

Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty

Rapport n°14 : période du 16 avril 2021 au 29 avril 2021

CRPV de Bordeaux, CRPV de Marseille

Version finale



Déclarations d'intérêt

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

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

Sommaire

I. Périmètre et vaccin concerné	4
II. Organisation et calendrier	4
III. Méthodes	4
IV. Résultats	5
IV.1. Données sur les cas issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance.....	5
IV.1.1. Analyse quantitative	5
Données générales	5
IV.1.2. Analyse qualitative : effets de réactogénicité, hypersensibilité / anaphylaxie, événements indésirables d'intérêt spécifique, effets inattendus	11
IV.1.3. Analyse qualitative : cas marquants et décès.....	14
IV.1.4. Analyse qualitative : autres effets faisant l'objet d'un suivi spécifique	17
IV.1.5. Synthèse concernant les cas graves rapportés depuis le début de la campagne vaccinale	29
IV.1.6. Analyse et expertise des situations particulières	39
IV.2. Données générales sur les cas graves survenus en France issus du laboratoire	42
V. Conclusion	43
Annexe 1. Classification des réactions allergiques par grade (classification de Ring et Messmer).....	46
Annexe 2. Distribution détaillées des effets renseignés dans les cas enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance au 15/04/2021, par System Organ Class (SOC) et par High Level Terms (HLT) de la classification MedDRA.	47

Contexte

Une enquête de pharmacovigilance a pour objectif une analyse médicale et pharmacologique des effets indésirables médicamenteux déclarés par les professionnels de santé ou les patients avec un médicament ou une classe de médicaments survenant en dehors des essais cliniques. Ces déclarations sont analysées puis enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance. Ce suivi a pour objectif d'identifier des effets indésirables inattendus (en terme de nouveauté ou de gravité) afin d'émettre des signaux en vue de prendre des mesures de réduction du risque pertinentes, ce qui explique sa périodicité rapprochée.

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Bordeaux et le CRPV de Marseille assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty.

En complément, s'il est observé un nombre conséquent de cas d'Effets/événements Indésirables d'intérêt particulier (EIIP) nécessitant une discussion approfondie, le(s)expert(s) CRPV nommé(s) sur l'analyse de cet(s) EIIP pourra faire un rapport d'expertise spécifique pouvant être annexé à ce rapport, sur demande directe des CRPV rapporteurs de l'enquête en concertation avec l'ANSM.

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

I. Périmètre et vaccin concerné

[Voir rapport précédent](#)

II. Organisation et calendrier

[Voir rapport précédent](#)

III. Méthodes

[Voir rapport précédent](#)

Ce 14^{ème} rapport comprend l'analyse des données de pharmacovigilance pour la période supplémentaire comprise entre le 16 et le 29 avril 2021. Seules les informations marquantes identifiées lors de l'analyse réalisée pour cette nouvelle période sont détaillées, ainsi que les nouvelles conclusions que ces faits ont pu apporter. Par ailleurs et pour permettre une présentation plus synthétique dans un contexte de stabilité des résultats, les descriptions générales sont dorénavant présentées pour l'ensemble des données analysées depuis le début du suivi, sans description individualisée des données analysées sur la période supplémentaire couverte par le dernier rapport.

IV. Résultats

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

IV.1.1. Analyse quantitative

Données générales

Ce rapport est le quatorzième réalisé dans le cadre de l'enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer-BioNTech Comirnaty. Il concerne l'ensemble des cas d'effets/événements indésirables potentiels déclarés au Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance pour la période du 27/12/2020 au 29/04/2021 inclus.

La nouvelle période couverte par ce rapport s'étend du 16/04/2021 au jeudi 29/04/2021 inclus. Le nombre d'injections réalisées depuis le début de la campagne de vaccination et au cours de la période bimensuelle est détaillé dans le Tableau 1.

Tableau 1. Nombre d'injections réalisées avec le vaccin Pfizer-BioNTech Comirnaty depuis le début de la campagne vaccinal et au cours de la période du 16 au 29/04/2021 (Source VACSI).

Cumul depuis le 27/12/2020 N = 15 813 284		
	1 ^{ère} injection N = 10 193 913	2 ^{ème} injection N = 5 619 371
Sexe		
Femmes	5 953 039	3 300 261
Hommes	4 221 013	2 311 654
Non renseigné	19 861	7 456
Age		
16-49 ans	1 319 131	554 913
50-64 ans	2 194 877	845 917
65-74 ans	2 750 148	1 106 931
75-84 ans	2 584 243	2 043 928
85 et + ans	1 345 514	1 067 682

* Le nombre de 2^{ème} injection correspond au nombre de patients avec schéma vaccinal complété depuis le début de la campagne vaccinal Jusqu'au 29/04/2021

A la date du 29/04/2021 et depuis le début de la campagne vaccinale, 16 943 cas d'effets / événements indésirables potentiellement liés au vaccin Comirnaty et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 36 265 effets / événements (nombre médian d'effets renseignés par cas : 2 ; Intervalle Inter-Quartile, IIQ : 1-3).

Le délai de survenue médian des effets était d'un jour (IIQ : 0-2) ; 8 598 (50,7 %) cas étaient renseignés comme résolus avec un délai médian de résolution d'un jour (IIQ : 0-2).

Parmi les 16 943 cas pris en compte et déclarés entre le 27/12/2020 et le 29/04/2021, 8 477 (50,0 %) au total étaient renseignés comme résolus, dont 121 résolus avec séquelle.

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

La distribution des délais de survenue est détaillée dans la Figure 1.

La distribution des délais de résolution est détaillée dans la Figure 2.

Par ailleurs, l'information de 8 cas supplémentaires a été transmise par le circuit dédié des Cas Marquants (analyse présentée dans la section *Analyse Qualitative*).

Tableau 2. Caractéristiques générales des cas.

	Cas cumulés N = 16 943 (%)
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV	
Cas déclarés par les professionnels de santé	12687 (74,9)
Cas déclarés par les patients/usagers	4256 (25,1)
Évolution, N (%)	
En cours de rétablissement/résolution	3708 (21,9)
Rétabli/résolu	8477 (50,0)
Rétabli/résolu avec séquelles	121 (0,7)
Non rétabli/non résolu	3603 (21,3)
Décès	513 (3,0)
Inconnu	521 (3,1)
Sexe	
Masculin	4569 (27,0)
Féminin	12315 (72,7)
Inconnu	59 (0,3)
Tranches d'âge, N (%)	
16-49	3680 (21,7)
50-64	5910 (34,9)
65-74	1729 (10,2)
75-84	3209 (18,9)
≥ 85	2203 (13,0)
Inconnu	212 (1,2)
Cas graves, N (%)	4380 (25,9)
Critère de gravité	
Décès	513 (3,0)
Mise en jeu du pronostic vital	234 (1,4)
Hospitalisation	1131 (6,7)
Invalidité ou incapacité	81 (0,5)
Médicalement significatif	2421 (14,3)
Sexe, N (%)	
Masculin	1452 (8,6)
Féminin	2912 (17,2)
Inconnu	16 (0,1)
Tranches d'âge, N (%)	
16-49	752 (4,4)
50-64	1087 (6,4)
65-74	523 (3,1)
75-84	1017 (6,0)
≥ 85	964 (5,7)
Inconnu	37 (0,2)
Évolution, N (%)	
En cours de rétablissement/résolution	1124 (6,6)
Rétabli/résolu	1394 (8,2)
Rétabli/résolu avec séquelles	87 (0,5)
Non rétabli/non résolu	1158 (6,8)
Décès	513 (3,0)
Inconnu	104 (0,6)

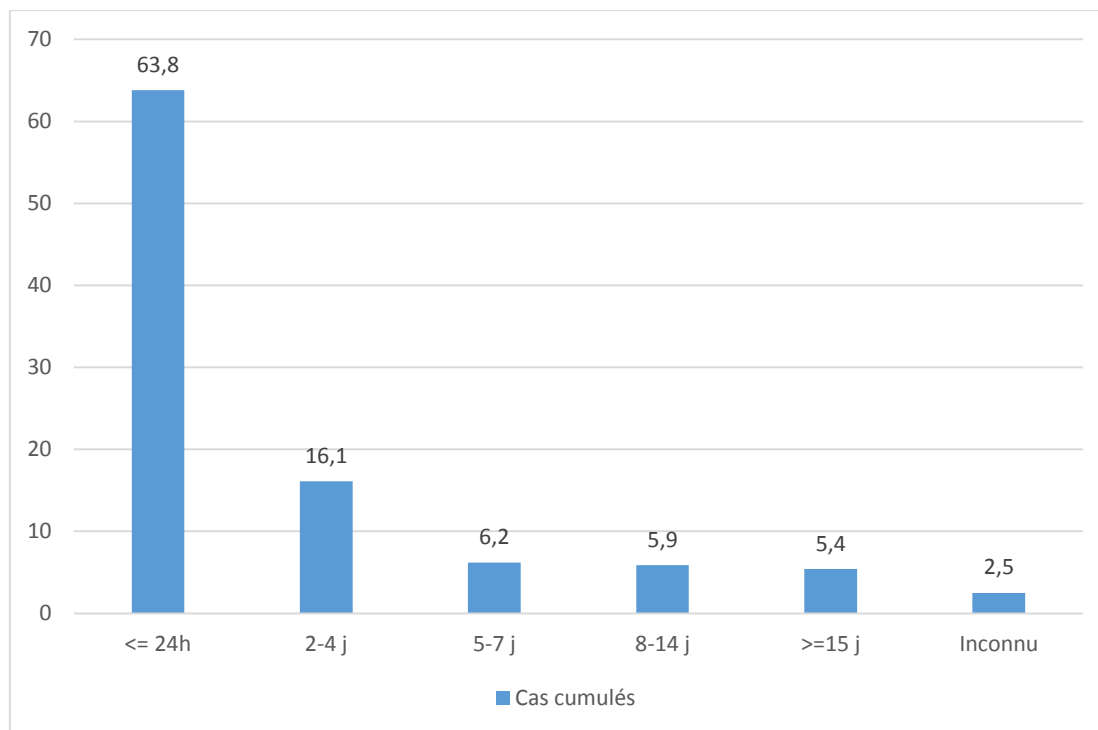


Figure 1. Distribution des délais de survenue des effets pour les cas rapportés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance pour le vaccin Comirnaty au 29 avril 2021.

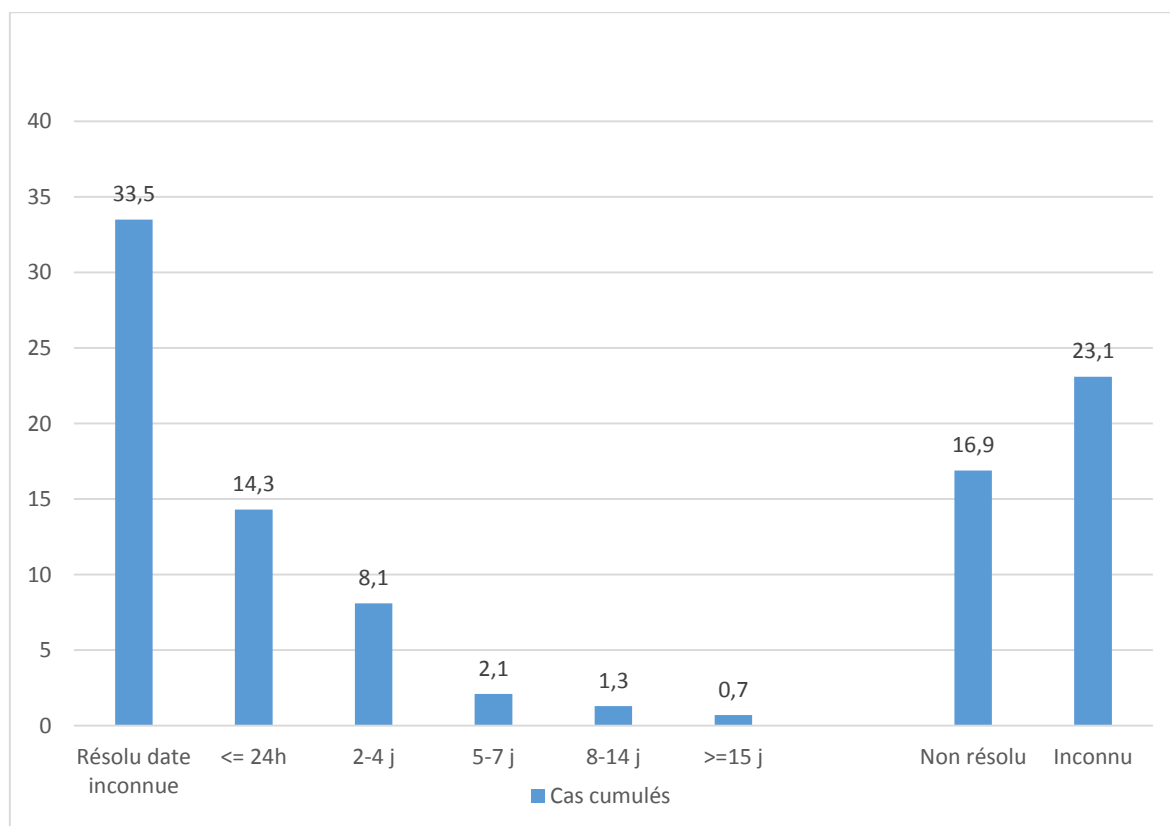


Figure 2. Distribution des délais de résolution des effets pour les cas rapportés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance pour le vaccin Comirnaty au 29 avril 2021.

Description générale des cas graves et non graves

Au total, sur les 16 943 cas rapportés, 12 563 (74,1 %) correspondaient à des **cas non graves** et 4 380 (25,9 %) à des **cas graves** au regard des définitions réglementaires internationales de pharmacovigilance. Depuis le précédent rapport, 1 955 nouveaux cas ont été transmis, dont 725 graves (37,1 %).

Le Tableau 3 détaille les types d'effets indésirables rapportés par *System Organ Class* et selon la gravité, en cumulé depuis le début de la campagne de vaccination jusqu'au 29/04/2021.

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

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

Tableau 3. Détail des effets rapportés dans les cas non graves et dans les cas graves rapportés en France jusqu'au 29/04/2021, par *System Organ Class.**

Effet (SOC)	Cas cumulés	
	Non graves, N = 12563 (%)*	Graves, N = 4380 (%)*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	7804 (62,1)	1717 (39,2)
Système nerveux	3023 (24,1)	1222 (27,9)
Gastro-intestinales	2241 (17,8)	544 (12,4)
Musculosquelettiques	2217 (17,6)	349 (8,0)
Affections vasculaires	1114 (8,9)	899 (20,5)
Peau et tissu sous-cutané	1275 (10,1)	262 (6,0)
Cardiaques	517 (4,1)	628 (14,3)
Respiratoires et thoraciques	545 (4,3)	585 (13,4)
Hématologiques et lymphatique	818 (6,5)	145 (3,3)
Infections et infestations	586 (4,7)	356 (8,1)
Oreille et labyrinthe	433 (3,4)	163 (3,7)
Psychiatriques	288 (2,3)	117 (2,7)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	216 (1,7)	194 (4,4)
Investigations	145 (1,2)	181 (4,1)
Ophtalmologiques	202 (1,6)	106 (2,4)
Métaboliques et de la nutrition	151 (1,2)	79 (1,8)
Système immunitaire	116 (0,9)	92 (2,1)
Rein et voies urinaires	31 (0,2)	40 (0,9)
Organes de la reproduction et du sein	47 (0,4)	11 (0,3)
Hépatiques	14 (0,1)	35 (0,8)
Endocriniennes	3 (0,0)	15 (0,3)
Actes médicaux et chirurgicaux	4 (0,0)	8 (0,2)
Femmes enceintes ou période périnatale	1 (0,0)	14 (0,3)
Problèmes de produit	3 (0,0)	0 (0,0)

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

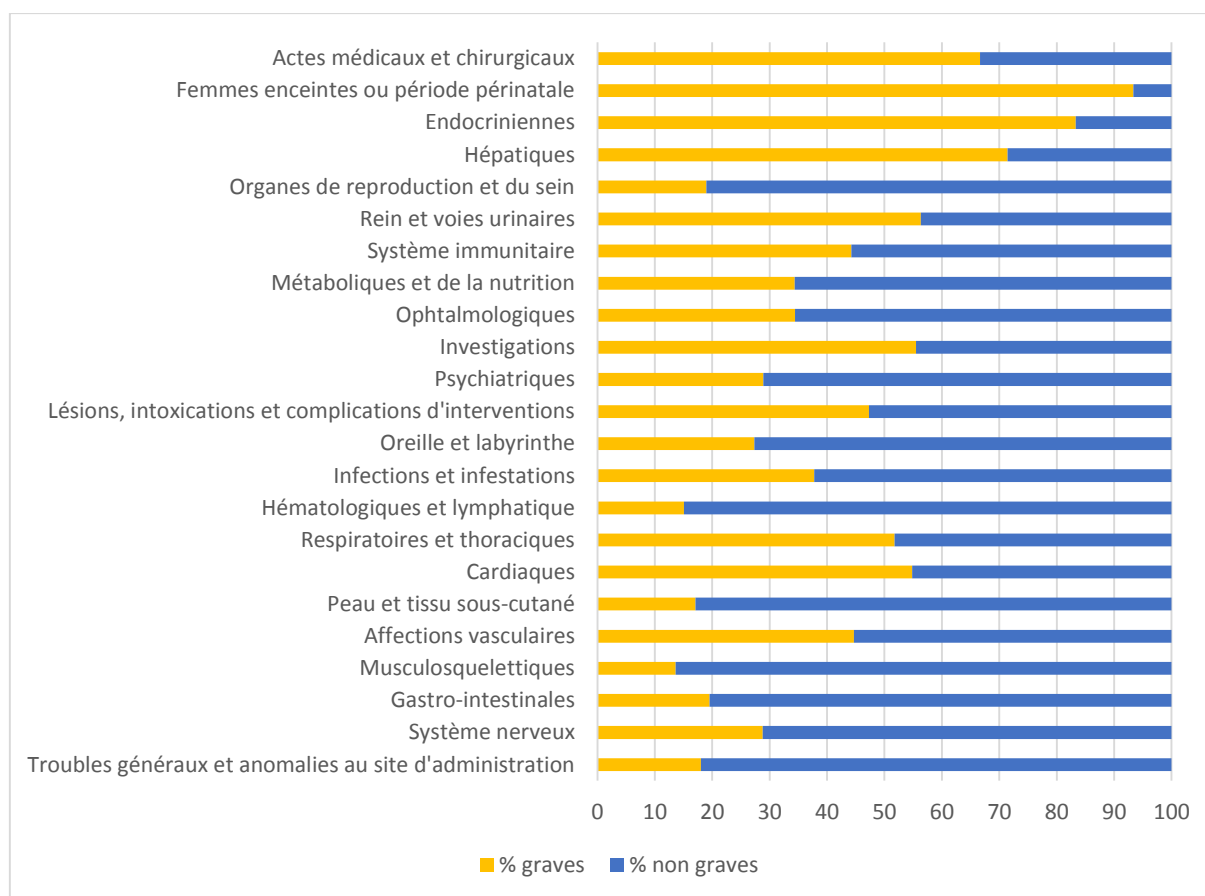


Figure 3. Proportion représentée par les effets graves parmi l'ensemble des effets rapportés en France au 29/04/2021, par System Organ Class (avec au moins 5 cas).

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

Effets indésirables de réactogénicité et réactogénicité retardée (n=10 676, dont 920 cas sur la période d'analyse ; 1 703 cas graves)

Sur les 16 943 cas rapportés, 10 676 (63,0 %) comprenaient des effets à type de réactogénicité, pour un total de 19 609 effets. Un total de 1 703 cas de réactogénicité grave a été rapporté, ce qui représente 16,0 % sur le nombre total des cas de réactogénicité.

Parmi ces cas, 9 373 (87,8%) étaient en rapport avec au moins une manifestation systémique. Les manifestations les plus fréquemment rapportées étaient à types de fatigue, céphalées, fièvre, nausées ou vomissements, et myalgies (Tableau 4).

Tableau 4. Détail des effets de réactogénicité dans les cas non graves et dans les cas graves rapportés en France jusqu'au 29/04/2021.

	Cas cumulés	
	Non graves, N = 12563 (%)*	Graves, N = 4380 (%)*
Cas avec au moins un effet de réactogénicité	8973 (71,4)	1703 (38,9)
Réactogénicité locale uniquement	1226 (9,8)	77 (1,8)
Réactogénicité systémique	7747 (61,7)	1626 (37,1)
El systémiques		
<i>Asthénie/Fatigue/Malaise</i>	2575 (20,5)	580 (13,2)
<i>Syndrome grippal</i>	2295 (18,3)	469 (10,7)
<i>Céphalées</i>	1953 (15,5)	355 (8,1)
<i>Nausée/Vomissement</i>	1433 (11,4)	325 (7,4)
<i>Fièvre</i>	1296 (10,3)	250 (5,7)
<i>Myalgies</i>	1336 (10,6)	148 (3,4)
<i>Frissons</i>	627 (5,0)	78 (1,8)
<i>Diarrhée</i>	565 (4,5)	133 (3,0)
<i>Douleur articulaire</i>	569 (4,5)	85 (1,9)
<i>Douleur musculosquelettiques</i>	247 (2,0)	41 (0,9)
<i>Complications liées à une vaccination</i>	95 (0,8)	119 (2,7)

Le délai de survenue médian était d'un jour (IIQ : 0-1) ; 5 973 cas (57,3 %) renseignaient des effets résolus, avec un délai médian de résolution d'un jour (IIQ : 1-2). Un total de 1 703 cas (16,0 %) était considéré comme grave, soit 38,9 % de l'ensemble des cas graves. Les motifs de gravité associés à ces effets sont détaillés dans les Tableaux 7 et 8.

L'analyse des cas de réactogénicité sur la nouvelle période n'a pas apporté d'éléments nouveaux. La réactogénicité rapportée après la 2^{ème} injection est traitée dans le chapitre « IV.1.6. Analyse et expertise des situations particulières ».

Réactions d'hypersensibilité / anaphylaxie graves (n=247, dont 34 cas sur la nouvelle période d'analyse)

Les effets sont ici considérés comme graves au regard des définitions internationales de pharmacovigilance, Ils ne correspondent pas de ce fait systématiquement à des hypersensibilités/anaphylaxies graves au sens médical.

Un total de 247 cas d'hypersensibilité/anaphylaxie a été rapporté, dont 34 cas sur la période d'analyse.

Trente-deux cas d'hypersensibilité immédiate, soit avec délais de survenue ≤ 24 h, et classifié en grade selon la classification de Ring et Messmer (Annexe 1) :

- 21 cas de grade I, sans caractéristique particulière ;
- 10 cas de grade II, sans caractéristique particulière
- 1 cas de grade III, survenus quelque minute après la 1ère injection, ayant entraîné l'hospitalisation chez une personne avec antécédent d'asthme et BPCO.

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

Analyse et expertise des cas graves d'exacerbation d'asthme (9 cas graves ; 1 sur la période)

Un cas grave d'exacerbation d'asthme a été rapporté durant la période couverte par ce rapport, associé à une tachycardie et une fatigue.

Au total, les cas présentés, ainsi que la capacité avérée du vaccin Comirnaty à déclencher des réactions d'hypersensibilité, peuvent suggérer un rôle du vaccin dans l'exacerbation d'asthme chez des sujets avec une pathologie asthmatique sous-jacente. Les éléments justifient que le suivi particulier de ces événements soit poursuivi.

Événements indésirables d'intérêt spécifique (*Adverse events of specific interest* ; n= 3 044 dont 536 sur la période ; 2 030 cas graves)

Sur les 16 943 cas rapportés, 3 044 comprennent des événements / effets indésirables considérés comme d'intérêt particulier ; 536 ont été déclarés sur la nouvelle période de suivi.

Sur ces 3 044 cas d'événements / effets indésirables d'intérêt spécifique rapportés depuis le début de la campagne vaccinale, 2 030 étaient considérés comme graves (65,4 %), incluant 392 cas graves déclarés sur cette nouvelle période de suivi (Tableau 5).

Tableau 5. Description des événements / effets d'intérêt spécifiques identifiés (AESI), hors hypersensibilités/anaphylaxies, dans les cas rapportés en France jusqu'au 29/04/2021*.

	Cas cumulés		Cas 16/04/2021 – 29/04/2021	
	Non graves, N = 12563 (%)*	Graves, N = 4380 (%)*	Non graves, N = 1230 (%)*	Graves, N = 725 (%)*
Cas avec au moins un AESI	1014 (8,1)	2030 (46,3)	144 (11,7)	392 (54,1)
Cardiaques	477 (3,8)	585 (13,4)	56 (4,6)	74 (10,2)
Cardiomyopathie provoquée par le stress	0	3 (0,1)	0	0
Maladie coronaire (Cardiopathie ischémique)	2 (0,0)	71 (1,6)	0	7 (1,0)
Insuffisance cardiaque	5 (0,0)	111 (2,5)	1 (0,1)	15 (2,1)
Myocardite	1 (0,0)	8 (0,2)	1 (0,1)	1 (0,1)
Troubles du rythme cardiaque	471 (3,7)	424 (9,7)	54 (4,4)	58 (8,0)
Cutanés	14 (0,1)	26 (0,6)	2 (0,2)	5 (0,7)
Erythème polymorphe	1 (0,0)	3 (0,1)	0	1 (0,1)
Lésions type engelures	5 (0,0)	0	1 (0,1)	0
Vascularite	8 (0,1)	23 (0,5)	1 (0,1)	4 (0,6)
Gastro-intestinaux	23 (0,2)	32 (0,7)	8 (0,7)	10 (1,4)
Affections hépatiques aiguës	23 (0,2)	32 (0,7)	8 (0,7)	10 (1,4)
Hématologiques	271 (2,2)	760 (17,4)	54 (4,4)	218 (30,1)
AVC	3 (0,0)	300 (6,8)	2 (0,2)	77 (10,6)
Embolie pulmonaire	2 (0,0)	178 (4,1)	1 (0,1)	62 (8,6)
Maladie hémorragique	223 (1,8)	169 (3,9)	38 (3,1)	34 (4,7)
Ischémie des membres	39 (0,3)	158 (3,6)	11 (0,9)	60 (8,3)
Thrombocytopénie	2 (0,0)	40 (0,9)	1 (0,1)	10 (1,4)
Thrombose veineuse profonde	17 (0,1)	308 (7,0)	8 (0,7)	106 (14,6)
Immunologiques	73 (0,6)	57 (1,3)	9 (0,7)	8 (1,1)
Arthrite	44 (0,4)	31 (0,7)	5 (0,4)	3 (0,4)
Diabète tout confondu	29 (0,2)	26 (0,6)	4 (0,3)	5 (0,7)
Neurologiques	73 (0,6)	178 (4,1)	15 (1,2)	34 (4,7)
Anosmie ou agueusie	42 (0,3)	7 (0,2)	6 (0,5)	1 (0,1)
Convulsions généralisées	5 (0,0)	66 (1,5)	3 (0,2)	8 (1,1)
Méningoencéphalite	0	5 (0,1)	0	2 (0,3)
Méningite aseptique	0	3 (0,1)	0	0
Paralysie faciale	27 (0,2)	90 (2,1)	7 (0,6)	21 (2,9)
Syndrome de Guillain-Barré	0	7 (0,2)	0	2 (0,3)
Rénaux	1 (0,0)	18 (0,4)	1 (0,1)	2 (0,3)
Insuffisance rénale aiguë	1 (0,0)	18 (0,4)	1 (0,1)	2 (0,3)
Respiratoires	0	9 (0,2)	0	1 (0,1)
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	0	9 (0,2)	0	1 (0,1)
Autres	99 (0,8)	614 (14,0)	2 (0,2)	70 (9,7)
Mortalité toute cause	0	513 (11,7)	0	65 (9,0)
COVID-19	99 (0,8)	156 (3,6)	2 (0,2)	10 (1,4)

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

IV.1.3. Analyse qualitative : cas marquants et décès

Cas supplémentaires transmis par la procédure des cas marquants (n=8 pour la période)

Ces cas correspondaient à :

- Un cas de thrombose artérielle multiples (thrombose de l'oreillette droite, de l'aorte et de l'artère fémorale commune droite) dans un contexte de thrombopénie a été rapporté, survenu à J10 de la réalisation d'une 2^{ème} injection. La personne présente un cancer digestif métastatique traité par chimiothérapie (dernière cure en mars au moment de l'effet). Dans ce contexte, l'événement est survenu à J4 de la fin de la cure de chimiothérapie, avec un NADIR de la numération plaquettaire à 23000 observé à J13 de la vaccination et J5 de la fin de la chimiothérapie. Les numérations réalisées n'ont jamais mis en évidence d'amas plaquettaires, la recherche d'anticorps anti PF4 est négative ; l'hypothèse d'une TIH est écartée et un traitement par héparine est réintroduit sans récurrence. Le bilan retrouve des IgM élevées anticardiolipides qui doivent être contrôlées. Les hypothèses principales sont paranéoplasiques ou liées à un syndrome de lyse tumorale.
- Un cas de dissection du tronc cœliaque étendu à l'artère splénique survenu à J7 d'une 1^{ère} injection chez une personne de 60 à 69 ans avec antécédent d'infection sévère à COVID-19 et sans antécédent connu d'HTA. La personne est normotendue à la prise en charge. Il n'y avait pas d'information rapportant une réaction d'hypersensibilité ou des symptômes en faveur d'une élévation de la pression artérielle ou de troubles du rythme. Il n'est pas rapporté de prise de médicament susceptible d'entraîner des atteintes de la paroi artérielle.
- Un cas d'AIT survenu à J5 de la réalisation d'une 1^{ère} injection chez une personne de 70 à 79 ans avec antécédent d'HTA, de dyslipidémie et de diabète de type 2. La personne est normotendue à la prise en charge et l'ECG ne met pas en évidence de trouble du rythme. Il n'est pas rapporté d'élément concernant des effets potentiels de réactogénicité ou d'hypersensibilité, ni de symptômes en faveur d'une élévation de la pression artérielle ou de troubles du rythme entre la vaccination et la survenue de l'événement.
- Un cas de probable pseudo-polyarthrite rhizomélique survenu chez une personne de 70 à 79 ans ayant présenté, à J1 de la réalisation d'une 1^{ère} injection, des cervicalgies irradiant dans les épaules et les trapèzes et quelques jours plus tard, des douleurs au niveau du bassin irradiant dans les racines des cuisses, avec secondairement une fièvre modérée. L'événement est survenu dans un contexte de toux évoluant depuis plusieurs semaines, toujours présente à la prise en charge malgré une prise en charge récente par antibiothérapie et corticothérapie. Le bilan réalisé mettait en évidence un syndrome inflammatoire mais n'apportait pas d'élément d'orientation étiologique. On relevait cependant une anémie modérée et une thrombocytose compatible avec un état inflammatoire chronique.

- Un cas de pancréatite aiguë fulminante et fatale détaillé dans la section concernant les pancréatites
- Trois cas de décès détaillés dans la section correspondante.

Analyse et expertise des cas de décès (n=513, dont 65 sur la période et deux cas reclassés au vu des éléments de suivi obtenus par les CRPV)

+ 3 cas supplémentaires transmis via la procédure des cas marquants

Soixante-cinq nouveaux cas de décès ont été transmis sur la période additionnelle de deux semaines couverte par ce rapport, et deux cas ont été mis à jour. Ceci porte à 513 le nombre total de décès déclarés à la date du 29/04/2021.

Parmi les nouveaux cas, la très grande majorité sont survenus dans des conditions superposables aux décès discutés dans les rapports précédents, n'apportant donc aucun élément nouveau au profil de sécurité du vaccin Comirnaty. Quatre cas de décès étaient survenus dans des tableaux non encore détaillés :

- Personne de 70 à 79 ans ayant présenté à J7 un syndrome grippal avec amélioration au cours des jours suivant puis ré-augmentation des symptômes à J11. La personne est décédée à J12 dans un contexte non détaillé. Les antécédents renseignés ne mettent pas en évidence d'antécédents lourds.
- Personne de plus de 90 ans avec antécédent d'infection à COVID-19, lourds antécédents, et déclin clinique observé au cours des dernières semaines décédée à J3 d'une 2^{ème} injection après avoir présenté, à J1, deux épisodes de vomissements et des nausées à J2. Aucun autre signe permettant d'orienter le diagnostic concernant une cause possible de décès n'a été relevé. La personne n'avait pas présenté de syndrome pseudo grippal ni de fièvre, pas de réaction d'hypersensibilité, pas de symptômes en faveur d'une élévation de la pression artérielle ou de troubles du rythme.
- Personne de 60 à 69 ans décédée à J1 d'une 1^{ère} injection après avoir ressenti des douleurs (localisation et type non précisé) dans l'après-midi. La personne n'avait pas d'antécédent cardiovasculaire connu ou traité. Une autopsie a été réalisée qui n'a pas retrouvé de cause évidente de décès, en particulier pas de thrombus artériel ou veineux. La dissection du site d'injection n'a pas mis en évidence de réaction particulière. Les enzymes cardiaques n'étaient pas augmentées ; le bilan toxicologique est normal. La déclaration ne mentionne pas de réaction d'hypersensibilité après la vaccination (les informations issues de l'autopsie ne mentionnent pas non plus d'élément en faveur d'une réaction d'hypersensibilité). Il n'y avait pas d'information rapportant une réaction d'hypersensibilité ou des symptômes en faveur d'une élévation de la pression artérielle ou de troubles du rythme.
- Personne de 70 à 79 ans avec antécédent d'emphysème et atteinte neurodégénérative d'origine vasculaire ayant présenté, à J0 d'une 2^{ème} injection, une majoration de la toux avec asthénie et douleur diffuse. A J2, la personne a consulté aux urgences où une désaturation a été mise en évidence. La personne est mise sous antibiothérapie et sous oxygénothérapie. Le scanner élimine un foyer infectieux ou une embolie pulmonaire. La personne décèdera dans la nuit. Il n'y avait pas d'information rapportant une réaction

d'hypersensibilité ou des symptômes en faveur d'une élévation de la pression artérielle ou de troubles du rythme, ni d'autres éléments témoignant d'une éventuelle réactogénicité (pas de mention de fièvre, arthralgies ou myalgies).

Les trois cas supplémentaires rapportés via la procédure des cas marquants correspondaient à :

- Un cas de décès survenu chez une personne de 70 à 79 ans dans un contexte de choc septique sur syndrome subocclusif observé à J7 de la réalisation d'une 2^{ème} injection et n'ayant pas cédé à un lavage réalisé par la stomie à J6. Le syndrome subocclusif survenu chez cette personne avec de lourds antécédents digestifs (prolapsus rectal récidivant, colostomie, tableau occlusif sur éventration péri-stomiale, prolapsus sigmoïdien) a conduit à la découverte fortuite d'une thrombose veineuse profonde iliaque et fémorale et à la mise en évidence d'une ischémie mésentérique sans possibilité de déterminer si celle-ci est consécutive ou à l'origine du tableau subocclusif. La personne décèdera dans la soirée d'un choc septique. Il n'est pas rapporté d'élément concernant des effets potentiels de réactogénicité ou d'hypersensibilité, ni de symptômes en faveur d'une élévation de la pression artérielle ou de troubles du rythme entre la vaccination et la survenue de l'événement.
- Un cas de décès survenu à J5 de la réalisation d'une 1^{ère} injection chez une personne de plus de 90 ans dans un contexte de forte fièvre apparu depuis J4. **Ce cas est compatible avec un décès survenu dans un contexte de réactogénicité chez une personne fragile.** Pas d'autre information disponible à ce jour ; le CRPV est en attente d'un contact avec le médecin déclarant pour savoir si d'autres causes ont été éliminées.
- Un cas de décès survenu à J2 de la réalisation d'une première injection chez une personne de 60 à 69 ans avec antécédent d'hypertension artérielle et de surpoids. Le décès est survenu sur arrêt cardiorespiratoire après que la personne s'est plainte d'une douleur thoracique importante irradiant dans le dos et les membres inférieurs compatible avec un événement de dissection aortique. La personne avait présenté une sensation de malaise avec une légère gêne respiratoire en post vaccination où les constantes étaient apparues normales et l'évolution du malaise spontanément favorable. Il n'est pas rapporté d'élément concernant des effets potentiels de réactogénicité ou d'hypersensibilité, ni de symptômes en faveur d'une élévation de la pression artérielle ou de troubles du rythme entre la vaccination et la survenue de l'événement.

Conclusion inchangée. Deux nouveaux cas (dont un transmis par la procédure des cas marquants) concernent des décès survenus dans un contexte de réactogénicité ou de réactogénicité potentielle. Ces éléments sont insuffisants et les derniers cas insuffisamment documentés pour conclure, même si la responsabilité du vaccin ne peut être formellement exclue dans ces cas, survenus dans un contexte potentiel de réactogénicité, chez des

personnes fragiles, comme cela avait été mentionné lors de l'analyse du 1^{er} cas de ce type rapporté (cas transmis comme cas marquant supplémentaire dans le Rapport n° 4 puis intégré au Rapport n° 5). A ce jour, les informations existantes ne conduisent pas à identifier un signal de sécurité pour cet événement ; ces événements continueront à faire l'objet d'un suivi spécifique dans les rapports ultérieurs.

IV.1.4. Analyse qualitative : autres effets faisant l'objet d'un suivi spécifique

Analyse et expertise des cas de syndrome coronaire aigu (n=65, dont 9 sur la période)

Durant cette période de suivi, 9 cas ont été analysés. A noter la survenue chez une personne de plus de 80 ans avec de lourds ATCD cardiovasculaires dont 1 syndrome coronarien aigu en 2020 (pose de stents actifs), d'un syndrome coronarien aigu ayant conduit à un triple pontage, compliqué d'un hémopéricarde avec état de choc mixte d'évolution fatale.

A ce stade, l'ensemble des éléments d'anamnèse et les données actuelles sur l'ensemble de ces cas de syndrome coronaire aigu ne conduisent pas à identifier à ce jour un signal potentiel pour cet événement.

Analyse et expertise des cas graves d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques (n=183, dont 55 dans la période) *

Depuis le début du suivi, 183 cas d'événements d'accidents vasculaires ischémiques ont été notifiés, dont 55 au cours de la période additionnelle de 14 jours couverte par ce rapport.

Un cas concernait une personne âgée de 30 à 39 ans traité par statines pour hypercholestérolémie ayant présenté des cervicalgies à J1 d'une 1^{ère} injection, puis un AVC ischémique à J18 dans la nuit après un rapport sexuel. L'imagerie visualise un AVC ischémique ainsi qu'une image de dilatation anévrysmale. L'avis spécialisé en neuroradiologie conclut à une dissection intracrânienne récente se manifestant par un AVC ischémique chez une personne avec cervicalgies depuis plus de 15 jours, également retrouvées depuis plusieurs années et attribuées à une malformation cérébrale bénigne non vasculaire. La notification ne rapporte pas d'éléments en faveur d'effets d'hypersensibilité, de réactogénicité, de troubles du rythme, ou d'autre élément compatibles avec des symptômes accompagnant une élévation de la pression artérielle. **Les éléments rapportés ne sont pas évocateurs d'un rôle du vaccin, même si celui-ci ne peut être totalement éliminé via une éventuelle élévation de la pression artérielle (non retrouvée dans ce cas).**

Les autres cas transmis et analysés au cours de cette nouvelle période de suivi présentaient des caractéristiques similaires aux cas déjà analysés.

La conclusion concernant ces événements demeure donc inchangée. Les informations existantes ne conduisent pas à ce jour à identifier de cas de présentation atypique ou de

fréquence de notification qui, au regard de la fréquence de l'événement dans la population, constituerait un signal de sécurité. Ces événements continueront à faire l'objet d'un suivi spécifique dans les rapports ultérieurs.

* Par ailleurs 15 cas d'AVC possibles ont été rapportés, sans précision à ce stade concernant le type d'AVC.

Analyse et expertise des cas graves d'accidents ischémiques transitoires (n=39 dont 7 cas sur la période de suivi)

L'anamnèse ainsi que l'analyse médicale et pharmacologique des 7 cas d'AIT de cette période n'apporte pas d'éléments nouveaux.

Les éléments d'anamnèse et les données actuelles sur l'ensemble des cas d'AIT ne conduisent pas à identifier à ce jour un signal potentiel pour cet événement.

Analyse et expertise des cas graves d'événements thromboemboliques veineux (n=306, dont 106 dans la période et 1 cas reclassé après complément d'information par les CRPV)

Depuis le début du suivi, 306 cas d'événements thromboemboliques ont été notifiés, dont 106 au cours de la nouvelle période couverte par ce rapport (57 cas d'embolie pulmonaire ; 36 cas de thrombose veineuse profonde ; 7 cas de thrombose veineuse superficielle ; 5 cas de thrombose veineuse de site non précisé ; 1 cas d'occlusion de la veine centrale de la rétine). Il n'a pas été rapporté de nouveau cas de thrombose mésentérique ni de thrombose veineuse cérébrale. Pour ce dernier événement cependant, un cas a été reclassé après complément d'information depuis le rapport précédent.

Il concernait une personne de plus de 90 ans avec antécédent d'infection à COVID-19 et de chutes à répétitions avec altération de l'état général environ depuis J21 après la réalisation d'une 2^{ème} injection et ayant présenté des convulsions à J28. La prise en charge a permis une thrombose veineuse cérébrale concernant les sinus transverse gauche et sagittal, étendue à la jugulaire et compliquée d'hématomes corticaux. Elle a également permis d'identifier une thrombose partielle de la veine cave inférieure, de l'axe iliaque veineux primitif gauche. Le bilan ne retrouve pas de thrombopénie. Il n'y a pas d'autre information à ce stade. La notification ne rapporte pas d'éléments en faveur d'effets d'hypersensibilité, de réactogénicité, de troubles du rythme, ou d'élévation de la pression artérielle.

Par ailleurs, deux cas d'embolie pulmonaire concernant des personnes de moins de 40 ans ont été rapportés :

- un cas a été rapporté pour une personne de 20 à 29 ans, survenu à J3 de la réalisation d'une 1^{ère} injection et associé à une thrombose iliaque gauche. Le bilan ne mettait pas en évidence de thrombopénie ; le bilan de thrombophilie et de recherche étiologique est en cours. La personne était traitée par un contraceptif oral combiné de 4^e génération associant 2mg de dienogest à 0,03mg ethynilestradiol. La notification ne rapporte pas d'éléments en faveur d'effets d'hypersensibilité, de réactogénicité, de troubles du rythme, ou d'élévation de la pression artérielle ;

- un cas a été rapporté pour une personne de 30 à 39 ans, survenu à J8 d'une 2^{ème} injection et associé à une thrombose veineuse profonde avec début de douleurs du mollet à J7. La personne présentait des antécédents importants, était dyspnéique depuis plusieurs semaines et, de ce fait, en arrêt de travail et au repos. Elle était traitée par contraceptif oral microprogestatif. La notification ne rapporte pas d'éléments en faveur d'effets d'hypersensibilité, de réactogénicité, de troubles du rythme, ou d'élévation de la pression artérielle ;

Les éléments rapportés ne sont pas évocateurs d'un rôle du vaccin pour ces deux cas.

Les autres cas d'embolie pulmonaire, de thrombose veineuse profonde, de thrombose veineuse superficielle, et d'occlusion de la veine centrale de la rétine analysés au cours de cette nouvelle période de suivi présentaient des caractéristiques similaires aux cas déjà analysés.

Conclusion inchangée.

A ce stade, les cas rapportés d'événements thromboemboliques veineux graves ne montrent pas de spécificité particulière en faveur d'un rôle du vaccin. A ce stade, ni le cas rapporté de thrombose veineuse cérébrale, ni les cas rapportés de thrombose mésentérique / splachnique ne présentent les caractéristiques mises en avant avec le vaccin Vaxzevria. Ces événements continueront à faire l'objet d'un suivi particulier dans les rapports ultérieurs. Une évaluation pharmaco-épidémiologique complémentaire de l'analyse de pharmacovigilance doit être réalisée par le GIS EPI-PHARE.

Analyse et expertise des cas graves de troubles du rythme cardiaque (ex. tachycardie, Fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, bradycardie ; n=209, dont 39 cas sur la période)

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

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

Parmi ces 39 cas, 19 ont été qualifiés de "coïncidentale" (R5) et 18 considérées comme de des réactions de type (R4). Les 2 autres étant trop succincts pour coter.

Aucun élément nouveau par rapport à ces troubles du rythme déjà signalés dans les rapports précédents et partagés au niveau européen, au même titre que les élévations de la pression artérielle. Ces évènements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports avec expertise cardiologique par le CRPV référent.

Analyse et expertise des cas graves d'élévation de la pression artérielle (n=415 dont 56 cas sur la période de suivi)

Durant cette période de suivi, 56 cas supplémentaires d'augmentation de la pression artérielle ont été analysés, amenant à un total de 415 depuis le début de ce suivi national de pharmacovigilance. Ces 56 cas correspondaient, selon les recommandations de l'ESC/ESH 2018, à des d'HTA de Grade 3 dans 37 cas, de Grade 2 dans 9 cas. Les valeurs des HTA (mentionnées comme tel dans les déclarations de Pharmacovigilance) n'étaient pas précisées pour les 10 autres cas.

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

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

Analyse et expertise des cas graves d'insuffisance cardiaque (n=73, dont 7 dans la période)

A la date de ce rapport, 73 cas d'insuffisance cardiaque graves ont été notifiés, dont 7 durant la période couverte par ce quatorzième rapport.

Ces cas ne présentaient pas de caractéristiques particulières par rapport aux cas déjà analysés au cours des périodes précédentes.

La conclusion concernant ces événements demeure donc inchangée. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.

Analyse et expertise des cas graves de myocardite/myopéricardite et péricardite (n=38, dont 11 dans la période)

Concernant les cas de myocardite/myopéricardite, parmi le 6 cas retrouvés, deux cas n'ont pas été retenus car délais incompatible avec un rôle de la vaccination (30 minutes et 12h après l'injection). Concernant les autres 4 cas, deux sont en faveur d'une myocardite d'origine non infectieuse :

1. Personne de 35 à 40 ans, avec antécédents d'arythmie cardiaque. Deux jours après la deuxième injection, elle présente une douleur médiathoracique constrictive avec irradiations dans le cou et les bras, disparaissent sous dinitrate d'isosorbide. La

coronographie était normale. IRM cardiaque est en faveur d'une myocardite, sans argument en faveur d'une origine infectieuse.

2. Personne de 25 à 30 ans, avec antécédents de péricardite et de COVID-19. Deux jours après la première injection, elle présente une myocardite et une péricardite avec épanchement. L'IRM cardiaque confirme le diagnostic de myo-péricardite aigue modéré. Le bilan étiologique confirme l'absence de toute cause infectieuse.

Les autres deux cas sont en faveur d'une myocardite d'origine infectieuse :

3. Personne de 65 à 70 ans, avec antécédents de dyslipidémie, hypertension, surcharge pondérale. Neuf jours après la première injection, elle présente une altération de l'état général avec douleur thoracique et fièvre. Hospitalisé, la coronarographie revient normale. Dégradation vers un choc cardiogénique, avec une FEVG à 20% nécessitant une assistance circulatoire extracorporelle. L'échocardiographie est en faveur d'une myopéricardite. On note par ailleurs une lymphopénie et un bilan infectieux positif pour Parvovirus B19 et Varicella Zoster.
4. Personne de 65 à 70 ans, avec antécédents d'ACFA et lymphome du manteau, en rémission sans traitement depuis 6 mois. Onze jours après la première injection, elle présente une dyspnée et asthénie intense. Hospitalisations et découverte d'une dysfonction biventriculaire sévère, évoluant vers un choc cardiogénique réfractaire, rapidement défavorable avec une FEVG < 15%. Pas de signe de cardiopathie sous-jacente avec un VG non dilaté. Assistance circulatoire extracorporelle pour dix jours. La sérologie montre des valeurs élevées d'IgG anti VZV, la biopsie myocardique montre présence de parvovirus B19.

Deux cas de myocardite ont été récemment publiés dans la littérature scientifique ^{1,2}. De plus des informations concernant un nombre relativement élevé de cas de myocardites ont fait l'objet de communication de presse en Israël ces derniers jours.

Concernant les myocardites, les informations issues du système de pharmacovigilance français sont limitées à ce stade. Deux cas sont en faveur d'une origine non infectieuse, potentiellement en lien avec des lésions d'origine immunitaire ou d'origine inflammatoire non spécifique favorisé ou induites par le vaccin. Deux cas objectivent une infection à Virus Zoster-Varicelle et parvovirus B19, potentiellement en lien avec une réactivation virale favorisé par le vaccin. Quelque que soit le mécanisme, et au vu de toutes les informations disponibles à ce jour, un rôle du vaccin ne peut pas être écarté. Le signal de myocardite est en cours d'analyse à par l'Agence Européenne du Médicament, avec des résultats qui seront disponibles à la fin du mois de mai.

¹ García, Javier Bautista et al. "Miocarditis aguda tras administración de vacuna BNT162b2 contra la COVID-19" [Acute myocarditis after administration of the BNT162b2 vaccine against COVID-19]. *Revista española de cardiología*, 10.1016/j.recesp.2021.03.009. **20 Mar. 2021**, doi:10.1016/j.recesp.2021.03.009.

² Ammirati E, Cavalotti C, et al. Temporal Relation Between Second Dose BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine and Cardiac involvement in a Patient with Previous SARS-COV-2 Infection. *Int J Cardiol Heart Vasc*. **2021 Apr 5**:100778. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100778. Epub ahead of print.

Concernant les péricardites, les cas transmis ne présentaient pas de caractéristiques particulières par rapport aux cas déjà analysés au cours des périodes précédentes.

Un signal de péricardite a été lancé par l'agence norvégienne du médicament la semaine dernière. Le rôle éventuel du vaccin dans la survenue de ces événements est en cours d'investigation par l'Agence Européenne du Médicament, avec des résultats qui seront disponibles à la fin du mois de mai.

Cas graves de dissection aortique (n=3, 1 nouveau cas sur la période)

Un nouveau cas a été rapporté concernant une personne de 80 à 89 ans avec antécédents de tuberculose ancienne, de tabagisme sévère et d'hypertension artérielle ayant présenté, dans les 24 heures suivant la réalisation d'une 2^{ème} injection, une dissection aortique. La déclaration ne rapporte pas de mesures de pression artérielle ni d'élément concernant l'éventuelle survenue d'hypersensibilité, de réactogénicité, de symptômes évocateurs de troubles du rythme ou d'autre élément pouvant faire évoquer une élévation de la pression artérielle.

La conclusion concernant ces événements demeure donc inchangée : si l'hypothèse d'un effet secondaire à une poussée hypertensive ne peut être éliminée, aucun argument issu de l'analyse des deux cas rapportés ne permet de l'étayer.

Cas graves d'accidents vasculaires cérébraux hémorragiques (n=37, dont 5 dans la période)

Parmi les cinq cas transmis et analysés au cours de cette nouvelle période de suivi, deux sont survenus dans les heures suivant la vaccination dont un chez une personne de 80 à 89 ans ayant chuté à son domicile et chez laquelle les bruits du cœur étaient notés irréguliers à la prise en charge. La personne présentait une fibrillation atriale connue et traitée par anticoagulant oral direct. **Même si l'hypothèse d'un trouble du rythme suivant la vaccination ne peut être exclue pour cette personne, les éléments rapportés ne sont pas évocateurs d'un rôle du vaccin pour ces deux cas.**

Les autres cas présentaient des caractéristiques similaires aux cas déjà analysés, sans notion d'élévation de la pression artérielle retrouvée au moment de la prise en charge et sans argument en faveur d'une élévation survenue auparavant en post-vaccination. Les déclarations ne rapportaient pas de mesures de pression artérielle ni d'élément concernant l'éventuelle survenue d'hypersensibilité, de réactogénicité, de symptômes évocateurs de troubles du rythme ou d'autre élément pouvant faire évoquer une élévation de la pression artérielle.

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

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

Analyse et expertise des cas graves de thrombopénie / thrombopénie immunologique / (n=38, dont 11 dans la période)

Parmi les nouveaux cas analysés sur la nouvelle période de suivi, un correspondait à une thrombopénie immunologique, 9 à des thrombopénies dont 5 compatibles avec des thrombopénies immunologiques, et un à un purpura pétéchial étendu aux membres inférieurs et supérieurs mais non documenté (numération plaquettaire non renseignée). Ces cas présentaient des caractéristiques similaires aux cas déjà analysés.

Comme déjà détaillé dans les rapports précédents, l'analyse d'un cas de purpura thrombopénique immunologique avec rechallenge positif, même s'il avait été constaté avant normalisation de la formule plaquettaire, avait déjà été considéré comme un élément fort en faveur d'une possible responsabilité du vaccin et transmis à l'échelon européen où un signal similaire était en cours d'investigation. Parmi les nouveaux cas analysés, aucun ne présente des caractéristiques du type de ce cas. Par ailleurs, les informations concernant le bilan exploratoire réalisé pour ces cas étaient souvent insuffisantes pour permettre l'élimination d'autres causes. Si cela ne doit pas conduire à exclure définitivement un effet du vaccin, cela limite cependant la possibilité de conclure à sa responsabilité.

Dans le cadre de la surveillance des vaccins de la COVID-19, au moins deux études ont réalisé une estimation de l'incidence des thrombopénies immunologiques par le consortium ACCESS³. Ces estimations sont concordantes avec celles issues du projet OHDSI⁴. Au vu de celles-ci et du nombre total d'injections réalisées depuis le début de la campagne vaccinale, le nombre de cas rapportés ne constitue pas en soi un élément renforçant le signal en cours d'investigation.

Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports. Un signal est en cours d'investigation au niveau européen sur la base du deuxième rapport mensuel de suivi remis à l'Europe par le laboratoire.

Analyse et expertise des cas d'aplasie médullaire (n=2, dont 1 dans la période)

Dans la période couverte par ce rapport, un cas d'aplasie médullaire a été transmis. Les deux cas transmis depuis le début de suivi ont donc fait l'objet d'une analyse approfondie.

Le premier cas concernait un sujet de plus de 90 ans, grabataire et dénutri, et qui, dans les suites de la première injection du vaccin, a présenté un choc septique. Le bilan biologique était en faveur d'une aplasie médullaire.

³ Willame C, Sturkenboom M, Weibel D. Background rates of Adverse Events of Special Interest for monitoring COVID-19 vaccines. <http://www.encepp.eu/documents/DraftReport.pdf>

⁴ Li X, Ostropolets A, Makadia R, Shaoibi A, Rao G, Sena AG, *et al.* Characterizing the incidence of adverse events of special interest for COVID-19 vaccines across eight countries: a multinational network cohort study. <http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.25.21254315v2.full>

Le deuxième cas concernait une personne âgée de 50 à 59 ans, sans antécédents particuliers, qui quelque jour après la première injection a présenté une asthénie avec purpura pétéchial, ainsi que d'ecchymoses occasionnées par des traumatismes minimes.

Un jour après la deuxième injection, la personne a présenté des céphalées ; le scanner cérébral était négatif. Une formule sanguine a objectivé une bicytopenie, avec thrombopénie et leucopénie, évoluant vers une pancytopenie les jours suivants. La personne rapporte des bilans sanguins antérieurs normaux. A l'examen clinique on retrouve : pétéchies du voile du palais, syndrome hémorragique fait de purpura pétéchial sur les deux membres inférieurs, ecchymoses aux points de ponction et traumatiques. Pas de syndrome infectieux, pas de syndrome tumoral ganglionnaire ni hépatosplénique. Le myélogramme met en évidence une moelle de forte densité avec présence de nombreux mégacaryocytes sans dystrophie évidente, nette érythroblastose sans excès de blastes ni infiltrat pathologique évident localement. Résultat de la biopsie ostéo médullaire en faveur d'une aplasie médullaire idiopathique, sans signe de néoplasie.

L'aplasie médullaire idiopathique est un évènement très rare. L'information et le détail de ce cas présentant des éléments chronologiques et sémiologiques ne permettant pas d'exclure un rôle du vaccin. Cet événement fera l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports

Analyse et expertise des cas graves de déséquilibre de diabète / d'hyperglycémie chez des patients diabétiques (n=27, dont 6 dans la période)

Les nouveaux cas rapportés ne présentent pas de caractéristique particulière par rapport aux cas déjà analysés. A ce jour, neuf cas sont survenus dans un contexte de réactogénicité.

Au total, les informations restent limitées. Cependant, la survenue de plusieurs cas de déséquilibre diabétique dans un contexte de réactogénicité pose question quant à un rôle du vaccin. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.

Analyse et expertise des cas graves de convulsions (n=76, dont 8 sur la période de suivi)

L'analyse des cas de cette période de suivi présente les mêmes caractéristiques de survenue que celles des précédents rapports (majoritairement chez des patients épileptiques, chez des patients avec ATCD d'AVC ou avec une maladie neurologique).

Les éléments d'anamnèse et les données actuelles sur l'ensemble des cas de convulsions ne conduisent pas à identifier à ce jour un signal potentiel pour cet évènement. L'analyse des cas de la nouvelle période n'a pas apporté d'éléments nouveaux.

Analyse et expertise des cas graves de troubles vestibulaires (vertiges rotatoires, vertige paroxystique positionnel bénin, névrite vestibulaire ; n=61, dont 10 sur la période)

Les caractéristiques de ces 10 nouveaux cas ne présentent pas de particularité par rapport à ceux déjà décrits. **L'analyse des cas de la nouvelle période n'a pas apporté d'élément nouveau.**

Analyse et expertise des cas graves de paralysie faciale (total=81, dont 20 sur la période)

Ces 20 nouveaux cas, présentent les mêmes caractéristiques que les précédents cas analysés, avec notamment un délai de survenue majoritairement court par rapport à l'injection (D1 ou D2)

A noter la survenue d'une paralysie faciale périphérique, à J8 de la deuxième injection chez une personne vingtenaire, ayant conduit à l'hospitalisation devant l'aggravation progressive de la symptomatologie. Le bilan clinique retrouvera une paralysie faciale périphérique modérée cotée grade III sur l'échelle de House Brackman. L'IRM cérébrale retrouvera une discrète prise de contraste du nerf facial droit au fond du conduit auditif interne étendu au ganglion spiculé, compatible avec une névrite faciale. L'électrophorèse des protéines plasmatiques met en évidence une trace électrophorétique en faveur d'un contexte inflammatoire. Le bilan étiologique infectieux est négatif (PCR herpès en cours).

Aucun élément marquant n'est à signaler sur cette nouvelle période.

Analyse et expertise des cas graves de troubles auditifs (n=28, dont 5 sur la période)

Aucun élément marquant n'est à signaler sur cette nouvelle période. Conclusion inchangée.

Analyse et expertise des cas d'artérites à cellules géantes (Maladie de Horton) (n=9 dont 1 sur la période)

Le nouveau cas concerne une personne de plus de 75 ans, qui a présenté, à J4 de sa première injection, une symptomatologie typique confirmée par la biopsie de l'artère temporale, traitée par corticothérapie. Elle a bénéficié de sa deuxième injection.

Aucun élément marquant n'est à signaler sur cette nouvelle période.

Analyse et expertise des cas graves de paresthésie (n=36, dont 3 dans la période)

Conclusion inchangée : Au total, les cas rapportés indiquent un possible rôle de l'acte vaccinal ou du vaccin dans la survenue des paresthésies.

Analyse et expertise des cas graves d'infections à COVID-19 (n=258, dont 57 sur la période)

Ces 57 cas relèvent de contextes chronologiques et cliniques distincts :

- Pour 3 cas : un tableau d'infection à COVID19 après la 1ère injection, dont 3 cas avec survenue de décès (1 avec le **variant anglais**, 2 avec la souche non précisée)
- Pour 4 cas : un tableau d'infection à COVID19 dans des délais courts par rapport à la 2ème injection (inférieur à 14j) (3 avec le **variant anglais**, 1 avec la souche non précisée)
- Pour 50 cas ayant complété le schéma vaccinal avec à plus de 14 j: un tableau d'infection à COVID19 dont 17 avec décès (8 avec le **variant anglais**, 7 avec la souche non précisé, 2 avec

le variant brésilien). Ces 2 cas avec le variant brésilien ont concerné des personnes de Guyane, entre 50 et 70 ans, dont 1 personne greffée.

Pas d'éléments nouveaux sur cette nouvelle période de suivi. Ces cas continueront de faire l'objet d'un suivi spécifique.

Analyse et expertise des cas de syndrome de Guillain-Barré et autres polyradiculonévrites (n=9 cas, dont 2 dans la période)

Les 2 nouveaux cas de cette période concernent 2 cas de syndrome de Guillain-Barré :

- Personne nonagénaire, ayant présenté à J10 de sa deuxième dose, un tableau de faiblesse musculaire des 4 membres associée à des paresthésies des extrémités. La ponction lombaire retrouve une dissociation albuminocytologique. Durant l'hospitalisation, notion de fausses routes puis de dégradation de l'état respiratoire nécessitant le transfert en réanimation (personne intubée & mise sous IgIV) ;
- Personne sexagénaire, ayant présenté à J24 de la première dose, des paresthésies des extrémités puis aggravation en 2 temps par un tableau sensitif dominant avec difficultés à la marche, conduisant à l'hospitalisation. La ponction lombaire retrouve une dissociation albuminocytologique. L'évolution est favorable sous Immunoglobulines IV. Le bilan étiologique infectieux (sérologies virales négatives ou témoignant d'une infection ancienne) est négatif.

A ce jour sur les 9 cas analysés, 7 cas sont des syndromes de Guillain-Barré dont 3 cas pour lesquels le bilan étiologique s'est révélé positif. Pour les 4 autres (dont les 2 de cette période), le rôle du vaccin ne peut être exclu, avec des délais de survenus de moins de 21j (un seul avec un délai de 38ème jour un peu long). L'incidence annuelle du SGB estimée autour de 1-2 pour 100 000 par an.

S'agissant d'un évènement rare et compte tenu de la survenue de 2 nouveaux cas sur cette période, ces évènements constituent un potentiel signal. Ces évènements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports avec expertise neurologique par le CRPV référent.

Analyse et expertise des cas graves de zona (n=109, dont 23 dans la période).

Une analyse exhaustive de l'ensemble des cas rapportés de zona avait été effectuée à l'occasion du 10^{ème} rapport. La conclusion de cette analyse était que, si aucune caractéristique particulière en termes d'âge et de sexe n'a été retrouvée lors de cette nouvelle analyse, la notification d'un nombre élevé de cas, dont certains sont survenus dans un contexte de réactogénicité ou dans les suites d'effets de réactogénicité, est en faveur d'un signal potentiel.

Un article récent évoque la possibilité d'une survenue de zona après la vaccination avec Comirnaty chez des patients ayant une maladie auto-immunitaire rhumatologique et traités avec immunosuppresseurs.⁵

La conclusion concernant ces événements demeure inchangée.

Dans le cadre de ce suivi et de l'identification de cas de myocardite associés à des infections au virus zoster varicelle, un point a été fait sur les autres cas de réactivations virales graves (cf. ci-après méningoencéphalite zostérienne, et réactivation de Virus d'Epstein-Barr).

Analyse et expertise des cas méningoencéphalite zostérienne (n=2).

Deux cas de méningoencéphalite zostérienne ont été transmis depuis le début du suivi, dont un dans la période.

Le premier cas concernait une personne d'âge comprise entre 70 et 75 que, 2 mois après la première injection du vaccin Comirnaty (sans d'information sur la deuxième injection), a présenté un zona, traité par antiviraux. Deux jours après, confusion et aphasie. PCR positive pour infection à VZV positif. Introduction d'un traitement par antiviraux. Évolution favorable sur le plan neurologique avec diminution de la désorientation.

Le deuxième cas concernait une personne de d'âge comprise entre 70 et 75 que, 8 jours après la deuxième injection du vaccin Comirnaty, a été retrouvé au sol. A l'arrivée des pompiers, déficit de l'hémicorps gauche, avec fièvre. IRM suggestive d'une méningite infectieuse et bilan sanguin positif pour infection à VZV. Numération de formule sanguine retrouvant une hyperleucocytose avec une lymphopénie (0,9 G/l).

La méningoencéphalite est une complication très rare des infections du virus de varicelle zoster, encore plus rare chez des patients immunocompétents. Les informations récoltées à ce jour, surtout si mises en relation avec un nombre de cas relativement élevé de zona, posent question quant à un rôle du vaccin dans sa survenue. La méningoencéphalite zostérienne est donc à considérer comme un potentiel signal.

Analyse et expertise des cas de réactivation de Virus d'Epstein-Barr (n=2, dont 1 sur la période)

Parmi les cas graves d'infections, un cas de réactivation de virus d'Epstein-Barr a été transmis au cours de la période. Un autre cas a été transmis auparavant.

⁵ Furer V, Zisman D, Kibari A, Rimar D, Paran Y, Elkayam O. Herpes zoster following BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a case series. Rheumatology (Oxford) 2021 doi: 10.1093/rheumatology/keab345.

Le premier cas concernait une personne d'âge comprise entre 70 et 75 que, 16 jours après la première injection du vaccin Comirnaty, a présenté une asthénie. Quelques jours après a présenté de douleurs musculaires et un bilan hépatique fortement perturbé. La sérologie virale montrait des IgM positives au virus de l'hépatite E, suggestives d'une infection récente, et des IgG et IgM positives au virus d'Epstein-Barr, compatibles avec une réactivation virale.

Le deuxième cas concernait une personne de d'âge comprise entre 55 et 60 ans que, 5 jours après la deuxième injection du vaccin Comirnaty, a présenté un fièvre, perte d'appétit et voix enrouée d'évolution favorable sous 24h, mais récidivante après quelque jour avec fatigue intense. Un bilan biologique a mise en évidence une mononucléose avec réactivation virale EBV et une cytolysé hépatique.

La réactivation symptomatique du virus d'Epstein-Barr est rare⁶. Les informations recueillies à ce jour, si mises en relation avec un nombre de cas relativement élevé de réactivation d'autres virus herpétiques, posent question quant à un rôle du vaccin dans sa survenue. La réactivation du virus d'Epstein-Barr est donc à considérer comme un potentiel signal.

Analyse et expertise des cas d'auto-anticorps dirigés contre le facteur VIII (« Hémophilie acquise » (n=2 cas, dont 1 dans la période)

Durant cette période, 1 cas d' « Hémophilie acquise » déjà analysé dans le cadre de la procédure des cas marquants et décrit dans le rapport précédent.

Aussi à ce stade, le rôle du vaccin dans la survenue de ces hémophilies acquises ne peut être exclu. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.

Analyse et expertise du syndrome d'activation des macrophages (n=3, aucun sur la période)

Pas de cas sur la période considérée. Conclusion inchangée.

Analyse et expertise des cas de myasthénie (n=8, dont 2 sur la période)

Durant cette période de suivi, deux cas de myasthénie ont été transmis, dont un chez un sujet sans antécédents de myasthénie. Chez ce patient le diagnostic a été confirmé par la présence d'anticorps anti-MUSK.

En conclusion, les informations restent encore limitées à ce stade, mais suffisantes pour pouvoir évoquer rôle potentiel du vaccin dans la survenue/révélation d'une myasthénie ou dans la survenue de crises chez des patients avec antécédents. Les éléments récoltés à ce jour sont suffisants pour pouvoir évoquer un signal potentiel.

⁶ Smatti MK, Al-Sadeq DW, Ali NH, Pintus G, Abou-Saleh H, Nasrallah GK. Epstein-Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update. Front Oncol. 2018;8:211. Published 2018 Jun 13. doi:10.3389/fonc.2018.00211

Analyse et expertise des cas graves de pancréatite aiguë (n=14 dont 5 sur la période)

+ 1 cas supplémentaire selon la procédure des cas marquants

Parmi ces 14 cas de pancréatites aiguës, 5 sont survenues chez des personnes avec des ATCD notables (pancréatites, cholécystectomie, colique hépatique avec lithiase vésiculaire, maladie de Caroli), dans des délais de survenue allant de quelques heures à J8 pour ces 5 cas. Pour les 3 autres, une autre étiologie (alcoolique ou médicamenteuse) est suspectée. Pour 2 autres cas survenus à J19 et à J4 chez une personne trentenaire et chez une personne quadragénaire, aucune étiologie n'a été retrouvée en dehors de l'exposition à la vaccination. L'ensemble de ces 14 cas a été d'évolution favorable.

Le cas supplémentaire concerne une personne septuagénaire avec pour seul ATCD une cholécystectomie ayant présenté, dans les 2 h suivant sa première injection, symptomatologie digestive très algique révélant une pancréatite aiguë (au scanner une infiltration de la loge pancréatique avec épanchement liquidien de la racine mésentère, des espaces pararénaux et latéro-conaux). L'évolution sera très rapidement défavorable, avec un tableau de pancréatite fulminante compliquée d'une pyléphlébite veine splénique, nécrose grêlique et colon droit, état de choc réfractaire sur défaillance multiviscérale et décès à 5 jours de la vaccination.

Pour rappel également 1 cas de CIVD (associé à une thrombopénie et des thromboses) à J14, décrit dans le précédent rapport (rapport N°13) survenue chez une personne dont le scanner mettra en évidence une pancréatite de grade D, probablement à l'origine de ces complications hématologiques.

L'analyse de ces cas de pancréatites aiguës montre que dans près d'1/3 des cas ils surviennent chez des patients ayant des antécédents de pathologies pancréatiques ou biliaires. Les délais de survenue sont souvent courts par rapport à l'injection et amène, en l'absence de renseignement sur le bilan étiologique ou sur l'absence de cause retrouvée, de ne pas exclure le rôle possible de la vaccination. Le cas de pancréatite fulminante amène de surcroît, à s'interroger sur ce rôle, et à interroger les autres sources de données (Eudravigilance, Vigibase) tout en continuant de suivre étroitement ce type d'effet indésirable. Cet événement constitue un signal.

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

Le Tableau 7 récapitule la distribution des 4 380 cas graves déclarés au 29 avril 2021 par type et par gravité depuis le début de la campagne vaccinale,

Le Tableau 8 récapitule la distribution des 720 cas graves déclarés entre le 16 avril et le 29 avril 2021, par type et par gravité.

Les cas marquants transmis après le 29 avril 2021 ne sont pas pris en compte dans ces tableaux.

Tableau 7. Récapitulatif des 4380 cas graves rapportés en France jusqu'au 29/04/2021 par type et motif de gravité.

Type	Total N = 4380 (%)	Décès N = 513 (%)	Hospitalisation N = 1131 (%)	Incapacité N = 81 (%)	Pronostic vital N = 235 (%)	Médicalement significatif N= 2420 (%)
Accouchement Prématuro	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Acrosyndrome	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Agranulocytose	2 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	1 (0,0)
AIT	39 (0,9)	0	25 (2,2)	0	3 (1,3)	11 (0,5)
Algodystrophie	2 (0,0)	0	0	0	0	2 (0,1)
Anémie	2 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	1 (0,0)
Anémie Hémolytique Auto-Immune	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Anévrisme Artériel	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Aplasie Médullaie	2 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,1)	0	0	0
Appendicite	4 (0,1)	0	3 (0,3)	1 (1,2)	0	0
Arrêt Cardiaque	13 (0,3)	9 (1,8)	0	0	4 (1,7)	0
Arthralgies	5 (0,1)	0	0	1 (1,2)	0	4 (0,2)
Arthrite	6 (0,1)	0	0	1 (1,2)	0	5 (0,2)
Asthme	9 (0,2)	0	4 (0,4)	0	0	5 (0,2)
Atteinte Oculomotrice	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Autres	182 (4,1)	3 (0,6)	51 (4,5)	8 (9,9)	6 (2,6)	114 (4,7)
AVC- Type Inconnu	15 (0,3)	5 (1,0)	7 (0,6)	1 (1,2)	2 (0,9)	0
AVC Hémorragique	37 (0,8)	15 (2,9)	13 (1,1)	2 (2,5)	5 (2,1)	2 (0,1)
AVC Ischémique	183 (4,2)	15 (2,9)	123 (10,9)	11 (13,6)	28 (11,9)	6 (0,2)
BPCO	6 (0,1)	1 (0,2)	4 (0,4)	0	1 (0,4)	0
Bronchite Éosinophilique	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Bronchospasme	1 (0,0)	0	0	0	1 (0,4)	0
Bursite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Cauchemars	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Cholécystite	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Chondrocalcinose	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Choriorétinite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Chute	5 (0,1)	0	0	0	1 (0,4)	4 (0,2)
CIVD	1 (0,0)	1 (0,2)	0	0	0	0
Colique	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Colique Néphrétique	2 (0,0)	0	2 (0,2)	0	0	0
Colite	3 (0,1)	0	2 (0,2)	0	1 (0,4)	0
Coma	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Confusion	15 (0,3)	0	7 (0,6)	1 (1,2)	0	7 (0,3)
Conjonctivite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Convulsions	76 (1,7)	3 (0,6)	35 (3,1)	0	11 (4,7)	27 (1,1)
Céphalées	3 (0,1)	0	0	0	0	3 (0,1)
Cérébellite	2 (0,0)	0	2 (0,2)	0	0	0
Dermatopolymyosite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)

Tableau 7. Récapitulatif des 4380 cas graves rapportés en France jusqu'au 29/04/2021 par type et motif de gravité.

Type	Total N = 4380 (%)	Décès N = 513 (%)	Hospitalisation N = 1131 (%)	Incapacité N = 81 (%)	Pronostic vital N = 235 (%)	Médicalement significatif N= 2420 (%)
Dermatose Bulleuse	6 (0,1)	2 (0,4)	2 (0,2)	0	0	2 (0,1)
Diarrhée	4 (0,1)	0	2 (0,2)	0	0	2 (0,1)
Diplopie	3 (0,1)	0	2 (0,2)	0	0	1 (0,0)
Dissection Aortique	3 (0,1)	1 (0,2)	0	0	2 (0,9)	0
Dissection Artère Mésentérique Supérieure	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Diverticulite	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Douleur	3 (0,1)	0	0	0	1 (0,4)	2 (0,1)
Douleur Neuropathique	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Douleur Thoracique	18 (0,4)	0	9 (0,8)	0	0	9 (0,4)
Dysgueusie	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Dyspnée	12 (0,3)	0	5 (0,4)	0	0	7 (0,3)
Dysthyroïdie	2 (0,0)	0	0	0	0	2 (0,1)
Décollement De La Rétine	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Décompensation De Diabète	12 (0,3)	0	6 (0,5)	0	0	6 (0,2)
Décès	284 (6,5)	279 (54,4)	2 (0,2)	0	0	3 (0,1)
Déficit Moteur	3 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	2 (0,1)
Désaturation	6 (0,1)	1 (0,2)	0	0	0	5 (0,2)
Détresse Respiratoire	11 (0,3)	4 (0,8)	2 (0,2)	0	1 (0,4)	4 (0,2)
Eczéma	4 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	3 (0,1)
Embolie Pulmonaire	167 (3,8)	5 (1,0)	121 (10,7)	1 (1,2)	19 (8,1)	21 (0,9)
Emphysème	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Encéphalite	1 (0,0)	1 (0,2)	0	0	0	0
Entérite	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Epistaxis	5 (0,1)	0	2 (0,2)	0	0	3 (0,1)
Epithélioma	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Erreur D'Administration	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Erreurs De Prescription	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Eruption Généralisée	2 (0,0)	0	0	0	0	2 (0,1)
Erythrodermie	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Erythème Noueux	2 (0,0)	0	0	0	0	2 (0,1)
Erythème Polymorphe	2 (0,0)	0	0	0	0	2 (0,1)
Fausse-Couche Spontanée	12 (0,3)	0	2 (0,2)	0	0	10 (0,4)
Fièvre	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Fièvre Méditerranéenne Familiale	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Glaucome Néovasculaire	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Glomérulopathie Extramembraneuse	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Goutte	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Hallucinations	6 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	5 (0,2)
Hydarthrose	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)

Tableau 7. Récapitulatif des 4380 cas graves rapportés en France jusqu'au 29/04/2021 par type et motif de gravité.

Type	Total N = 4380 (%)	Décès N = 513 (%)	Hospitalisation N = 1131 (%)	Incapacité N = 81 (%)	Pronostic vital N = 235 (%)	Médicalement significatif N= 2420 (%)
Hyperglycémie	11 (0,3)	1 (0,2)	3 (0,3)	0	0	7 (0,3)
Hyperkaliémie	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Hypersensibilité / Anaphylaxie	247 (5,6)	0	44 (3,9)	1 (1,2)	37 (15,7)	165 (6,8)
Hypertension Artérielle	415 (9,5)	2 (0,4)	60 (5,3)	4 (4,9)	10 (4,3)	339 (14,0)
Hyperthyroïdie	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Hypoglycémie	4 (0,1)	0	0	0	0	4 (0,2)
Hypotension Artérielle	10 (0,2)	0	1 (0,1)	0	2 (0,9)	7 (0,3)
Hématémèse	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Hématome	4 (0,1)	0	3 (0,3)	0	0	1 (0,0)
Hématome Cérébelleux	1 (0,0)	1 (0,2)	0	0	0	0
Hématome Cérébral	4 (0,1)	3 (0,6)	1 (0,1)	0	0	0
Hématome Du Foie	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Hématome Périorbitaire	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Hémiplégie	3 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	2 (0,1)
Hémiplégie	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Hémophilie Acquise	2 (0,0)	0	0	0	1 (0,4)	1 (0,0)
Hémorragie	12 (0,3)	0	7 (0,6)	0	0	5 (0,2)
Hémorragie Alvéolaire	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Hémorragie Digestive	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Hémorragie Maculaire	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Hémorragie Sous Conjonctivale	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Hépatite	11 (0,3)	0	4 (0,4)	0	0	7 (0,3)
Hépatite Auto-Immune	2 (0,0)	1 (0,2)	0	0	0	1 (0,0)
Ictus Amnésique	7 (0,2)	0	6 (0,5)	0	0	1 (0,0)
Ictère	2 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	1 (0,0)
Impotence Fonctionnelle Du Membre Vacciné	17 (0,4)	0	0	2 (2,5)	0	15 (0,6)
Infection (Non Covid-19, Non Zona)	88 (2,0)	21 (4,1)	33 (2,9)	0	5 (2,1)	29 (1,2)
Infection À Covid-19	258 (5,9)	79 (15,4)	69 (6,1)	0	9 (3,8)	101 (4,2)
INR Augmenté	3 (0,1)	0	0	0	1 (0,4)	2 (0,1)
Insuffisance Cardiaque	73 (1,7)	15 (2,9)	35 (3,1)	1 (1,2)	13 (5,5)	9 (0,4)
Insuffisance Corticosurrénalienne	3 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	2 (0,1)
Insuffisance Respiratoire Aiguë	5 (0,1)	2 (0,4)	1 (0,1)	0	1 (0,4)	1 (0,0)
Insuffisance Rénale	3 (0,1)	0	0	0	1 (0,4)	2 (0,1)
Ischémie Aiguë De Membre	9 (0,2)	2 (0,4)	3 (0,3)	0	3 (1,3)	1 (0,0)
Ischémie Médullaire	2 (0,0)	0	1 (0,1)	1 (1,2)	0	0
Ischémie Mésentérique	2 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,1)	0	0	0
Leucémie Aiguë Myéloïde	1 (0,0)	0	0	0	1 (0,4)	0
Lupus	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Lymphadénopathies	23 (0,5)	0	1 (0,1)	0	0	22 (0,9)

Tableau 7. Récapitulatif des 4380 cas graves rapportés en France jusqu'au 29/04/2021 par type et motif de gravité.

Type	Total N = 4380 (%)	Décès N = 513 (%)	Hospitalisation N = 1131 (%)	Incapacité N = 81 (%)	Pronostic vital N = 235 (%)	Médicalement significatif N= 2420 (%)
Lymphangite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Maladie De Crohn	2 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	1 (0,0)
Maladie De Horton	9 (0,2)	0	6 (0,5)	0	1 (0,4)	2 (0,1)
Maladie De Parkinson	2 (0,0)	0	0	0	0	2 (0,1)
Maladie Sérique	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Malaise	21 (0,5)	0	8 (0,7)	1 (1,2)	1 (0,4)	11 (0,5)
Malaise Post-Vaccinal	77 (1,8)	0	19 (1,7)	0	6 (2,6)	52 (2,1)
Mastite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Migraine	3 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	2 (0,1)
Myalgie	1 (0,0)	0	0	1 (1,2)	0	0
Myasthénie	8 (0,2)	0	3 (0,3)	0	0	5 (0,2)
Myélite Cervicale Postérieure Aiguë	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Myocardite	5 (0,1)	0	1 (0,1)	0	4 (1,7)	0
Myoclonies	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Myosite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Méningite Aseptique	1 (0,0)	0	0	0	1 (0,4)	0
Méningite Lymphocytaire	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Méningoencéphalite	2 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,1)	0	0	0
Méningoencéphalite Lymphocytaire	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Méningoencéphalite Zostérienne	2 (0,0)	0	2 (0,2)	0	0	0
Méningoradiculite	2 (0,0)	0	2 (0,2)	0	0	0
Métrorragies	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Neurologique Autre	4 (0,1)	0	3 (0,3)	0	0	1 (0,0)
Neuromyélite Optique	2 (0,0)	0	2 (0,2)	0	0	0
Neuropathie Périphérique	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Neutropénie	2 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	1 (0,0)
Névrites Du III	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Nécrose Tubulaire Aiguë	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Néovascularisation Choroïdienne	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Néphropathie À IgA	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Névralgie	8 (0,2)	0	0	0	0	8 (0,3)
Névralgie D'Arnold	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Névralgie Du Trijumeau	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Névrite	2 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	1 (0,0)
Névrite Optique	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Névrite Optique Rétrobulbaire	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Occlusion De L'Artère Rétinienne	7 (0,2)	0	3 (0,3)	3 (3,7)	0	1 (0,0)
Occlusion De La Veine Centrale De La Rétine	7 (0,2)	0	1 (0,1)	0	0	6 (0,2)
Occlusion Intestinale	1 (0,0)	1 (0,2)	0	0	0	0

Tableau 7. Récapitulatif des 4380 cas graves rapportés en France jusqu'au 29/04/2021 par type et motif de gravité.

Type	Total N = 4380 (%)	Décès N = 513 (%)	Hospitalisation N = 1131 (%)	Incapacité N = 81 (%)	Pronostic vital N = 235 (%)	Médicalement significatif N= 2420 (%)
Orbitopathie	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Pancréatite	14 (0,3)	0	13 (1,1)	0	0	1 (0,0)
Pancytopénie	4 (0,1)	1 (0,2)	2 (0,2)	0	0	1 (0,0)
Paralysie Faciale	81 (1,8)	1 (0,2)	15 (1,3)	5 (6,2)	0	60 (2,5)
Paralysie Nerf Crânien	3 (0,1)	0	0	0	0	3 (0,1)
Paresthésies	36 (0,8)	0	4 (0,4)	1 (1,2)	0	31 (1,3)
Parotidite	2 (0,0)	0	0	0	0	2 (0,1)
Pneumopathie	3 (0,1)	0	2 (0,2)	0	0	1 (0,0)
Pneumopathie D'Inhalation	6 (0,1)	4 (0,8)	2 (0,2)	0	0	0
Pneumothorax	2 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	1 (0,0)
Polyarthrite	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Polyarthrite Rhumatoïde	6 (0,1)	0	0	0	0	6 (0,2)
Polyradiculonévrite	2 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	1 (0,0)
Polyradiculopathie	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Priapisme	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Protéinurie	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Pseudopolyarthrite Rhizomélisque	2 (0,0)	0	0	0	0	2 (0,1)
Psoriasis	2 (0,0)	0	0	0	0	2 (0,1)
Purpura	9 (0,2)	0	0	0	0	9 (0,4)
Purpura Thrombopénique	3 (0,1)	0	1 (0,1)	0	1 (0,4)	1 (0,0)
Purpura Thrombopénique Immunologique	9 (0,2)	0	4 (0,4)	0	2 (0,9)	3 (0,1)
Purpura Vasculaire	5 (0,1)	0	3 (0,3)	0	0	2 (0,1)
Péricardite	33 (0,8)	0	15 (1,3)	0	2 (0,9)	16 (0,7)
Rectocolite Hémorragique	2 (0,0)	0	0	0	0	2 (0,1)
Rhumatisme Psoriasique	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Rupture Tendineuse	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Réactogénicité	802 (18,3)	5 (1,0)	67 (5,9)	29 (35,8)	4 (1,7)	697 (28,8)
Sclérite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Sclérite Antérieure	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Sclérose En Plaque	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Spondylarthrite Ankylosante	5 (0,1)	0	0	0	0	5 (0,2)
Suspicion De Sep	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Syncope	5 (0,1)	0	3 (0,3)	0	0	2 (0,1)
Syndrome Coronaire Aigu	65 (1,5)	18 (3,5)	28 (2,5)	0	13 (5,5)	6 (0,2)
Syndrome D'Activation Des Macrophages	3 (0,1)	0	2 (0,2)	0	1 (0,4)	0
Syndrome D'Encéphalopathie Postérieure Réversible	1 (0,0)	0	0	0	1 (0,4)	0
Syndrome De Gougerot Sjögren	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Syndrome De Guillain-Barré	7 (0,2)	0	5 (0,4)	0	2 (0,9)	0
Syndrome Méningé	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0

Tableau 7. Récapitulatif des 4380 cas graves rapportés en France jusqu'au 29/04/2021 par type et motif de gravité.

Type	Total N = 4380 (%)	Décès N = 513 (%)	Hospitalisation N = 1131 (%)	Incapacité N = 81 (%)	Pronostic vital N = 235 (%)	Médicalement significatif N= 2420 (%)
Syndrome Néphrotique	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Syndrome Sec	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Syndrome Subocclusif	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Tendinopathie	3 (0,1)	0	0	0	0	3 (0,1)
Thrombopénie	20 (0,5)	0	13 (1,1)	0	0	7 (0,3)
Thrombose	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Thrombose Artérielle	4 (0,1)	0	3 (0,3)	0	0	1 (0,0)
Thrombose De Fistule Artério-veineuse	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Thrombose Mésentérique	1 (0,0)	1 (0,2)	0	0	0	0
Thrombose Vasculaire Rétinienne	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Thrombose Veineuse	10 (0,2)	0	4 (0,4)	0	0	6 (0,2)
Thrombose Veineuse Cérébrale	2 (0,0)	0	1 (0,1)	0	1 (0,4)	0
Thrombose Veineuse Mésentérique	3 (0,1)	0	1 (0,1)	0	1 (0,4)	1 (0,0)
Thrombose Veineuse Profonde	100 (2,3)	1 (0,2)	15 (1,3)	0	4 (1,7)	80 (3,3)
Thrombose Veineuse Superficielle	17 (0,4)	0	2 (0,2)	0	0	15 (0,6)
Thyroïdite	3 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	2 (0,1)
Thyroïdite Auto-Immune	2 (0,0)	0	0	0	0	2 (0,1)
Thyroïdite De Hashimoto	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Toux	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Toxidermie	2 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	1 (0,0)
Tremblement De Repos	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,0)
Troubles Auditifs	28 (0,6)	0	1 (0,1)	4 (4,9)	0	23 (1,0)
Troubles Bipolaires	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Troubles Du Comportement	5 (0,1)	0	2 (0,2)	0	0	3 (0,1)
Troubles Du Nerf Oculomoteur (lii)	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Troubles Du Rythme	209 (4,8)	5 (1,0)	79 (7,0)	0	17 (7,2)	108 (4,5)
Troubles Généraux Non Étiquetés	4 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	3 (0,1)
Troubles Vestibulaires	61 (1,4)	0	16 (1,4)	1 (1,2)	1 (0,4)	43 (1,8)
Troubles Visuels	11 (0,3)	0	3 (0,3)	0	0	8 (0,3)
Tumeur Cérébrale	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Uveïte	2 (0,0)	0	0	0	0	2 (0,1)
Vascularite	5 (0,1)	0	2 (0,2)	0	0	3 (0,1)
Volvulus Du Grêle	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Zona	109 (2,5)	0	14 (1,2)	0	1 (0,4)	94 (3,9)
Œdème	3 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	2 (0,1)
Œdème Angioneurotique	3 (0,1)	1 (0,2)	1 (0,1)	0	1 (0,4)	0

Tableau 8. Récapitulatif des 724 cas graves rapportés en France entre le 16/04/2021 et le 29/04/2021 par type et motif de gravité.

Type	Total N = 724 (%)	Décès N = 65 (%)	Hospitalisation N = 264 (%)	Incapacité N = 12 (%)	Pronostic vital N = 40 (%)	Médicalement significatifs N = 343 (%)
Accouchement Prématuro	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
AIT	7 (1,0)	0	5 (1,9)	0	0	2 (0,6)
Anévrisme Artériel	1 (0,1)	0	1 (0,4)	0	0	0
Aplasie Médullaire	1 (0,1)	0	1 (0,4)	0	0	0
Appendicite	2 (0,3)	0	1 (0,4)	1 (8,3)	0	0
Arrêt Cardiaque	1 (0,1)	1 (1,5)	0	0	0	0
Arthralgies	2 (0,3)	0	0	1 (8,3)	0	1 (0,3)
Arthrite	2 (0,3)	0	0	0	0	2 (0,6)
Asthme	1 (0,1)	0	1 (0,4)	0	0	0
Autres	29 (3,9)	0	9 (3,4)	1 (8,3)	1 (2,5)	18 (5,0)
AVC - Type Inconnu	4 (0,6)	1 (1,5)	1 (0,4)	0	2 (5,0)	0
AVC Hémmorragique	5 (0,7)	1 (1,5)	2 (0,8)	0	1 (2,5)	1 (0,3)
AVC Ischémique	55 (7,6)	2 (3,1)	42 (15,9)	1 (8,3)	8 (20,0)	2 (0,6)
Cauchemars	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Cholécystite	1 (0,1)	0	1 (0,4)	0	0	0
Chondrocalcinose	1 (0,1)	0	1 (0,4)	0	0	0
Colique Néphrétique	1 (0,1)	0	1 (0,4)	0	0	0
Confusion	3 (0,4)	0	2 (0,8)	1 (8,3)	0	0
Convulsions	8 (1,1)	0	4 (1,5)	0	2 (5,0)	2 (0,6)
Diarrhée	1 (0,1)	0	1 (0,4)	0	0	0
Dissection Aortique	1 (0,1)	1 (1,5)	0	0	0	0
Dissection Artère Mésentérique Supérieure	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Douleur	2 (0,3)	0	0	0	0	2 (0,6)
Douleur Thoracique	3 (0,4)	0	2 (0,8)	0	0	1 (0,3)
Dyspnée	2 (0,3)	0	1 (0,4)	0	0	1 (0,3)
Décollement De La Rétine	1 (0,1)	0	1 (0,4)	0	0	0
Décompensation De Diabète	5 (0,7)	0	2 (0,8)	0	0	3 (0,9)
Décès	30 (4,1)	29 (44,6)	0	0	0	1 (0,3)
Détresse Respiratoire	1 (0,1)	0	1 (0,4)	0	0	0
Eczéma	2 (0,3)	0	1 (0,4)	0	0	1 (0,3)
Embolie Pulmonaire	57 (7,9)	0	42 (15,9)	1 (8,3)	7 (17,5)	7 (2,0)
Entérite	1 (0,1)	0	1 (0,4)	0	0	0
Epistaxis	3 (0,4)	0	1 (0,4)	0	0	2 (0,6)
Eruption Généralisée	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Erythème Polymorphe	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Fausse-Couche Spontanée	4 (0,6)	0	0	0	0	4 (1,2)
Fièvre Méditerranéenne Familiale	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Hypersensibilité / Anaphylaxie	34 (4,7)	0	8 (3,0)	0	5 (12,5)	21 (6,1)
Hypertension Artérielle	56 (7,7)	0	8 (3,0)	0	0	48 (14,0)

Tableau 8. Récapitulatif des 724 cas graves rapportés en France entre le 16/04/2021 et le 29/04/2021 par type et motif de gravité.

Type	Total N = 724 (%)	Décès N = 65 (%)	Hospitalisation N = 264 (%)	Incapacité N = 12 (%)	Pronostic vital N = 40 (%)	Médicalement significatifs N = 343 (%)
Hypoglycémie	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Hypotension Artérielle	3 (0,4)	0	0	0	1 (2,5)	2 (0,6)
Hématome	3 (0,4)	0	2 (0,8)	0	0	1 (0,3)
Hématome Cérébral	1 (0,1)	1 (1,5)	0	0	0	0
Hémophilie Acquisée	1 (0,1)	0	0	0	1 (2,5)	0
Hémorragie	4 (0,6)	0	2 (0,8)	0	0	2 (0,6)
Hémorragie Digestive	1 (0,1)	0	1 (0,4)	0	0	0
Hémorragie Maculaire	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Hépatite	7 (1,0)	0	2 (0,8)	0	0	5 (1,5)
Hépatite Auto-Immune	1 (0,1)	1 (1,5)	0	0	0	0
Ictus Amnésique	1 (0,1)	0	1 (0,4)	0	0	0
Impotence Fonctionnelle Du Membre Vacciné	5 (0,7)	0	0	0	0	5 (1,5)
Infection (Non Covid-19, Non Zona)	9 (1,2)	0	5 (1,9)	0	0	4 (1,2)
Infection À Covid-19	57 (7,9)	20 (30,8)	20 (7,6)	0	0	17 (5,0)
INR Augmenté	2 (0,3)	0	0	0	1 (2,5)	1 (0,3)
Insuffisance Cardiaque	7 (1,0)	2 (3,1)	2 (0,8)	0	1 (2,5)	2 (0,6)
Insuffisance Corticosurrénalienne	1 (0,1)	0	1 (0,4)	0	0	0
Insuffisance Respiratoire Aiguë	1 (0,1)	1 (1,5)	0	0	0	0
Ischémie Aiguë De Membre	2 (0,3)	1 (1,5)	0	0	0	1 (0,3)
Lymphadénopathies	3 (0,4)	0	0	0	0	3 (0,9)
Maladie De Horton	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Malaise	6 (0,8)	0	2 (0,8)	0	1 (2,5)	3 (0,9)
Malaise Post-Vaccinal	7 (1,0)	0	1 (0,4)	0	0	6 (1,7)
Mastite	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Myasthénie	2 (0,3)	0	0	0	0	2 (0,6)
Myocardite	2 (0,3)	0	0	0	2 (5,0)	0
Myoclonies	1 (0,1)	0	1 (0,4)	0	0	0
Méningoencéphalite	1 (0,1)	1 (1,5)	0	0	0	0
Méningoencéphalite Lymphocytaire	1 (0,1)	0	1 (0,4)	0	0	0
Méningoradiculite	1 (0,1)	0	1 (0,4)	0	0	0
Neuromyérite Optique	1 (0,1)	0	1 (0,4)	0	0	0
Neutropénie	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Nécrose Tubulaire Aiguë	1 (0,1)	0	1 (0,4)	0	0	0
Néovascularisation Choroïdienne	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Névralgie	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Névralgie Du Trijumeau	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Occlusion De L'Artère Rétinienne	2 (0,3)	0	0	1 (8,3)	0	1 (0,3)
Occlusion De La Veine Centrale De La Rétine	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Pancréatite	5 (0,7)	0	4 (1,5)	0	0	1 (0,3)

Tableau 8. Récapitulatif des 724 cas graves rapportés en France entre le 16/04/2021 et le 29/04/2021 par type et motif de gravité.

Type	Total N = 724 (%)	Décès N = 65 (%)	Hospitalisation N = 264 (%)	Incapacité N = 12 (%)	Pronostic vital N = 40 (%)	Médicalement significatifs N = 343 (%)
Pancytopénie	1 (0,1)	0	1 (0,4)	0	0	0
Paralysie Faciale	20 (2,8)	0	4 (1,5)	2 (16,7)	0	14 (4,1)
Paralysie Nerf Crânien	2 (0,3)	0	0	0	0	2 (0,6)
Paresthésies	3 (0,4)	0	1 (0,4)	0	0	2 (0,6)
Parotidite	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Pneumopathie	3 (0,4)	0	2 (0,8)	0	0	1 (0,3)
Pneumopathie D'Inhalation	1 (0,1)	0	1 (0,4)	0	0	0
Purpura	3 (0,4)	0	0	0	0	3 (0,9)
Purpura Thrombopénique Immunologique	1 (0,1)	0	1 (0,4)	0	0	0
Péricardite	9 (1,2)	0	6 (2,3)	0	0	3 (0,9)
Rectocolite Hémorragique	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Réactogénicité	35 (4,8)	0	4 (1,5)	3 (25,0)	0	28 (8,2)
Sclérite	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Spondylarthrite Ankylosante	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Syncope	3 (0,4)	0	3 (1,1)	0	0	0
Syndrome Coronaire Aigu	9 (1,2)	2 (3,1)	4 (1,5)	0	3 (7,5)	0
Syndrome De Guillain-Barré	2 (0,3)	0	1 (0,4)	0	1 (2,5)	0
Syndrome Néphrotique	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Thrombopénie	9 (1,2)	0	6 (2,3)	0	0	3 (0,9)
Thrombose	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Thrombose Artérielle	3 (0,4)	0	3 (1,1)	0	0	0
Thrombose Veineuse	5 (0,7)	0	1 (0,4)	0	0	4 (1,2)
Thrombose Veineuse Profonde	36 (5,0)	1 (1,5)	6 (2,3)	0	0	29 (8,5)
Thrombose Veineuse Superficielle	7 (1,0)	0	0	0	0	7 (2,0)
Thyroïdite Auto-Immune	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Toux	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Troubles Auditifs	5 (0,7)	0	0	0	0	5 (1,5)
Troubles Du Rythme	39 (5,4)	0	17 (6,4)	0	3 (7,5)	19 (5,5)
Troubles Généraux Non Étiquetés	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Troubles Vestibulaires	10 (1,4)	0	7 (2,7)	0	0	3 (0,9)
Troubles Visuels	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Uveite	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)
Vascularite	1 (0,1)	0	1 (0,4)	0	0	0
Volvulus Du Grêle	1 (0,1)	0	1 (0,4)	0	0	0
Zona	23 (3,2)	0	5 (1,9)	0	0	18 (5,2)
Œdème	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,3)

IV.1.6. Analyse et expertise des situations particulières

Événements indésirables en lien avec la deuxième dose

A ce jour, 6 927 cas concernent un effet survenu à la 2^{ème} injection, dont 1 040 reçus sur la période.

Parmi ces cas, un total de 1 700 cas graves a été rapporté (24,5 %), proportion comparable à celle retrouvée pour les cas rapportés après une 1^{ère} injection (26,8 %). Les proportions de cas associés à un décès, une mise en jeu du pronostic vital et ou une hospitalisation sont en revanche plus faibles que celles observées dans les événements rapportés après une 1^{ère} injection (Tableau 9). La distribution en âge est différente par rapport aux cas rapportés après une 1^{ère} injection, avec 63,8 % des cas rapportés concernant des personnes de moins de 65 ans contre 51,6 % (Tableau 9).

La plupart des cas rapportés concernaient des effets de réactogénicité (5 089 cas, 73,5 % vs, 55,8 % des cas rapportés après une 1^{ère} injection), majoritairement systémiques 4 718 cas, 68,1 % vs, 46,5 %).

L'analyse effectuée pour ce rapport confirme globalement les données des deux rapports précédents, sans information marquante. L'analyse des cas de cette nouvelle période n'a pas apporté d'éléments nouveaux.

Tableau 9. Caractéristiques générales des cas rapportés d'événements indésirables survenus pour le vaccin Comirnaty en France au 29/04/2021, selon le rang d'injection.

	Cas cumulés - 2 ^{ème} dose N = 6927 (%)	Cas cumulés - 1 ^{ère} dose N = 10016 (%)
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV		
Cas déclarés par les professionnels de santé	5003 (72,2)	7684 (76,7)
Cas déclarés par les patients/usagers	1924 (27,8)	2332 (23,3)
Évolution, N (%)		
En cours de rétablissement/résolution	1642 (23,7)	2066 (20,6)
Rétabli/résolu	3478 (50,2)	4999 (49,9)
Rétabli/résolu avec séquelles	44 (0,6)	77 (0,8)
Non rétabli/non résolu	1398 (20,2)	2205 (22,0)
Décès	158 (2,3)	355 (3,5)
Inconnu	207 (3,0)	314 (3,1)
Sexe		
Masculin	1729 (25,0)	2840 (28,4)
Féminin	5172 (74,7)	7143 (71,3)
Inconnu	26 (0,4)	33 (0,3)
Âge moyen	60,6	63,9
Tranches d'âge, N (%)		
16-49	1663 (24,0)	2017 (20,1)
50-64	2754 (39,8)	3156 (31,5)
65-74	535 (7,7)	1194 (11,9)
75-84	1063 (15,3)	2146 (21,4)
≥ 85	816 (11,8)	1387 (13,8)
Inconnu	96 (1,4)	116 (1,1)
Cas graves, N (%)	1700 (24,5)	2680 (26,8)
Critère de gravité		
Décès	158 (2,3)	355 (3,5)
Mise en jeu du pronostic vital	79 (1,1)	155 (1,5)
Hospitalisation	362 (5,2)	769 (7,7)
Invalidité ou incapacité	37 (0,5)	44 (0,4)
Médicalement significatif	1064 (15,4)	1357 (13,5)
Réactogénicité, N (%)	5089 (73,5)	5587 (55,8)
Réactogénicité locale uniquement	371 (5,4)	932 (9,3)
Réactogénicité systémique	4718 (68,1)	4655 (46,5)
El systémiques		
<i>Asthénie/Fatigue/Malaise</i>	1379 (19,9)	1776 (17,7)
<i>Céphalées</i>	1002 (14,5)	1306 (13,0)
<i>Fièvre</i>	804 (11,6)	742 (7,4)
<i>Myalgies</i>	789 (11,4)	695 (6,9)
<i>Syndrome grippal</i>	1969 (28,4)	795 (7,9)
<i>Nausée/Vomissement</i>	830 (12,0)	928 (9,3)
<i>Frissons</i>	396 (5,7)	309 (3,1)
<i>Douleur articulaire</i>	296 (4,3)	358 (3,6)
<i>Diarrhée</i>	267 (3,9)	431 (4,3)
<i>Douleur et inconfort musculosquelettiques et du tissu</i>	121 (1,7)	167 (1,7)
<i>Complications liées à une vaccination</i>	182 (2,6)	32 (0,3)

Erreurs médicamenteuses

Parmi les cas rapportés en France au 29/04/2021, 62 (0,4 %) correspondaient à des erreurs d'administration, 1 cas a été transmis entre le 16/04/2021 et le 29/04/2021, et aucun avec effet indésirable grave associé (Tableau 16).

Tableau 16. Description des erreurs identifiées dans les cas rapportés en France jusqu'au 29/04/2021.

Erreur	Cas cumulés d'erreur N= 62 (%)	Cas avec EI graves N = 6 (%)
Administration d'une dose incorrecte	31 (49,2)	0 (0)
Schéma d'administration inapproprié	15 (23,8)	1 (16,7)
Site/voie d'administration inappropriée	8 (12,7)	1 (16,7)
Problème de préparation du produit	8 (12,7)	4 (66,7)
Autres circonstances	1 (1,6)	0 (0)
Erreur sans effet indésirable	40 (64,5)	0
Erreur avec effet indésirable	22 (34,9)	6 (100,0)

A ce jour, et au vu des informations disponibles, aucun signal de sécurité ne concerne les erreurs médicamenteuses associées au vaccin Comirnaty. Néanmoins, la présence de cas avec erreurs de dose, schéma, site et préparation du produit, pourrait faire l'objet d'une communication spécifique de la part de l'ANSM envers les professionnels concernés.

IV.2. Données générales sur les cas graves survenus en France issus du laboratoire

Période du 16/04/2021 au 29/04/2021

Les transmissions de données effectuées le 16/04/2021 et le 29/04/2021 par le laboratoire Pfizer rapportait des informations pour 52 cas d'effets indésirables graves ou d'EI d' « intérêt particulier » déclarés en France (20 déclarations initiales et 32 informations de suivi de déclaration) et non issus des déclarations traitées par le Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance.

Les 20 cas rapportés dans les déclarations initiales concernaient ; 19 correspondaient à des situations déjà décrites et analysées ou n'apportaient pas d'information spécifique :

- Arthralgies : 1 cas ;
- Hypertension artérielle : 1 cas (avec suspicion de thrombose veineuse cérébrale non confirmée après prise en charge) ;
- Embolie pulmonaire : 2 cas ;
- Infection à covid-19 : 4, 2 après la réalisation d'une 1^{ère} injection, et 2 après la 2^{ème} injection (variant anglais).
- Palpitations : 1 cas ;
- AVC hémorragique : 1 cas ;
- AVC sans précision : 1 cas ;
- Troubles du rythme : 1 cas fatal à type de tachycardie survenu à J3 d'une 1^{ère} injection chez une personne de 80 à 89 ans. Pas d'autre information ;
- Insuffisance cardiaque : 1 cas ;
- Paralysie de la main : 1 cas, sans précision ;
- Paralysie faciale : 1 cas ;
- Décès sur douleur thoracique : 1 cas, sans précision ;
- Décompensation de diabète : 1 cas ;
- Parésie des membres : 1 cas succinct (notion de durée de 4 jours).
- Péricardite avec pleurésie : 1 cas survenu 3 semaines après la réalisation d'une 1^{ère} injection. Pas d'autre information.

Le dernier cas concernait une personne de 70 à 79 ans traitée par rituximab pour un lymphome malin non hodgkinien ayant développé, à J4 de la réalisation d'une 1^{ère} injection, une fatigue, des vertiges, une sensation de malaise, une hypertension artérielle (15/10 à 16/10 cm), des troubles de l'élocution et des troubles de l'équilibre et un herpès de localisation sacrococcygienne ayant conduit à une consultation aux urgences. Le bilan a éliminé une péricardite et une embolie pulmonaire mais mis en évidence une neutropénie sévère (environ 520/mm³).

Les 32 cas rapportés dans les informations de suivi de déclarations concernaient :

- AVC ischémique : 2 cas dont un sur dissection intracrânienne probable chez une personne de 30 à 39 ans rapporté en double dans les cas du laboratoire et également rapporté aux CRPV
- Infection à covid-19 : 10 cas post-D1 plus 1 cas à variant anglais (schéma inconnu) ;
- Fausse couche spontanée : 1 cas ;
- Infarctus du myocarde : 1 cas
- Embolie pulmonaire : 1 cas ;
- Hypertension artérielle : 3 cas survenus à J0 (grade II) , J1 et J5 (grades III);
- Hypersensibilité / anaphylaxie : 1 cas post D1 (grade II) ;
- Malaise : 1 cas ;
- Trouble du rythme : 1 cas ;
- Hématome : 1 cas ;
- Ictus amnésique : 1 cas ;
- Douleur thoracique : 3 cas ; un à J0 associé à une poussée hypertensive en post-vaccinal immédiat, un à J1, un à J5 ;
- Paralysie faciale : 1 cas ;
- Phlébite : 1 cas, chez un patient septuagénaire, avec un délai inconnu après la 1^{ère} injection. Le patient a après reçu la 2^{ème} injection.
- Réactogénicité : 1 cas.
- Virose : 1 cas

Au total, ces éléments n'apportent pas d'information supplémentaire par rapport aux données analysées issues de la Base Nationale de Pharmacovigilance.

V. Conclusion

Depuis le début de la campagne vaccinale, 16 943 cas d'effets indésirables potentiels ont été déclarés et analysés pour le vaccin Comirnaty par le réseau français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, dont 4 380 cas graves. Depuis le précédent rapport, 1 955 nouveaux cas ont été transmis, dont 513 graves.

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

Les données supplémentaires recueillies entre le 16 et le 29 avril 2021 n'apportent pas d'élément nouveau concernant le suivi des cas de :

- Décès ;
- Élévation de la pression artérielle ;
- Troubles du rythme ;
- Péricardite ;
- Syndrome coronaire aigu ;
- Dissection aortique ;
- Convulsions ;

- Sujets avec antécédent connu d’infection à COVID-19 ;
- Hypersensibilité / anaphylaxie et asthme ;
- Paralysie faciale ;
- Anosmie / agueusie ;
- Troubles vestibulaires ;
- Troubles auditifs ;
- Vascularites ;
- AVC ischémiques ;
- AIT ;
- AVC hémorragiques ;
- Maladie de Horton ;
- Myasthénie.

Parmi les faits notables on relève :

- **Une analyse réalisée concernant les événements de pancréatite aiguë rapportés depuis le début de la campagne de vaccination. L’analyse de ces cas de pancréatites aiguës montre que dans près d’1/3 des cas ils surviennent chez des patients ayant des antécédents de pathologies pancréatiques ou biliaires. Les délais de survenue sont souvent courts par rapport à l’injection et conduit, en l’absence de renseignement sur le bilan étiologique ou sur l’absence de cause retrouvée, à ne pas exclure le rôle possible de la vaccination. Le cas de pancréatite fulminante amène de surcroît, à s’interroger sur ce rôle, et à interroger les autres sources de données (Eudravigilance, Vigibase) tout en continuant de suivre étroitement ce type d’effet indésirable. Cet évènement constitue signal potentiel.**
- **Compte tenu de la survenue de 2 nouveaux cas de syndrome de Guillain Barré sur cette période et s’agissant d’un évènement rare, ces évènements constituent un signal potentiel. Ces évènements continueront à faire l’objet d’une surveillance spécifique dans les prochains rapports avec expertise neurologique par le CRPV référent.**
- **Compte tenu de la survenue de 2 nouveaux cas de myasthénie sur cette période, portant à 8 les cas totaux pouvant évoquer un rôle du vaccin, les éléments récoltés sont suffisantes pour pouvoir évoquer un rôle du vaccin dans la survenue/révélation d’une myasthénie ou dans la survenue de crises chez des patients avec antécédents. Les éléments récoltés à ce jour sont suffisant pour pouvoir évoquer un signal.**
- **Concernant les myocardites, les informations issues du système de pharmacovigilance français sont limitées à ce stade, avec 6 cas rapportés. Parmi ces cas, deux objectivent une infection à Virus Zoster-Varicelle. Le signal de myocardite est en cours d’analyse par l’Agence Européenne du Médicament.**
- **Concernant les infections herpétiques, un nombre élevé de cas de zona continue à être transmis. Le fait marquant des dernières semaines est la présence de deux cas de**

méningo-encéphalite zostérienne, ainsi que deux cas de réactivation symptomatique du virus d'Epstein-Barr. Ces complications sont très rares chez des sujets immunocompétents, mais avec la vaccination s'étend de plus en plus à des sujets immunodéprimés, pour lesquels trois injections sont possibles. Méningoencéphalite zostérienne et réactivation symptomatique du virus d'Epstein-Barr sont donc à considérer comme des signaux potentiels.

- La présence d'un cas d'aplasie médullaire idiopathique : l'information et le détail de ce cas présentant des éléments chronologiques et sémiologiques ne permettant pas d'exclure un rôle du vaccin. Cet événement fera l'objet d'une surveillance spécifique..

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

Grade I

Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire avec ou sans angioedème

Grade II

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

Grade III

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

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

Grade IV

Arrêt circulatoire et/ou respiratoire,

Annexe 2. Distribution détaillée des effets renseignés dans les cas enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance au 15/04/2021, par System Organ Class (SOC) et par High Level Terms (HLT) de la classification MedDRA.

