

Suivi de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty

Rapport n°1 : période du 27 décembre 2020 au 15 janvier 2021

CRPV de Bordeaux, CRPV de Marseille

Version du 21/01/2021



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.	Contexte	4
II.	Périmètre et vaccin concerné	4
III.	Organisation et calendrier	5
IV.	Méthodes.....	6
a.	Données analysées.....	6
b.	Analyse quantitative.....	6
c.	Analyse qualitative des cas graves et des cas d'intérêt spécifique.....	7
V.	Résultats.....	8
V.1.	Données sur les cas issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance.....	8
V.1.1.	Analyse quantitative.....	8
V.1.2.	Analyse qualitative.....	16
V.1.3.	Analyse et expertise des situations particulières	20
V.2.	Données générales sur les cas graves survenus en France issus des laboratoires ...	21
VI.	Conclusion	22
VII.	ANNEXE 1. Codes concernant les effets de réactogénicité.....	24
VIII.	ANNEXE 2. Codes concernant les effets d'intérêt particulier	25
IX.	Annexe 3. Distribution détaillées des effets renseignés dans les 135 cas enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance au 15 janvier 2021, par System Organ Class (SOC) et par High Level terms (HLT) de la classification MedDRA.	28
X.	Annexe 4. Définition des événements dits de coïncidence	29

I. Contexte

Une enquête de pharmacovigilance a pour objectif une analyse médicale et pharmacologique des effets indésirables médicamenteux déclarés par les professionnels de santé ou les patients avec un médicament ou une classe de médicaments survenant en dehors des essais cliniques. Ces déclarations sont analysées puis enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance. Cette analyse prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques. Ce suivi a pour objectif d'identifier des effets indésirables inattendus (en 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.

II. Périmètre et vaccin concerné

L'analyse des cas déclarés prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques. Elle peut conduire à écarter la responsabilité du vaccin dans la survenue d'un événement indésirable observé dès lors qu'une autre cause, certaine, est mise en évidence. Aussi ce rapport présente uniquement les effets indésirables pour lesquels le rôle du vaccin est confirmé ou suspecté, seul ou avec d'autres médicaments, et a été validé et enregistré comme tel par le CRPV qui l'a pris en charge (Cf. méthode). La dernière transmission prise en compte dans le cadre de ce rapport a été effectuée par l'ANSM le 18/01/2021 au matin ; elle reprenait l'ensemble des déclarations d'effets indésirables analysées et saisies par les CRPV jusqu'au 14/01/2021 et validées informatiquement par l'ANSM le 15/01/2021. La période couverte par ce premier rapport s'étend donc du 27/12/2020, date de début de la campagne vaccinale en France, au 14/01/2021, dernière date de saisie des cas considérée pour ce rapport.

Ce rapport hebdomadaire concerne le vaccin Pfizer- BioNTech Comirnaty. Ce vaccin est un vaccin à ARN-messager (ARNm) destiné à prévenir l'infection / l'infection grave à COVID-19, chez les personnes âgées de 16 ans et plus. Chaque dose de vaccin permet l'administration de 30µg d'ARNm codant pour la protéine de surface *spike* du virus. Cet ARNm est délivré dans une capsule nanolipidique dont les constituants sont : ALC-0315 ou ((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoate)), ALC-0159 ou (2-[(polyéthylène glycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide), 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), et cholestérol. Le vaccin contient en outre les excipients suivants : chlorure de sodium, chlorure de potassium, phosphate monopotassique, phosphate disodique dihydraté, et saccharose. Les vaccins à ARNm permettant l'obtention d'une très bonne réponse immunitaire, ce vaccin ne contient pas d'adjuvant. Le vaccin doit être administré par

voie intramusculaire. Le schéma vaccinal comprend deux injections pouvant être espacées de 19 à 42 jours.

Ce vaccin est conditionné en flacons multidoses. Ces flacons, qui doivent initialement être conservés à des températures comprises entre -60° et -90°, peuvent, après transport, être conservés au réfrigérateur à des températures comprises entre 2 et 8° et ce, pendant 5 jours. Après reconstitution, jusqu'à six doses peuvent être administrées à partir de chaque flacon ; la durée de conservation après reconstitution est maximum 6 heures. L'ARNm étant fragile, le transport doit être réalisé avec précaution et la reconstitution doit être effectuée sans agitation.

III. Organisation et calendrier

La transmission des informations est organisée comme suit :

1. transmission quotidienne des données informatiquement validées la veille par l'ANSM des cas extraits de la Base Nationale de Pharmacovigilance aux 2 CRPV rapporteurs (cas graves et non graves, cas initiaux et *follow-up*) ;
2. transmission hebdomadaire par l'ANSM aux 2 CRPV des données cumulées depuis le début du suivi (validation informatique des dernières données le vendredi, envoi le lundi matin) ;
3. transmission des cas marquants par chaque CRPV à l'ANSM en mettant en copie les 2 CRPV rapporteurs ;
4. transmission des cas graves laboratoires une fois par semaine le vendredi.

Le jour d'arrêt des données pour l'analyse des cas en vue de l'élaboration du rapport hebdomadaire est le vendredi après validation des cas par l'ANSM. Les données concernées incluent donc les déclarations d'effets indésirables analysées et saisies par les CRPV jusqu'au jeudi. Comme expliqué ci-dessus, l'extraction correspondante de la Base Nationale de Pharmacovigilance est transmise par l'ANSM aux CRPV en charge de l'enquête et de l'élaboration des rapports le lundi matin.

Le rapport hebdomadaire doit être remis au plus tard le mardi en vue de la réunion du comité spécifique ANSM-CRPV du jeudi suivant en fin de matinée.

Ce calendrier et cette organisation peuvent être adaptés en fonction de la volumétrie des cas reçus.

IV. Méthodes

a. Données analysées

Les critères de requête retenus pour les extractions de données réalisées par l'ANSM à partir de la Base Nationale de Pharmacovigilance sont :

- cas enregistrés par les CRPV ;
- concernant le vaccin Pfizer-BioNTech Comirnaty (suspect ou en interaction) ;
- dernière version du cas validée par l'ANSM ;
- date de saisie de la version initiale du cas postérieure au 27/12/2020 et date de validation par l'ANSM du cas jusqu'au vendredi de la semaine S-1 ;
- cas graves et non graves.

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

b. Analyse quantitative

Une distribution des cas et des cas graves par âge et sexe a été réalisée. Les cas ont été considérés graves s'ils rapportaient au moins un critère de gravité avec, notamment les effets ayant entraîné :

- décès ;
- mise en jeu du pronostic vital ;
- hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ;
- incapacité ou handicap importants ou durables ;
- anomalie ou malformation congénitale ;
- ou considérée comme « médicalement significatif » (ex : nécessité de soins d'urgence, nécessité de soins spécialisés).

L'analyse descriptive des caractéristiques des cas a été réalisée en termes d'effectifs et de pourcentages. L'analyse des délais de survenue et des délais de résolution a été réalisée en estimant la médiane et l'intervalle Inter-Quartile (IIQ) en jours de ces deux délais.

Les cas marquants transmis après la date de transmission des données cumulées pour la période considérée (cf. section III. Organisation et calendrier) ne sont pas pris en compte dans l'analyse quantitative car ils ne correspondent pas à la période considérée ; leurs caractéristiques ne sont donc pas présentées dans la section d'Analyse qualitative ni dans les tableaux et figures qu'elle contient. Les cas transmis par ce canal et venant soutenir une analyse déjà effectuée pour un événement d'intérêt sont cependant pris en compte dans l'analyse qualitative pour les cas transmis avant le mardi soir de la semaine S.

Les effets de réactogénicité sont liés à la propriété d'un vaccin de produire des réactions indésirables sous forme d'une réponse immunologique excessive se manifestant en particulier par de la fièvre, de la douleur à l'endroit d'injection accompagnée d'un gonflement, une induration et une rougeur. Ces effets se divisent en effets locaux (réaction au point d'injection à type de douleur, rougeur ou

gonflement) et effets systémiques (pouvant comprendre fièvre, fatigue, maux de tête, frissons, vomissements, diarrhée, douleur musculaire, douleur articulaire). Ces effets indésirables sont attendus car déjà identifiés et caractérisés dans les essais cliniques ; ils sont transitoires et réversibles et régressent habituellement en 2 à 4 jours.

L'annexe 1 inclut tous les termes et les codes utilisés pour l'identification de ces cas à partir des données de la Base Nationale de Pharmacovigilance.

Les événements indésirables d'intérêt correspondent aux événements dits d'intérêts spécifiques (AESI) retenus au niveau européen. L'annexe 2 inclut tous les termes et les codes utilisés pour cette enquête.

Les effets ont été considérés comme inattendus si le CRPV qui a évalué le cas a donné un score d'imputabilité bibliographique de B0 ou B1 ou B2¹.

Les erreurs médicamenteuses ont été considérées telles si le CRPV qui a évalué le cas a renseigné l'effet comme « erreur » dans les « type de cas » ou si parmi les événements se rattaché à l'HLGT (*High Level Group Terms* du dictionnaire MedDRA) « Erreurs médicamenteuses ainsi qu'autres erreurs et problèmes ».

Les cas d'inefficacité ont été considérés uniquement si une infection au SARS-CoV-2 était rapportée avec un délai minimal de 14 jours suivant la dose de rappel. Ces cas étaient identifiés s'ils incluaient au moins un terme de la SMQ (*Standardized MedDRA query*) « COVID-19 » (SMQ n°20000237) ou l'un des PT (*Preferred Term* du dictionnaire MedDRA) « inefficacité médicamenteuse » ou « Échec de la vaccination ». Si un de ces cas se manifestait dans un intervalle de temps ne correspondant pas à cette définition, l'infection à COVID-19 était considérée sans rapport avec une inefficacité vaccinale. La confirmation d'un cas de COVID-19 doit comprendre une confirmation clinique (symptomatologie de l'infection COVID-19) et biologique (recherche par PCR souche virale sur prélèvement buccal ou nasal).

c. Analyse qualitative des cas graves et des cas d'intérêt spécifique

L'objectif de cette analyse est d'identifier, au sein de ces cas graves ou des cas d'intérêt spécifique, les cas potentiellement en lien avec des effets indésirables non encore identifiés du vaccin et qui constitueraient des signaux potentiels.

L'analyse qualitative des cas a été réalisée par une revue quotidienne de l'ensemble des cas graves inclus dans la transmission de données réalisées chaque jour par l'ANSM. Les résultats de ces analyses individualisent systématiquement les conclusions concernant les cas de décès et les cas d'allergie. Les résultats individualiseront également, pour chaque rapport, les conclusions concernant les cas conduisant à considérer un signal potentiel ou à une demande d'information complémentaire.

L'analyse de chaque cas est effectuée par un expert de l'un des deux CRPV en charge du suivi. Ses résultats sont partagés et discutés par les deux CRPV experts pour ce suivi avant d'être intégrés dans l'analyse globale des cas permettant l'identification des signaux potentiels ou la demande d'information complémentaire.

¹ Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie*. 1985 ;40 :111-8.

V. Résultats

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

V.1.1. Analyse quantitative

Données générales

Ce rapport est le premier réalisé dans le cadre du suivi de pharmacovigilance renforcé du vaccin Pfizer-BioNTech Comirnaty.

Ce rapport sera mis à jour selon une fréquence hebdomadaire.

Le présent rapport concerne la totalité des cas d'effets/événements indésirables potentiels déclarés au Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance pour la période du dimanche 27 décembre 2020 au jeudi 15 janvier 2021 inclus. Le nombre rapporté de vaccinés au 15 janvier 2021 était de 388 730.

La transmission des cas analysés dans ce rapport a été effectuée quotidiennement par l'ANSM aux CRPV de Bordeaux et Marseille. Un transfert des données cumulées est de plus effectué chaque lundi par l'ANSM. Il porte sur l'ensemble des cas concernant le vaccin Comirnaty saisis par les CRPV dans la Base Nationale de Pharmacovigilance jusqu'au jeudi soir précédent et dont la saisie dans la Base Nationale de Pharmacovigilance a été validée informatiquement par l'ANSM dans la journée du vendredi.

A la date du 15 janvier 2021 et depuis le début de la campagne vaccinale, 135 cas d'événements indésirable potentiellement liés au vaccin Comirnaty ont été saisis dans la BNPV, pour un total de 301 effets déclarés (nombre médian d'effets renseignés par cas : 2 ; Intervalle Inter-Quartile, IIQ : 1-3). Le délai de survenue médian des effets pour ces cas était inférieur à un jour (IIQ : 0-1).

Parmi les 135 cas pris en compte et déclarés entre le 27 décembre 2020 et le 15 janvier 2021, 74 (54,8 %) au total étaient renseignés comme résolus, dont un résolu avec séquelle au 14/01/2021.

Les caractéristiques de ces cas sont présentées dans le Tableau 1. La distribution des délais de survenue est détaillée dans les Figures 1A et 1B ; la distribution des délais de résolution est détaillée dans les Figures 2A et 2B pour les 60 cas renseignés résolus avec un délai de résolution renseigné au 14/01/2021.

Par ailleurs, l'information de neuf cas supplémentaires a été transmise par le circuit dédié des Cas Marquant (un cas de dissection aortique, huit cas de décès ; l'analyse de ces cas est présentée dans la section *Analyse Qualitative*).

Tableau 1. Caractéristiques générales des cas

	Nombre de cas cumulés, N = 135 (%)
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV	
Cas déclarés par les professionnels de santé	113 (83,7)
Cas déclarés par les patients/usagers	22 (16,3)
Évolution, N (%)	
En cours de rétablissement/résolution	27 (20,0)
Rétabli/résolu	74 (54,8)
Rétabli/résolu avec séquelles	0 (0,0)
Non rétabli/non résolu	32 (23,7)
Mortel	1 (0,7)
Inconnu	1 (0,7)
Cas non graves, N (%)	113 (83,7)
Sexe	
Masculin	40 (29,6)
Féminin	70 (51,9)
Inconnu	3 (2,2)
Tranches d'âge, N (%)	
16-49	24 (17,8)
50-64	57 (42,2)
65-74	6 (4,4)
75 – 84	10 (7,4)
≥ 85	12 (8,9)
Inconnu	4 (3,0)
Cas graves, N (%)	22 (16,3)
Critère de gravité	
Décès	1 (0,7)
Mise en jeu du pronostic vital	4 (18,2)
Hospitalisation	7 (5,2)
Invalidité ou incapacité	0 (0,0)
Médicalement significatif	10 (7,4)
Sexe, N (%)	
Masculin	6 (4,4)
Féminin	16 (11,9)
Tranches d'âge, N (%)	
16-49	5 (3,7)
50-64	10 (7,4)
65-74	1 (0,7)
75 – 84	1 (0,7)
≥ 85	5 (3,7)
Évolution, N (%)	
En cours de rétablissement/résolution	4 (3,0)
Rétabli/résolu	13 (9,6)
Rétabli/résolu avec séquelles	0 (0,0)
Non rétabli/non résolu	4 (3,0)
Mortel	1 (0,7)

Figure 1A

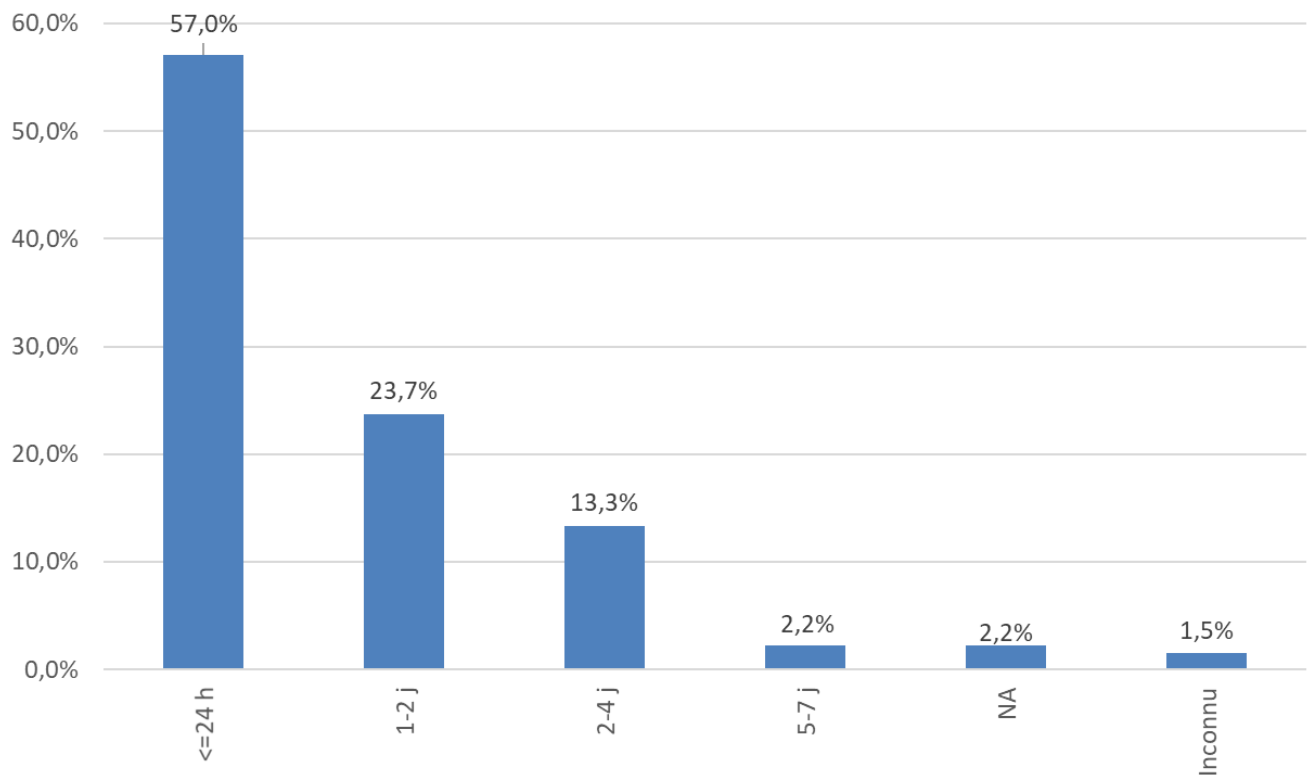


Figure 1B

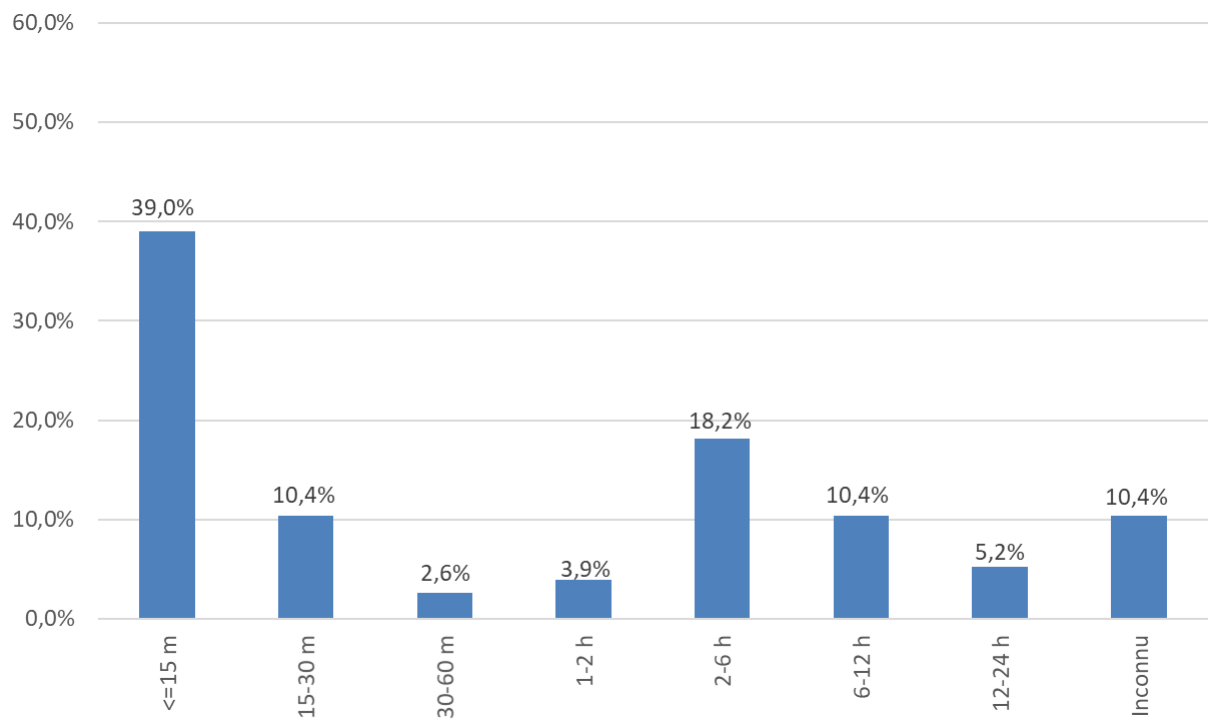


Figure 1. Distribution des délais de survenue des effets pour les cas rapportés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance pour le vaccin Comirnaty au 15 janvier 2021, (1A) pour l'ensemble des cas, (1B) pour les cas avec délais de survenue inférieur ou égal à 24 heures.

Figure 2A

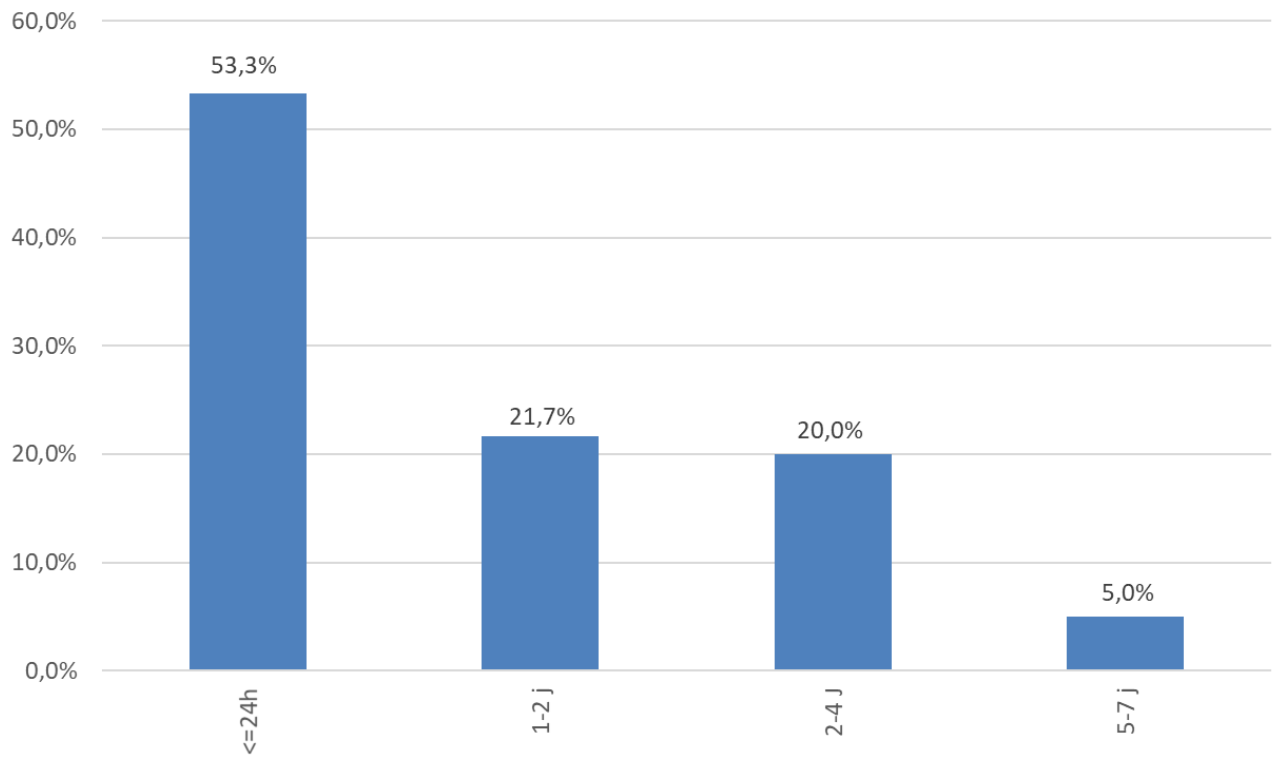


Figure 2B

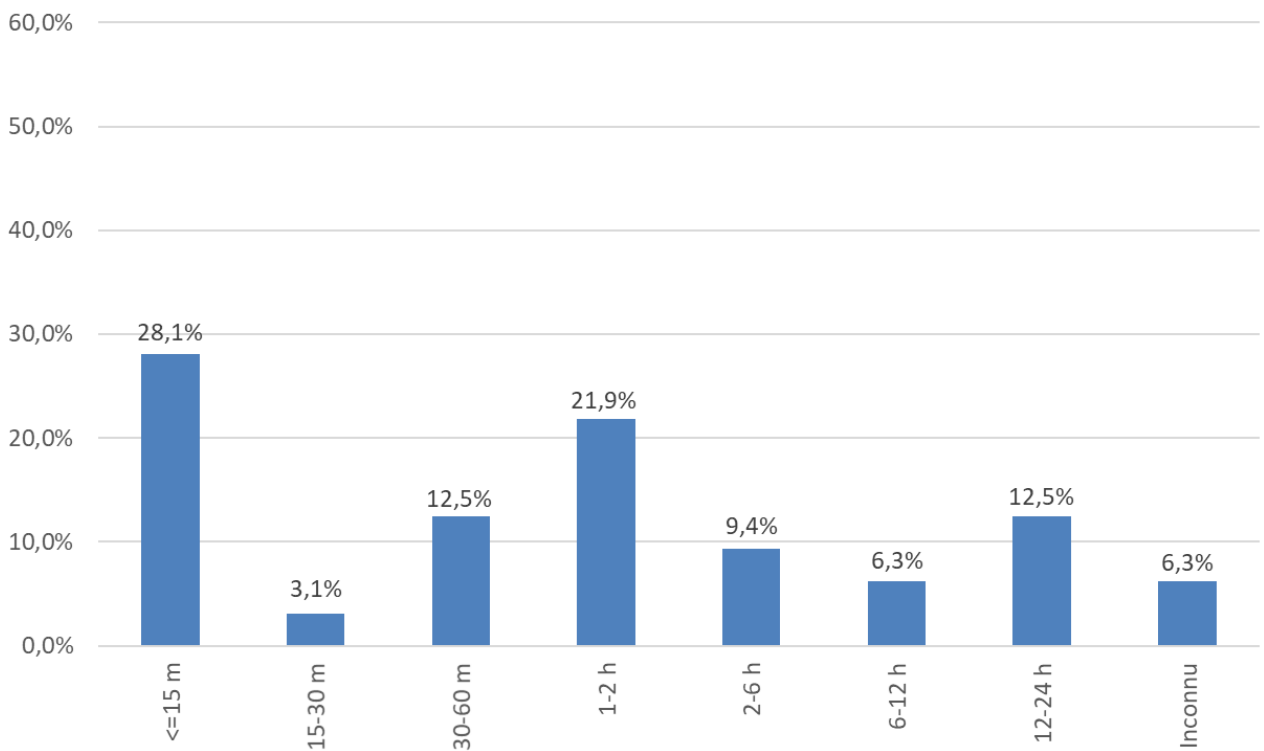


Figure 2. Distribution des délais de résolution des effets pour les cas rapportés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance pour le vaccin Comirnaty au 15 janvier 2021, (2A) pour l'ensemble des cas résolus au 15 janvier 2021, (2B) pour les cas résolus au 15 janvier 2021 avec délais de résolution inférieur ou égal à 24 heures.

Description générale des cas graves et non graves

Sur les 135 cas rapportés, 113 (83,7 %) correspondaient à des cas non graves et 22 (16,3 %) à des cas graves au regard des définitions réglementaires internationales de pharmacovigilance.

Le délai de survenue médian des cas non graves était inférieur à un jour (IIQ : 0-1). A la dernière date de transmission des données, 61 (54,0 %) de ces cas renseignaient des effets résolus. Le délai médian de résolution pour les effets renseignés comme tels à cette date était inférieur à un jour (IIQ : 0-1).

Le délai de survenue médian des cas graves était inférieur à un jour (IIQ : 0-1). A la dernière date de transmission des données, 13 (9,6 %) de ces cas étaient résolus. Le délai médian de résolution pour les effets renseignés comme tels à cette date était inférieur à un jour (IIQ : 0-1).

Les types d'effets indésirables rapportés dans les cas graves et non graves sont détaillées dans le Tableau 2 par *System Organ Class* ; une présentation plus détaillée des effets renseignés pour l'ensemble des cas est donnée en Annexe 3. La Figure 3 détaille, par *System Organ Class*, la proportion que représentent les effets graves parmi l'ensemble des effets rapportés.

Nota Bene : Les effectifs rapportés concernent les cas avec au moins un événement par *System Organ Class*.

Tableau 2. Détail des effets rapportés dans les cas non graves et dans les cas graves rapportés en France jusqu'au 15 janvier 2021, par *System Organ Class*.

Effet (SOC)	Cas non graves, N = 113 (%)*	Cas graves, N = 22 (%)*
Affections cardiaques	6 (5,3)	8 (36,4)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	2 (1,8)	1 (4,5)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	18 (15,9)	2 (9,1)
Affections du système immunitaire	3 (2,6)	3 (13,6)
Affections du système nerveux	26 (23,0)	6 (27,3)
Affections gastro-intestinales	12 (10,6)	3 (13,6)
Affections hématologiques et du système lymphatique	2 (1,8)	
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	21 (18,6)	3 (13,6)
Affections oculaires	3 (2,6)	
Affections psychiatriques	1 (0,9)	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	10 (8,8)	1 (4,5)
Affections vasculaires	11 (9,7)	3 (13,6)
Infections et infestations	2 (1,8)	2 (9,1)
Investigations	2 (1,8)	1 (4,5)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	7 (6,2)	
Problèmes de produit	1 (0,9)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	1 (0,9)	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	75 (66,4)	7 (31,8)

* 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*

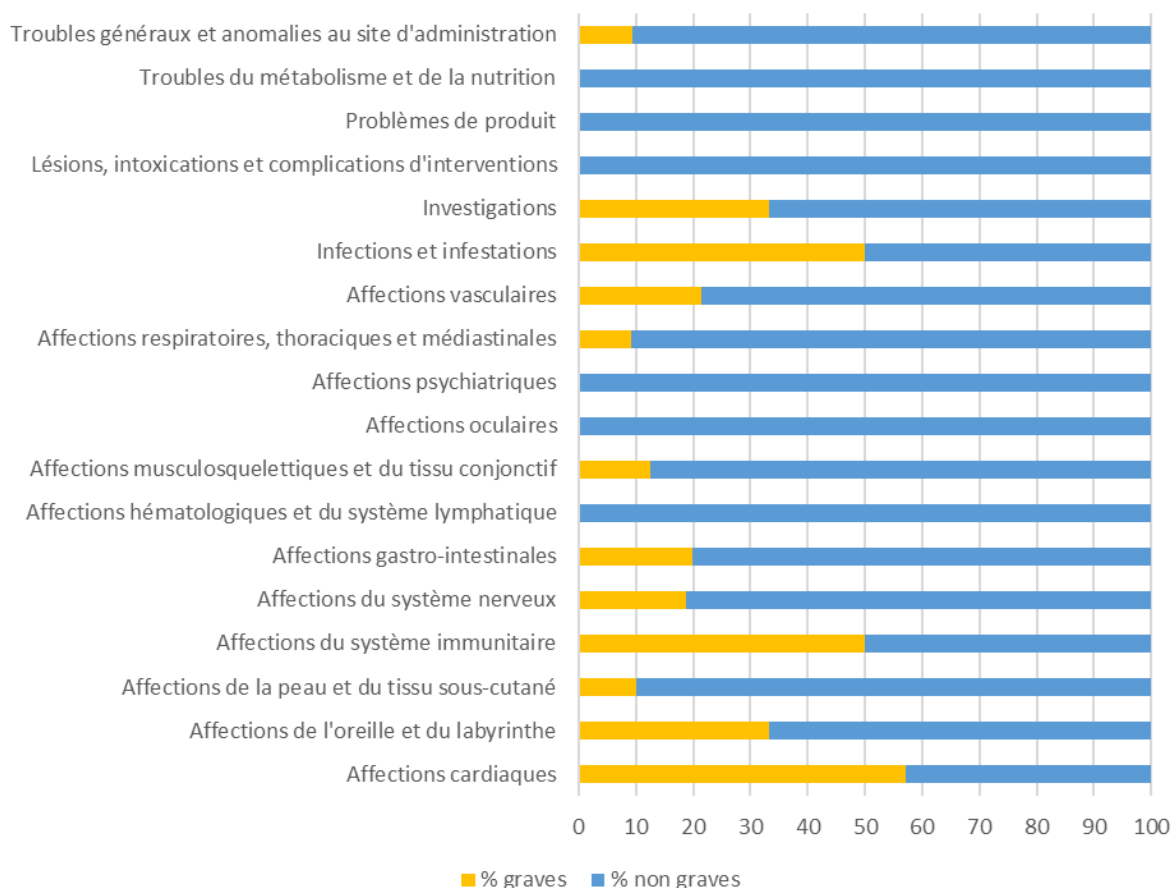


Figure 3. Proportion représentée par les effets graves parmi l'ensemble des effets rapportés en France au 15 janvier 2021, par System Organ Class.

Description générale des cas avec effets indésirables inattendus

Parmi les 135 cas rapportés en France au 15 janvier 2021, 29 (21,5 %) avaient été classés comme inattendus au regard de l'évaluation effectuée par les CRPV ayant analysés les cas (imputabilité bibliographique estimée en B0 ou B1 ou B2). Le délai de survenue médian était inférieur à un jour (IIQ : 0-2). A la dernière date de transmission des données, 17 (58,6 %) de ces cas étaient résolus au 15 janvier 2021, avec un délai médian de résolution inférieur à un jour (IIQ : 0-2).

Le type d'effet renseignés dans ces cas considérés inattendus et leur délai médian de survenue et de résolution sont détaillés dans le Tableau 3.

Parmi ces cas, 8 (27,6 %) correspondaient à des cas graves (un cas de décès, trois cas de fibrillation auriculaire (dont un avec poussée d'insuffisance cardiaque), un cas de tachycardie, un cas de dissection aortique, un cas d'éructation répétées toutes les 2-3 secondes ayant duré plus de 12 heures et conduit à une nuit d'hospitalisation), et un cas de myalgies prolongée avec raideur nucale.

Tableau 3. Description des effets identifiés dans les cas rapportés comme inattendus en France jusqu'au 15 janvier 2021.

Effet	Cas Cumulés, N= 135 (%)	Délai de survenue en jours, Médiane (IQ)	Délai de résolution en jours, Médiane (IQ)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	8 (0,7)	0 (0-1)	0 (0-0)
<i>Sensation de froid</i>	2 (5,2)		
<i>Douleur</i>	1 (1,5)		
<i>Malaise</i>	1 (2,2)		
<i>Froideur au site d'application</i>	1 (0,7)		
<i>Affection aggravée</i>	1 (1,5)		
<i>Fièvre</i>	1 (0,7)		
<i>Sensation de chaud</i>	1 (4,4)		
<i>Asthénie</i>	1 (1,5)		
<i>Décès</i>	1 (0,7)		
Affections cardiaques	7 (2,2)	0 (0-0)	0 (0-3)
<i>Fibrillation auriculaire</i>	2 (3,7)		
<i>Palpitations</i>	3 (0,7)		
<i>Insuffisance cardiaque</i>	1 (0,7)		
<i>Tachycardie</i>	2 (0,7)		
<i>Tachycardie supraventriculaire</i>	1 (1,5)		
Affections vasculaires	6 (0,7)	0 (0-0)	0 (0-0)
<i>Bouffée de chaleur</i>	2 (1,5)		
<i>Dissection aortique</i>	1 (0,7)		
<i>Hypertension</i>	3 (0,7)		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	5 (0,7)	2 (0-2)	3 (3-5)
<i>Chaleur cutanée</i>	1 (2,2)		
<i>Bulle</i>	1 (0,7)		
<i>Eczéma</i>	1 (0,7)		
<i>Prurit</i>	2 (0,7)		
<i>Rash maculopapuleux</i>	1 (3,7)		
<i>Erythème</i>	2 (0,7)		
<i>Papule</i>	1 (0,7)		
Affections du système immunitaire	1 (0,7)	0 (0-0)	0 (0-0)
<i>Hypersensibilité</i>	1 (1,5)		
Affections du système nerveux	3 (2,2)	0 (0-1)	0 (0-0)
<i>Prodromes de syncope</i>	1 (0,7)		
<i>Céphalée</i>	1 (0,7)		
<i>Dysesthésie</i>	1 (5,2)		
Affections gastro-intestinales	5 (1,5)	0 (0-0)	0 (0-0)
<i>Ptyalisme</i>	1 (2,2)		
<i>Douleur abdominale</i>	1 (0,7)		
<i>Douleur abdominale haute</i>	1 (1,5)		
<i>Diarrhée</i>	2 (0,7)		
<i>Vomissement</i>	3 (4,4)		
Eructation	1 (1,5)		

Tableau 3 (suite). Description des effets considérés comme inattendus et identifiés dans les cas rapportés en France jusqu'au 15 janvier 2021.

Effet	Cas Cumulés, N= 135 (%)	Délai de survenue en jours, Médiane (IQ)	Délai de résolution en jours, Médiane (IQ)
Affections hématologiques et du système lymphatique	2 (1,5)	0.5 (0-1)	2.5 (0-5)
<i>Lymphopénie</i>	1 (0,7)		
<i>Lymphadénite</i>	1 (0,7)		
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	1 (0,7)	0 (0-0)	-
<i>Raideur musculosquelettique</i>	1 (0,7)		
Affections oculaires	1 (0,7)	2 (2-2)	-
<i>Œdème palpébral</i>	1 (0,7)		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	1 (0,7)	4 (4-4)	-
<i>Toux</i>	1 (0,7)		
Infections et infestations	1 (0,7)	1 (1-1)	-
<i>Zona ophtalmique</i>	1 (0,7)		
Lésions, intoxications et complications d'interventions	1 (0,7)	5 (5-5)	-
<i>Engelures</i>	1 (0,7)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	1 (0,7)	3 (3-3)	2 (2-2)
<i>Appétit diminué</i>	1 (0,7)		

V.1.2. Analyse qualitative

Effets indésirables de réactogénicité (n=79, dont 7 cas graves)

Sur les 135 cas rapportés, 79 (58,5 %) comprenaient des effets à types de réactogénicité, pour un total de 145 effets de réactogénicité rapportés. Le délai de survenue médian était de un jour (IIQ : 0-2). A la dernière date de transmission des données, 44 (55,7 %) de ces cas renseignaient des effets résolus. Le délai médian de résolution pour les effets renseignés comme tels à cette date était de un jour (IIQ : 0-2).

Parmi ces 79 cas, 63 (79,7 %) étaient en rapport avec des effets de réactogénicité systémiques (principalement avec : fatigue (44,4% des cas), fièvre (33,3 % des cas), céphalées (31,7 % des cas), myalgies (22,2 % des cas) et nausées ou vomissements (19 % des cas)). Sept (8,9 %) étaient en outre considérés comme graves, ce qui représentaient 31,8 % de l'ensemble des cas graves. Les caractéristiques de ces cas de réactogénicité jugés graves sont détaillées dans la section *Autres effets graves*.

Effets indésirables d'intérêt particulier (*Adverse events of specific interest* ; n=12, dont 9 cas graves)

Parmi les 135 cas rapportés au 15 janvier 2021, 12 comprennent des effets indésirables considérés comme d'intérêt particulier. Huit des 12 cas renseignaient des effets résolus au 15 janvier 2021, avec un délai médian de résolution inférieur à 24h.

Ces cas comprenaient un cas décès (analysé dans la section *Analyse et expertise des cas de décès*), trois cas d'anaphylaxie (analysés dans la section *Analyse et expertise des cas d'allergie*), six cas de tachycardies et d'arythmie (dont deux correspondant à des tachycardies simples entrant dans la cadre de cas de réactogénicité, et quatre cas analysés dans la section *Analyse et expertise des cas de tachycardie*), et un cas d'insuffisance cardiaque (poussée d'insuffisance cardiaque antérieure survenue dans le cadre d'une crise de fibrillation atriale et analysée dans la section *Analyse et expertise des cas de tachycardie*).

Par ailleurs, ces cas incluaient deux cas rapportés d'infection à COVID-19, avec des premiers symptômes observés dans les 24 à 48h pour le premier, dans les 72 à 96h pour le second. Dans les deux cas, ces délais sont en faveur d'une infection préalable à la vaccination et asymptomatique au moment de cette dernière.

Sur ces 12 cas, neuf étaient considérés comme graves (75 %). Les cas graves correspondaient au cas de décès, à deux des cas d'anaphylaxie, à quatre des cas de tachycardies et d'arythmie dont un avec insuffisance cardiaque, et aux deux cas d'infection à COVID-19.

Analyse et expertise des cas de décès (n=1 sur la période)

+8 cas de décès transmis a posteriori jusqu'au 19/01/2021 au soir par la procédure des cas marquants

Parmi les effets graves, un cas de décès a été rapporté. Ce décès est survenu deux heures après la vaccination chez un patient polypathologique résidant en EHPAD. Au contraire de ce qui a été rapporté pour certains cas survenus en Norvège², le patient n'avait présenté aucun signe d'effet indésirable au vaccin (en particulier pas de signe d'allergie). Au regard de ces éléments, des antécédents médicaux et du traitement de cette personne (personne dénutrie, en fauteuil roulant, avec traitements lourds), rien ne permet de conclure que ce décès est en lien avec la vaccination.

De plus, depuis la transmission des données prises en compte dans le cadre de ce rapport, 8 cas de décès ont été transmis par la procédure des cas marquants à la date du 19/01/2021.

Les cas concernent des patients tous âgés de plus de 85 ans, et de plus de 90 ans pour quatre d'entre eux. Tous présentaient d'importantes comorbidités (démence pour trois d'entre eux, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque ou antécédent d'AVC pour trois d'entre eux, épilepsie pour deux d'entre eux, troubles du rythme cardiaques pour deux d'entre eux, antécédents de chutes à répétition pour deux d'entre eux), un état fragile avec dénutrition pour deux d'entre eux et état grabataire ou perte d'autonomie importante pour cinq d'entre eux. Les décès sont survenus l'un le jour de la vaccination, l'un le lendemain, deux au deuxième jour suivant la vaccination, deux au troisième jour, un au quatrième jour et un au cinquième jour. Aucun patient n'avait présenté de signes d'allergie ; un seul a présenté une fièvre modérée 48 heures après la vaccination, un autre a présenté un épisode de vomissement dans les heures précédant le décès pouvant faire suspecter une inhalation.

Après analyse des éléments transmis, au regard du terrain des patients, des circonstances de décès, et des connaissances actuelles sur le vaccin, rien ne conduit à conclure que ces décès sont en lien avec la vaccination.

En l'absence d'éléments qui conduiraient plus spécifiquement à mettre en cause le vaccin, la survenue de ces neuf cas après vaccination semble devoir être rattachée aux événements dits de coïncidence (cf. Annexe 4). Pour rappel, le GIS EPI-PHARE vient de publier un rapport concernant la fréquence de décès et la fréquence d'hospitalisations attendues quotidiennement en EHPAD. Hors COVID-19, 400 à 500 cas de décès surviennent quotidiennement en EHPAD d'après des estimations réalisées dans cette étude pour la France au cours des années 2018 et 2019 en dehors du contexte de l'épidémie de COVID-19³. Avec la montée en puissance de la campagne vaccinale au sein de cette population caractérisée par une forte mortalité, la survenue d'événements de ce type est attendue sans pour autant impliquer un effet du vaccin. Compte tenu de ces estimations de mortalité quotidienne attendue dans la population des résidents en EHPAD, le nombre de neuf cas rapporté à ce jour ne permet pas de conclure à un rôle potentiel du vaccin.

Ces cas et les données correspondantes continueront cependant bien sûr à faire l'objet d'un suivi attentif dans le cadre de la surveillance du vaccin. Les cas de mort soudaine ou inexpliquée feront en particulier l'objet d'une expertise spécialisée.

Pour rappel encore, l'analyse de la relation entre vaccination contre la COVID-19 et mortalité complémentaire de l'analyse individuelle des cas rapportés à la pharmacovigilance doit être réalisée dans le cadre de la surveillance pharmaco-épidémiologique des vaccins.

² Torjesen I. BMJ 2021; 372 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n149>

³ https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/01/epi-phare_rapport_decès_hospit_ehpad_20210115.pdf

Analyse et expertise des cas d'allergie / anaphylaxie (n=3, dont 2 cas graves)

Les effets sont ici considérés comme graves dans leur définition réglementaire, c'est à dire au regard des définitions internationales de pharmacovigilance. Ils ne correspondent pas de ce fait systématiquement à des allergies graves au sens médical de l'anaphylaxie.

Trois cas d'effets indésirables graves de nature allergique et compatibles avec un mécanisme anaphylactique ont été rapportés en France depuis le début de la campagne de vaccination.

Le premier cas est survenu 25 minutes après la vaccination et consistait en une éruption urticarienne, associées à des troubles gastro-intestinaux. Le patient a été pris en charge en urgence, et gardé en observation jusqu'au lendemain matin ; les symptômes ont régressé en moins de 24h.

Le second cas est survenu moins de 10 minutes après la vaccination et consistait uniquement en une éruption érythémateuse prurigineuse, résolue en moins de 10 minutes après prise en charge médicale. Le troisième cas est survenu 15 minutes après la vaccination et consistait en un érythème cutané généralisé, associée à une nausée, résolue progressivement, sans traitement spécifique.

Aucun des cas d'allergie identifiés n'a conduit à une mise en jeu du pronostic vital ; aucun ne correspondait à un choc anaphylactique. Aucun nouveau signal n'est identifiable à partir de ces données.

Analyse et expertise des cas de tachycardie (n=4 ; 4 cas graves)

Parmi les effets graves, on retrouvait des épisodes de tachycardie post-vaccinale. Un des cas correspondait vraisemblablement à un malaise post-vaccinal. Survenu chez une patiente avec antécédent de trouble du rythme cardiaque paroxystique, il a cependant entraîné la survenue d'une tachycardie rapide (avec une fréquence cardiaque maximale à 160/minute) ayant duré plusieurs heures. L'autre, à type de fibrillation atriale, est survenu à distance de la vaccination (6 à 12 heures après) chez un homme sans antécédent connu de trouble du rythme et a nécessité une mise temporaire sous traitement. Un rôle de l'interféron 1, impliqué dans la réaction aux vaccins à ARNm et connu en thérapeutique pour entraîner ce type d'effet, pourrait ici être suspecté⁴⁵. Deux autres cas rapportés peuvent être rattachés à ce dernier : un cas de fibrillation atriale découverte après survenue de palpitations ayant débuté 6 à 8 heures après la vaccination chez un patient avec antécédent de palpitations non exploré et ayant fait une séance de kinésithérapie douloureuse dans les heures précédentes, et un cas de crise de fibrillation atriale diagnostiquée devant la présentation d'une sensation d'oppression thoracique chez une patiente avec fibrillation atriale connue traitée et antécédent d'insuffisance cardiaque. La fréquence cardiaque chez cette patiente est cependant restée similaire à sa fréquence habituelle ; la crise de fibrillation auriculaire s'est accompagnée d'une poussée d'insuffisance cardiaque chez cette patiente. Même si leur mécanisme diffère, la survenue de ces cas, en particulier les deux premiers dont l'un est potentiellement en rapport avec la vaccination de manière aspécifique, et l'autre potentiellement plus en rapport spécifiquement avec le vaccin reçu, s'inscrit dans un contexte où les effets indésirables à types de palpitation et de tachycardie ont été fréquemment rapportés dans les campagnes de vaccination britannique et nord-américaine au cours du mois de décembre.

⁴ Vial T, Descotes J. Clinical Toxicity of Interferons. *Drug Saf.* 1994. 10:115-50.

⁵ De Beuckelaer A, Grooten J, De Koker S. Type I Interferons Modulate CD8+ T Cell Immunity to mRNA Vaccines *Trends in Molecular Medicine*, March 2017, Vol. 23: 216-26

La survenue de ces cas, pour lesquels l'hypothèse d'un mécanisme sous-jacent et spécifique au vaccin à ARNm peut être évoquée, conduit à considérer que ces données constituent un signal potentiel ; les données sont cependant encore limitées à ce stade.

Analyse et expertise des cas de dissection aortique (n=1, cas grave)

+1 cas transmis a posteriori jusqu'au 19/01/2021 au soir par la procédure des cas marquants

Parmi les autres effets, un cas de dissection aortique a été rapporté, survenus dans les jours suivant la vaccination. L'effet est survenu chez un homme dans les heures suivant un effort physique.

L'information de l'existence d'un second cas de ce type a été transmise en fin de semaine dernière par la procédure de cas marquant. Les données relatives à ce cas ne sont pas encore disponibles au moment de la réalisation de cette analyse.

Les deux dossiers médicaux correspondant à ces deux cas nécessitent d'être complétés et l'analyse de ces dossiers sera donc mise à jour.

Les éléments actuellement disponibles dans la documentation du premier cas ne permettent pas de rattacher le vaccin reçu à la survenue de ces dissections aortiques.

Au contraire de ce qui a été discuté pour les tachycardies, l'interféron 1 mis en jeu dans la réponse immédiate aux vaccins à ARNm ne semble pas pouvoir être impliqué. Le développement des dissections aortiques, qui pourrait en effet être favorisé par l'action de certaines cytokines, ferait en particulier intervenir l'interleukine 1 dont l'interféron est un inhibiteur⁶.

Une autre hypothèse pourrait impliquer l'effet de poussée hypertensive post-vaccinale ; le cas rapporté à ce jour ne rapporte pas de réaction de ce type.

Aucun élément ne permet à ce jour d'évoquer une responsabilité du vaccin. Devant la survenue de ces deux cas de façon très rapprochée, des données relatives à l'incidence de la dissection aortique en France vont être mobilisées.

Analyse et expertise des autres effets graves (n=14 ; 14 cas graves)

Les autres effets indésirables graves rapportés étaient en rapport avec des réactions de réactogénicité (n=7), des hypertensions artérielles transitoires spontanément résolutive mais ayant conduit à une surveillance (n=2), un épisode de confusion dans un contexte de globe vésical avec suspicion d'implication de la prise de tramadol, un malaise vagal avec plusieurs récurrences dans les 24h, un cas d'éructation répétées toutes les 2-3 secondes sur une période de 12h et ayant motivé une nuit d'hospitalisation (cas mentionné dans les effets inattendus), et les deux cas d'infection à COVID-19 sans rapport avec la vaccination et détaillées auparavant.

Parmi les cas de réactogénicité, un était associé à une exacerbation d'asthme à type d'asthme aigu grave chez une patiente avec antécédents asthmatiques et ayant présenté, entre la vaccination et l'exacerbation asthmatique, un épisode de toux grasse en faveur d'une infection virale concomitante. Un second cas, survenu chez une patiente présentant un lupus érythémateux aigu disséminé, associe

⁶ Zeng T, Shi L, Ji Q, Shi Y, Huang Y, Liu Y, Gan J, Yuan J, Lu Z, Xue Y, Hu H, Liu L, Lin Y. Cytokines in aortic dissection. Clin Chim Acta. 2018;486:177-82.

des signes faisant évoquer la possibilité d'une poussée de la maladie. Les explorations sont en cours ; le dossier médical est encore incomplet à ce stade.

Dans les autres cas, trois étaient en rapport avec des réactions classiques de réactogénicité (céphalées et nausées, éruption érythémateuse et hypertension temporaire, myalgies diffuses) ayant motivé une consultation aux urgences sans nécessité de soins médicaux, un avec une hyperthermie survenue deux jours après la vaccination et ayant conduit à hospitalisation avec suspicion d'une infection pulmonaire sans rapport avec le vaccin, et un en rapport avec un malaise post-vaccinal avec sensation d'oppression thoracique, spontanément résolutif et sans complication mais ayant motivé une surveillance.

Le Tableau 4 récapitule la distribution des 22 cas graves déclarés au 14/01/2021 par type.

Tableau 4. Récapitulatif des 22 cas graves rapportés en France jusqu'au 15 janvier 2021, par type.

Type	Cas graves, N = 22 (%)
Décès	1 (4,5 %)
Allergie - anaphylaxie	2 (9,1 %)
Tachycardie	4 (18,2 %)*
Dissection aortique	1 (4,5 %)
Autres effets graves	
Réactogénicité	7 (31,8 %)*
Hypertension artérielle transitoire	2 (9,1 %)*
Confusion	1 (4,5 %)
Malaise vagal récidivant	1 (4,5 %)
Eructations répétées	1 (4,5 %)
Infection à COVID-19	2 (9,1 %)*

* Cas graves car jugés médicalement significatifs i.e. ayant nécessité une prise en charge médicale mais n'ayant pas conduit à hospitalisation, prolongation d'hospitalisation, séquelle, mise en jeu du pronostic vital, ou décès : 1 parmi les 4 cas de tachycardie, l'ensemble des 7 cas de réactogénicité, 1 des cas d'hypertension artérielle transitoire, 1 cas d'infection à COVID-19

V.1.3. Analyse et expertise des situations particulières

Parmi les 135 cas rapportés en France au 15 janvier 2021, 4 (3 %) correspondaient à des erreurs d'administration ; une seule était associée à la survenue d'un effet indésirable. Cet effet était relatif à une réaction locale à type de douleur au point d'injection, sans spécificité ni critère de gravité. Les caractéristiques générales de ces erreurs sont résumées dans le Tableau 5 ; les circonstances de ces erreurs sont présentées ci-dessous.

Tableau 5. Description des erreurs identifiées dans les cas rapportés en France jusqu'au 15 janvier 2021.

Erreur	Cas Cumulés, N= 135 (%)	Cas avec EI associés, N (%)	EI graves, N = 0 (%)
Administration d'une dose incorrecte	3 (2,2)	1 (0,7)	0
Autres circonstances	1 (0,7)	0	0

Le cas d'erreur avec effet concernait un patient vacciné le 06/01/2021 avec une dose de 0,3 ml du vaccin non reconstitué. Le patient a présenté dans la nuit une rougeur au site d'injection puis, le lendemain, des céphalées et myalgies ayant régressé en 1h30 environ.

Deux autres patients ont reçu une dose incorrecte du médicament. Dans un cas, une quantité de 0,03 ml du vaccin a été administrée au lieu des 0,3ml. L'infirmière qui a fait l'erreur a administré les 0,27 ml restants dans le même bras. Dans l'autre cas une injection de 0,6 ml a été administrée à un patient. Aucun effet indésirable n'a été rapporté pour ces patients.

Enfin, un pharmacien a déclaré d'avoir reçu des seringues montées avec des aiguilles de 16 mm ne correspondant pas aux aiguilles recommandées pour les injections IM. Il s'agit cependant ici d'une presque-erreur ; les aiguilles inadaptées n'ont pas été utilisées.

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

Période hebdomadaire : Une synthèse hebdomadaire (analyse quantitative) des cas graves transmis par les laboratoires pharmaceutiques (nombre de cas, et profil d'effet indésirable par organe) sera réalisée. Les cas graves avec issue fatale ainsi que les cas d'EI dits « d'intérêt particulier » (ex : Syndrome de Guillain Barré) seront également analysés de manière approfondie sans attendre le rapport mensuel.

La transmission de données effectuées le 15/01/2021 par le laboratoire Pfizer ne rapportait pas d'effet indésirable grave déclaré au laboratoire, en France, depuis le début de la campagne vaccinale.

VI. Conclusion

La majorité des effets rapportés correspondait à des effets indésirables attendus et non graves, en particulier à des effets de réactogénicité et à des malaises post-vaccinaux.

Parmi les effets graves et non graves, on retrouvait également des cas d'allergie, dont deux correspondaient à des cas possibles d'anaphylaxie. Tous deux ont été d'évolution très rapidement favorable, sans complication. Aucun n'a conduit à une mise en jeu du pronostic vital ; aucun ne correspondait à un choc anaphylactique. Aucun nouveau signal n'est identifiable à partir de ces données.

Parmi les effets graves, un cas de décès a été rapporté sur la période ; huit cas supplémentaires ont été transmis par la procédure dite des Cas Marquants après la date de dernière transmission des données. Les caractéristiques et le nombre de ces effets, **concernant des patients avec de lourdes comorbidités pour la plupart, ne permet d'identifier que deux cas où l'imputabilité au vaccin apparaîtrait tout au plus extrêmement faible. Compte tenu de ces estimations de mortalité quotidienne attendue dans la population des résidents en EHPAD, le nombre de neuf cas rapporté à ce jour ne permet pas de conclure à un rôle potentiel du vaccin.**

Ces cas et les données correspondantes continueront cependant bien sûr à faire l'objet d'un suivi attentif dans le cadre de la surveillance du vaccin.

Parmi les effets graves, on retrouvait quatre épisodes de tachycardie post-vaccinale, dont trois correspondant à des fibrillations auriculaires (l'un sans antécédent connu). Même si leur mécanisme diffère, la survenue de ces deux cas s'inscrit dans un contexte où les effets indésirables à types de palpitation et de tachycardie ont été fréquemment rapportés dans les campagnes de vaccination britannique et nord-américaine au cours du mois de décembre.

La survenue de ces cas, pour lesquels l'hypothèse d'un mécanisme sous-jacent et spécifique au vaccin à ARNm peut être évoquée, conduit à considérer que ces données constituent un signal potentiel ; les données sont cependant encore limitées à ce stade.

Parmi les autres effets, deux cas de dissection aortique ont été retrouvés, survenus dans les jours suivant la vaccination. Les éléments actuellement disponibles ne permettent pas de rattacher le vaccin reçu à la survenue de ces dissections aortiques qui semblent rattachables à des événements de coïncidence.

Aucun élément ne permet à ce jour d'évoquer une responsabilité du vaccin. Devant la survenue de ces deux cas de façon très rapprochée, des données relatives à l'incidence de la dissection aortique en France vont être mobilisées.

Faits marquants - Identification de signaux potentiels

A partir des données de pharmacovigilance française analysées jusqu'au 15 janvier 2021, un signal potentiel concernant un risque de tachycardie pouvant nécessiter une prise en charge médicale est identifié. Ce signal potentiel, qui pourrait relever de deux mécanismes distincts, doit être investigué davantage.

La survenue très rapprochée de deux cas de dissection aortique, considérées à ce jour comme des événements de coïncidence et pour lesquels les données sont incomplètes, a par ailleurs conduit à demander des données d'incidence en population ;

Par ailleurs, en Europe sur la période, un signal potentiel a été émis par les autorités norvégiennes concernant un risque de décès dans le cas d'effet de réactogénicité forte chez des personnes fragiles.

Aucune donnée ne vient soutenir ce signal en France à l'heure actuelle ; les autorités norvégiennes ont communiqué le 18 janvier sur la compatibilité du nombre de cas observés avec le nombre hebdomadaire de cas attendus chez les sujets de 80 ans et plus en Norvège (de l'ordre de 440 cas hebdomadaires). En France, 370 à 500 décès sont attendus dans le cadre de la mortalité quotidienne observée chez les résidents en EHPAD.

VII. ANNEXE 1. Codes concernant les effets de réactogénicité

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

VIII. ANNEXE 2. Codes concernant les effets d'intérêt particulier

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
Cardiaque					
Arythmie	20000051				
Cardiomyopathie provoquée par le stress		10066286			
Maladie coronarienne (Cardiopathie ischémique)	20000043				
Insuffisance cardiaque	20000004				
Microangiopathie		10054044 OU 10067466 OU 10062198 OU 10043645			
Myocardite			10029548		
Cutanée					
Erythème polymorphe		10015218			
Lésions type engelures		10022119 OU 10081993			
Vasculite	20000174				
Gastro-intestinale					
Affections hépatiques aiguës	20000006				
Hématologie/Circulation					
AVC	20000061				
Embolie Pulmonaire		10037377			
Maladie hémorragique	20000038				

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
Ischémie des membres			10034640 OU 10034572		
Thrombocytopénie			10043555		
Thrombose veineuse profonde	20000084				
Immunologie					
Arthrite	20000216				
Réaction anaphylactique	20000021				
Choc anaphylactique	20000071				
Syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant		10023320; 10084767			
Diabète tout confondu	20000041				
Neurologie					
Anosmie ou agueusie		10002653; 10001480			
Convulsions généralisées	20000212				
Narcolepsie		10028714			
Encéphalomyélite disséminée aiguë		10012302			
Méningoencéphalite		10014581			
Méningite aseptique		10027201			

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
Myélite transverse		10028527			
Paralysie faciale		10016062			
Syndrome de Guillain-Barré	20000131				
Rein					
Insuffisance rénale aiguë	20000003				
Respiratoire					
Syndrome de détresse respiratoire aiguë		10001052			
Autres effets d'intérêt					
Mortalité toute cause*				10053172	DECES dans champs évolution OU gravité
Mort subite		10042434			
COVID-19	20000237				

IX. Annexe 3. Distribution détaillée des effets renseignés dans les 135 cas enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance au 15 janvier 2021, par System Organ Class (SOC) et par High Level Terms (HLT) de la classification MedDRA.



X. Annexe 4. Définition des événements dits de coïncidence

Cette catégorie d'événements, définies par l'Organisation Mondiale de la Santé dans son *Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI) Updated user manual for the revised WHO classification, 2nd edition (2019)* est particulièrement importante dans l'interprétation des événements rapportés après la vaccination au cours des campagnes de vaccination massive. Le mécanisme en est le suivant : tous les jours, indépendamment des vaccinations ou de toute autre intervention de santé, des accidents de santé se produisent, à une fréquence parfois importante dans la population (thrombophlébites, embolies pulmonaires, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, maladies auto-immunes, infections, décès, etc.). Plus on augmente la fréquence de la vaccination au cours d'une campagne massive de vaccination, plus on augmente la probabilité statistique d'observer la survenue de ces événements dans les heures, jours, semaines suivant la vaccination chez certains sujets. Ces observations, dès lors qu'elles ne présentent pas de caractéristiques particulières, ne témoignent pas d'un rôle du vaccin dans leur survenue. Elles résultent de la fréquence de survenue des événements d'un côté et à la fréquence de la vaccination de l'autre et sont de ce fait qualifiées de coïncidentaux.

En revanche, si les observations pour ces événements présentent des caractéristiques spécifiques (cas de présentation très atypique après analyse de pharmacovigilance) ou si leur fréquence supérieure à l'attendu (après analyse de pharmaco-épidémiologie), elles pourront constituer la base d'un signal.