

Suivi de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty

Rapport n°4 : période du 30 janvier 2021 au 04 février 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
	IV.1.5. Analyse et expertise des situations particulières	27
	IV.2. Données générales sur les cas graves survenus en France issus des laboratoires ..	29
V.	Conclusion	30
VI.	Annexe 1. Classification des réactions allergiques par grade (classification de Ring et Messmer).....	32
VII.	Annexe 2. Distribution détaillées des effets renseignés dans les cas enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance au 04/02/2021, par System Organ Class (SOC) et par High Level Terms (HLT) de la classification MedDRA.....	33

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

I. Périmètre et vaccin concerné

[Voir rapport précédent](#)

II. Organisation et calendrier

[Voir rapport précédent](#)

III. Méthodes

[Voir rapport précédent](#)

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 quatrième réalisé dans le cadre du suivi de pharmacovigilance renforcé 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 jeudi 4/02/2021 inclus ; la nouvelle période couverte par ce rapport s'étend du 30/01/2021 au jeudi 4/02/2021 inclus.

A la date du 04/02/2021 et depuis le début de la campagne vaccinale, 2 140 cas d'effets / événements indésirables potentiellement liés au vaccin Comirnaty et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 5 218 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) ; 998 (46,6 %) cas étaient renseignés comme résolus avec un délai médian de résolution d'un jour (IIQ : 0-2).

Parmi les 2 140 cas pris en compte et déclarés entre le 27/12/2020 et le 04/02/2021, 1 010 (47,2 %) au total étaient renseignés comme résolus, dont 12 résolus avec séquelle.

Les caractéristiques de ces cas sont présentées dans le Tableau 1. 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 d'un cas supplémentaire a été transmise par le circuit dédié des Cas Marquant (analyse présentée dans la section *Analyse Qualitative*).

Tableau 1. Caractéristiques générales des cas

	Nombre de cas cumulés, N = 2 140 (%)	Nombre de cas hebdomadaires N = 784 (%)*
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV		
Cas déclarés par les professionnels de santé	1659 (77.5)	596 (76.0)
Cas déclarés par les patients/usagers	481 (22.5)	188 (24.0)
Évolution, N (%)		
En cours de rétablissement/résolution	440 (20.6)	169 (21.6)
Rétabli/résolu	998 (46.6)	364 (46.4)
Rétabli/résolu avec séquelles	12 (0.6)	4 (0.5)
Non rétabli/non résolu	543 (25.4)	195 (24.9)
Décès	85 (4.0)	26 (3.3)
Inconnu	62 (2.9)	26 (3.3)
Sexe		
Masculin	569 (26.6)	213 (27.2)
Féminin	1555 (72.7)	567 (72.3)
Inconnu	16 (0.7)	4 (0.5)
Tranches d'âge, N (%)		
16-49	466 (21.8)	164 (20.9)
50-64	965 (45.1)	344 (43.9)
65-74	159 (7.4)	56 (7.1)
75-84	238 (11.1)	112 (14.3)
≥ 85	278 (13.0)	102 (13.0)
Inconnu	34 (1.6)	6 (0.8)
Cas graves, N (%)	464 (21.7)	164 (20.9)
Critère de gravité		
Décès	85 (4.0)	26 (3.3)
Mise en jeu du pronostic vital	41 (1.9)	9 (1.1)
Hospitalisation	96 (4.5)	36 (4.6)
Invalidité ou incapacité	6 (0.3)	0 (0.0)
Médicalement significatif	236 (11.0)	93 (11.9)
Sexe, N (%)		
Masculin	130 (6.1)	51 (6.5)
Féminin	333 (15.6)	113 (14.4)
Inconnu	1 (0.0)	0 (0.0)
Tranches d'âge, N (%)		
16-49	82 (3.8)	33 (4.2)
50-64	151 (7.1)	50 (6.4)
65-74	39 (1.8)	12 (1.5)
75-84	70 (3.3)	32 (4.1)
≥ 85	117 (5.5)	36 (4.6)
Inconnu	5 (0.2)	1 (0.1)
Évolution, N (%)		
En cours de rétablissement/résolution	92 (4.3)	36 (4.6)
Rétabli/résolu	147 (6.9)	48 (6.1)
Rétabli/résolu avec séquelles	9 (0.4)	4 (0.5)
Non rétabli/non résolu	124 (5.8)	48 (6.1)
Décès	85 (4.0)	26 (3.3)
Inconnu	7 (0.3)	2 (0.3)

* Cas hebdomadaires : nouveaux cas déclarés pendant la période du 30 janvier 2021 au 04 février 2021.

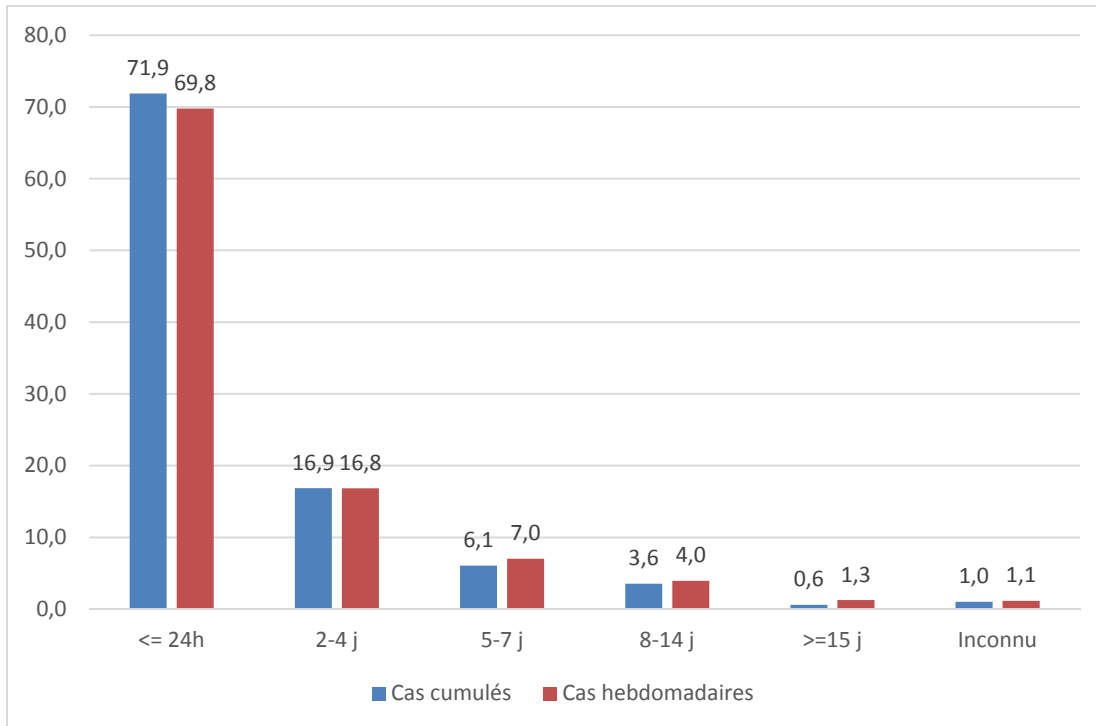


Figure 1. Distribution des délais de survenue des effets pour les cas rapportés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance pour le vaccin Comirnaty au 04 Février 2021.

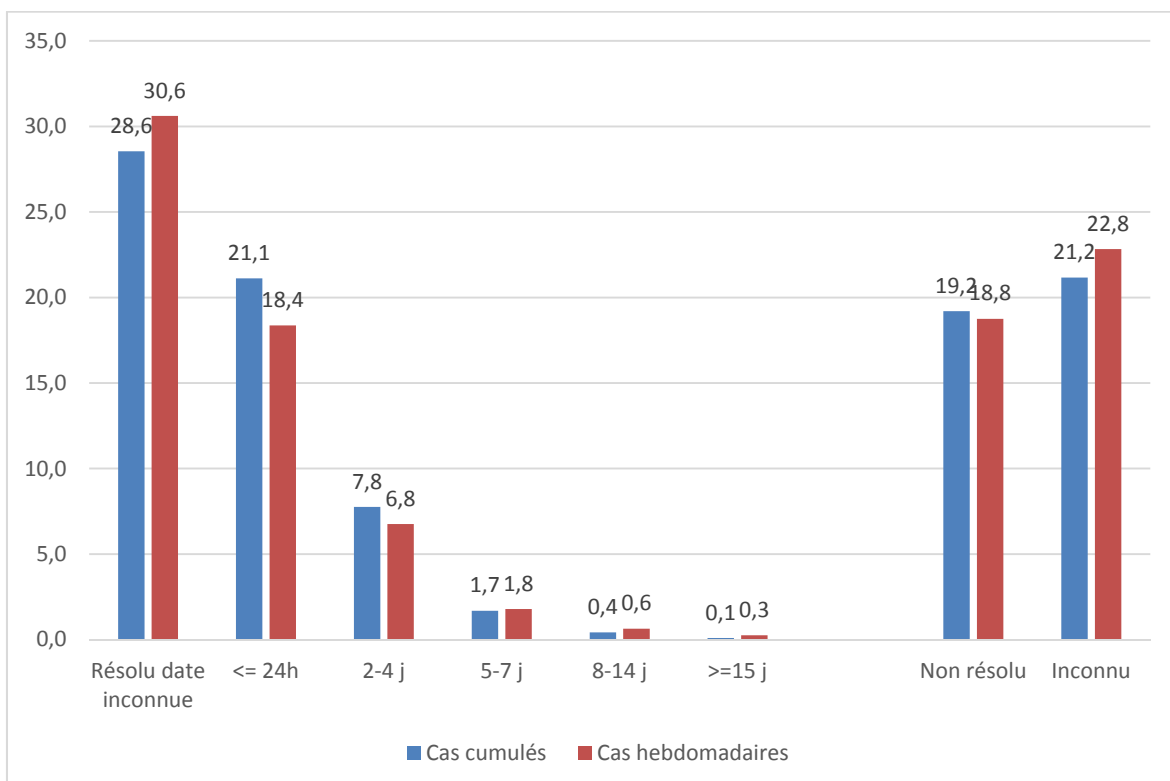


Figure 2. Distribution des délais de résolution des effets pour les cas rapportés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance pour le vaccin Comirnaty au 04 Février 2021.

Description générale des cas graves et non graves

Au total, sur les 2 140 cas rapportés, 1 676 (78,3 %) correspondaient à des cas non graves et 464 (21,7 %) à des cas graves au regard des définitions réglementaires internationales de pharmacovigilance. Depuis le précédent rapport, 784 nouveaux cas ont été transmis, dont 164 graves (20,9 %).

Le Tableau 2 détaille les types d'effets indésirables rapportés par *System Organ Class* et selon la gravité, en cumulé et pour la période hebdomadaire d'analyse.

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 2. Détail des effets rapportés dans les cas non graves et dans les cas graves rapportés en France jusqu'au 04/02 :2021, par *System Organ Class.**

Effet (SOC)	Cumulé		Hebdomadaire	
	Cas non graves, N = 1676 (%)*	Cas graves, N = 464 (%)*	Cas non graves, N = 620 (%)*	Cas graves, N = 164 (%)*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	1016 (60.6)	218 (47.0)	382 (61.6)	78 (47.6)
Système nerveux	519 (31.0)	139 (30.0)	199 (32.1)	48 (29.3)
Gastro-intestinales	371 (22.1)	78 (16.8)	141 (22.7)	26 (15.9)
Musculosquelettiques	319 (19.0)	41 (8.8)	136 (21.9)	11 (6.7)
Peau et du tissu sous-cutané	229 (13.7)	40 (8.6)	67 (10.8)	18 (11.0)
Affections vasculaires	107 (6.4)	79 (17.0)	39 (6.3)	30 (18.3)
Cardiaques	73 (4.4)	94 (20.3)	31 (5.0)	34 (20.7)
Respiratoires et thoraciques	94 (5.6)	56 (12.1)	35 (5.6)	16 (9.8)
Infections et infestations	71 (4.2)	37 (8.0)	36 (5.8)	15 (9.1)
Hématologiques et lymphatique	95 (5.7)	10 (2.2)	39 (6.3)	4 (2.4)
Oreille et labyrinthe	54 (3.2)	21 (4.5)	22 (3.5)	9 (5.5)
Système immunitaire	45 (2.7)	27 (5.8)	9 (1.5)	6 (3.7)
Psychiatriques	37 (2.2)	20 (4.3)	14 (2.3)	12 (7.3)
Ophthalmologiques	37 (2.2)	12 (2.6)	12 (1.9)	6 (3.7)
Lésions, intoxications et complications d'interv	35 (2.1)	9 (1.9)	6 (1.0)	2 (1.2)
Investigations	13 (0.8)	23 (5.0)	5 (0.8)	7 (4.3)
Métaboliques et de la nutrition	22 (1.3)	11 (2.4)	6 (1.0)	4 (2.4)
Hépatiques	1 (0.1)	4 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
Rein et voies urinaires	1 (0.1)	4 (0.9)	0 (0.0)	2 (1.2)
Organes de reproduction et du sein	3 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.5)	0 (0.0)
Problèmes de produit	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Actes médicaux et chirurgicaux	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.6)
Anomalies congénitales	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.6)
Caractéristiques socio-environnementales	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.6)

* 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*

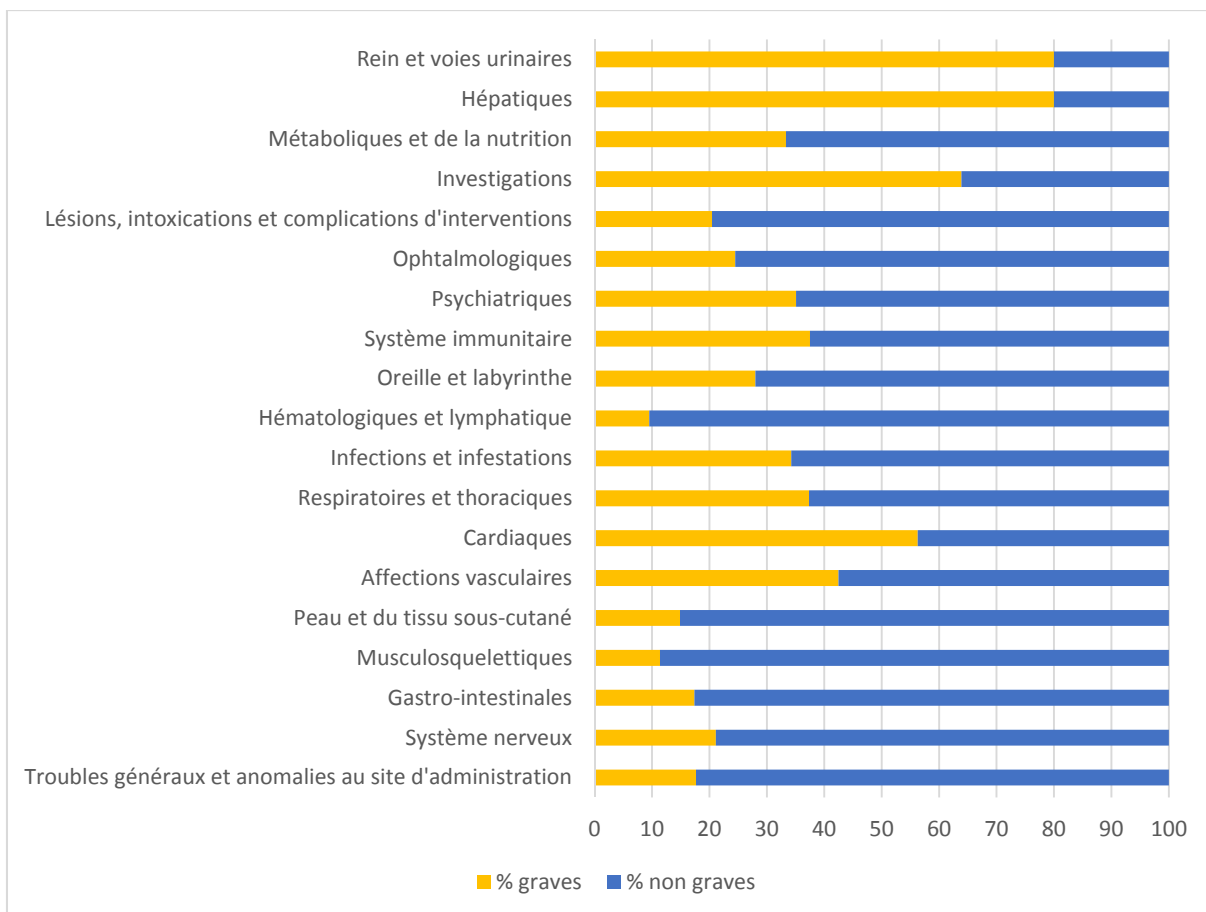


Figure 3. Proportion représentée par les effets graves parmi l'ensemble des effets rapportés en France au 04/02/2021, par System Organ Class (avec au moins 5 cas).

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=1316, dont 501 cas sur la période hebdomadaire d'analyse ; 184 cas graves)

Sur les 2 140 cas rapportés, 1 316 (61,5 %) comprenaient des effets à type de réactogénicité, pour un total de 2 725 effets. Parmi ces cas, 1 076 cas (81,8 %) étaient en rapport avec au moins une manifestation systémique, principalement : fatigue, céphalées, fièvre, nausées ou vomissements, et myalgies (Tableau 3). Parmi les effets rapportés, diarrhée (118 cas, dont 19 graves) et vomissement (111 cas, dont 24 graves [considérés dans le tableau 3 ensemble à la nausée]) ne sont pas listés dans le RCP du Cominarty.

Tableau 3. Détail des effets de réactogénicité dans les cas non graves et dans les cas graves rapportés en France jusqu'au 04/02/2021.

	Cumulé		Hebdomadaire	
	Cas non graves, N = 1676 (%)*	Cas graves, N = 464 (%)*	Cas non graves, N = 620 (%)*	Cas graves, N = 164 (%)*
Cas présentant au moins un effet de réactogénicité	1132 (67.5)	184 (39.7)	430 (69.4)	71 (43.3)
Réactogénicité locale uniquement	224 (13.4)	16 (3.4)	65 (10.5)	8 (4.9)
Réactogénicité systémique	908 (54.2)	168 (36.2)	365 (58.9)	63 (38.4)
El systémiques				
<i>Asthénie/Fatigue/Malaise</i>	417 (24.9)	96 (20.7)	168 (27.1)	32 (19.5)
<i>Céphalées</i>	342 (20.4)	50 (10.8)	134 (21.6)	18 (11.0)
<i>Fièvre</i>	234 (14.0)	50 (10.8)	97 (15.6)	18 (11.0)
<i>Nausée/Vomissement</i>	227 (13.5)	48 (10.3)	92 (14.8)	14 (8.5)
<i>Myalgies</i>	216 (12.9)	26 (5.6)	92 (14.8)	8 (4.9)
<i>Frissons</i>	120 (7.2)	17 (3.7)	53 (8.5)	4 (2.4)
<i>Diarrhée</i>	99 (5.9)	19 (4.1)	37 (6.0)	7 (4.3)
<i>Douleur articulaire</i>	90 (5.4)	8 (1.7)	40 (6.5)	2 (1.2)
<i>Douleur et inconfort musculosquelettiques et du tissu</i>	24 (1.4)	1 (0.2)	9 (1.5)	0 (0.0)
<i>Complications liées à une vaccination</i>	4 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.3)	0 (0.0)

Le délai de survenue médian était de un jour (IIQ : 0-1). Six-cent trente cas (47,9 %) renseignaient des effets résolus, avec un délai médian de résolution d'un jour (IIQ : 0-2). Un total de 184 cas (14,0 %) était considéré comme grave, soit 39,7 % de l'ensemble des cas graves. Les motifs de gravité associés à ces effets sont détaillés dans les tableaux de synthèse des cas graves (Section V.1.4).

Généralement la réactogénicité se manifeste rapidement après la vaccination, normalement dans les 7 premiers jours. Néanmoins, 35 cas rapportaient des symptômes compatibles avec une réactogénicité avec un délai de survenue supérieur à une semaine, soit 2,7 % des cas de

réactogénicité analysés depuis le début de l'enquête. Trente-deux cas sont survenus la deuxième semaine après la vaccination, et trois cas la troisième semaine. Dix cas (28,6) rapportaient uniquement des EI de réactogénicité locale, 24 cas (68,6 %) rapportaient uniquement des EI de réactogénicité systémique et un cas (2,8 %) rapportaient un EI local (Chaleur articulaire au site de vaccination) et un EI systémique (myalgie). Un total de 67 effets était renseigné, principalement asthénie (11 cas), fièvre (9 cas), céphalée (7 cas) et myalgie (5 cas). Sept cas (20 %), tous avec des événements systémiques, ont été considéré comme médicalement graves. Aucun cas n'était associé à des effets indésirables autres.

Des cas de réactogénicité retardée, sans spécificité particulières par rapport aux cas survenus dans la première semaine après la vaccination, ont été rapportés. Les cas de réactogénicité retardée locale peuvent être considérés comme évocateurs d'un rôle du vaccin. Les cas avec des symptômes de réactogénicité systémiques peuvent aussi dus à des événements intercurrents (ex. viroses symptomatiques).

Au total, les éléments récolté sur la réactogénicité retardée restent encore limités et continueront cependant à faire l'objet d'un suivi dans les rapports ultérieurs.

Réactions d'hypersensibilité / anaphylaxie graves (n=51, dont 16 cas sur la période hebdomadaire 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. La distribution du grade des 51 cas de réactions d'hypersensibilité / anaphylaxie graves est détaillée dans le Tableau 4, en appliquant la classification de Ring et Messmer (Annexe 1), indépendamment de leur délai de survenue. Au total, 5 cas, dont 2 transmis sur la période hebdomadaire de l'analyse, concernaient des hypersensibilités retardées : 4 cas survenus entre J2 et J4, et un survenu à J7. Deux cas se sont résolus, deux étaient en cours de résolution et un n'était pas résolu au moment de la notification.

Aucun nouveaux cas de choc anaphylactique n'a été notifié au réseau français des CRPVs pendant la période couverte par ce rapport.

Tableau 4. Grades des effets d'hypersensibilité / anaphylaxie graves rapportés en France jusqu'au 04/02/2021.

	Cumulé Cas graves, N = 464 (%)	Hebdomadaire Cas graves, N = 164 (%)
Grade I	27 (5.8)	10 (6.1)
Grade II	19 (4.1)	6 (3.7)
Grade III	5 (1.1)	0 (0.0)
Grade IV	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	51 (11.0)	16 (9.8)

Événements indésirables d'intérêt spécifique (*Adverse events of specific interest* ; n= 318 dont 118 sur la période ; 205 cas graves)

Sur les 2 140 cas rapportés, 318 comprennent des événements / effets indésirables considérés comme d'intérêt particulier ; 118 ont été déclarés sur la nouvelle période de suivi.

Sur ces 318 cas d'événements / effets indésirables d'intérêt spécifique rapportés depuis le début de la campagne vaccinale, 205 étaient considérés comme graves (64,5 %), incluant 68 cas graves déclarés sur cette nouvelle période de suivi (Tableau 5).

Tableau 5. Description des événements / effets d'intérêt spécifiques identifiés, hors hypersensibilités/anaphylaxies, dans les cas rapportés en France jusqu'au 04/02/2021*.

	Cumulé		Hebdomadaire	
	Cas non graves, N = 1676 (%)	Cas graves, N = 464 (%)	Cas non graves, N = 620 (%)	Cas graves, N = 164 (%)
Cas avec au moins un effet indésirable d'intérêt spécifique	113 (6.7)	205 (44.2)	50 (8.1)	68 (41.5)
Cardiaques	69 (4.1)	85 (18.3)	28 (4.5)	32 (19.5)
Troubles du rythme cardiaque	68 (4.1)	72 (15.5)	27 (4.4)	27 (16.5)
Insuffisance cardiaque	1 (0.1)	15 (3.2)	1 (0.2)	6 (3.7)
Cutanés	2 (0.1)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)
Lésions type engelures	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Vascularite	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hématologiques	2 (0.1)	8 (1.7)	0 (0.0)	3 (1.8)
Embolie pulmonaire	0 (0.0)	5 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Ischémie des membres	2 (0.1)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.6)
Thrombocytopénie	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.6)
Thrombose veineuse profonde	0 (0.0)	7 (1.5)	0 (0.0)	2 (1.2)
Immunologiques	5 (0.3)	7 (1.5)	2 (0.3)	3 (1.8)
Arthrite	3 (0.2)	4 (0.9)	1 (0.2)	1 (0.6)
Diabète tout confondu	2 (0.1)	3 (0.6)	1 (0.2)	2 (1.2)
Neurologiques	3 (0.2)	22 (4.7)	2 (0.3)	7 (4.3)
Anosmie ou agueusie	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Convulsions généralisées	0 (0.0)	11 (2.4)	0 (0.0)	3 (1.8)
Paralysie faciale	2 (0.1)	10 (2.2)	2 (0.3)	4 (2.4)
Rénaux	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.2)
Insuffisance rénale aiguë	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.2)
Respiratoires	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.6)
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.6)
Autres	32 (1.9)	98 (21.1)	17 (2.7)	31 (18.9)
Décès	0 (0.0)	85 (18.3)	0 (0.0)	26 (15.9)
COVID-19	32 (1.9)	18 (3.9)	17 (2.7)	7 (4.3)

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

Effets indésirables inattendus, hors AESI et hypersensibilités / anaphylaxies

Parmi les 2 140 cas rapportés en France au 04/02/2021, 448 (20,9 %) ont été classés comme inattendus au regard de l'évaluation des CRPV ayant analysés ces cas (imputabilité bibliographique en B0 ou B1 ou B2). Le délai de survenue médian était d'un jour (IIQ : 0-2). A la date de transmission des données (04/02/2021), 224 (50,0 %) de ces cas étaient résolus dans un délai médian inférieur à un jour (IIQ : 0-2).

Parmi ces cas, 164 (36,6 %) correspondaient à des cas graves où l'effet inattendu n'était pas associé à un événement d'intérêt spécifique.

Ces cas concernaient principalement des cas de :

- hypertension artérielle
- dissection aortique
- AVC hémorragique
- AVC ischémique
- insuffisance cardiaque
- zona
- troubles vestibulaires
- aggravation de la maladie

Ces cas sont discutés dans les sections correspondantes de l'analyse qualitative.

IV.1.3 Analyse qualitative : analyse des cas graves (hors allergie / anaphylaxie et réactogénicité)

Pour rappel, le nombre total de cas graves rapportés depuis le début de la campagne de vaccination est de 464, dont 164 transmis sur la période hebdomadaire.

Analyse et expertise des cas de décès (n=85, dont 26 sur la période)

+1 cas de décès transmis par la procédure des cas marquants

Vingt-six nouveaux cas de décès ont été transmis sur la période. Ceci porte à 85 le nombre total de décès déclarés à la date du 04/02/2021, auxquels s'ajoute un cas reçu via la procédure des cas marquants.

Parmi eux, vingt-quatre cas sont survenus dans des conditions superposables aux décès discutés dans [le rapport précédent](#), n'apportant donc aucun élément nouveau au profil de sécurité du vaccin Comirnaty.

Parmi les cas expertisés pour ce quatrième rapport, trois ont fait l'objet d'une analyse détaillée.

Le premier cas, chez un sujet de plus que 90 ans, aux lourds antécédents médicaux, est un décès par insuffisance respiratoire aiguë dans les suites de la deuxième dose du vaccin (pas d'effet indésirable noté après la 1^{ère} dose). Un traitement par fentanyl patch avait été initié le même jour. L'hypothèse la plus probable est un effet indésirable du fentanyl, bien connu pour entraîner une dépression respiratoire¹.

Le deuxième cas concernait un sujet de plus de 80 ans, aux lourds antécédents médicaux, notamment insuffisance cardiaque et insuffisance respiratoire, qui, 4 jours après la vaccination, a présenté des œdèmes des membres supérieurs ne répondant pas à un traitement par furosémide et méthylprednisolone. A J13 œdème généralisé, œdème de la langue, et désaturation à 81 %, score de Glasgow à 7, mouvement pendulaire des yeux, hypoglycémie à 0,40 g/l, pupilles intermédiaires et réactives, œdèmes bilatéraux aux jambes et bras. Suspicion d'œdème angioneurotique, et injection de Firazyr, sans d'amélioration notable. Soins palliatifs puis décès. Il s'agit d'un cas complexe, dont les éléments cliniques et d'anamnèse fournis ne permettent pas d'évoquer le rôle potentiel du vaccin.

Le troisième cas concernait un sujet de plus de 95 ans, vivant à domicile, autonome et actif, et sans ATCD particulier hormis une hypertension artérielle équilibrée. Pas d'anxiété liée à l'acte vaccinal. Deux heures après la vaccination, survenue de nausées, courbatures et douleurs musculaires. L'ensemble des constantes ainsi que l'examen clinique est normal. Prescription de repos, paracétamol et antiacide suite à une hypothèse d'un effet de réactogénicité par le médecin. J2 majoration de l'asthénie, sujet alité, pas de trouble de

¹ <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69172109&typedoc=R>

conscience. J3 vue par sa famille, sans prendre son petit déjeuner. Une heure plus tard arrêt cardiorespiratoire et décès à H 44 de la vaccination.

Concernant ce cas, il s'agit d'un cas à issue fatale dans un contexte de réactogénicité avérée, chez un patient très âgée, mais sans signes marquants de fragilité.

Analyse et expertise des cas de troubles du rythme cardiaque graves (ex. tachycardie, fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, bradycardie ; n=28, dont 11 cas sur la période de suivi)

L'analyse des cas de cette période de suivi retrouve différents types de troubles du rythme cardiaque dont 2 sont survenus en post-vaccinal immédiat et ont été rapidement résolutifs. Un autre cas est survenu le jour de la vaccination et a duré 2 j (orages rythmiques). Les autres cas sont survenus le lendemain de la vaccination. L'ensemble de ces cas sont décrits dans le tableau 6. 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 les 11 cas de la période, a noter :

- Un cas de troubles du rythme (BAV, FA, tachycardie jonctionnelle) à J1 avec érythème facial, suivi d'arrêt cardiorespiratoire ayant nécessité la pose d'une sonde ventriculaire
- Un cas d'orage rythmique avec 25 épisodes de tachycardies ventriculaires détectées dans les 48h de la dose 1, traitées par le défibrillateur puis par amiodarone et ATP.

Ces 2 cas ont fait l'objet d'une expertise cardiologique par le CRPV de Nice et ont été classés compte tenu de leur histoire clinique, de leur délai de survenue, et de leurs caractéristiques particulièrement graves comme des réactions de type 1 c'est-à-dire en lien avec les propriétés du produit vaccinal.

Tableau 6. Description des troubles du rythme graves (11 cas)

Trouble du rythme	Délai de survenue	Évolution	Commentaires
<i>Survenue en post-vaccinal immédiat</i>			
Tachycardie à 160	15 min	A J2 : persistance tachycardie à l'effort Consultation cardio prévue	Episode associée à HTA à 160/110 (habituellement à 130-140). Disparition des signes en 4 heures
Tachycardie supraventriculaire	5 min	Favorable	ATCD de tachycardie jonctionnelle Surveillance aux urgences
Tachycardie ventriculaire		Favorable	ATCD Stimulateur cardiaque, cardiopathie dilatée hypokinétique en FA permanente à cadence ventriculaire contrôlée Entre le jour de la vaccination et J2 : survenue d'un orage rythmique (25 épisodes de TV entre 200 et 220 traitée par défibrillateur interne), arythmies symptomatiques avec lypothymies. Seul trigger potentiel retrouvé est la vaccination. Le patient n'avait jamais présenté d'arythmie ventriculaire. Dose de charge de cordarone. Aucune récurrence en hospitalisation
<i>Survenue en différé/retardé</i>			
Bradycardie a 55	J1	Non rétabli	Le soir de la vaccination asthénie A J1 : bradycardie à 55 et bourdonnement d'oreilles ECG : PR limite (valeur non précisée)
ACFA continue	J2	Non rétabli	Consultation aux urgences et transfert en cardiologie
Extrasystoles	J2	Non rétabli	ATCD arythmie cardiaque traitée par flécaïne et bisoprolol J2 palpitations, augmentation des ES et sensation de malaise aux changements de position
Tachycardie	J1	Favorable	ATCD HTA J1 survenue d'un épisode de tachycardie dans la nuit (5h) d'une durée de 3h
ACFA	J1	Favorable	ATCD HTA Pace maker connecté en 2018 sans incident signalé depuis J1 vers 1h du matin, passage en ACFA objectivé par pace maker. Mis sous apixaban
Arythmie auriculaire	J3	Favorable	ATCD pace maker pour arythmie ventriculaire et dilatation oreillette. Traitement apixaban, flécaïne, Tenormine. J3 arythmie auriculaire, améliorée par traitement d'attaque par cordarone
FA	J2	Favorable	ATCD HTA, DNID, 1 épisode ACFA J2 : épisode ACFA à 115 mal supportée avec malaise, sueurs et dyspnée. Traitement par amiodarone, anticoagulant et betabloquants
BAV complet, FA, tachycardie jonctionnelle	J1	Favorable	ATCD de tachycardie jonctionnelle et troubles du rythme traitée par cordarone J1 apparition de TDR et érythème facial, avec arrêts cardiorespiratoires. Hospitalisation en cardiologie Pose d'une sonde ventriculaire J3 disparition érythème. Patiente stable

Les 15 cas de troubles du rythme décrits dans le précédent rapport ont donc fait l'objet d'une expertise cardiologique par le CRPV de Nice, selon la même grille OMS.

Parmi ces 15 cas, 11 relèvent d'un effet de type 4, en rapport avec l'acte vaccinal qui génère une stimulation noradrénergique à l'origine d'un trouble du rythme préexistant (une accélération d'ACFA ou d'un épisode de Bouveret).

Parmi ces 15 cas, 4 relèvent d'un effet de type 1, c'est-à-dire potentiellement en lien avec les propriétés du vaccin. Leur délai de survenue retardé par rapport à l'injection et leur survenue dans un contexte de réactogénicité systémique (douleur intense du bras, contexte pseudo-grippal, malaises vagues) amène à évoquer le rôle du vaccin.

L'analyse de cas conduit ainsi à identifier majoritairement la survenue de troubles du rythme en rapport avec l'acte vaccinal. Quelques troubles du rythme sont également survenus à distance de la vaccination, certains particulièrement graves dans une population très âgée qui n'a été incluse dans les essais cliniques. Ces événements continueront donc à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports avec expertise cardiologique par le CRPV référent.

Analyse et expertise des cas d'hypertension artérielle (n=73 cas, 36 cas graves, dont 17 sur la période de suivi)

Depuis le signal du dernier rapport, tous les cas d'hypertension ont été recherchés via le SMQ « Hypertension », version étroite. Cela a permis de retrouver un total de 73 cas comportant une hypertension, dont 33 sur la période de suivi (45,2 %).

Parmi l'ensemble des cas d'hypertension, 36 (49,3%) ont été considérés comme graves dont 17 (47,2 %) reçus dans la période couvrant ce 4^{ème} rapport ont fait l'objet d'une évaluation plus approfondie car caractérisés par la nécessité d'une prise en charge médicale. Ces hypertensions artérielles ont le plus souvent été découvertes devant des signes cliniques et plus exceptionnellement devant une surveillance tensionnelle de routine.

La description des hypertensions artérielles sévères ou avec une symptomatologie associée a été réalisée en s'appuyant sur la classification de l'OMS (1999) ci-dessous.

CATEGORIE	SYSTOLIQUE mmHg	DIASTOLIQUE mmHg
Optimale	< 120	< 80
Normale	< 130	< 85
Normale haute	130 - 139	85 - 89
Grade 1 (légère)	140 - 159	90 - 99
Sous-groupe : HTA limite	140 - 149	90 - 94
Grade 2 (modérée)	160 - 179	100 - 109
Grade 3 (sévère)	≥ 180	≥ 110
Hypertension systolique isolée	≥ 140	< 90
Sous-groupe : HTA limite	140 - 149	< 90

L'analyse des délais de survenue entre l'acte vaccinal et la découverte de l'augmentation de la pression artérielle permet de mettre en évidence deux contextes cliniques différents :

- Survenue en post-vaccinal immédiat, en quelques minutes (moins de 15 minutes) : 8 cas (6 femmes, 2 hommes) (moyenne d'âge 70 ans, allant de 52 à 90 ans), 3 chez des hypertendus traités, 4 avec HTA grade 3, 4 étaient symptomatiques, 5 avec une pression artérielle élevée sur 48 heures puis un retour aux valeurs habituelles, et 4 ayant nécessité un traitement antihypertenseur ou une majoration de posologie de leur traitement.
- Survenue en différé/retardé, allant de 12 heures à J5 (souvent autour de J1-J2) : 9 cas (5 femmes, 4 hommes) (moyenne d'âge 74,4 ans, allant de 58 à 93 ans), 7 chez des hypertendus traités, 3 avec HTA grade 3, 3 étaient symptomatiques, 5 avec une tension artérielle élevée sur 24h-48h puis un retour aux valeurs habituelles, et 5 ayant nécessité un traitement antihypertenseur ou une majoration de posologie de leur traitement.

Les caractéristiques cliniques des cas sont résumées dans le **Tableau 7**.

Ainsi quel que soit de délai de survenue, l'analyse approfondie des cas sur cette période de suivi confirme le signal potentiel d'augmentation de la pression artérielle, déjà soulignée dans le précédent rapport. Elle montre également que des augmentations de survenue différée/retardée par rapport à l'acte vaccinal surviennent également chez des patients avec HTA équilibrée sous leur traitement habituel, dont les chiffres tensionnels reviennent à leur niveau basal en 24h-48h.

Les caractéristiques de ces augmentations de la pression artérielle, à des niveaux très élevés (grade 3 chez 41% des patients), confirmés sur plusieurs mesures sur 1-2 jours, puis revenant à la normale, amènent à évoquer le rôle du vaccin plus que celui de l'acte vaccinal du fait de leur survenue différée par rapport à l'acte vaccinal. A côté de l'hypothèse adrénergique évoquée classiquement lors de tout acte vaccinal, un mécanisme lié à la puissance de la stimulation immunitaire induite par le vaccin à ARNm via les cytokines pourrait également être suggéré compte tenu des travaux existants sur les interactions entre immunité, inflammation, lymphocytes et hypertension^{2,3}.

L'analyse de ces cas conduit à confirmer un signal relatif à des poussées hypertensives symptomatiques avec la possibilité d'une augmentation marquée mais transitoire et de courte durée (quelques jours) des chiffres tensionnels, quelques fois symptomatique (céphalées, sensation de malaise, vertiges) chez des patients avec ou sans antécédent d'hypertension artérielle même bien équilibrée. Ces patients ont bénéficié soit d'une surveillance médicale, soit d'une prise en charge par le médecin traitant ayant instauré ou adapté le traitement antihypertenseur, si nécessaire.

² Zhang J, Crowley SD. Role of T lymphocytes in hypertension. *Curr Opin Pharmacol.* 2015;21:14-19.

³ Ferreira NS, Tostes RC, Paradis P, Schiffrin EL. Aldosterone, Inflammation, Immune System and Hypertension. *Am J Hypertens.* 2020 Aug 21:hpa137. doi: 10.1093/ajh/hpaa137

Tableau 7. Description des hypertensions artérielles sévères ou avec symptomatologie associée identifiés parmi les cas rapportés en France entre le 30/01/2021 et le 04/02/2021.

Chiffres tensionnels	Grade HTA	Délai de survenue	Signes associés	Contexte et Durée de l'effet	ATCD d'HTA
HTA De survenue immédiate en post-vaccination					
180/100	3	5 min	Peu symptomatique	Passage aux urgences puis hospitalisation 5 jours pour HTA systolodiastolique sévère et résistante nécessitant une pentathérapie anti HTA	Oui
Non précisé		Non précisé	Hyperthermie à 40	Non précisé	Non
160/100	2	12 min	Tachycardie 110	Transfert aux urgences. ECG Normal. Surveillance. Retour domicile J1 toujours hypertendue	Non
150/90	1	10 min	Tachycardie 162 Sensation de malaise Flush Bouffées de chaleur	Mis sous Surveillance, Recontrôlée 160/80 Surveillance 4h après FC à 110 et PA a 138/73	Non
190/100	3	5-10 min	Oppression thoracique Paresthésies Sensation de malaise tachycardie	15 minutes après 210/110 Surveillance 2h, PA élevée à 180/110 J1 consultation médecin traitant TA a 190/110, tachycardie à 114 ECG & Troponines normales Mis sous perindopril & amlodipine pendant 3 jours puis normalisation de la PA a 120. Arrêt traitement	Non
200	3	15 min		Chiffres tensionnels avant vaccination à 160/90 Mis sous surveillance et sous nicardipine TA autour de 150-170 pendant 48h Puis retour aux valeurs basales (140/80) Arrêt nicardipine	Oui
Poussée hypertensive- valeur non précisée	?	Qq minutes	Hémorragie sous conjonctivale	Dossier succinct	Non
220	3	2 minutes	Sensation de malaise	Poussée à 230, puis 240. Passage au Urgences puis hospitalisation Mis sous loxen ID et IVSE. Relai urapidil et nicardipine	Oui Traitée par urapidil

Chiffres tensionnels	Grade HTA	Délai de survenue	Signes associés	Contexte et Durée de l'effet	ATCD d'HTA
				A J2 PA à 220 sous urapidil, diminuant avec ajout d'amlodipine avec PA a 160. Sortie pour prise en charge équilibre HTA en ville A J4 : Va bien. PAS a 150	
Deals de survenue différée/retardée					
160/86	2	J2	Asthénie	Recontrôle de la PA à deux reprises dans l'après-midi avec valeurs autour de 180/90. Administration nicardipine. PA a 210/120. Apparition de céphalées Administration 2eme nicardipine Transfert aux Urgences et surveillance 6H. A J3 PA a 136/60	Non Valeurs habituelles autour de 12-14
Non précisé	?	J1		Poussée d'HTA à J1 pris en charge par le médecin traitant. Ajout d'amlodipine Arrêt maladie d'1 semaine	Oui
200/100	3	J1	Fièvre a 38°6	Poussée d'HTA mis sous nicardipine Contrôle 1h après à 160/90 Contrôle 12h après à 135/80	Oui
170/80	2	J1	palpitations	Palpitations à 126 et HTA a 170/80 (montre connectée). Consultations avec mise sous propranolol J2 RAs	Oui, candésartan et équilibrée 13-14 e
165/95-100	2	J5	Céphalées nausées	Augmentation de la posologie de bisoprolol pendant 2-3 j Et augmentation du ramipril 2 jours après amélioration de la PA a 150/90	Oui, bisoporolol et ramipril
167/77	2	J1-J2	Phosphènes bilatéraux sans autres troubles associés	TA a 167/77 versus (110-115/65-10 en basal) Recontrôlée et reconfirmée à 2 reprises Durée 20 minutes puis disparition brutale des phosphènes et retour à la PA habituelle. TDM, IRM cérébrale, doppler TSAO normaux	Oui
164/82	2	J1	Surveillance par automesure à domicile	Consultation médecin traitant Contrôle à 184/90 Evolution favorable en 48h	Oui
PAS ≥ à 190	3	J1		Modification du comportement	Oui
PAS ≥ à 190	3	12h après	Sensation de malaise Gêne thoracique	Dans la nuit, 12 h après la vaccination, instabilité tensionnelle	Non

Analyse et expertise des cas d'insuffisance cardiaque grave (n=11 cas, dont 3 dans la période)

Depuis le début du suivi, 11 cas d'insuffisance cardiaque ont été notifiés, dont 3 pour ce suivi hebdomadaire. Neuf cas concernaient des femmes, et l'âge moyen était de 89,3 ans. Le délai de survenue était de 3 h pour un cas, 1-4 jours pour 5 cas, et > 4 jours pour 5 cas. Un cas a eu une évolution favorable en 8 jours, 5 étaient en cours de rétablissement aux dernières informations disponibles, 2 étaient non rétabli, et 3 sont décédés. Pour la quasi-totalité des patients (10 sur 11), on retrouve de lourds antécédents médicaux pouvant expliquer la décompensation cardiaque.

Concernant le cas survenu chez un sujet sans ATCD renseignés, il s'agit d'un sujet de plus de 90 ans. Dans les 24h après la vaccination il a présenté un épisode d'OAP dans un contexte de pneumopathie interstitielle avec épanchement pleural bilatéral remontant jusqu'aux apex en décubitus dorsal. Pas d'antécédent cardio renseigné, pas d'élément en faveur d'une réaction allergique ou d'une réactogénicité dans le dossier. À la dernière information disponible, le cas n'est pas résolu.

Au total, les cas rapportés d'insuffisance cardiaque, survenues pour la plupart chez des sujets très âgés et avec des lourds antécédents médicaux, ne montrent pas de spécificité particulière en faveur d'un rôle du vaccin.

Analyse et expertise des cas de troubles vestibulaires graves (vertiges rotatoires, vertige paroxystique positionnel bénin, névrite vestibulaire ; n =9, dont 4 sur la période)

Parmi les 4 cas de la période, 3 orientent vers d'autres étiologies liées au terrain ou à une autre cause médicamenteuse. Un cas correspond à un vertige paroxystique positionnel bénin, ayant conduit à un malaise avec chute et traumatisme crânien, chez une patiente ayant présenté des céphalées sévères en post-vaccinal.

Les données supplémentaires recueillies pour ce quatrième rapport sont insuffisantes pour se prononcer sur un effet propre du vaccin.

Analyse et expertise des cas de paralysie faciale (total =12, dont 4 sur la période)

Parmi ces 12 cas, 4 correspondait plutôt à des événements d'origine centrale, et 8 correspondaient à des paralysies faciales périphériques (PFP). Elles sont survenues chez 6 femmes et 2 hommes (âge s'étendant de 50 à 84 ans). Parmi les 4 cas de cette période de suivi, 3 sont des PFP survenues chez des femmes et un chez un homme, dans des délais courts par rapport à la vaccination (H9, J2, J4, J6), corroborant les délais décrits avec les cas discutés

dans les 2 précédents rapports. Aucune n'a bénéficié d'un test COVID-19 alors que des PFP ont été décrites avec la COVID-19 ^{4 5}.

Nous avons reçu des informations complémentaires concernant 2 cas de paralysie faciale discutés dans les précédents rapports :

- Une PFP survenue à J1, mis sous traitement corticothérapie et valaciclovir, avec nette amélioration à J15.

- Une PFP survenue à J10, avec un testing facial à 80% de motricité résiduelle puis aggravation à J24 avec un testing facial à 40% et apparition d'autres signes neurologiques : troubles de l'équilibre, troubles visuels et douleurs de l'hémiface. Amélioration à J31 avec testing revenu à 80% et disparition des douleurs faciales. L'IRM encéphalique a éliminé d'autres étiologies tumorales ou vasculaires et confirmé le diagnostic de névrite du VII droit.

Les données demeurant limitées à ce stade, ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique avec rendu détaillé dans les prochains rapports afin de caractériser précisément ces paralysies faciales notamment en termes de tableau clinique et d'évolution.

Analyse et expertise des cas de troubles auditifs (n=4, dont 2 sur la période ; 3 cas graves)

Un total de 4 cas de troubles auditifs est survenu chez 4 femmes (âge allant de 30 à 67 ans).

Durant cette période de suivi, 1 cas est survenu à J1 de la vaccination, avec perte de l'audition unilatérale, brutale, sans facteur déclenchant ni vertige, acouphène ou otalgie. La consultation ORL a confirmé la surdité de perception légère sur les fréquences graves. Ce cas est similaire à 1 cas décrit dans le précédent rapport.

L'autre cas est survenu chez une patiente ayant des acouphènes bien tolérés depuis 17 ans sans plainte auditive, ayant présenté 7 heures après la vaccination une augmentation brusque de ces acouphènes avec sensation d'une perte auditive. La symptomatologie s'est améliorée transitoirement pendant 24h, avant de récidiver.

En l'état actuel, les données sont insuffisantes pour conclure à un potentiel signal. Ces événements continueront à faire l'objet d'un suivi spécifique.

⁴ Lima MA, Silva MTT, Soares CN, Coutinho R, Oliveira HS, Afonso L, Espíndola O, Leite AC, Araujo A. Peripheral facial nerve palsy associated with COVID-19. J Neurovirol. 2020 Dec;26(6):941-944.

⁵ Codeluppi L, Venturelli F, Rossi J, Fasano A, Toschi G, Pacillo F, Cavallieri F, Giorgi Rossi P, Valzania F. Facial palsy during the COVID-19 pandemic. Brain Behav. 2021 Jan;11(1):e01939.

Analyse et expertise des cas d'infections à COVID-19 graves (n = 19, dont 6 sur la période de suivi)

Sur les 6 cas de cette période de suivi, 2 étaient des formes graves de COVID-19 et 2 ont conduit au décès (sujets de plus de 80 ans). Trois de ces 4 patients avaient des facteurs de risque de forme grave.

- 1 cas avec PCR COVID-19 positive à J1 de la vaccination, chez un sujet de moins de 55 ans, hypertendu, et avec syndrome d'apnée du sommeil. A J7 hospitalisation en réanimation (pneumonie oxygène-réquerante). Notion de prise d'ibuprofène en ambulatoire. Délai en faveur d'une infection préalable à la vaccination et asymptomatique au moment de la vaccination.
- 1 cas symptomatique avec PCR COVID-19 positive à J6 de la vaccination. Hospitalisation en réanimation pour pneumopathie SARS COV2 à J7, compliquée de déshydratation et rhabdomyolyse chez un patient sans facteur de risque de formes graves (âge <= 65 ans).
- 1 cas symptomatique avec PCR COVID-19 positive à J5 de la vaccination (Cluster au sein de l'établissement) avec facteur de risque de formes graves. Décès à J10.
- 1 cas symptomatique avec PCR COVID-19 positive à J12 de la vaccination (Cluster au sein de l'établissement) avec facteur de risque de formes graves. Décès à J14.

Pour 3 des 4 cas de, les patients étaient porteurs de comorbidités ou étaient âgés, ce qui ne permet pas d'évoquer le rôle du vaccin dans la survenue d'une forme grave de COVID-19. Un cas survenu à J7 de la vaccination chez une personne sans facteur de risque de formes graves, a été rapporté. Les cas de COVID-19 grave chez des patients sans facteurs de risque continueront à faire l'objet d'un suivi spécifique.

IV.1.4. Synthèse concernant les cas graves rapportés depuis le début de la campagne vaccinale

Le Tableau 8 récapitule la distribution des 464 cas graves déclarés au 4 février 2021 par type et par gravité depuis le début de la campagne vaccinale.

Le Tableau 9 récapitule la distribution des 164 cas graves déclarés entre le 30 janvier 2021 et le 4 février 2021, par type et par gravité pour la période hebdomadaire.

Les cas marquants transmis après le 4 février 2021 ne sont pas pris en compte dans ces tableaux.

Tableau 8. Récapitulatif des 464 cas graves rapportés en France jusqu'au 04/02/2021 par type et par motif de gravité.

Type	Décès N = 85 (%)	Hospitalisation (ou prolongation) N = 100 (%)	Incapacité ou invalidité N = 7 (%)	Mise en jeu du pronostic vital N = 42 (%)	Médicalement significatifs N = 230 (%)
AVC hémorragique	0 (0.0)	3 (3.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
AVC ischémique	1 (1.2)	8 (8.0)	0 (0.0)	4 (9.5)	0 (0.0)
Aggravation de la maladie	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.6)
Arrêt cardiaque	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)
Autres	1 (1.2)	6 (6.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	3 (1.3)
Choriorétinite	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Chute	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.4)
Coma d'origine inconnue	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
Confusion	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
Convulsions	0 (0.0)	4 (4.0)	0 (0.0)	4 (9.5)	6 (2.6)
Dissection aortique	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)
Douleurs thoraciques	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dyspnée	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Décompensation de diabète	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Décès (hors décès mentionné pour les autres effets)	57 (67.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Déficit moteur	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Détresse respiratoire	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Embolie pulmonaire	0 (0.0)	4 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypersensibilité / Anaphylaxie	0 (0.0)	11 (11.0)	0 (0.0)	9 (21.4)	31 (13.5)
Hypertension	0 (0.0)	10 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (11.3)
Hypotension	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Ictère	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infarctus du myocarde	3 (3.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)
Infection (non COVID-19, non Zona)	8 (9.4)	4 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	6 (2.6)
Infection à COVID-19	4 (4.7)	6 (6.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	8 (3.5)
Insuffisance cardiaque	4 (4.7)	3 (3.0)	0 (0.0)	4 (9.5)	0 (0.0)
Malaise post-vaccinal	0 (0.0)	3 (3.0)	1 (14.3)	3 (7.1)	11 (4.8)
Pancréatite	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pancytopenie	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Paralysie faciale	1 (1.2)	3 (3.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	5 (2.2)
Paresthésies	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
Troubles auditifs	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (0.9)
Purpura	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
Péricardite	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Réactogénicité	1 (1.2)	10 (10.0)	3 (42.9)	2 (4.8)	76 (33.0)
Thrombopénie	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Thrombose veineuse	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Troubles du rythme	0 (0.0)	9 (9.0)	0 (0.0)	3 (7.1)	16 (7.0)
Troubles généraux non étiquetés	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Troubles vestibulaires	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	6 (2.6)
Vascularite	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
Zona	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (3.5)
Œdème angioneurotique	1 (1.2)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Tableau 9. Récapitulatif des 164 cas graves rapportés en France entre le 30/01/2021 et le 04/02/2021 par type et par motif de gravité.

Type	Décès N = 26 (%)	Hospitalisation (ou prolongation) N = 36 (%)	Incapacité ou invalidité N = 0 (%)	Mise en jeu du pronostic vital N = 9 (%)	Médicalement significatifs N = 93 (%)
AVC ischémique	0 (0.0)	2 (5.6)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
Aggravation de la maladie	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
Arrêt cardiaque	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
Autres	0 (0.0)	3 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
Chute	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (1.1)
Convulsions	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (1.1)
Douleurs thoraciques	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Décès (hors décès mentionné pour les autres effets)	13 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Déficit moteur	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
Détresse respiratoire	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Embolie pulmonaire	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypersensibilité / Anaphylaxie	0 (0.0)	4 (11.1)	0 (0.0)	2 (22.2)	10 (10.8)
Hypertension	0 (0.0)	5 (13.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (12.9)
Hypotension	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
Infarctus du myocarde	2 (7.7)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infection (non COVID-19, non Zona)	4 (15.4)	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
Infection à COVID-19	1 (3.8)	3 (8.3)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (1.1)
Insuffisance cardiaque	2 (7.7)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Malaise post-vaccinal	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (7.5)
Pancréatite	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pancytopenie	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Paralysie faciale	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.3)
Paresthésies	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
Troubles auditifs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
Purpura	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
Péricardite	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
Réactogénicité	1 (3.8)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	32 (34.4)
Thrombopénie	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
Thrombose veineuse	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Troubles du rythme	0 (0.0)	4 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	6 (6.5)
Troubles vestibulaires	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (2.2)
Zona	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
Œdème angioneurotique	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Autres événements mis en évidence dans les précédents rapports

Cas de dissection aortique (n=2)

Aucun nouvel événement n'a été enregistré depuis le deux derniers rapports. 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 d'accidents vasculaires cérébraux (n=17, dont 3 sur la période ; 17 cas graves)

Parmi les trois nouveaux cas reçu pour ce quatrième rapport, tous d'origine ischémique, aucun cas ne montrait de spécificités par rapport aux cas déjà analysés ([rapport précédent](#)).

Les données recueillies depuis le début de la campagne vaccinale n'apportent, à ce jour, au regard des caractéristiques des cas analysés et des connaissances actuelles, pas d'élément faisant suspecter un rôle du vaccin dans la survenue d'AVC, qu'ils soient de nature ischémiques ou hémorragiques. Les données étant encore limitées, ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique avec analyse détaillée dans les prochains rapports.

Analyse et expertise des cas de zona (n=13, dont 4 cas sur la période ; 9 cas graves)

Treize cas de zona, dont 9 renseignés comme médicalement graves, ont été transmis au 4 février 2021 ; aucun nouveau évocateur d'un rôle du vaccin ou de l'acte vaccinal n'a été transmis.

Les données disponibles restent à ce jour sont insuffisantes pour évoquer un signal de sécurité. Si les manifestations de réactogénicité systémique et le stress associé à la vaccination apparaissent comme des facteurs favorisant plausibles de l'apparition de zona, la survenue de certains cas en périphérie immédiate du site d'injection pose question. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique avec analyse détaillée dans les prochains rapports.

Analyse et expertise des cas de vascularite (n=3, dont 0 sur la période de suivi)

Aucun nouvel événement n'a été enregistré depuis le dernier rapport.

Analyse et expertise des cas de convulsions graves (n = 14, dont 3 sur la période de suivi)

Les 3 cas analysés dans cette période de suivi ont les mêmes caractéristiques que celles déjà décrites dans les précédents rapports. Pas d'informations marquantes nouvelles.

Cas de récurrence/aggravation d'une maladie préexistante (n=7 cas graves, dont 2 au cours de la période)

Les 2 cas analysés dans cette période de suivi n'apportent pas d'informations marquantes nouvelles. Au vu de la grande hétérogénéité des maladies préexistantes, il a été décidé d'arrêter ce type d'analyse et de se concentrer uniquement sur les effets, et de discuter qualitativement l'éventuelle présence d'une condition préexistante déséquilibrée.

IV.1.5. Analyse et expertise des situations particulières

Événements indésirables en lien avec la deuxième dose

A ce jour, 110 cas concernent un effet survenu à la 2^{ème} injection, dont 18 graves. La quasi-totalité des effets graves étaient de type « médicalement significatifs », et il s'agissait pour la plupart de réactions systémiques de réactogénicité (12 cas, 66,6%), avec un délai de survenue ≤ 24 h par rapport à la vaccination. On peut remarquer une distribution par âge différente par rapport aux cas totaux, car 76 % des cas rapportés pour la deuxième dose survenaient chez des patients de 50-64 ans, contre 43 % pour la dose 1.

Le cas de décès notifié chez un sujet de plus de 95 ans aux lourds antécédents médicaux est survenu dans un contexte d'insuffisance respiratoire aiguë dans les suites de la deuxième dose du vaccin (aucun effet indésirable après la première dose). Le sujet avait initié un traitement par fentanyl le même jour. L'hypothèse la plus probable est un effet indésirable du fentanyl, bien connu pour entraîner ce type d'effets⁶.

Les données sont encore insuffisantes pour comparer le profil de sécurité de la deuxième dose à celui de la première. **Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique avec analyse détaillée dans les prochains rapports.**

⁶ <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69172109&typedoc=R>

Tableau 10. Caractéristiques des événements indésirables suivant 2^{ème} dose, comparé à ceux suivant la 1^{ère} dose.

	Nombre de cas cumulés 2 ^{ème} dose, N = 110 (%)	Nombre de cas cumulés, 1 ^{ère} dose, N = 2 030 (%)
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV		
Cas déclarés par les professionnels de santé	76 (69.1)	1583 (78.0)
Cas déclarés par les patients/usagers	34 (30.9)	447 (22.0)
Évolution, N (%)		
En cours de rétablissement/résolution	36 (32.7)	404 (19.9)
Rétabli/résolu	46 (41.8)	952 (46.9)
Rétabli/résolu avec séquelles	0 (0.0)	12 (0.6)
Non rétabli/non résolu	26 (23.6)	517 (25.5)
Décès	1 (0.9)	84 (4.1)
Inconnu	1 (0.9)	61 (3.0)
Sexe		
Masculin	25 (22.7)	544 (26.8)
Féminin	85 (77.3)	1470 (72.4)
Inconnu	0 (0.0)	16 (0.8)
Tranches d'âge, N (%)		
16-49	18 (16.4)	448 (22.1)
50-64	84 (76.4)	881 (43.4)
65-74	3 (2.7)	156 (7.7)
75-84	2 (1.8)	236 (11.6)
≥ 85	3 (2.7)	275 (13.5)
Inconnu	0 (0.0)	34 (1.7)
Cas graves, N (%)	18 (16.4)	446 (22.0)
Critère de gravité		
Décès	1 (0.9)	84 (4.1)
Mise en jeu du pronostic vital	0 (0.0)	41 (2.0)
Hospitalisation	0 (0.0)	96 (4.7)
Invalidité ou incapacité	0 (0.0)	6 (0.3)
Médicalement significatif	17 (15.5)	219 (10.8)

Patients avec antécédent d'infection à COVID-19

Depuis le début de l'enquête, 148 cas d'effets indésirables chez des personnes avec un antécédent d'infection à COVID-19 ont été recueillis. Les résultats sont en ligne avec les rapports précédents, avec des déclarations qui ne paraissent pas présenter de caractéristiques particulières, soit en termes de gravité ou de typologie des déclarations (Tableau 10).

A noter sur cette période de suivi, 2 cas chez des patients ayant comme ATCD d'avoir fait un COVID19, cas survenus dans 2 régions différentes :

- Cas avec infection COVID19 en avril 2020, ayant présenté à J1 un syndrome pseudo-grippal (céphalées, frissons, courbatures, douleurs oculaires, nausées), 48h après amélioration mais persistance des céphalées et des nausées jusqu'à J10 : symptomatologie et

évolution identique à avril 2020 (source professionnel de santé, reviviscence de la covid-19, déclaration comme effet grave médicalement significatif).

- Cas avec infection COVID19 en mars 2020 (sérologie positive antiS1/S2 en octobre 2021) ayant présenté à H12 nausées, céphalées, asthénie intense, disparu en 48h avec paracétamol (sentiment de « refaire une Covid »). A J8 apparition de myalgies bilatérales avec nausées, vertiges et asthénie.

Comme dans les précédents rapports, la proportion de patients ayant développé des effets réactogènes systémiques continue à être plus élevée en cas d'antécédent de COVID-19 (66,2 % vs 49,1 %) avec cependant une gravité moindre.

Erreurs médicamenteuses

Parmi les cas rapportés en France au 04/02/2021, 25 (1,7 %) correspondaient à des erreurs d'administration ; uniquement deux cas, sans effets indésirables associés, ont été transmis entre le 30/01 et le 04/02/2021 (Tableau 11).

Tableau 11. Description des erreurs identifiées dans les cas rapportés en France jusqu'au 04/02/2021.

Erreur	Cas cumulés d'erreur, N= 25 (%)	Cas avec EI graves, N = 1 (%)
Administration d'une dose incorrecte	18 (72.0)	0
Schéma d'administration inapproprié	6 (24.0)	0
Erreur du site d'administration	1 (4.0)	1 (100.0)
Erreur sans effet indésirable	22 (88.0)	0
Erreur avec effet indésirable	3 (12.0)	1 (100.0)

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

IV.2. Données générales sur les cas graves survenus en France issus des laboratoires

Période hebdomadaire : Une synthèse hebdomadaire quantitative des cas graves transmis par les laboratoires pharmaceutiques (nombre de cas, et profil d'effet indésirable par organe) est réalisée. Les cas graves avec issue fatale ainsi que les cas d'EI dits « d'intérêt particulier » sont également analysés de manière approfondie.

La transmission de données effectuées le 05/01/2021 par le laboratoire Pfizer rapportait 32 cas d'effets indésirables graves déclarés en France. Tous ces cas étaient déjà inclus dans ce rapport, car provenant exclusivement du réseau français des CRPV.

V. Conclusion

Depuis le début de la campagne vaccinale, 2 140 cas d'effets indésirables potentiels ont été déclarés et analysés pour le vaccin Comirnaty par le réseau français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, dont 464 cas graves. Parmi ces cas, 784 dont 164 graves ont été rapportés au cours de la nouvelle période couverte par ce quatrième rapport.

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 et des malaises post-vaccinaux.

Les données supplémentaires recueillies entre le 30/01/2021 et le 04/02/2021 n'apportent pas d'élément nouveau concernant le suivi des cas de :

- Accidents vasculaires cérébraux ;
- Dissection aortique ;
- Convulsions
- EI chez des sujets avec antécédent connu d'infection à COVID-19 ;
- Hypersensibilité / anaphylaxie ;
- Réactogénicité retardée ;
- Troubles auditifs
- Vascularites
- Zona
- Aggravation de maladies préexistantes.

Pour ce dernier point, au vu de l'hétérogénéité des maladies préexistantes, il a été décidé d'arrêter cette analyse globale et de se concentrer uniquement sur les effets, et discuter qualitativement l'éventuelle présence d'une condition préexistante déséquilibrée. Toute information pertinente concernant ces événements peut être retrouvée dans les rapports précédents.

Concernant les décès, le nombre total rapporté depuis le début du suivi est de 85. Comme précédemment, les nouveaux cas analysés sont survenus pour la quasi-totalité chez des patients très âgés ou présentant de lourds antécédents. Un cas **de décès dans un contexte de réactogénicité avérée, chez un patient très âgé, mais sans signe marquant de fragilité, a été rapporté**. Ces cas et les données correspondantes continueront à faire l'objet d'un suivi attentif dans le cadre de la surveillance du vaccin.

Concernant l'hypertension artérielle, la moitié des cas graves ont été transmis depuis le 30 Janvier. **Leur expertise conduit à confirmer un signal relatif à des poussées hypertensives symptomatiques** avec la possibilité d'une augmentation marquée mais transitoire des chiffres tensionnels, avec des signes associés (céphalées, sensation de malaise,...) chez des patients sans antécédents d'hypertension ou déjà hypertendus ou non, bien équilibrés.

Concernant les troubles du rythme cardiaque, leur expertise conduit à identifier la survenue de troubles du rythme majoritairement en rapport avec l'acte vaccinal. **Cependant, des troubles du rythme sont également survenus à distance de la vaccination, dont certains particulièrement graves dans une population très âgée exclue lors du développement du vaccin. Ces événements ont conduit à identifier un signal potentiel et continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports incluant l'expertise cardiologique par le CRPV référent.**

Les données supplémentaires analysées pour ce quatrième rapport confirment la nécessité de poursuivre la surveillance des événements d'atteinte vestibulaire et paralysie faciale, pour mieux les caractériser.

VI. 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.

VII. Annexe 2. Distribution détaillée des effets renseignés dans les cas enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance au 04/02/2021, par System Organ Class (SOC) et par High Level Terms (HLT) de la classification MedDRA.

