

Enquête de pharmacovigilance du vaccin VAXZEVRIA®

Rapport n°9 : période du 02 avril 2021 au 08 avril 2021

CRPV d'Amiens - CRPV de Rouen



Centre régional de
pharmacovigilance
Amiens
Hauts-de-France



CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE
ET D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT
DE ROUEN



Déclarations d'intérêts

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

Consultation des déclarations publiques d'intérêts :

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

Table des matières

I. Contexte.....	4
II. Périmètre et vaccin concerné	4
III. Organisation et calendrier	4
IV. Méthodes.....	4
V. Résultats	4
V.1 Données générales sur les cas issus de la BNPV.....	4
V.1.1 Evolution du nombre de doses injectées.....	5
V.1.2 Evolution du nombre de cas notifiés	6
V.2 Analyse et expertise des effets indésirables (n=2262) avec focus sur les cas graves de la période (n=237)....	9
V.2.1 Analyse des cas graves.....	9
V.2.2.1 Analyse des cas de décès.....	9
V.2.2.2 Analyse des cas graves de réactogénicité (Tableau 5).....	11
V.2.2.3. Analyse des cas graves par SOC (hors effets liés à une réactogénicité)	11
Focus sur les effets indésirables thromboemboliques artériels	11
Focus sur les effets indésirables thromboemboliques veineux.....	12
Focus sur les cas d’hypertensions artérielles.....	17
Focus sur les cas de syndromes hémorragiques mineurs.....	18
Focus sur les cas de réactivations virales.....	20
Autres Effets d’intérêts particuliers	21
V.2.3 Analyse des effets d’intérêt	23
V.3 Analyse et expertise des effets indésirables inattendus (non listés) non graves	24
V.4 Analyse et expertise des situations particulières	24
V.5 Données générales sur les cas graves survenus en France issus des laboratoires.....	24
VI. Conclusion.....	25
VII. Annexes.....	26
VII.1 Annexe 1	26
VII.2 Annexe 2	27
VII.3 Annexe 3	27
VII.4 Annexe 4	29
Synthèse de tous les cas d’évènements thromboemboliques	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 termes de nouveauté ou de gravité) afin d'émettre des signaux en vue de prendre des mesures de réduction du risque pertinentes, ce qui explique sa périodicité rapprochée.

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) d'Amiens et le CRPV de Rouen assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin VaxZevria.

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

Les résultats de cette évaluation et de ce suivi sont présentés et discutés collégalement 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

[Voir rapport précédent](#)

III. Organisation et calendrier

[Voir rapport précédent](#)

IV. Méthodes

[Voir rapport précédent](#)

V. Résultats

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

V.1.1 Evolution du nombre de doses injectées

dates d'injections	Vaccin	Nb 1res Injections
Période du 02/04/2021 au 08/04/2021	Astrazeneca	261 319
Depuis le début de la vaccination au 08/04/2021	Astrazeneca	2 725 089

Tranches d'âge	Cas Cumulés										Vaccinés					
	Total					Grave					Total	%	% F	%H	%NR	
	N	%	%F	%H	%NR	N	%	%F	%H	%NR	2725089		50,72	49,03	0,25	
<16 ans	1	0,01		0,01		0										
16-49 ans	6564	62,98	48,81	14,10	0,07	1594	63,05	50,24	12,70	0,12	358540	13,16	8,58	4,53	0,05	
50-64 ans	2870	27,54	18,39	9,11	0,04	665	26,31	16,50	9,77	0,04	1110 028	40,73	19,29	21,33	0,11	
65-74 ans	765	7,34	4,38	2,96	0,01	196	7,75	4,00	3,76	0	1026 683	37,68	18,20	19,40	0,08	
75-84 ans	86	0,83	0,55	0,28	0	38	1,50	0,91	0,59	0	165 205	6,06	3,18	2,87	0,01	
85 et +	31	0,30	0,18	0,12	0	15	0,59	0,32	0,28	0	64 633	2,37	1,47	0,90	0,00	
NR	105	1,00	0,70	0,21	0,10	20	0,79	0,51	0,24	0,04						
Total	10422	100	73,01	26,79	0,22	2528	100	72,48	27,34	0,20	2725089	100	50,72	49,03	0,25	

Comme dans les précédents rapports, on note une proportion de notifications plus importante concernant les sujets jeunes et majoritairement des femmes.

Disposant des données de distribution par sexe, on constate que cette disproportion n'est pas liée à un déséquilibre marqué du nombre de femmes vaccinées.

Contrairement aux données globales de la BNPV où la proportion de femmes est de 57% des cas et 55% des cas graves, elles représentent ici 73% des cas et 72,5% des cas graves. Cela pourrait témoigner d'une plus grande réactogénicité chez les femmes comme évoqué dans de précédentes études avec notamment les vaccins de la grippe (*Engler RJM. Half- vs full-dose trivalent inactivated influenza vaccine (2004–2005): age, dose, and sex effects on immune responses. Arch Intern Med 2008; 168: 2405*).

Il y a une disproportion importante en fonction des classes d'âge, la tranche des 16-49 ans représentant près de 63% des cas alors qu'elle concerne un peu plus 13% des vaccinés ; de plus, les femmes sont également deux fois plus vaccinées que les hommes dans cette tranche d'âge.

On note, par ailleurs dans la période, une diminution des vaccinés des tranches d'âge les plus jeunes, ce qui témoigne du suivi des recommandations de n'utiliser, depuis le 19 mars 2021, le vaccin VaxZevria® que chez les plus de 55 ans.

V.1.2 Evolution du nombre de cas notifiés

Ce rapport est le neuvième réalisé dans le cadre du suivi de pharmacovigilance renforcé du vaccin VaxZevria. Il concerne l'ensemble des cas d'effets/événements indésirables (EI) potentiels déclarés au Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance pour la période du 06/02/2021 au 08/04/2021 inclus.

La nouvelle période couverte par ce rapport s'étend du 02/04/2021 au 08/04/2021 inclus. A noter que de nombreux effets graves survenus sur cette période ont été vus dans le rapport précédent dans la procédure des cas marquants.

A la date du 08/04/2021 et depuis le début de la campagne vaccinale, 10422 cas d'effets/événements indésirables potentiellement liés au vaccin VaxZevria et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 21837 effets / événements. Il s'agit de 7609 femmes et 2791 hommes (inconnu pour 22 personnes), âgés en moyenne de 43,9 ± 14,6 ans (médiane 43 ans et extrêmes 10 à 97 ans (non renseigné dans 105 cas).

Sur la période d'étude (02/04/2021 au 08/04/2021), 1087 cas ont été validés (2262 effets/événements indésirables) et transmis aux CRPV rapporteurs. Il s'agit de 747 femmes et de 336 hommes, (inconnus 4) âgés en moyenne de 52,1 ± 15,2 ans (médiane 55 ans et extrêmes 18 à 97 ans (non renseigné dans 12 cas). Parmi ces cas, 21,8% sont graves avec 15 décès, 15 mises en jeu du pronostic vital, 70 hospitalisations, 3 incapacités et 134 médicalement significatifs (tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques générales des cas

	Nombre de cas cumulés		Nombre de cas hebdomadaires*	
	N= 10422	%	N= 1087	%
N=Nombre de cas enregistrés dans la BNPV	N= 10422	%	N= 1087	%
Cas déclarés par les professionnels de santé	6021	57,77%	651	59,89%
Cas déclarés par les patients/usagers	4401	42,23%	436	40,11%
Cas confirmés médicalement	1083	10,39%	107	9,84%
Cas non graves	7894	75,74%	850	78,20%
Sexe n (%)				
Masculin	2100	26,60%	240	28,24%
Féminin	5777	73,18%	607	71,41%
Inconnu	17	0,22%	3	0,35%
Tranches d'âge, n (%)				
< 16	1	0,01%	0	0,00%
18-49	4970	62,96%	353	41,53%
50-64	2205	27,93%	311	36,59%
65-74	569	7,21%	153	18,00%
75-84	48	0,61%	14	1,65%
85 et plus	16	0,20%	7	0,82%
Inconnue	85	1,08%	12	1,41%

cas graves, n	2528	24,26%	237	21,80%
Critère de gravité				
Décès	58	0,56%	15	1,38%
Mise en jeu du pronostic vital	84	0,81%	15	1,38%
Hospitalisation	269	2,58%	70	6,44%
Invalidité ou incapacité	68	0,65%	3	0,28%
Médicalement significatif	2049	19,66%	134	12,33%
Sexe n (%)				
Masculin	691	27,33%	96	40,51%
Féminin	1832	72,47%	140	59,07%
NR	5	0,20%	1	0,42%
Tranches d'âge, n (%)				
< 16	0	0,00%	0	0,00%
18-49	1594	63,05%	66	27,85%
50-64	665	26,31%	94	39,66%
65-74	196	7,75%	66	27,85%
75-84	38	1,50%	7	2,95%
85 et plus	15	0,59%	4	1,69%
Inconnue	20	0,79%	0	0,00%

*période 02.04.2021 au 08.04.2021

La répartition par System Organ Class (SOC) des effets sur l'ensemble du suivi est présentée dans la figure 1. Le SOC « troubles généraux » rassemble près de près de 55% des effets indésirables décrits et 47% des effets graves. Le tableau 2 reprend le détail des effets/événements indésirables graves et non graves rapportés en France au 08/04/2021 par SOC.

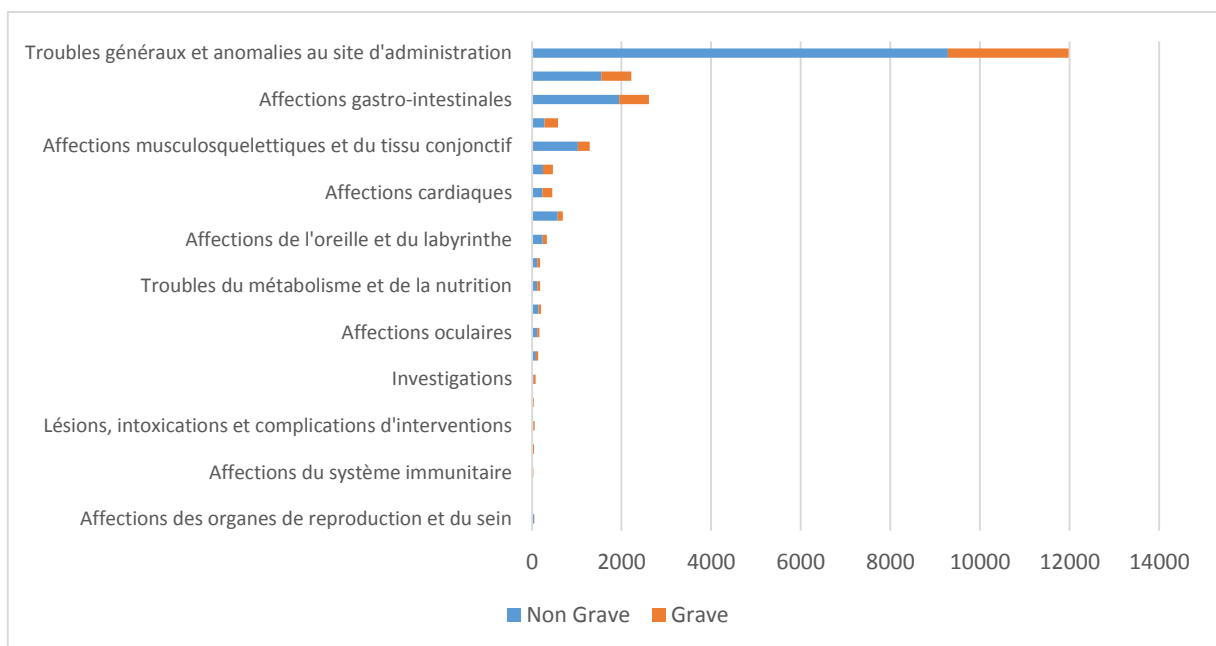


Figure 1 : Répartition des 21837 effets indésirables par System Organ Class (SOC)

Tableau 2 : Détail des effets/événements indésirables (EI) rapportés dans les cas graves et non graves en France jusqu'au 08/04/2021, par SOC.

SOC Long	EI cumulés (N=21837)				EI période (N=2962)			
	Non Grave N=16101	%	Grave N=5736	%	Non Grave N=1756	%	Grave N=506	%
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	9285	57,67	2693	46,95	857	48,80	125	24,70
Affections du système nerveux	1543	9,58	672	11,72	202	11,50	84	16,60
Affections gastro-intestinales	1943	12,07	669	11,66	243	13,84	45	8,89
Affections vasculaires	282	1,75	297	5,18	44	2,51	60	11,86
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	1026	6,37	264	4,60	127	7,23	29	5,73
Affections cardiaques	229	1,42	224	3,91	34	1,94	31	6,13
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	244	1,52	224	3,91	29	1,65	28	5,53
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	574	3,56	116	2,02	95	5,41	22	4,35
Affections de l'oreille et du labyrinthe	236	1,47	94	1,64	22	1,25	12	2,37
Affections hématologiques et du système lymphatique	115	0,71	67	1,17	16	0,91	19	3,75
Troubles du métabolisme et de la nutrition	115	0,71	65	1,13	14	0,80	4	0,79
Affections psychiatriques	145	0,90	61	1,06	18	1,03	4	0,79
Affections oculaires	115	0,71	54	0,94	18	1,03	11	2,17
Infections et infestations	91	0,57	51	0,89	19	1,08	9	1,78
Caractéristiques socio-environnementales	1	0,01	41	0,71				
Investigations	40	0,25	41	0,71	2	0,11	6	1,19
Affections du rein et des voies urinaires	19	0,12	25	0,44	3	0,17	3	0,59
Lésions, intoxications et complications d'interventions	35	0,22	25	0,44	4	0,23	4	0,79
Affections du système immunitaire	13	0,08	22	0,38	2	0,11	5	0,99
Affections hépatobiliaires	5	0,03	13	0,23			3	0,59
Affections des organes de reproduction et du sein	43	0,27	9	0,16	7	0,40	1	0,20
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales			4	0,07				
Affections endocriniennes	1	0,01	3	0,05			1	0,20
Actes médicaux et chirurgicaux	1	0,01	1	0,02				
Problèmes de produit			1	0,02				

*période 02.04.2021 au 08.04.2021

Les effets indésirables surviennent très rapidement après l'injection du vaccin, en moins de 24h dans plus de 50% des cas (tableau 3).

Tableau 3 : délais de survenue

Délai de survenue, N (%)	Cas cumulés N=10422	%	Cas hebdomadaires* N=1087	%
J0	5446	52,25%	422	38,82%

J1	3567	34,23%	349	32,11%
J2	356	3,42%	68	6,26%
J3-J7	539	5,17%	111	10,21%
J8 – J15	266	2,55%	78	7,18%
16 - 37	78	0,75%	36	3,31%
inconnu	170	1,63%	23	2,12%

*période 02.04.2021 au 08.04.2021

L'évolution était codée « rétablie ou en cours de rétablissement » dans plus de 75% des cas au moment de la notification (tableau 4).

Tableau 4 : évolution des cas

Évolution, N (%)	Cas cumulés	%	Cas hebdomadaires*	%
	N=10422		N=1087	
Effet ayant pu entraîner le décès	58	0,56%	15	1,38%
Inconnu	281	2,70%	52	4,78%
Non rétabli/non résolu	1778	17,06%	251	23,09%
Rétabli/résolu avec séquelles	24	0,23%	2	0,18%
En cours de rétablissement/résolution	3363	32,27%	328	30,17%
Rétabli/résolu	4918	47,19%	439	40,39%

*période 02.04.2021 au 08.04.2021

V.2 Analyse et expertise des effets indésirables (n=2262) avec focus sur les cas graves de la période (n=237)

Il y a 237 cas graves rapportés sur la période et 19 cas graves transmis selon la procédure des cas marquants.

Il y a eu 20 décès rapportés sur la période et la procédure des cas marquants.

V.2.1 Analyse des cas graves

V.2.2.1 Analyse des cas de décès

Il y a sur la période et celle de la procédure des cas marquants, **20 cas de décès** rapportés (6 par la procédure des cas marquants dont **9 sont des morts subites inexplicables** dans la semaine suivant l'injection pour 5 (dont 1 dans les 48h) ; pour les 4 autres, le décès est survenu à plus de 15 jours post-vaccination.

Ces 9 morts subites inexplicables concernent 2 femmes et 7 hommes de moyenne d'âge 69,1 ans ± 7,3 (médiane 71, extrêmes 54 à 80 ans). Parmi ces cas, seule une personne proche des 70 ans n'a pas d'antécédent cardiovasculaire connu, 7 sont polyopathologiques avec de nombreux facteurs de risques cardiovasculaires (CV) et dans un cas les antécédents ne sont pas renseignés.

Concernant les 11 cas de mort avec une cause connue, il s'agit de 4 arrêts cardiaques (à J1, J3, J3 et J13 post-vaccination) dont 1 associé à une aggravation de dyspnée et 1 précédé d'un syndrome grippal et dyspnée), 1 cas de thromboses veineuses multiples (à J13), 2 cas de thromboses veineuses cérébrales avec thrombopénie à J12 et J14), 1 cas d'accident vasculaire cérébral ischémique (à J7), d'1 cas d'AVC hémorragique/thrombose porte/coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) (à J13), 1 cas d'embolie pulmonaire (à J5) et 1 cas de détresse respiratoire avec hypotension (à J24). Ces 6 femmes et 5 hommes (médiane 67, extrêmes 60 à 85 ans) ont tous des facteurs de risque CV connus.

Il y a donc sur cette période 4 nouveaux décès dus à des évènements thromboemboliques veineux atypiques/CIVD. Ces cas sont discutés dans les parties « focus sur les évènements thromboemboliques veineux/CIVD » dans la suite du bilan.

Période + cas marquants	Nbre	Délai				
		<24h	J1 à J2	J3 à J7	J8 à J15	>J15
Décès	20		2	8	6	4

Périodes antérieures	Total suivi
45	65

Il y a sur l'ensemble du suivi, 65 décès dont 44 (67,7%) survenus dans la semaine suivant la vaccination (dont 19 dans les 48h) chez des patients ambulatoires, ayant pour 38 d'entre eux (86,3%) des facteurs de risque cardiovasculaire avérés. On note qu'il y a 7 personnes de moins de 55 ans (extrêmes 24 à 54 ans) dont seule la personne d'une vingtaine d'année n'a pas de facteur de risque cardiovasculaire connu.

Trente-huit décès (58,4%) correspondent à des morts subites inexplicées survenues pour 31 (81,5%) cas dans la semaine suivant la vaccination (dont 17 dans les 48h). En l'absence de données françaises disponibles sur le nombre de mort subite ambulatoire, il n'est pas possible de conclure.

Il y a 8 cas correspondant à des évènements thromboemboliques atypiques qui se rapportent à un signal discuté dans les précédents rapports et dans ce bilan pour 4 cas dans la partie « focus sur les évènements thromboemboliques veineux/CIVD ».

Dans 8 cas, il est mentionné dans le résumé de ceux-ci qu'une autopsie a été faite et/ou demandée. A ce jour, nous a été transmis, un seul résultat d'autopsie concernant un soixantenaire mort à J7 post-vaccination concluant à une défaillance poly viscérale en rapport direct avec un état néoplasique envahissant. Pour deux autres, des résultats partiels d'autopsie ont été transmis aux rapporteurs. Enfin, aucune information n'a été transmise concernant les 5 autres autopsies.

Dans ces circonstances, il n'est pas possible d'établir un lien physiopathologique avec le vaccin. La surveillance des morts subites et inexplicées ainsi que celles des décès concernant des évènements thromboemboliques/CIVD est à poursuivre.

Total suivi	Nbre	< 24h	1 à 2 j	3 à 7 j	8 à 15 j	>15j
Décès	65	3	16	25	15	6
<i>Inexpliqué</i>	38	3	13	15	3	4
<i>Signal**</i>				1	7	
Médiane d'âge	67,5	60,0	71,5	67,0	63	64
<i>FR*</i>	58	3	15	20	14	6
<i>Pas de FR</i>	4		1	3		
<i>FR inconnu</i>	3			2	1	

*FR : facteur de risque cardiovasculaire ; ** Dans le cadre du signal sont considérées 4 catégories : TV cérébrale, TV splanchnique, thromboses multi sites, toutes thromboses hors TVc, TVspl associée à une thrombopénie, CIVD

V.2.2.2 Analyse des cas graves de réactogénicité (Tableau 5)

Tableau 5 : cas de réactogénicité (Cf. Annexe2)

PT	Cas cumulés				Cas hebdomadaires*			
	Grave N=2528	%	Total N=10422	%	Grave N=237	%	Total N=1087	%
Effets liés à une réactogénicité	1942	76,8	9182	88,1	92	38,8	782	71,9

*période 02.04.2021 au 08.04.2021

Sur la période, près de 72% des cas présentent des signes de réactogénicité seuls ou associés à d'autres effets, pourcentage toujours élevé mais inférieur aux précédents bilans en particulier concernant les cas graves qui ne représente plus que 38,8% des notifications. Cette diminution est probablement multifactorielle, cible vaccinale plus âgée, importante information sur les mesures préventives et priorisation des cas non attendus ou faisant déjà l'objet de signaux par les cliniciens.

V.2.2.3. Analyse des cas graves par SOC (hors effets liés à une réactogénicité)

Focus sur les effets indésirables thromboemboliques artériels

INFARCTUS DU MYOCARDE (IDM) / SYNDROME CORONAIRE AIGU (SCA)

Il n'y a pas *stricto sensu* de nouveau cas d'IDM sur la période.

En effet, si des cas mentionnent cet effet, il s'agit pour l'un d'un SCA sur coronaire déjà stentée survenu chez une personne septuagénaire, aux antécédents de cardiopathie ischémique, d'HTA et de tabagisme actif survenu à J10 de l'injection et pour l'autre d'une mort soudaine survenue à J7 chez une personne sexagénaire, sans antécédent personnel ou familial et sans facteur de risque cardiovasculaire connu et pour laquelle il aurait été suggéré un IDM.

Synthèse des cas d'IDM	Rapports 1 à 9
Nombre	10
Age moyen +/- EC (méd []) ans	64,8 ans +/- 14 (67 [46 – 86 ans])
Délai médian []	3 jours [1 – 10 jours]
Facteurs de risque cardiovasculaire	7/ 10
IMC moy (médian =+/- [])	32+/- 9 (30 [24 – 47]) (renseigné pour 5 patients)

Par ailleurs, on retrouve sur la période 5 nouveaux cas rapportant un syndrome coronarien aigu, soit au total, depuis le début du suivi, 11 cas, la majorité chez des patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaires dont 1 au décours immédiat d'une poussée hypertensive.

Synthèse des cas de SCA	Rapports 1 à 9
Nombre	11
Age moyen +/- EC (méd []) ans	64 ans +/- 8 (64 [48 – 72 ans])
Délai médian []	4 jours [0 – 20]
Facteurs de risque cardiovasculaire	10/11 (1 NR)

IMC	(renseigné pour 3 patients : 26, 28 et 43 ; obésité notée pour 2 autres personnes)
-----	--

NR = non renseigné

ACCIDENTS VASCULAIRES ISCHEMIQUES

12 nouveaux cas d'AVC ischémique ont été déclarés sur la période, chez des patients âgés de 50 à plus de 80 ans dont 5 dans la semaine suivant la vaccination aucun à moins de 48 heures. Dans 9 cas les personnes ont des facteurs de risque mentionnés, il n'y a pas d'information concernant les ATCD dans un cas. Pour le dernier qui concerne un cinquantenaire, la clozapine est également co-suspectée. Nous ne disposons pas dans ces cas d'informations sur des bilans d'hémostase ou sur l'existence d'une éventuelle thrombopénie.

Il y a sur le suivi, 38 cas d'AVC ischémique dont 19 (50%) survenus dans la semaine suivant la vaccination (dont 4 dans les 24h) chez des patients ambulatoires, ayant pour 33 d'entre eux (86,8%) des facteurs de risque cardiovasculaires avérés. On note qu'il y a 7 personnes de moins de 55 ans (extrêmes 26 à 54 ans) dont seul un quarantenaire n'a pas de facteur de risque cardiovasculaire connu. **Il serait intéressant de confronter ces chiffres aux données populationnelles récentes (pré- et Covid).**

Synthèse des cas d'AVC ischémique	Rapports 1 à 9
Nombre	38
Age moyen +/- EC (méd []) ans	61,8 ans +/- 11,9 (60,5 [26 - 86 ans])
Délai médian []	8 jours [≤24heures – 22 jours]
Facteurs de risque cardiovasculaire	
<i>Oui</i>	33
<i>Non</i>	2
<i>Non renseigné</i>	3

ACCIDENT ISCHEMIQUE TRANSITOIRE

Un cas sur la période concerne une personne proche de la cinquantaine avec antécédents d'insuffisance coronarienne, HTA, dyslipidémie et d'AIT. A J16 post-vaccinal, elle a présenté des troubles sensitifs brachio-faciaux à gauche motivant l'hospitalisation pour suspicion d'AIT. Guérison sans séquelles (dossier très succinct).

THROMBOSES ARTERIELLES AUTRES

Sur la période, il y a deux nouveaux cas de thromboses artérielles autres (thrombose aortique et thrombose iliaque) survenues chez des cinquantenaires aux multiples facteurs de risque cardiovasculaires en l'absence de thrombopénie et de troubles de l'hémostase.

[Focus sur les effets indésirables thromboemboliques veineux](#)

EMBOLIE PULMONAIRE

Rapportés sur la période et selon la procédure des cas marquants : 21 nouveaux cas portant le total à 54 cas. Sur l'ensemble du suivi, en dehors des 3 cas associés à une CIVD, il n'y a pas de mention de bilan d'hémostase.

Synthèse des cas d'embolie pulmonaire	Rapports 1 à 9
Nombre	54
Sex ratio F/H	30/24
Age moyen +/- EC (méd []) ans	63.3 +/- 11.6 (méd 64.0 [26 – 97])
Délai médian []	8 jours [0 - 25]
Co-morbidités	49
BMI médian []	28 [20 – 51]
Tr. De l'hémostase, coagulation (thrombopénie)	4 civd

A noter, un cas marquant supplémentaire survenu à J13 post injection, chez une personne dans la cinquantaine aux multiples facteurs de risque CV d'une embolie pulmonaire dans un contexte de thrombopénie avec PCR Covid positive.

THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES SANS EMBOLIE PULMONAIRE

27 nouveaux cas de thromboses veineuses profondes non compliquées d'embolie pulmonaire viennent s'ajouter pour un total de 77 cas depuis le début du suivi, chez des patients d'âge médian de 60 ans [23 – 81] avec un délai de survenue médian de 8 jours [entre 0 et 36 jours]. Dans 54 cas, on retrouve la présence de facteurs de risque, là encore sans mention de bilan d'hémostase.

AUTRES THROMBOSES VEINEUSES

Outre les cas de thromboses veineuses sans troubles de l'hémostase et sans thrombopénie relevées lors des précédents bilans, on retrouve 7 nouveaux cas de thromboses veineuses superficielles pour un total de 31 cas depuis le début du suivi.

EVENEMENTS THROMBOEMBOLIQUES ET CIVD : CAS D'INTERET

A partir des premières recommandations du Brighton et le consensus établi par le comité de suivi vaccin covid-19, nous nous sommes intéressées aux évènements thrombotiques atypiques : Thromboses veineuses cérébrales (TVC), thromboses splanchniques, thromboses multi-sites associés ou non à une thrombopénie ou à des troubles de l'hémostase ainsi qu'aux CIVD isolées.

Pour l'ensemble du suivi, nous avons recherché les cas mentionnant :

- Une TVC : 11 cas
- Une thrombose splanchnique : 11 cas
- Une thrombopénie : 30 cas avérés, 16 cas sans aucune manifestation thrombo-embolique ni trouble de l'hémostase, 2 cas dans le cadre d'une CIVD isolée sans manifestation hémorragique ou thrombotique.
- Une CIVD : 11 cas, dont 2 sans manifestation clinique
- Des anticorps anti-PF4 positifs : 4 cas / négatifs dans 8 cas

Au total, 23 cas correspondent à cette définition plus 1 cas d'embolie pulmonaire dans un contexte de CIVD avec PCR Sars Cov2 qui se révèle positive et qui a été exclu des calculs. Parmi ces 23 cas, on relève 8 décès (34,7%).

Associant TVC et/ou thrombose splanchnique +/- thromboses d'autres sites et troubles de l'hémostase, anticorps antiPF4 positifs :

- Femme vingtenaire, sans antécédent personnel, sous oestroprogestatif depuis 3 ans à J9 de l'administration vaccinale, survenue d'un AVC ischémique, d'une embolie pulmonaire, d'une thrombose portale dans un

contexte de CIVD avec recherche de SAPL négative, bilans hématologique et infectieux négatifs (notamment Covid négatif), recherche d'anticorps anti-PF4 très positifs en Elisa, HIPA test négatif et PIPA test positif, aspect typique des *Vaccine induced prothrombotic immune thrombocytopenia (VIPIT)*.

- TVC, embolie pulmonaire, thrombopénie à 6 G/L, CIVD (Fibrinogène à 1,27g/L) chez une femme sexagénaire (bilan en cours). Décès.
- Chez une femme sexagénaire d'un tableau d'ischémie mésentérique avec TVP, EP, thromboses artérielles faisant suspecter un syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS), anticorps anti-PF4 positifs (bilan en cours). Décès.

Associant TVC et/ou thrombose splanchnique +/- thromboses d'autres sites et troubles de l'hémostase, anticorps antiPF4 négatifs :

- Homme sexagénaire, survenue d'une TVC, thrombose splanchnique, thrombopénie et CIVD (fibrinogène normal mais monomères de fibrine) ; anticorps anti PF4 négatifs. Décès.
- TVC et thrombose de la veine sus-hépatique survenue chez une femme trentenaire, traitée par contraceptif oestro-progestatif (plaquettes à 35 G/L, TP66%, DDimères >4000, fibrinogène 1,5g/L). Bilans hématologique et infectieux négatifs (notamment Covid négatif), bilan d'hémostase et recherche de mutations JAK en cours. Décès.

Thrombose d'autres localisations avec CIVD

Tableau associant embolie pulmonaire avec CIVD et hématome cérébelleux survenu après injection vaccinale chez une patiente septuagénaire, aux antécédents de DNID, dysfonctionnement thyroïdien, HTA et prothèse de hanche. Bilan en cours.

TVC isolée :

- Thrombose veineuse cérébrale chez une femme quinquagénaire, sans antécédent particulier
- TVC chez un homme quinquagénaire, à J 6 de l'injection ; anticorps antiPF4 négatifs
- TVC chez une femme vingtenaire, sous contraception oral par oestro-progestatifs, diagnostiquée à J 35 de l'injection avec notion de céphalées antérieures ; pas de thrombopénie ni de trouble de l'hémostase. Le bilan objective un déficit en protéines C/S ; doute sur une possible thrombose autre (portale ?)

TVC et thrombopénie :

- **Sans autre localisation et avec trouble avéré de l'hémostase antiPF4 positifs**

Chez un patient sexagénaire, aux antécédents d'arythmie cardiaque, de DNID et d'hypertriglycémie, traité par sotalol, vildagliptine et fénofibrate, survenue à J11 de l'injection vaccinale (plaquettes à 50 G/L, TP à 76%, fibrinogène à 3.8 g/l (N), DDimères augmentés, présence de monomères de fibrine, diminution du facteur V. Décès

Survenue chez un homme vingtenaire, sans antécédent, à J9 de l'injection.

- **Sans autre localisation et avec trouble avéré de l'hémostase antiPF4 négatifs**

Survenue à J9 de l'injection, chez une femme quadragénaire antécédent cardiovasculaire, mais de myopie et de migraine et sous contraception orale oestroprogestative.

- **Sans autre localisation et sans trouble avéré de l'hémostase antiPF4 négatifs**

Survenue chez une femme septuagénaire, aux antécédents de dyslipidémie et d'HTA, sans autre localisation et sans trouble avéré de l'hémostase antiPF4 négatifs (plaquettes à 64 G/L, TP 84%, fibrinogène 2.5, DDimères > 4000). Décès.

- **Avec autre localisation et sans trouble avéré de l'hémostase**

Survenue chez une femme vingtenaire, migraineuse, fumeuse, traitée par oestroprogestatifs, d'une thrombose jugulaire avec TVC et thrombopénie à J 15 de l'injection vaccinale

TVC et autre localisation sans thrombopénie : 0

Thrombose splanchnique isolée (sans mention de thrombopénie)

Survenue à J7 d'un tableau associant rupture de rate sur thrombose veineuse splanchnique chez un homme vingtenaire sans antécédent connu ; autopsie réalisée mais résultats des examens biologiques non communiqués. Décès.

Thrombose portale survenue à J25 d'une injection vaccinale chez un homme quinquagénaire, aux antécédents d'hypertension portale, de pancréatite chronique, de thrombose porte et de rhumatisme.

Survenue chez un homme quinquagénaire aux antécédents d'HTA d'une thrombose mésentérique après injection vaccinale (le délai, de même que le bilan est non spécifié pour le moment).

Survenue chez une femme quinquagénaire, aux antécédents de troubles anxieux avec crises d'angoisse, à J8 de l'injection, d'un tableau clinique d'ischémie intestinale étendue. Pas de mention de thrombopénie, fibrinogène à 3g/L. (transfusion de PFC et CG mais pas de notion de CP).

Survenue à J2 de l'injection chez un homme sexagénaire, aux antécédents d'Hémorroïde, RGO, Hémochromatose Hypercholestérolémie, Hypertriglycéridémie, Ablation de kyste palmaire, allergie au venin d'hyménoptères, d'un tableau clinique évocateur d'une thrombose mésentérique (thrombose compliquée d'une souffrance digestive secondaire plutôt qu'une colite infectieuse responsable d'une pyléphlébite. Les Plaquettes sont normales et un bilan de thrombophilie en cours.

Thrombose splanchnique avec thrombopénie

- **Sans autre localisation et sans trouble avéré de l'hémostase antiPF4 négatifs**

Survenue chez un homme sexagénaire aux antécédents d'anxiété et d'HTA, d'une thrombose splanchnique étendue à J 11 de l'injection vaccinale ; le fibrinogène est normal et les anticorps antiPF4 négatif en ELISA.

- **Sans autre localisation et avec trouble avéré de l'hémostase antiPF4 négatifs**

Survenue d'un AVC initial hémorragique avec découverte d'une CIVD et d'une thrombose splanchnique chez un homme sexagénaire aux antécédents d'HTA, apnée du sommeil, tabagisme, alcoolisme sévère et exposition à l'amiante à J13 de l'injection vaccinale. Nodule surrénalien gauche de découverte fortuite.

CIVD isolée

Survenue à J10 chez une patiente septuagénaire, aux antécédents d'adénocarcinome gastrique et de méningiome, d'une thrombopénie (13G/L) de découverte fortuite avec mise en évidence d'une diminution du fibrinogène (1,25g/l), DDimères >20 000ng/ml mais sans retentissement clinique (quelques pétéchies sur les membres inférieurs). PCR Covid négative.

Survenue à J11 d'une injection vaccinale chez une femme sexagénaire, aux antécédents d'angioplastie coronaire et de conisation du col utérin ainsi que de sigmoïdite, lors d'un bilan motivé par une asthénie et douleurs abdominales.

A noter, un cas marquant rapporte la survenue à J13 post injection, chez une personne dans la cinquantaine aux multiples facteurs de risque CV, d'une embolie pulmonaire dans un contexte de thrombopénie avec PCR Covid positive.

Taux de notifications, toutes problématiques atypiques confondues du 06/02/2021 au 08/04/2021 :

- 7 cas pour les [16 – 49 ans] : 1,95 EI pour 100000 doses [0,78 – 4]
- 11 cas pour les [50 – 64 ans] : 1 EI pour 100000 doses [0.55 – 1.8]
- 6 pour les [65 – 74 ans] : 0,6 EI pour 100000 doses [0.21 – 1.27]

Taux de notification, pour les TVC :

- 5 cas pour les [16 – 49 ans] : 1,39 pour 100000 doses [0,45 – 3.25]
- 4 cas pour les [50 – 64 ans] : 0,6 EI pour 100000 doses [0.1– 0.92]
- 2 pour les [65 – 74 ans] : 0,2 EI pour 100000 doses [0.02 – 0.7]

Taux de notification, pour les thromboses splanchniques

- 3 cas pour les [16 – 49 ans] : 0,83 pour 100000 doses [0,17 – 2.44]
- 7 cas pour les [50 – 64 ans] : 0,63 EI pour 100000 doses [0.25 – 1.3]
- 1 pour les [65 – 74 ans] : 0,09 pour 100000 doses [0.002– 0.57]

Taux de notification, pour les CIVD

- 4 cas pour les [16 – 49 ans] : 1,11 pour 100000 doses [0,3 – 2.85]
- 2 cas pour les [50 – 64 ans] : 0,18 EI pour 100000 doses [0.2 – 0.6]
- 5 pour les [65 – 74 ans] : 0,48 pour 100000 doses [0.16 – 1.13]

Au total, sur cette période comme dans les précédents bilans on retrouve un nombre important de cas d'évènements thromboemboliques, artériels ou veineux. La plupart sont survenus chez des patients ayant de multiples facteurs de risque pour ce type de complications et en dehors de troubles de l'hémostase et/ou de thrombopénies (Synthèse de l'ensemble des cas en Annexe 4).

Concernant les évènements thromboemboliques d'intérêts (tableaux atypiques de thromboses et CIVD), 9 nouveaux cas ont été rapportés sur cette période, portant le total à 23 cas.

Ces 9 cas, survenus avec un délai médian de 11,5 jours (extrêmes 8 à 25 jours), concernent des patients qui présentent un profil différent de celui des précédents bilans, avec une moyenne d'âge plus élevée (62 ±6,5 ans, médiane 60 ans, extrêmes 54-74) avec un *sex-ratio* inversé par rapport aux précédents bilans (4 femmes et 5

hommes). Dans ces cas, la recherche d'anticorps anti-PF4 renseignée pour 5 cas est positive dans 60% portant le total des cas positifs à 6, soit 46% des cas pour lesquels une recherche a été effectuée (1 cas initialement négatif a été reconstrôlé positif).

Pour la plupart issus de la procédure des cas marquants, ces dossiers nécessitent un complément d'information, néanmoins, ce changement de profil doit être pris en compte dans les réflexions sur le signal européen même si à ce jour on constate toujours un taux de notification plus élevé dans la classe d'âge des 16-49 ans.

Il s'agit de données brutes qu'il faut comparer aux données en population générale stratifiées par classes d'âge et mettre en perspective des données pour les autres vaccins utilisés contre la Covid-19.

Focus sur les cas d'hypertensions artérielles

Sur l'ensemble du suivi, il y a 203 cas dont 95 jugés graves (30 nouveaux cas sur la période, 11 graves) qui mentionnent une élévation de la pression artérielle, survenus en majorité de façon précoce.

- 34 cas dans les minutes suivant l'injection Moyenne 11.7 minutes +/- 6.5, (Médiane 10 [2 - 30]), 6 cas NR)
- 60 cas dans les 12 heures (Moyenne 6.5 heures +/- 4, (Médiane 6 [1 - 12]), 31 cas NR)
- 109 cas dans les jours suivant l'injection vaccinale, (Moyenne 3.8 jours +/- 4.2 (Médiane 2 [1 - 30]), 4 cas NR)

Ces poussées hypertensives sont survenues chez des patients pour lesquels on retrouve un antécédent d'HTA dans 29% (59 cas, dont 36 graves (38%) ou chez lesquels on retrouve des facteurs de risque d'hypertension : antécédents cardiovasculaires, troubles métaboliques ou endocriniens, ou surpoids important : 39% des patients sont en surpoids (70% des cas renseignés), dont 12% (20% des cas renseignés =26) avec un IMC entre 30 et 35, 5 avec une obésité sévère, 3 avec une obésité morbide ; 72 cas non renseignés).

Il s'agit d'HTA de grade 3 dans 71 cas (35%), de grade 2 dans 51 cas (24%), de grade 1 dans 21 cas (10%) ; (NR dans 60 cas (29%) (selon la classification de l'*European Society of Cardiology*)

Chez les 59 patients pour lesquels un ATCD d'HTA est noté, on retrouve 24 grades 3 (41%), 18 grades 2 (30%), 1 grade 1 (NR dans 16 cas (27%).

Si pour la majorité des cas (65.5%), l'évolution est favorable, un traitement anti-hypertenseur est mentionné pour 40 cas (20% du total des cas / 26% des cas graves) avec une sous-estimation potentielle importante. A noter que dans les 24 cas survenus en quelques minutes et d'évolution favorable, 5 d'entre eux ont persisté plusieurs jours avant de s'amender.

Dans 38 cas, des céphalées sont mentionnées, avec une notion d'intensité majeure pour 7 cas, de persistance pour 3 autres. Des douleurs thoraciques sont déclarées dans 13 cas sans étiologie spécifique retrouvée ; 6 cas mentionnent des vertiges, 2 insistent sur la dyspnée.

Dans 20 cas, on retrouve un tableau compliqué de :

- **Epistaxis dans 5 cas** avec anémie dans 2 cas, chez des patients entre 36 et 61 ans, l'un hémophile et 1 autre traité par AVK.

- **SCA** chez une personne septuagénaire, aux antécédents d'HTA traitée et de fibrillation auriculaire
- **Infarctus du myocarde**, à J2 de l'injection, chez une personne octogénaire, aux antécédents d'HTA traitée
- **D'extrasystolie ventriculaire** chez **deux** personnes quinquagénaire et septuagénaire, sans antécédent d'HTA mentionné, respectivement à J1 et J4 de l'injection vaccinale
- **Fibrillation auriculaire** chez **deux** patients sexagénaire et septuagénaire, aux antécédents de fibrillation auriculaire, respectivement à J 2 et J 7 de l'injection
- **Bradycardie** importante chez **une** personne dans la trentaine sans antécédent particulier
- **De malaise avec désaturation à 84%** chez un trentenaire sans antécédent particulier à J4 de l'injection
- **Accident cérébral hémorragique**, avec à l'imagerie un hématome profond capsulolenticulaire gauche d'allure hypertensif, à J2 de l'injection vaccinale, chez **un** soixantenaire aux antécédents d'hypertension artérielle
- **Dyspnée** asthénie, à J10 tableau pour lequel les cliniciens concluent à la formation d'un petit caillot qui s'est résorbé spontanément
- **Hémi paresthésies gauches** chez une quarantenaire aux antécédents d'HTA, à J1 de l'injection vaccinale sans cause retrouvée en l'absence de réalisation de l'IRM
- **Paresthésie** au niveau des deux mains, et céphalées chez un trentenaire migraineux à J1
- **Paresthésies, déficit moteur des deux derniers doigts** de la main gauche, associés à des céphalées et un engourdissement de l'hémiface gauche chez une personne sexagénaire, VIH positif, à J8 de l'injection et d'évolution favorable sous nicardipine.
- **Syndrome cérébelleux statique et cinétique** chez une personne sexagénaire aux antécédents d'embolie pulmonaire
- **Déficit moteur des 4 membres** sans anomalie neurologique objectivée

Le nombre de cas et la gravité de certains tableaux nous semblent justifier de remonter ce signal potentiel à l'Europe.

Focus sur les cas de syndromes hémorragiques mineurs

⇒ **Hématomes/ ecchymoses :**

Après élimination des cas associant un traumatisme potentiel ou pour lequel un lien avec le geste vaccinal ainsi que les cas de pétéchies entrant dans le cadre de vascularites, **on retrouve 52 cas dont 13 graves.**

Même si peu de cas renseignent des bilans biologiques, ceux-ci sont chaque fois normaux. Dans 8 cas des traitements ayant pu favoriser le saignement sont retrouvés.

Sur l'ensemble du suivi	Total
Nombre de cas (graves)	52 (13)
Sex ratio F/H	38 / 13 ; NR 1 cas
Age moyen +/- EC (Médiane [])	51.3 +/- 15.5 (53 ans [22 -79])
Délai de survenue médian	1 jour [0 – 14]
Co-ttt renseignés	11 cas
<i>Aspirine / AINS</i>	4
<i>Corticoïdes</i>	1
<i>Anticoagulants</i>	1
<i>Oestro-progestatifs</i>	1
<i>IRS/IRNS</i>	1

Gravité		
	<i>Hospitalisation</i>	2
	<i>Autre gravité</i>	11
	<i>Non grave</i>	39
Evolution		
	<i>Favorable</i>	33
	<i>Non rétabli</i>	19
Plaquettes N	Biologie renseignée dans 14 cas : plaquettes normales	

⇒ **Epistaxis**

Sur l'ensemble du suivi, **on retrouve 68 cas dont 16 graves.**

Là encore, peu de cas renseignent des bilans biologiques, mais ceux-ci sont chaque fois normaux. Dans 34 cas des traitements ou des antécédents/terrain ont pu favoriser le saignement.

Sur l'ensemble du suivi	Total	
Nombre de cas (graves)	68 (16)	
Sex ratio F/H	51 / 17	
Age moyen +/- EC (Médiane [])	48,8 +/- 14 (51 ans [21 -73])	
Délai de survenue médian	1 jour [0 – 12] NR 1 as	
Co-traitement renseigné	18 cas	
	<i>Aspirine / AINS</i>	5
	<i>Corticoïdes inhalés</i>	1
	<i>Anticoagulants</i>	4
ATCD HTA	12	
FDR DE SAIGNEMENT AUTRE	1	
ATCD D'épistaxis	3	
Gravité		
	<i>Hospitalisation</i>	4
	<i>Autre gravité</i>	12
	<i>Non grave</i>	52
Evolution		
	<i>Favorable</i>	52
	<i>Non rétabli</i>	16
Plaquettes N	Biologie renseignée dans 6 cas : plaquettes normales	

⇒ **Métrorragies**

Sur l'ensemble du suivi, **on retrouve 20 cas dont 4 graves.**

Seuls 3 cas mentionnent un bilan biologique, qui est normal. On notera que ces effets ne touchent pas que des femmes jeunes.

Sur l'ensemble du suivi	Total
Nombre de cas (graves)	20 (4)

Age moyen +/- EC (Médiane [])	43,5 +/- 9 (42 ans [24 -59])
Délai de survenue médian	1 jour [0 – 25] NR 1 cas
Co-traitement renseigné	5 cas
<i>Sterilet en cuivre</i>	3
<i>OP</i>	1
<i>Desogestrel</i>	1
FDR DE SAIGNEMENT AUTRE	2
Fibrome utérin / kyste ovarien	2
Gravité	
<i>Hospitalisation</i>	1
<i>Autre gravité</i>	3
<i>Non grave</i>	16
Evolution	
<i>Favorable</i>	10
<i>Non rétabli</i>	10
Plaquettes N	Biologie renseignée dans 3 cas : plaquettes normales

Dans ce point, sur les syndromes hémorragiques mineurs, les effets les plus fréquents ont été ciblés, néanmoins d'autres localisations font aussi l'objet de notifications. Au total, 137 cas de syndromes hémorragiques mineurs ont été notifiés (certains cas correspondent à plusieurs lieux de saignements) depuis le début de la vaccination. La majorité survient très rapidement après l'injection (délai médian de 1 jour), sans co-traitement suspect dans la majorité des cas et sans thrombopénie objectivée. Même si la plupart de ces cas ne sont pas graves, il semble justifié de remonter ce signal potentiel à l'Europe.

Focus sur les cas de réactivations virales

Il y a sur la période, 10 nouveaux cas de zonos (1 grave) et 5 nouveaux cas d'herpès (2 graves).

Sur l'ensemble du suivi, sont répertoriées 68 cas de réactivations virales :

- ⇒ **41 zonos (10 graves)**, survenus chez 3 femmes et 7 hommes, d'âge médian 59 ans dont 53,6% sont survenus dans les 48h et 83% dans la semaine post-vaccination. La localisation était majoritairement thoracique (18 cas), mais aussi bras/avant-bras (4 cas), dorso-lombaire (3 cas), ophtalmologique (3 cas), cervicale (3 cas), faciale (2 cas), inguinale (1 cas), membre inférieur (1 cas), et multimétamériques (2 cas) et non renseignée (4 cas). Dans trois cas un antécédent de zona était mentionné. Il y a deux cas avec des médicaments co-suspects (Enbrel et méthotrexate) mais pris depuis des années sans réactivation virale préalable mentionnée dans le résumé.
- ⇒ **25 herpès (7 graves)**, survenus chez 21 femmes et 4 hommes, d'âge médian 41 ans dont 72% sont survenus dans les 48h et 96% dans la semaine post-vaccination. La localisation est majoritairement buccale (16 cas), mais aussi, génitale (3 cas), labiale (2 cas), oculaire (1 cas) et non renseignés (3 cas). Dans 2 cas un antécédent d'herpès est mentionné. Il n'

Pour rappel il y a eu **1 cas supplémentaire correspondant à un décès** à J12 post-vaccination chez un cinquantenaire par suite d'une hépatite fulminante à HSV1.

- ⇒ **2 cas graves de réactivation d'EBV**, le premier chez un soixantenaire ayant présenté à J1 de sa vaccination, un syndrome pseudo-grippal et à J6 au bilan biologique, une lymphopénie (0,78G/L), une thrombopénie (73 G/L), une CRP augmentée et un bilan hépatique légèrement perturbé concluant à une probable réactivation EBV sur PCR positive. Le deuxième, chez une personne de plus de 80 ans ayant présenté à J1 post-vaccinal un tableau d'encéphalite avec sérologie virale positive avec réactivation EBV.

Réactions virales	< 24 heures	1 à 2 jours	3 à 7 jours	≥ 8 jours	Total général
Zona, n (grave)	3	19 (6)	12 (3)	7 (1)	41
Médiane âge, []	59 [46-89]	59 [29-74]	62,5 [34-73]	61 [26-81]	60 [26-89]
%Femmes	100	42	58	71	56
Herpès, n (grave)	8 (2)	10 (3)	6 (2)	2	26
Médiane âge	41[27-73]	43,5 [24-66]	58[28-63]	57,5	49,7 [24-73]
%Femmes	87	90	67	50	84
EBV, n (grave)		2 (2)			2
Médiane âge		72 [62-82]			72 [62-82]
%Femmes		50			50
Total général	11 (16%)	31 (46%)	18 (26%)	8 (12%)	68

Concernant les réactivations virales, on constate que la majorité des cas surviennent rapidement après l'injection vaccinale (85% dans la semaine) avec certains cas graves dont 1 décès et 2 réactivations EBV, ce qui semble justifier de remonter ce signal potentiel à l'Europe.

Autres Effets d'intérêts particuliers

ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL HEMORRAGIQUE

- ⇒ Un cas **d'hémorragie cérébrale intra parenchymateuse**, hémisphérique profonde gauche survenue à J3 post-vaccination chez une personne de plus de 70 ans, en surpoids, aux antécédents notamment de SAOS appareillé, hypertension artérielle, dyslipidémie. Persistance d'une aphasie sévère et d'une hémiparésie. Pas de thrombopénie signalée dans le cas. Sur le plan étiologique, une maladie des petites artères cérébrales est probable, compte tenu de l'existence d'une HTA plutôt sévère chez ce patient. Evolution codée « en cours de rétablissement ». (Déclaration non médicalement confirmée).

Pas de nouveau signal.

PARALYSIE FACIALE PERIPHERIQUE

- ⇒ Syndrome grippal et douleur au point d'injection dans les heures suivant une première injection de Vaxzevria®, puis **paralysie faciale périphérique** droite à J20 post-vaccination. Evolution favorable en 11 jours.
- ⇒ A J2 un état confusionnel, puis à J7 maux de tête, nausées, diarrhée, frissons, crampes des mains et des jambes. A J21 vue diminuée avec impossibilité de fermer la paupière côté gauche, partie gauche du visage tordue, n'arrive ni à boire, ni à mastiquer du côté gauche, absence de sensations. Diagnostic posé de

paralysie faciale gauche. Collyre corticoïdes seul. Pas d'HTA. Bilan à poursuivre (atteinte d'autres nerfs crâniens ?).

- ⇒ **Paralysie faciale gauche** le jour de la vaccination avec engourdissement de la paupière inférieure, irradiant au niveau de la mâchoire supérieure et joue. IRM cérébrale : résultats en attente.
- ⇒ Il y a également sur cette période **2 autres cas de paralysies faciales périphériques** codées « non graves » et survenues respectivement à J3 et J4 post-vaccination.

Ces 5 nouvelles paralysies faciales s'ajoutent aux 10 précédentes. Cet effet indésirable d'intérêt ne figure pas au RCP de VaxZevria® et semble justifier de faire remonter ce signal potentiel à l'Europe.

POLYRADICULONEVRITE

- ⇒ **A J3** post-vaccination, paresthésies au niveau des membres. Pas de fièvre, pas d'infection dans les semaines précédentes. A J6 installation d'une faiblesse musculaire au niveau des 4 membres avec incapacité à la marche. Chiffres tensionnels élevés à 190 mmHg de systolique non connus auparavant. Hospitalisation. L'EMG objective **une polyradiculonévrite aiguë** au niveau des 4 membres. A la ponction lombaire (PL), protéinorachie augmentée. Administration d'immunoglobulines. Dégradation respiratoire nécessitant l'intubation. Présence d'un syndrome inflammatoire. Recherche de campylobacter négative. Bilan immunologique en cours (cas marquant)
- ⇒ Chez une soixantenaire, obèse, sans autre antécédent notable, survenue d'un **syndrome de Guillain-Barré** débutant à J11 post-vaccination par des paresthésies symétriques et bilatérales des extrémités avec aggravation rapide sur le plan respiratoire, nécessitant l'hospitalisation. A la PL, protéinorachie et glycorachie élevées. Recherche de campylobacter non mentionnée. Traitement par immunoglobuline. Amélioration en cours (Cas marquant).
- ⇒ Cinquantenaire (ATCD HTA, AIT, obésité) qui présente à J14 post-vaccination des paresthésies des extrémités, puis installation progressive d'une tétraparésie et d'une dyspnée. Hospitalisation. L'EMG confirme le diagnostic de **syndrome de Guillain Barré**. Cure d'immunoglobulines IV. Evolution en cours de rétablissement (cas marquant).

Ces 3 nouveaux cas de polyradiculonévrite aiguë s'ajoutent aux deux cas du précédent rapport. Les atteintes sont apparues entre J3 et J24 post-vaccination. Cet effet ne figure pas au RCP du vaccin et devrait faire l'objet d'un signal potentiel à l'Europe.

EFFETS CUTANES

Parmi les 102 cas d'effets cutanés sur la période (20 graves) :

On retrouve **2 cas de purpura vasculaire** chez des personnes quinquagénaire et septuagénaire, respectivement à J0 et J14 de l'injection, **2 cas d'eczéma**, à J0 et J2 de l'injection vaccinale chez des personnes respectivement quadragénaire et quinquagénaire ainsi que **3 nouveaux cas urticaire retardée** survenues à J1 et deux jours pour 2 cas chez des personnes quadragénaire, quinquagénaire et septuagénaire.

Enfin, 1 cas d'érythème engelure, à J28 de l'injection chez une personne quadragénaire, qui s'ajoute au cas « non grave » vu dans le précédent bilan et qui font partis des effets d'intérêts particuliers.

Pas de nouveau signal.

EFFETS CARDIOLOGIQUES (HORS THROMBO-EMBOLIES)

On retrouve comme sur les précédentes périodes **des cas de troubles du rythme et de la conduction** de survenue rapide après l'injection majoritairement chez des personnes de plus de 60 ans aux nombreuses comorbidités.

- Palpitations, tachycardie = 37 cas dont 8 graves (4 syndromes pseudo-grippal et 4 en dehors)
- Trois cas d'arythmie sans précision chez des personnes de 48 à 71 ans, à J0, J1 et J2, d'évolution favorable,
- 1 cas de BAV complet et arrêt cardiaque ayant conduit au décès du patient (cf) à J1 de l'injection vaccinale
- 3 cas d'extrasystoles ventriculaires chez des personnes âgés de 38 à 73 ans, dans antécédent spécifié, à J1, J2 et J3 de l'injection, d'évolution favorable pour deux d'entre eux, non encore rétabli lors de la déclaration pour le 3^e
- 5 cas rapportent une fibrillation auriculaire, survenue chez des patients de 59 à 74 ans, entre J2 et J14 de l'injection et d'évolution favorable pour tous.
- 1 cas de bradycardie chez un soixantenaire à J1 de l'injection, associé à une douleur thoracique et un syndrome pseudo-grippal et d'évolution favorable

Sur la période, **3 nouveaux cas de péricardite** chez des personnes respectivement vingtenaire, quadragénaire et sexagénaire, respectivement à J 17, J9 et J3 de l'injection vaccinale et d'évolution favorable et **1 cas de décompensation cardiaque** chez une personne de plus de 90 ans, à J2 de l'injection aux antécédents de cardiomyopathie.

Pas de nouveau signal, la surveillance est à poursuivre.

V.2.3 Analyse des effets d'intérêt

Sur la période et avec les cas marquants, on relève 115 effets décrits dans les SOC correspondant :

	Nombre d'effets sur la période avec les cas marquants (n=115)	Nombre d'effets cumulés (n=386)
AVC	13	46
-Ischémique	12	38
-Hémorragique	1	8
Thrombocytopénie :	7	23
- PTI	1	8
- CIVD	2	8
Thrombopénie sans précision	4	7
Troubles du rythme cardiaque :	8	40
- Tachycardie ventriculaire		4
- ACFA	5	23
- Extrasystoles	3	9
- Flutter		4
Infarctus du myocarde		10
Thrombus intra-cardiaque		1

Embolie pulmonaire (EP)	20	53
Thromboses veineuses cérébrales	2	11
Thromboses veineuses splanchniques	5	8
Thromboses veineuses profondes sans EP	27	77
Myo-péricardite		2
Méningoencéphalite		2
Convulsions	3	13
Paralysie faciale périphérique	5	15
Syndrome de Guillain-Barré	3	5
Réaction anaphylactique de grade II		5
Lésions type engelures	1	1
Anosmie/agueusie	1	7
Schéma d'administration inapproprié		2
Décès	20	65

V.3 Analyse et expertise des effets indésirables inattendus (non listés) non graves

⇒ Parmi les cas non graves on relève :

- ✓ Un cluster de 11 cas (dont 1 grave) de fourmillements des extrémités et/ou des membres +/- avec syndrome grippal survenus à moins de 24 heures post-vaccination sauf 1 cas à J8 dans un contexte de stress (cas signalés selon la procédure des cas marquants).
- ✓ 3 cas d'agueusie (dont un cas avec anosmie)
- ✓ 4 cas de purpura

Pas de nouveau signal

V.4 Analyse et expertise des situations particulières

Durant la période de l'enquête, aucun cas d'erreur médicamenteuse, de grossesse, de mésusage, de surdosage ou d'inefficacité n'a été rapporté. Pour ce rapport, nous avons analysé 19 cas marquants dont 6 sur la période.

V.5 Données générales sur les cas graves survenus en France issus des laboratoires

Sur la période de l'enquête, le laboratoire AstraZeneca en France, rapporte avoir reçu 2 cas impliquant sa spécialité Vaxzevria® survenus sur le territoire national.

L'analyse de ces cas met en évidence un nouveau doublon correspondant à un cas détaillé dans le rapport 6 (soixantenaire décédé dans un tableau de thromboses multiples et perturbation de l'hémostase inexplicée) et pose de nouveau la question de l'identification des doublons par le laboratoire.

L'autre cas concerne un soixantenaire dont les ATCD ne sont pas connus qui a présenté une douleur dans le bras le soir de la vaccination avec à l'échographie une thrombose d'une veine brachiale (cas extrêmement succinct mais médicalement confirmé).

VI. Conclusion

- ⇒ **Dans ce 9^e bilan**, on retrouve comme lors des précédents, toujours une prédominance des syndromes pseudo-grippaux qui sont néanmoins notifiés en moins grand nombre. On note, également dans la période, une diminution des vaccinés des tranches d'âge les plus jeunes, ce qui témoigne du suivi des recommandations de n'utiliser, depuis le 19 mars 2021, ce vaccin que chez les plus de 55 ans.

- ⇒ **Nous avons identifié 9 nouveaux cas de thromboses atypiques/CIVD, soit un taux d'incidence de notification globale sur l'ensemble du suivi de 0,84/100000 doses [0,53-1,26] avec une létalité de 34,7%**. Même si pour certains un complément de bilan est encore en attente, le profil des patients est différent de celui précédemment observé, **patients plus âgés, davantage de thromboses splanchniques et un sex-ratio inversé** par rapport aux précédents rapports. Ces nouvelles constatations nécessitent d'être prises en compte dans les réflexions à venir au niveau national et européen, même si, à ce jour, la classe d'âge des 16 à 49 ans reste prépondérante.

- ⇒ **Signal potentiel :**
 - ✓ Le nombre important de cas d'hypertension parfois compliqués, nous paraît relever d'un potentiel signal.
 - ✓ On note sur l'ensemble du suivi un nombre important de syndromes hémorragiques dits mineurs, effets non attendus, pour lesquels un signal semble justifié.
 - ✓ Le nombre de cas de réactivations virales paraît justifier un potentiel signal, de même que les paralysies faciales et les syndromes de Guillain Barré.

- ⇒ **Nécessitant une surveillance particulière**
 - ✓ Les morts soudaines et inexpliquées
 - ✓ Les exacerbations de dyspnées et d'asthmes
 - ✓ Les cas d'encéphalites non infectieuses
 - ✓ Les troubles du rythme et de conduction
 - ✓ Les urticaires
 - ✓ Les hypotensions
 - ✓ Les déséquilibres diabétiques
 - ✓ Les myo-péricardites/péricardites
 - ✓ Décompensations de pathologies préexistantes
 - ✓ Les acrosyndromes/ ischémies distales
 - ✓ Erythèmes nouveaux

VII. Annexes

VII.1 Annexe 1

HARMONISATION CODAGE GRAVITE



Problématique :

L'information du critère de gravité des cas patients tel qu'apparent sur le portail des signalements des événements indésirables du ministère de la santé ne reprend pas les termes ci-dessus.

Par ailleurs, certains cas actuellement codés en « médicalement significatif » n'ont pas une « gravité » clinique avérée et peut conduire à surestimer la sévérité des effets indésirables rapportés avec les vaccins.

Critères de gravité en pharmacovigilance, rappel¹

- Décès
- Mise en jeu (immédiate) du pronostic vital
- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
- Incapacité / invalidité
- Anomalie congénitale
- Médicalement significatif

Définition du critère « médicalement significatif »²

"Medical and scientific judgment should be exercised in deciding whether other situations should be considered serious such as important medical events that might not be immediately life-threatening or result in death or hospitalisation but might jeopardise the patient or might require intervention to prevent one of the other outcomes listed in the definition above. Examples of such events are intensive treatment in an emergency room or at home for allergic bronchospasm, blood dyscrasias or convulsions that do not result in hospitalization, or development of drug dependency or drug abuse."

Critères de sévérité des EI³

- Grade 1 : Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement
- Grade 2 : Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne (cf ci-dessous)
- Grade 3 : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne (cf ci-dessous)
- Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
- Grade 5 : Décès lié à l'EI

Activités de la vie quotidienne :

- **Les activités instrumentales** de la vie quotidienne font référence à la capacité à préparer ses repas, faire les courses (alimentation, vêtements), utiliser un téléphone, gérer son argent...
- **Les activités élémentaires** de la vie quotidienne font référence à la capacité de faire sa toilette, de s'habiller et se déshabiller, manger seul, aller aux toilettes, prendre ses médicaments et ne pas rester alité.

Propositions

Les critères de gravité suivants seront codés dans la BNPV si l'information est clairement apparente dans les précisions apportées dans la déclaration ou au cours de la documentation du cas :

- Décès
- Mise en jeu (immédiate) du pronostic vital
- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation pour l'EI
- Incapacité / invalidité (importante ou durable)
- Anomalie congénitale

VII.2 Annexe 2

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

VII.3 Annexe 3

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
Cardiaque					
Arythmie	20000051				
Cardiomyopathie provoquée par le stress		10066286			
Maladie coronarienne (Cardiopathie ischémique)	20000043				
Insuffisance cardiaque	20000004				
Microangiopathie		10054044 10067466 10062198 10043645	OU OU OU		
Myocardite			10029548		
Cutanée					
Erythème polymorphe		10015218			
Lésions type engelures		10022119 10081993	OU		
Vasculite	20000174				
Gastro-intestinale					

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
Affections hépatiques aiguës	20000006				
Hématologie/Circulation					
AVC	20000061				
Embolie Pulmonaire		10037377			
Maladie hémorragique	20000038				
Ischémie des membres			10034640 OU 10034572		
Thrombocytopénie			10043555		
Thrombose veineuse profonde	20000084				
Immunologie					
Arthrite	20000216				
Réaction anaphylactique	20000021				
Choc anaphylactique	20000071				
Syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant		10023320; 10084767			
Diabète tout confondu	20000041				
Neurologie					
Anosmie ou agueusie		10002653; 10001480			
Convulsions généralisées	20000212				
Narcolepsie		10028714			
Encéphalomyélite disséminée aiguë		10012302			
Méningoencéphalite		10014581			
Méningite aseptique		10027201			
Myélite transverse		10028527			
Paralysie faciale		10016062			
Syndrome de Guillain-Barré	20000131				
Rein					
Insuffisance rénale aiguë	20000003				
Respiratoire					
Syndrome de détresse respiratoire aiguë		10001052			
Autres effets d'intérêt					

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
Mortalité toute cause*				100531 72	DECES dans champs évolution OU gravité
Mort subite		10042434			
COVID-19	20000237				

VII.4 Annexe 4

Synthèse de tous les cas d'évènements thromboemboliques

Période + cas marquants	Nbre Période							Bilans antérieurs	Total suivi
		<24h	J1 à J2	J3 à J7	J8 à J15	>J15	NR		
IDM			4	4	2			10	10
Thrombus intracardiaque				1				1	1
AVC ischémique	12	2	3	14	16	2	1	26	38
AIT	1	2		1	3	1		6	7
Thrombose veineuse cérébrale	2			1	8	2		9	11
Thrombose artérielle autres	2		2	1	1	1		3	5
Thrombose veineuse périphérique sans EP	27	3	10	20	31	12	1	50	77
Embolie pulmonaire (EP)	21	1	3	21	25	3	1	33	54
Thrombose veineuse superficielle	7	1	4	10	11	5		24	31
Thrombose splanchnique	8		1	1	7	1	1	3	11
Thrombose veineuse autres					2			2	2
TOTAL	80	9	27	74	106	27	4	167	247