bloc auriculoventriculaire	7	7
Bloc de branche	2	1
Arrêt cardiaque (hors mort subite)	8	8
Sous-total	199	125
Palpitation et tachycardie	610	154
TOTAL	809	279

Focus sur les cas jugés graves

³ Zanoni G et al. Single organ cutaneous vasculitis: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine 2016 ; 34 : 6561-71

⁴ Bonetto c et al. Vasculitis as an adverse event following immunization. Systemic littérature review. Vaccine 2016; 34 : 6641-51

TROUBLES DU RYTHME SUPRA-VENTRICULAIRES

On retrouve 154 cas dont 93 graves

Sex ratio	41 F / 52 H	
Age médian	64 ans +/- 11.7 [32 -91]	
SPG	15 cas	
ATCD de trouble du rythme	31 cas	
FDR cardio-vasculaires autres	49 cas	
ATCD de covid19	4 cas (dont 3 sans autres FDR)	
Délai de survenue médian	3 jours +/- 14 [0 – 83]	
	Délai de qq minutes	4 cas
	Délai de qq heures	12 cas dont 8 concomitants d'un SPG
	Délai de qq jours	77 cas (SPG dans 6 cas), dont 66 <9 jours
Traitement spécifique introduit /adapté mentionné	50 cas	
Evolution		
	Favorable	56 cas
	Favorable avec séquelles	3
	Inconnue / non encore rétabli	33 cas
	Décès	1 (cancer métastatique découvert de façon concomitante)

Parmi ces cas graves, on retrouve donc 8 cas jugés médicalement significatifs (sur un total de 26 cas) rapportant des extrasystoles supra ventriculaires, 2 survenus dans un contexte de syndrome pseudo-grippal, chez des patients sans antécédent renseigné de trouble du rythme, dans un délai de moins de un jour et d'évolution, lorsque renseignée, favorable. Les 6 cas survenus en dehors de SPG sont apparus dans les minutes (2 cas), l'heure (1 cas) ou les jours (3 cas à 2, 7 et 8 jours). L'évolution est là aussi favorable lorsque connue ; aucun de ces 8 patients n'a nécessité de traitement spécifique.

Quatre autres cas rapportent des épisodes de flutter auriculaire, tous survenus hors contexte de fièvre, dans un délai de 3 à 15 jours, après D1 ; pour 3 patients n'ayant pas d'antécédent de trouble du rythme, un traitement spécifique a été mis en place ; par ailleurs, découverte d'un cancer rénal métastatique pour l'un d'eux. Pour le 4^e patient, déjà traité pour un trouble du rythme SAI par CORDARONE et XARELTO, il n'y a pas de mention de modification de traitement (cas patient non confirmé médicalement « ECG : flutter auriculaire d'aspect commun à conduction 2/1. QRS élargi à type de bloc de branche gauche. Ventricule gauche avec une cinétique modérément altéré entre 40 et 45%. 3 jours d'hospitalisation au total »).

Soixante-deux des 74 cas mentionnant un épisode de fibrillation auriculaire ont été jugés graves. L'évolution était favorable dans 37 cas, non encore rétabli/ inconnue au moment de la déclaration pour 23 patients et on retrouve un décès d'origine multifactorielle survenu dans un contexte de découverte de cancer pulmonaire métastatique. Six cas sont survenus dans un contexte de syndrome pseudo-grippal dans un délai de quelques heures à 2 jours chez des patients (4 F / 2 H) d'âge compris entre 41 et 81 ans, ayant pour 5 d'entre eux des antécédents de troubles du rythme ; seuls deux cas, d'évolution favorable, n'ont pas de mention de traitement spécifique introduit (1 cas survenu après D2 a un bilan cardiologique prévu, l'autre cas était résolutif en 1h1/2). Cinquante-six autres cas sont survenus en dehors de contexte de fièvre. Deux cas d'évolution favorable dans un délai non précisé après mise en place d'un traitement spécifique, sont survenus en quelques minutes (10 et 22 minutes), chez des patients (1F / 1H) de 82 et 73 ans, sans antécédent de trouble du rythme (infection COVID19 pour la première et cardiopathie ischémique pour le second), après D1. Deux autres sont survenus à quelques heures de l'injection, tous d'évolution favorable, en quelques heures pour 1, dans délai précisé pour l'autre. Dans un cas, l'introduction d'un traitement spécifique est précisée (mais conclu malaise vaso-vagal ?) ; pas d'information pour le second qui s'accompagne d'un

épanchement pleural et découvert quelques heures après la D1 chez un patient cinquantenaire sans ATCD particulier. **Cinquante-deux cas enfin sont survenus entre 1 et 83 jours**, chez 18 F et 34 H, dont 18 avec ATCD de troubles du rythme, 34 cas sans ATCD de troubles du rythme spécifiés mais avec des facteurs de risque cardiovasculaires (2 IDM, 18 diabète +/- obésité +/- Hypertension artérielle, 4 troubles thyroïdiens...) ; deux cas mentionnent un antécédent de COVID19 et pour 1 cas, les ATCD ne sont pas connus. L'évolution est favorable dans 29 cas. **4 cas sont survenus après la D2, dont un cas s'accompagnant de poussée hypertensive chez un homme de soixantenaire aux ATCD d'asthme et sans ATCD cardiovasculaire, ayant présenté au décours de la D1 un trouble du rythme spontanément résolutif.** Dans 25 cas, un traitement spécifique est précisé (dont 5 patients ayant des troubles du rythme connus) ; 6 cas supplémentaires ont bénéficié de l'introduction d'une anticoagulation ; chez 13 patients ayant des troubles du rythme connus, la prise en charge n'est pas spécifiée. 4 cas associent une embolie pulmonaire (pas d'ATCD de tr du rythme, ni thrombo-embolique mais obésité morbide et diabète pour un patient). Trois s'accompagnent d'AVC ischémiques et deux d'AIT, 4 sont associés à une poussée hypertensive et 1 accompagne un infarctus rénal ; dans 2 cas, des cancers métastatiques ont été découverts de façon concomitante (rénal et pulmonaire).

Parmi les 50 cas **d'arythmie sans précision**, **19** ont été jugés graves dont sept survenus de façon concomitante à un syndrome pseudo-grippal (SPG) n'ont pas nécessité de prise en charge spécifique ; les 12 autres sont survenus hors contexte de fièvre, dans les heures suivants l'injection pour un, et entre 1 et 19 jours pour les autres. Sur l'ensemble des cas, 4 mentionnent l'introduction d'un traitement spécifique (aucun de ces patients n'avaient d'ATCD de trouble du rythme rapporté) ; un cas a pris de façon anticipée son traitement à visée cardiologique sur les conseils de SOS médecin (septuagénaire aux antécédents d'arythmie supraventriculaire ayant peut-être fait une « arythmie paroxystique » au cours d'un SPG (non confirmé médicalement). Enfin, un patient aux antécédents d'arythmie diagnostiquée 6 mois plus tôt a bénéficié d'un changement de traitement avec introduction d'amiodarone. L'évolution est favorable pour 14 d'entre eux, non connue pour 5 les autres.

TROUBLES DU RYTHME VENTRICULAIRE

Dix cas des 15 rapportant des troubles du rythme ventriculaire ont été considérés graves, chez 2 femmes et 8 hommes, d'âge compris entre 52 et 68 ans, dont aucun sans ATCD de troubles du rythme, ATCD d'IDM, facteurs de risque cardio-vasculaires spécifiés ou trouble thyroïdien. **Un cas est survenu de façon concomitante au SPG** rapportant une tachycardie ventriculaire survenue dans les 10 heures après D1, concomitante des pics fébriles, objectivée par le défibrillateur chez un soixantenaire, aux ATCD de diabète, d'obésité, insuffisant cardiaque porteur d'un défibrillateur.. **Les 9 autres cas** sont survenus indépendamment d'un SPG : **4 rapportent des extrasystoles ventricules (ESV)**, tous survenus dans les jours [1 – 15 jours] suivant la D1, d'évolution favorable dans 2 cas après mise en place d'un traitement spécifique; pour 2, l'évolution n'est pas connue. **Trois cas rapportent la survenue d'une fibrillation ventriculaire** chez des soixantenaires dans les 48 heures suivant la D1 ; l'un était porteur d'un défibrillateur implantable, une hypokaliémie avec hypokalicytie marquée était retrouvée pour le second et enfin, pour le troisième, la fibrillation ventriculaire avec ACR compliquait un SCA ST+ antérieur. Enfin **3 cas rapportent des épisodes de tachycardie ventriculaire** survenus pour le premier chez un soixantenaire aux antécédents d'HTA, infarctus du myocarde et de diabète à J6 de D1, précédée de difficultés respiratoires et de sensation de malaise les jours précédents, associée à une hypokaliémie et ayant, devant la récurrence des troubles, conduit à l'introduction d'amiodarone, XYLOCARD, augmentation du bisoprolol, recharge en potassium et implantation d'un défibrillateur automatique en prévention secondaire et, pour le second, chez un cinquantenaire aux antécédents de diabète insulino-dépendant, obésité morbide, trouble métabolique, dysrythmie non précisée, à J3 de D1 (pas d'autre information).

Huit cas graves rapportent un « Arrêt cardiaque » (hors « mort subite »).

Deux cas sont survenus dans les heures suivant D1 ou D2, chez des soixanténaires

- aux antécédents pour l'un d'infarctus du myocarde inférieur, de syndrome dépressif, sorti d'hospitalisation 14 jours plus tôt (décompensation cardiaque d'évolution favorable sous Furosémide), retrouvé en arrêt cardiorespiratoire ; présence d'une hypokaliémie intermittente prédominant sur le bilan du matin ayant nécessité une correction par voie veineuse chez un patient sous Diffu K au long cours pour lequel il est conclu à une probable insuffisance circulatoire aiguë avec bradycardie extrême et hypotension artérielle chez un patient en insuffisance cardiaque ischémique et rythmique, sans nouvelle anomalie ECG ou ETT
- pour l'autre de méningiome cérébelleux, d'AVC ischémique pariétale gauche, d'épilepsie, d'éthylisme chronique avec polynévrite des membres inférieurs, SAS appareillé, ACFA, HTA, diabète de type 2, qui présente une crise convulsive suivie d'un arrêt cardio-respiratoire le jour de l'administration de la 2ème dose avec à l'ECG post-critique une tachycardie ventriculaire à 200/min et pour lequel il est conclu à une crise convulsive puis arrêt cardio-respiratoire.

6 cas sont survenus dans les jours suivant D1

- Chez un soixantenaire aux antécédents d'infarctus, à J3 de D1, conclu à TV/FV sur cardiopathie dilatée post ischémique compliquée d'un ACR par asystolie en cours de séjour d'évolution favorable (en attente d'une éventuelle implantation d'un défibrillateur) avec bilan de l'insuffisance cardiaque prévu en envisageant des étiologies auto-immunes ou mitochondriales.
- Chez un soixantenaire, aux antécédents d'infarctus de syndrome coronarien aigu stenté, d'hypertension artérielle, de fibrillation atriale paroxystique, à J10 de D1 pour lequel il est conclu à la survenue d'un trouble du rythme chez un patient porteur d'une cardiopathie coronarienne et rythmique.
- Chez un soixantenaire aux antécédents d'hémochromatose, d'HTA, de séquelles neurologiques (aphasie) et psychiques (trouble dépressif) de TS, TV superficielle, survenue à J16 de D1, d'un arrêt cardiaque réfractaire sur probable embolie pulmonaire.
- Chez un soixantenaire aux antécédents de cirrhose éthylique Child A 5 non sevrée, de cardiopathie ischémique, porteur d'un défibrillateur implantable, de bronchopneumopathie chronique obstructive modérée probable, de diabète de type 2, d'hypercholestérolémie, de tabagisme actif, survenu à J19 et pour lequel il est conclu à un arrêt cardiocirculatoire récupéré sur fibrillation ventriculaire nécessitant un *upgrading* du stimulateur cardiaque.
- Chez un quinquagénaire aux antécédents notamment de VIH, d'hépatopathie alcoolique, fumeur à J12 de D1, précédé de douleurs thoraciques après massage cardiaque externe, le rythme initial est en fibrillation ventriculaire ; la coronarographie retrouve une thrombose sur artère interventriculaire antérieure et un ETT retrouve une FEVG 15%.
- Chez un quinquagénaire hypertendu, bénéficiant d'un traitement par Aprovel depuis J1 de D1, ayant présenté au cours de rapports sexuels à J7 et J10 de D1, une douleur thoracique d'évolution favorable spontanée, mais récidivant à J10 avec irradiation dans le bras et la mâchoire puis arrêt cardio-respiratoire. Mise en évidence d'un ST en inférieur, coronaires saines et bilan toxicologique négatif.

Six des 13 cas mentionnant une **bradycardie** ont été jugés graves dont **4 survenus de façon concomitante à un syndrome pseudo-grippal**, chez des patients dont 2 avaient des ATCD de troubles du rythme (*bradycardie / FA traitée par radiofréquence*) et 1 d'IDM, tous dans les heures suivant l'injection (D1), d'évolution favorable pour tous en quelques heures ou quelques jours (*délai non rapporté pour 1 cas*), sans traitement spécifique mis en place.

Deux sont survenus en dehors d'un SPG chez des trentenaires, sportifs, sans antécédent de troubles cardiaques connus secondairement résolutifs sans nécessité de traitement au long cours.

Sept cas graves rapportent des blocs auriculo-ventriculaires, tous survenus hors contexte de SPG, dans un délai de plusieurs jours [2 – 42], après D1 (4 cas, dont 3 en moins de 7 jours) ou D2 (3 cas, dont 1 en 2 jours), chez des patients (2 Femmes, 5 hommes), âgés de 45 à 82 ans.

Pour 5, l'introduction d'un traitement spécifique est mentionnée ; aucun patient n'avait de trouble du rythme ou de la conduction connue mais tous présentaient des facteurs de risque cardiovasculaires sauf un patient dont les antécédents ne sont pas mentionnés. Un cas survenu à J42 accompagne une embolie pulmonaire, un autre s'est compliqué d'arrêt cardiaque.

- Chez un quarantenaire aux antécédents de reflux gastro-œsophagien et de surpoids, survenue à J4 de D1 de douleurs thoracique gauche, permanente non dyspnéique et, à l'ECG, d'un BBD incomplet et d'un BAV I d'évolution favorable.
- Chez un quinquagénaire sans antécédent rapporté, à J2 de D1, apparition d'une bradycardie et d'un bloc auriculo-ventriculaire avec rythme d'échappement auriculaire. Guérison en cours sans traitement spécifique précisé.
- Chez un septuagénaire aux lourds facteurs de risques cardiovasculaires et antécédents de thromboses à répétition, survenue à J42 de D1 d'une phlébite compliquée d'embolie pulmonaire grave thrombolysée avec mise en évidence d'un BAV complet, sans trouble de la repolarisation nécessitant la mise en place d'un stimulateur cardiaque.
- Chez un septuagénaire hypertendu, survenue d'un BAV complet compliqué de malaise avec perte de connaissance 15 jours après la D2 nécessitant l'implantation d'un pacemaker.
- Chez un septuagénaire sans antécédent particulier, à J13 de D2, survenue de troubles conductifs de haut degré faisant découvrir une cardiopathie avec dysfonction bi ventriculaire à coronaires saines nécessitant l'implantation d'un pacemaker.
- Chez un septuagénaire aux antécédents d'hypertension artérielle, d'hypercholestérolémie, d'insuffisance mitrale, de surpoids et d'allergie, survenue à J2 de D2 d'un arrêt cardiorespiratoire sur BAV complet sans cause identifiée conduisant à l'implantation d'un stimulateur cardiaque.
- Chez un octogénaire sans antécédents de troubles du rythme mais présentant de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire survenue à J5 de D1 d'une dyspnée de repos conduisant à la mise en évidence à J6 d'un BAV de grade 3 avec Insuffisance cardiaque globale compliquée d'un choc septique d'origine pulmonaire.

Parmi les 2 cas mentionnant un **bloc de branche** et survenus hors contexte de SPG, un cas est apparu chez une septuagénaire, sans ATCD de trouble du rythme connu, avec à J1 de D1 survenue de malaises itératifs et, 3 semaines plus tard, diagnostic d'un bloc de branche complet droit par le cardiologue consulté. Au moment du signalement la patiente n'est pas rétablie.

Au total, sur les 125 cas graves d'effets cardiaques rythmiques ou conductifs, 71 sont survenus en moins de 5 jours, chez 28F et 43H d'âge médian 63 ans [extrêmes 20-85] dont seuls 18 accompagnent un SPG, soit une incidence de notifications pour 100000 doses de **0,9 [0,7-1,15]**.

L'évolution est favorable lorsque connue dans 57 cas, non connue au moment du signalement pour les 14 autres. 28 sont survenus chez des patients ayant des troubles du rythme clairement identifiés, pour 7 autres des antécédents de cardiopathie ischémique, pour 29 autres des facteurs de risque cardiovasculaire ; pour 3 cas les

atcd ne sont pas renseignés. Quatre cas sans FDR retrouvé concernent deux cas d'ESSV d'évolution favorable pour 1 (non connue pour l'autre), 1 cas de BAV/BDB découvert à l'occasion d'une douleur thoracique mais sans antériorité ECG (surpoids et RGO néanmoins) et un cas de fibrillation auriculaire peu probablement lié au vaccin (épanchement pleural identifié quelques heures après D1 avec fibrillation auriculaire concomitante).

→ Sur les 93 cas de **troubles du rythme supraventriculaire**, 51 sont survenus dans les 4 jours, chez 22 femmes et 29 hommes, d'âge médian 63 ans +/- 12,5 [32 -85], dont 21 avaient des ATCD de troubles du rythme, 5 de cardiopathie ischémique, 14 de facteurs de risque cardio-vasculaire, 2 de COVID19. Pour 16, un traitement spécifique est précisé et 7 autres bénéficient d'une anticoagulation. Parmi les 13 patients ayant présenté un trouble du rythme supra ventriculaire accompagnant un SPG, seuls 3, aux antécédents de fibrillation auriculaire, ont bénéficié d'un traitement spécifique et l'évolution était favorable pour 11 cas, non connue pour 2. On note des poussées hypertensives concomitantes dans 11 de ces cas. On note un cas de fibrillation supra-ventriculaire avec poussée hypertensive post-D2 avec notion de troubles du rythme non précisé spontanément résolutifs post-D1.

→ Pour les **troubles du rythme ventriculaire**, 9 des **10 cas** sont survenus dans les 4 jours post injection, tous chez des patients présentant des antécédents ou des facteurs de risque de troubles du rythme et l'évolution était favorable pour tous hormis un cas, non rétabli au moment du signalement.

→ Seuls **2 cas de BAV** sont survenus en moins de 5 jours (2 et 4 jours) après une première injection, tous deux d'évolution favorable sans traitement spécifique chez des patients quarantenaire et cinquantenaire, sans antécédent de trouble du rythme ou de la conduction (RGPO et surpoids pour l'un / rien pour l'autre).

Pour ces cas survenus rapidement après l'injection vaccinale, on ne peut exclure que le vaccin aient joué un rôle précipitant, décompensant un trouble parfois déjà identifié, et ce même si le nombre de cas est ici peu important au regard de la prévalence des troubles du rythme⁵ dans la population générale et notamment chez les sujets les plus âgés. Ces situations sont sans doute à rapprocher du cadre plus général des décompensations de pathologies pré-existantes déjà suivies dans le cadre des rapports. Par ailleurs, on note ici chez 1/5 patients ayant présenté un trouble du rythme supraventriculaire, une poussée hypertensive associée, facteur de risque identifié de fibrillation auriculaire³ et signal potentiel identifié pour le vaccin.

Pas de signal retenu, poursuite de la surveillance.

V.4 Analyse et expertise de nouveaux effets indésirables

V.4.1 Pseudo-polyarthrite rhizomélique (PPR)

Depuis le début du suivi, ont été notifiés, 12 cas (5 sur la période) de pseudopolyarthrites rhizoméliques (9 graves) et 1 cas non grave de poussée de PPR chez un soixantenaire à J7 post-D1 nécessitant une augmentation de sa posologie de corticoïde. Les 12 cas de PPR concernent 3 femmes et 9 hommes, de médiane d'âge 71 ans [extrêmes 56-78 ans]. Le délai de survenue médian est de 10 jours [extrêmes 1-24 jours]. L'évolution est favorable dans 2 cas

⁵ Jeet Kaur R, Dutta S, Charan J, et al. Cardiovascular Adverse Events Reported from COVID-19 Vaccines: A Study Based on WHO Database. *Int J Gen Med.* 2021;14:3909-3927. Published 2021 Jul 27. doi:10.2147/IJGM.S324349

(1 sous corticoïde) en cours de rétablissement dans 6 (4 sous corticoïde), non rétabli au moment de la notification dans 4 (2 sous corticoïde).

Pour définir un cas de PPR, nous avons utilisé les critères de classification de l'EULAR 2012⁶.

- 3 cas correspondent aux seuls critères obligatoires de l'EULAR (âge >50 ans, douleur bilatérale des épaules et VS et/ou CRP anormales).
- 4 cas ont les critères obligatoires avec quelques critères supplémentaires sans échographie.
- 1 cas a les critères obligatoires avec quelques critères supplémentaires avec échographie.
- 1 cas décrit les critères obligatoires mais la présence d'un facteur rhumatoïde remet en cause le diagnostic et a fait l'objet d'une demande de précision auprès du déclarant.
- 1 cas ne décrit pas tous les critères obligatoires mais mentionne quelques critères supplémentaires sans échographie.
- 2 cas ne mentionnent aucun des critères cliniques, biologiques ou échographiques pour confirmer le diagnostic.

Au total, les cas de PPR sont extrêmement peu nombreux au regard du nombre total d'injections réalisées avec VaxZevria® (7 773 319 injections au 26.08.2021). Ces cas répondent majoritairement aux critères obligatoires de l'EULAR 2012 mais aucune des observations ne remplit l'ensemble des critères demandés pour un diagnostic certain.

La société Nationale de Médecine Interne a effectué en juin dernier un appel à observation en proposant de colliger les cas de PPR (et d'artérites à cellules géantes (ACG)) dans les suites précoces d'une vaccination anti-COVID-19. Les objectifs de cette étude sont :

- d'établir la prévalence des PPR et/ou ACG dans les suites de la vaccination anti-COVID-19.
- de décrire sur le plan clinique, biologique, iconographique et histologique les cas de PPR et/ou d'ACG dans les suites de la vaccination anti-COVID-19.
- de décrire l'évolution des patients sous traitement conventionnel.
- d'internationaliser cette recherche d'une part en alimentant et d'autre part en analysant la VigiBase

Ces cas devraient être notifiés aux CRPV et permettrons d'avoir des observations plus solides et détaillées.

Poursuite du suivi des cas.

V.4.2 Pancréatites

Un cas marquant de pancréatite aiguë sévère, pris en charge en réanimation médico-chirurgicale, a été rapporté sur la période chez un soixantenaire aux antécédents d'HTA, de pré-diabète, d'HBP, de cataracte bilatérale, de cholécystectomie et de résection de prostate. Il a présenté à J6 post-D2 des douleurs trans-thoraciques et abdominales intenses conduisant à son hospitalisation. Au scanner, pancréatite aiguë grave oedémato-nécrotique avec œdème pancréatique, associée à des complications digestives (péritonite, iléus), pulmonaires (dyspnée sur épanchement pleural), infectieuses (bactéries multirésistantes). Instauration d'une poly-antibiothérapie. Puis, défaillance multiviscérale avec insuffisance hépatique sévère (TP 24%). Bili-IRM : pas d'argument pour une origine lithiasique. Présence de différentes collections digestives (sous et péri-gastrique, péri-pancréatiques, spléno-mésaraïques) dont certaines ont pu être drainer. La dégradation septique conduit à une hémicolectomie. Une écho-

⁶ Dasgupta B, et al. 2012 Provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2012 Apr;71(4):484-92.

endoscopie mettait en évidence un parenchyme pancréatique très remanié. Le patient n'est pas encore rétabli mais est sortie de réanimation après 2 mois.

Ce cas marquant très sévère nous a conduit à faire un point sur les cas de pancréatites notifiés après VaxZevria®.

Sur l'ensemble du suivi, **21 cas de PT « pancréatite »** ont été notifiés (6 sur la période), **toutes graves. Six de ces cas ont une cause probable** : 5 cas avec mise en évidence d'une vésicule biliaire lithiasique, 1 cas d'origine alcoolique.

Les 15 cas restants concernent 5 femmes et 10 hommes d'âge médian 64 ans [extrêmes 53-74 ans]. Parmi les 11 cas où les antécédents sont renseignés, on note 7 pathologies pancréatiques ou biliaires (*4 pancréatites aiguës (dont 1 d'origine alcoolique), 1 lithiase biliaire, 1 pancréatectomie partielle sur lésions précancéreuses et 1 cholécystectomie*), 4 diabètes (3 DNID, 1 DID) et 2 dyslipidémies de type non précisée. Le délai médian de survenue et de 7 jours [extrêmes <24h-33 jours] pour les 14 où il est connu. Dans 7 cas un bilan étiologique a écarté les principales causes de pancréatite, dans 3 autres cas, seule l'absence de lithiase est mentionnée, enfin dans les 5 derniers cas, aucun bilan n'est renseigné. Seuls 3 cas sont non rétablis au moment de la notification.

Concernant les 7 cas où le bilan étiologique est négatif (2F/5H âge médian 68 ans), 2 ont dans leurs antécédents des pathologies pancréatiques : (i) pancréatite /ex-alcoolique/DNID, (ii) pancréatite alcoolique et dans 1 cas l'irbésartan est co-suspect. A noter, 4 délais de survenue post-vaccin courts (2 fois inférieur à 24h, 2 jours et 5 jours), dans 3 autres cas, les délais sont plus longs (respectivement 21, 29 et 33 jours). L'évolution est rétabli ou en cours de résolution dans tous ces cas.

Au total, l'origine médicamenteuse d'une pancréatite est une cause rare, aux alentours de 2% selon les médicaments et les études^{7,8}. De plus, dans de nombreux cas aucune étiologie n'est retrouvée. Des cas exceptionnels de pancréatites aiguës post-vaccinales sont décrits^{9,10,11}. Plusieurs hypothèses de mécanismes sont évoqués pour les vaccins¹², sans certitude à ce jour, notamment une induction auto-immune mais ici, lorsqu'ils ont été dosés les IgG4 étaient normaux. A souligner aussi que dans plus de 50% des cas où les antécédents figurent dans la notification, il existe une pathologie pancréatique ou biliaire.

Ces quelques cas où le rôle du vaccin ne peut être formellement exclu ne constituent pas un signal en l'état actuel mais seront suivi dans les prochains rapports.

V.4.3 Affections oculaires

Après lecture des cas mentionnant un effet ophtalmologique ou neurologique avec des manifestations oculaires, et en éliminant les cas de troubles visuels sans précision ou s'intégrant dans des syndromes pseudo-grippaux, AIT, AVC et migraines avec aura, conjonctivites, on retrouve **126 cas d'intérêts dont 112 jugés graves.**

Répartis par HLT, on retrouve :

⁷ Chebane L et al. Pancréatites d'origine médicamenteuse. Revue des notifications spontanées en FranceDrug-induced pancreatitis. A review of French spontaneous reports. La revue de Médecine Interne 2015 ; 36(9) : 573-8

⁸ Jones MR, Hall OM, Kaye AM, Kaye AD. Drug-induced acute pancreatitis: a review. Ochsner J. 2015; 15: 45–51. PMID: 25829880

⁹ <http://www.biourtox.com/Mediquick7/index.cfm>

¹⁰ Chandak, S.; Mandal, A.; Singh, A. Acute pancreatitis and pancreatic pseudocyst in a toddler following mumps, measles and rubella vaccine. Clin. Pediatr. 2017, 2, 1–4. Available online: <https://www.longdom.org/open-access/acute-pancreatitis-and-pancreatic-pseudocyst-in-a-toddler-followingmumps-measles-and-rubella-vaccine.pdf>

¹¹ Shlomovitz, E.; Davies, W.; Cairns, E.; Brintnell, W.C.; Goldszmidt, M.; Dresser, G.K. Severe necrotising pancreatitis following combined hepatitis A and B vaccination. CMAJ 2007, 176, 339–342.

¹² Cieslewicz A et al. Pancreatic injury after Covid-19 vaccine- A case report. Vaccines 2021, 9(6), 576; <https://doi.org/10.3390/vaccines9060576>

- **Affections du nerf optique : 7 cas** tous graves, rapportant 2 névrites rétrobulbaires, 2 neurorétinites, 3 névrites optiques SAI, survenus chez 4 femmes et 3 hommes, sans ATCD particuliers, d'âge compris de 21 à 63 ans, avec un délai de survenue allant de 2 à 29 jours et d'évolution favorable pour 2, non rétablie pour les autres.
- **Anomalie des voies optiques : 1 cas** de neuropathie optique survenu à J12 chez un quinquagénaire aux antécédents d'hypercholestérolémie, AVC ischémique, dilatation de l'aorte ascendante, migraine ophtalmique, bloc de branche droit, dépression et cancer du rein
- **Saignements et troubles vasculaires du nerf optique : 7 cas** tous graves, de neuropathie optique ischémique survenues chez 5 femmes et 2 hommes, entre 50 et 64 ans pour les femmes et plus de 65 ans pour les hommes, dans un délai allant de 1 à 21 jours après l'injection vaccinale, avec pour 1 cas une évolution favorable (non connue pour les autres) et associée dans un cas à une maladie de HORTON
- **Cataractes et troubles apparentés : 2 cas** non graves, survenus à J13 et J1 de l'injection vaccinale chez des personnes entre 65 et 74 ans sans antécédents précisés.
- **Changement structurel, dépôt et dégénérescence de la choroïde : 10 cas** de décollement du vitré (+ 1 associé à une OACR) et **1 cas** de corps flottants intravitréens ; 1 cas associant un syndrome pseudo-grippal est survenu chez une personne entre 19 et 24 ans, 5 cas sont survenus chez des femmes entre 50 et 64 ans, (2G/3NG) dont 1 cas associant une OACR, 4 cas sont survenus chez des soixantaines (1 cas grave). L'évolution est favorable pour 4 cas, non connue pour les autres.
- **Changement structurel, dépôt et dégénérescence de la rétine : 6 cas**, tous graves, qui décrivent 1 épithéliopathie pigmentaire rétinienne survenue chez une personne entre 16 et 18 ans, aux antécédents d'hypothyroïdie et de maladie de Willebrandt, survenue à J2 de la D1 et d'évolution non connue (cas vu dans un précédent rapport), un cas d'aggravation de DMLA, survenu chez une personne entre 75 et 84 ans, à J3 de l'injection vaccinale et d'évolution inconnue, 4 cas de décollement de rétine survenus chez 3 personnes entre 50 et 64 ans et 1 octogénaire, avec un délai allant de 1 à 42 jours après l'injection vaccinale et d'évolution favorable pour 2, inconnue pour les 2 autres (3 ont des ATCD de cataractes dont 2 opérés).
- **Déficience visuelle et cécité : 14 cas** sans autres troubles ophtalmologiques autres rapportent une amaurose transitoire ou une baisse de la vision, non graves dans 13 cas, tous survenus chez des patients de plus de 50 ans dans des délais allant de 1 à 20 jours sauf un cas survenu à J70 qui rapporte une amaurose unilatérale. L'évolution est favorable pour 9 de ces cas, inconnue pour les autres ;
- **Saignement et troubles vasculaires de la rétine : 65 cas**
 - 53 cas d'OVCR
 - 11 OACR
 - 1 hémorragie rétinienne
- **Glaucomes : 2 cas** non associés à d'autres troubles visuels dont un cas chez un soixantenaire aux ATCD de glaucome
- **Hémorragies et troubles vasculaires de la choroïde : 1 cas** d'hémorragie du vitré chez un quinquagénaire, d'évolution favorable.
- **Saignement et troubles vasculaires oculaires : 3 cas** rapportant des hémorragies oculaires SAI à J0 et J10 de l'injection vaccinale d'évolution favorable chez des soixantaines et 1 cas d'ischémie oculaire à J4 d'évolution inconnue chez un septuagénaire sans antécédent codé.
- **Infections, irritations et inflammations de l'iris : 5 cas** rapportent des uvéites dont deux cas précisés d'uvéite antérieure, survenus entre J2 et J9 de l'injection vaccinale hormis un cas à J52, d'évolution favorable pour tous sauf 1 (inconnue), chez 2 soixantaines et 4 quarantaines dont 1 aux antécédents d'uvéite antérieure.
- **Infections, irritations et inflammations sclérales : 1 cas** survenu à J14 de l'injection vaccinale et d'évolution favorable chez un trentenaire aux ATCD de maladie de Crohn notamment.

- **Rétinopathies SAI : 2 cas** survenus à J23 et J1 d'évolution inconnue, l'un chez un septuagénaire aux ATCD d'HTA (rétinopathie hypertensive décrite) et 1 dans la vingtaine ayant une rétinopathie sans précision.

Au total, il y a de nombreux cas d'affections de l'œil dont des atteintes neuro-ophtalmologiques qui mériteraient une expertise spécifique d'autant que la littérature soulève certaines questions sur le sujet^{13,14}.

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= 8	Nombre de cas Cumulés** n= 13
Schéma d'administration erroné	5 O/ 2 N	2	7
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 2 erreurs médicamenteuses non graves correspondant à un schéma d'administration erroné :

- Soixantenaire ayant eu une troisième injection de VaxZevria® alors qu'il avait déjà eu un schéma complet mais ne s'en souvenait pas. Aucun effet indésirable n'a été signalé après l'une de ces 3 vaccinations.
- Personne cinquantenaire mais ayant moins de 55 ans ayant reçu pour sa D2 VaxZevria® alors qu'elle avait eu Spikevax pour sa D1. A présenté le lendemain, une forte fièvre et une asthénie d'évolution favorable (délai non précisé).

V.5.2 Echec de vaccination

Nous avons considéré la définition d'un échec de vaccination selon le « Guide d'investigation des échecs vaccinaux liés à la vaccination contre la Covid-19 » version 26/05/2021 : *un échec de vaccination contre la Covid-19 est une infection symptomatique au SARSCoV-2 confirmée biologiquement par amplification moléculaire (RT-PCR ou RT-LAMP) ou par test antigénique survenant au moins 21 jours suivant l'injection de la deuxième dose du vaccin VaxZevria® (AstraZeneca) (ou après une dose pour les personnes immunocompétentes ayant reçu une seule dose vaccinale en raison d'un antécédent d'infection au SARS-Cov-2 symptomatique ou non, prouvée biologiquement)¹⁵.*

Sur l'ensemble du suivi, il y a un total de 51 cas codés en PT « échec de vaccination ». Parmi ceux-ci, 4 cas ne répondent pas à la définition ci-dessus :

- 1 cas correspond à une maladie Covid-19 survenue à J39 post-D1.

¹³ Anders Djupesland Bøhler et al. Acute macular neuroretinopathy following COVID-19 vaccination. Eye 2021; <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01610-1>

¹⁴ Francesco Pichi et al. Association of Ocular Adverse Events With Inactivated COVID-19 Vaccination in Patients in Abu Dhabi. *JAMA Ophthalmol.* doi:10.1001/jamaophthalmol.2021.3477 Published online September 2, 2021.

¹⁵ « Guide d'investigation des échecs vaccinaux liés à la vaccination contre la Covid-19, Ministère des solidarités et de la santé, version du 26/05/2021- CCS/SpF/ANSM)

- 2 cas correspondent à une maladie Covid-19 survenue respectivement à J16 et J19 post-D2.
- 1 cas correspond à une personne ayant une PCR SARS-CoV2 positive sans signe clinique à J53 post-D2.

Parmi les 47 cas répondant à la définition DGS « d'échec de vaccination », 30 (63,8%) correspondent à des cas graves (tous sur la période) et 17 cas sont considérés non graves (15 sur la période). Le taux d'incidence de notification de ces cas est de 1,46/100000 [1,07-1,94] vaccinations complètes et de 0,9/100000 [0,6-1,3] vaccinations complètes pour les cas graves (en prenant ceux avec schéma vaccinal complet au 05/08/2021, soit 3209720).

Il s'agit de 10 femmes et 20 hommes, de médiane d'âge 69,5 ans [extrêmes 49-91 ans].

Parmi les 28 cas où les antécédents sont renseignés, on note plus particulièrement, 18 poids excessifs (11 obésités, 7 surpoids), 17 HTA, 11 diabètes (9 DNID, 2 DID), 8 tumeurs malignes, 7 affections cardiaques (3 arythmies, 1 tachycardie, 1 IDM, 1 insuffisance cardiaque, 1 coronaropathie), 6 affections respiratoires (4 BPCO, 2 asthmes), 4 insuffisances rénales chroniques, 3 Covid-19, 3 maladies auto-immunes et un patient est fumeur actif.

Le délai de survenue médian post-D2 (ou D1 si ATCD de Covid-19) est de 60 jours [extrêmes 21 jours-5,5 mois]. Le variant est identifié comme un delta (12 cas), alpha (1 cas) et est non renseigné dans 17 cas.

Onze patients ont été hospitalisés en réanimation (36,7%), 3 en service de soins intensifs (10%) et 16 en service conventionnel (53,3%).

L'évolution est favorable dans 5 cas, en cours de rétablissement dans 10, non rétabli dans 11, inconnue dans 1 et 3 patients sont décédés.

Le tableau ci-dessous détaille les cas graves sur l'ensemble du suivi.

Sexe Age	Grave	Antécédents	Délai	Variant	Evolution
M septuagénaire	Réa	Ex-fumeur(euse), EP, BPCO, Trouble cardiaque, Hypothyroïdie, Colique néphrétique, Dépression, Tentative de suicide, Maladie de Dupuytren, Adénocarcinome de la prostate, Dyslipidémie, DNID	30	Delta	Décès
M quarantenaire	Réa	Obésité, HTA, Dyslipidémie, Spondylarthrite ankylosante	45	NR	Non rétabli
F septuagénaire	Hospi	DNID insulinorequérant, Hypothyroïdie, Obésité, Reflux gastro-oesophagien	39	Delta	En cours de résolution
F septuagénaire	Réa	DNID, IRC, HTA, Obésité	60	Delta	Non rétabli
M septuagénaire	Réa	Covid-19, Surpoids, Arythmie paroxystique Dysfonctionnement systolique, Fibrillation atriale	69	NR	Non rétabli
F septuagénaire	Réa	HTA, DNID, Obésité	95	NR	Non rétabli
F soixantenaire	Réa	Lymphome diffus à grandes cellules B stade III, DNID, Polyarthrite rhumatoïde, AOMI, Thrombose veineuse, EP, Coronaropathie, Allergie médicamenteuse, Surpoids	21	Alpha	Inconnue
F octagénaire	Hospi	HTA, AIT, Carcinome à cellules de Merkel, IRC	65	NR	Rétabli
M cinquantenaire	Hospi	Covid-19 (nov 2020)	56	Delta	En cours de résolution
M septuagénaire	Hospi	NR	40	NR	Non rétabli

F septuagénaire	Hospi	Cancer du sein, Mastectomie, Thyroïdite SAI DNID, HTA, Obésité, Néphrectomie, Néphrose, Exérèse de lithiase rénale, IRC, Adénome du côlon, Cirrhose hépatique	24	NR	En cours de résolution
M cinquanteenaire	Hospi	HTA, DNID, Dyslipidémie, Colique néphrétique, Ténosynovite de De Quervain, Cryptorchidie, Syndrome du canal carpien	22	Delta	En cours de résolution
M soixanteenaire	Réa	Segment ST sus-décalé, Arrêt cardiorespiratoire, Pose de stent, IRC, HTA	30	NR	Non rétabli
F octogénaire	Hospi	Asthme, BPCO, Arythmie, Syndrome des jambes sans repos, Hypercholestérolémie, HTA, Obésité	39	NR	En cours de résolution
M nonagénaire	Hospi	Insuffisance cardiaque, AVC, BPCO, Pneumopathie infectieuse, Fibrillation auriculaire permanente, Syndrome d'apnée du sommeil	69	Delta	Non rétabli
F soixanteenaire	soins intensifs	Fumeur, Obésité, Hypertriglycéridémie, Stéatose hépatique, BPCO, Insuffisance respiratoire hypercapnique, Syndrome d'apnée obstructive du sommeil, Épilepsie	30	Delta	Rétabli
M soixanteenaire	Réa	IDM, Obésité, ACFA, HTA, Syndrome d'apnée du sommeil	120	Delta	Non rétabli
F septuagénaire	Hospi	HTA, Arthrose, Goitre multinodulaire, Gammapathie monoclonale de signification indéterminée, Surpoids	52	NR	En cours de résolution
M cinquanteenaire	Hospi	Asthme, HTA, Tachycardie sinusale	73	NR	Non rétabli
M cinquanteenaire	Hospi	Covid-19 (nov 2020), EP, Phlébite, Mélanome, Apnée du sommeil, Obésité	164	NR	En cours de résolution
M septuagénaire	Réa	DNID, HTA, Hépatite virale, Polype colique bénin, Ulcère gastrique, Sténose carotidienne, AOMI, surpoids	44	NR	Décès
M septuagénaire	Réa	HTA, surpoids	160	Delta	En cours de résolution
M soixanteenaire	soins intensifs	NR Surpoids	40	NR	Non rétabli
M soixanteenaire	soins intensifs	Traumatisme crânien, Cancer colorectal, Troubles du comportement, Troubles cognitifs	70	NR	Décès
M septuagénaire	Hospi	DID, HTA, surpoids	47	Delta	En cours de résolution
M soixanteenaire	Hospi	DNID	91	NR	En cours de résolution
M soixanteenaire	Réa	Lymphome splénique, Cancer de la thyroïde, HTA, obésité	66	NR	Non rétabli
M cinquanteenaire	Hospi	HTA	92	NR	Rétabli
F soixanteenaire	Hospi	Polyarthrite rhumatoïde	68	Delta	Rétabli
M septuagénaire	Hospi	DID, Obésité, HTA, AVC	60	Delta	Rétabli

BPCO : bronchopneumopathie obstructive chronique, DNID : diabète non insulino-dépendant, DID diabète insulino-dépendant, EP : embolie pulmonaire, HTA : hypertension artérielle, IDM : infarctus du myocarde, IRC : insuffisance rénale chronique, NR : non renseigné

Au total, la majorité des notifications d'échecs de vaccination sont graves (près de 64%). Les 30 cas d'infections symptomatiques graves à Covid-19 sont survenues majoritairement chez des patients âgés, polypathologiques avec

le variant de type delta lorsque celui-ci est renseigné. L'évolution est favorable dans 50% des cas au moment de la notification.

Même si l'efficacité observée d'un schéma complet de VaxZevria® sur les hospitalisations associées au variant delta est importante (>90%)¹⁶, les cas d'inefficacité sont attendus. Depuis le début du suivi ces cas sont très peu nombreux au regard des 3 396 387 injections D2 déjà réalisées même en tenant compte d'une sous-notification probable.

L'étude de Lopez Bernal et al¹⁷, indique une légère perte d'efficacité sur les formes symptomatiques plus importante pour le vaccin VaxZevria® schéma complet contre le variant delta versus le variant alpha par rapport au vaccin Comirnaty (efficacité de 59,8% [28,9 ; 77,3] versus 87,9% [78,2 ; 93,2] pour Comirnaty).

Les résultats de plusieurs essais cliniques^{18,19,20} ont montré des réponses immunitaires plus importantes chez les personnes ayant été vaccinées selon une stratégie de *prime boost* hétérologue (une dose de Comirnaty après avoir reçu une dose de VaxZevria®). Ceci a conduit la Haute Autorité de Santé à proposer dans son avis du 8 juillet 2021²¹ que « pour les personnes ayant déjà été vaccinées par le vaccin VaxZevria®, la meilleure protection offerte par un schéma hétérologue justifie qu'une deuxième dose avec un vaccin à ARNm puisse leur être proposée à partir de 4 semaines après la première injection » et que « la HAS estime toutefois que la poursuite du schéma vaccinal avec le vaccin VaxZevria® est envisageable chez les personnes âgées de plus de 55 ans qui le souhaitent, dans le cadre d'une décision médicale partagée et après leur avoir apporté une information claire sur les différentes options possibles ». De plus, Suite à l'avis de la HAS du 23 août 2021, les autorités nationales (DGS-Urgent n°2021- 90) recommandent qu'une dose de rappel par un vaccin ARNm soit proposée aux personnes de 65 ans et plus ainsi que pour toutes les personnes présentant des comorbidités à risque de formes graves et de décès dus à la Covid-19²².

Ainsi, les cas d'échecs vaccinaux continueront de faire l'objet d'un suivi notamment compte-tenu des récentes modifications de schémas de vaccination. Les données en vie réelle permettraient une meilleure évaluation de ces échecs et une comparaison entre vaccins.

VI. Conclusion

¹⁶ PublicHealth England, Stowe J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Utsi L, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against hospital admission with the Delta (B.1.617.2) variant. London: PHE; 2021. https://khub.net/fr/web/phe-national/public-library/-/document_library/v2WsRK3ZIEig/view/479607266

¹⁷ Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2021.05.22.21257658>

¹⁸ Hillus D, Schwarz T, Tober-Lau P, Hastor H, Thibeault C, Kasper S, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1-nCoV19 and BNT162b2: a prospective cohort study [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.05.19.21257334>

¹⁹ Schmidt T, Klemis V, Schub D, Mihm J, Hielscher F, Marx S, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a heterologous COVID-19 prime-boost vaccination compared with homologous vaccine regimens [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.06.13.21258859>

²⁰ Liu X, Shaw RH, Stuart AS, Greenland M, Dinesh T, Provstgaard-Morys S, et al. Safety and immunogenicity report from the Com-COV Study: a single-blind randomised non-inferiority trial comparing heterologous and homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine [preprint]. SSRN 2021. <http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3874014>

²¹ Haute autorité de santé. Avis n° 2021.0047/AC/SEESP du 8 juillet 2021 relatif à l'adaptation de la stratégie vaccinale devant l'émergence de variants du SARS-CoV-2

²² Avis n° 2021.0061/AC/SEESP du 23 août 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la définition des populations à cibler par la campagne de rappel vaccinal chez les personnes ayant eu une primovaccination complète contre la Covid-19

- ⇒ **Dans ce 15° bilan**, on retrouve comme lors des précédents rapports, une prédominance des syndromes pseudo-grippaux qui sont néanmoins notifiés en moins grand nombre.
- ⇒ **Nous avons identifié trois nouveaux cas potentiels de TTIV pour un total de 29 cas. Le taux d'incidence de notification global sur l'ensemble du suivi est désormais de 0,40/100000 doses [0,26-0,56].**
- ⇒ **A l'issu de ce 15^{ème} bilan, il n'y a pas de nouveaux signaux potentiels identifiés:**

Signaux potentiels déjà évoqués dans les précédents bilans :

- ✓ Hypertension artérielle,
- ✓ Syndromes hémorragiques dits mineurs,
- ✓ Réactivations virales
- ✓ Paralysies faciales,
- ✓ Polyradiculonévrites
- ✓ Myo-péricardites/péricardites
- ✓ Pertes d'auditions

⇒ **Nécessitant une surveillance particulière**

- ✓ Les morts soudaines et inexplicées
- ✓ Les 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 colites ischémiques
- ✓ Les acrosyndromes de type S. de Raynaud
- ✓ Les décompensations de pathologies préexistantes
- ✓ Les pancréatites
- ✓ Les pseudo-polyarthrites rhizoméliques
- ✓ Les échecs de vaccination
- ✓ Les troubles ophtalmologiques qui nécessitent un avis d'expert
- ✓ Les vascularites cutanées
- ✓ Les artérites à cellules géantes

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				