

Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty

Rapport n°12 : période du 26 mars 2021 au 01 avril 2021

CRPV de Bordeaux, CRPV de Marseille

Version finale



Déclarations d'intérêt

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

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

Sommaire

I. Périmètre et vaccin concerné.....	4
II. Organisation et calendrier.....	4
III. Méthodes.....	4
IV. Résultats	5
IV.1. Données sur les cas issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance	5
<i>IV.1.1. Analyse quantitative</i>	<i>5</i>
<i>IV.1.2. Analyse qualitative : effets de réactogénicité, hypersensibilité / anaphylaxie, événements indésirables d'intérêt spécifique, effets inattendus.....</i>	<i>11</i>
<i>Effets indésirables inattendus, hors AESI et hypersensibilités / anaphylaxies.....</i>	<i>14</i>
<i>IV.1.3. Analyse qualitative : décès et cas marquants.....</i>	<i>14</i>
<i>IV.1.4. Analyse qualitative : autres effets faisant l'objet d'un suivi spécifique.....</i>	<i>15</i>
<i>IV.1.5. Synthèse concernant les cas graves rapportés depuis le début de la campagne vaccinale.....</i>	<i>23</i>
<i>IV.1.6. Analyse et expertise des situations particulières</i>	<i>24</i>
IV.2. Données générales sur les cas graves survenus en France issus du laboratoire ..	36
V. Conclusion.....	37
Annexe 1. Classification des réactions allergiques par grade (classification de Ring et Messmer).....	39
Annexe 2. Distribution détaillées des effets renseignés dans les cas enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance au 11/03/2021, par System Organ Class (SOC) et par High Level Terms (HLT) de la classification MedDRA.	40

Contexte

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

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

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

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

I. Périmètre et vaccin concerné

[Voir rapport précédent](#)

II. Organisation et calendrier

[Voir rapport précédent](#)

III. Méthodes

[Voir rapport précédent](#)

Modification apportée

Dans ce douzième rapport comme dans le précédent, en dehors de la mise à jour des données, seules les informations marquantes identifiées lors de l'analyse réalisée pour cette nouvelle période hebdomadaire sont détaillées, ainsi que les nouvelles conclusions que ces faits ont pu apporter.

IV. Résultats

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

IV.1.1. Analyse quantitative

Données générales

Ce rapport est le douzième réalisé dans le cadre de l'enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer-BioNTech Comirnaty. Il concerne l'ensemble des cas d'effets/événements indésirables potentiels déclarés au Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance pour la période du 27/12/2020 au 01/04/2021 inclus.

La nouvelle période couverte par ce rapport s'étend du 26/03/2021 au jeudi 01/04/2021 inclus. Le nombre d'injections réalisées depuis le début de la campagne de vaccination et au cours de la période hebdomadaire est détaillé dans le Tableau 1.

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

	Nombre cumulé N = 8 513 822		Nombre hebdomadaire N = 1 220 462	
	1 ^{ère} injection N = 5 756 755	2 ^{ème} injection N = 2 757 067	1 ^{ère} injection N = 918 872	2 ^{ème} injection N = 301 590
Sexe				
Femmes	3 380 880	1 637 600	545 063	169 721
Hommes	2 366 038	1 117 282	370 948	131 420
Non renseigné	9 837	2 185	2 861	449
Age				
16-49 ans	578 689	267 500	138 741	16 646
50-64 ans	871 135	487 402	146 545	24 216
65-74 ans	1 108 618	322 406	327 984	52 059
75-84 ans	2 090 991	1 057 594	208 238	145 523
85 et + ans	1 107 322	622 165	97364	63 146

* Le nombre de 2^{ème} injection correspond au nombre de patients avec schéma vaccinal complété depuis le début de la campagne vaccinal et au cours de la période hebdomadaire.

A la date du 01/04/2021 et depuis le début de la campagne vaccinale, 13 485 cas d'effets / événements indésirables potentiellement liés au vaccin Comirnaty et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 30 050 effets / événements (nombre médian d'effets renseignés par cas : 2 ; Intervalle Inter-Quartile, IIQ : 1-3).

Le délai de survenue médian des effets était d'un jour (IIQ : 0-2) ; 7 190 (53,3 %) cas étaient renseignés comme résolus avec un délai médian de résolution d'un jour (IIQ : 0-2).

Parmi les 13 485 cas pris en compte et déclarés entre le 27/12/2020 et le 01/04/2021, 7 190 (53,3 %) au total étaient renseignés comme résolus, dont 75 résolus avec séquelle.

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

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

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

Par ailleurs, l'information de 7 cas supplémentaires a été transmise par le circuit dédié des Cas Marquants (analyse présentée dans la section *Analyse Qualitative*).

Tableau 2. Caractéristiques générales des cas.

	Cas cumulés N = 13 485 (%)	Cas hebdomadaires N = 1 239 (%)*
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV		
Cas déclarés par les professionnels de santé	10290 (76,3)	929 (75,0)
Cas déclarés par les patients/usagers	3195 (23,7)	310 (25,0)
Évolution, N (%)		
En cours de rétablissement/résolution	2813 (20,9)	288 (23,2)
Rétabli/résolu	7115 (52,8)	592 (47,8)
Rétabli/résolu avec séquelles	75 (0,6)	6(0,5)
Non rétabli/non résolu	2700 (20,0)	282 (22,8)
Décès	386 (2,9)	32 (2,6)
Inconnu	396 (2,9)	39 (3,1)
Sexe		
Masculin	3541 (26,3)	335 (27,0)
Féminin	9891 (73,3)	900 (72,6)
Inconnu	53 (0,4)	4 (0,3)
Tranches d'âge, N (%)		
16-49	2997 (22,2)	255 (20,6)
50-64	5115 (37,9)	337 (27,2)
65-74	1121 (8,3)	144 (11,6)
75-84	2359 (17,5)	294 (23,7)
≥ 85	1734 (12,9)	200 (16,1)
Inconnu	159 (1,2)	9 (0,7)
Cas graves, N (%)	3 117 (23,1)	337 (27,2)
Critère de gravité		
Décès	386 (2,9)	32 (2,6)
Mise en jeu du pronostic vital	157 (1,2)	19(1,5)
Hospitalisation	702 (5,2)	101 (8,2)
Incapacité ou invalidité	56 (0,4)	6 (0,5)
Médicalement significatif	1816 (13,5)	179 (14,5)
Sexe, N (%)		
Masculin	984 (7,3)	125 (10,1)
Féminin	2120 (15,7)	210 (16,9)
Inconnu	13 (0,1)	2 (0,2)
Tranches d'âge, N (%)		
16-49	571 (4,2)	44 (3,6)
50-64	868 (6,4)	60 (4,8)
65-74	286 (2,1)	52 (4,2)
75-84	651 (4,8)	89 (7,2)
≥ 85	715 (5,3)	91 (7,3)
Inconnu	26 (0,2)	1 (0,1)
Évolution, N (%)		
En cours de rétablissement/résolution	726 (5,4)	115 (9,3)
Rétabli/résolu	1096 (8,1)	95 (7,7)
Rétabli/résolu avec séquelles	49 (0,4)	3 (0,2)
Non rétabli/non résolu	791 (5,9)	84 (6,8)
Décès	386 (2,9)	32 (2,6)
Inconnu	69 (0,5)	8 (0,6)

* Cas hebdomadaires : nouveaux cas déclarés pendant la période du 26 mars 2021 au 01 avril 2021.

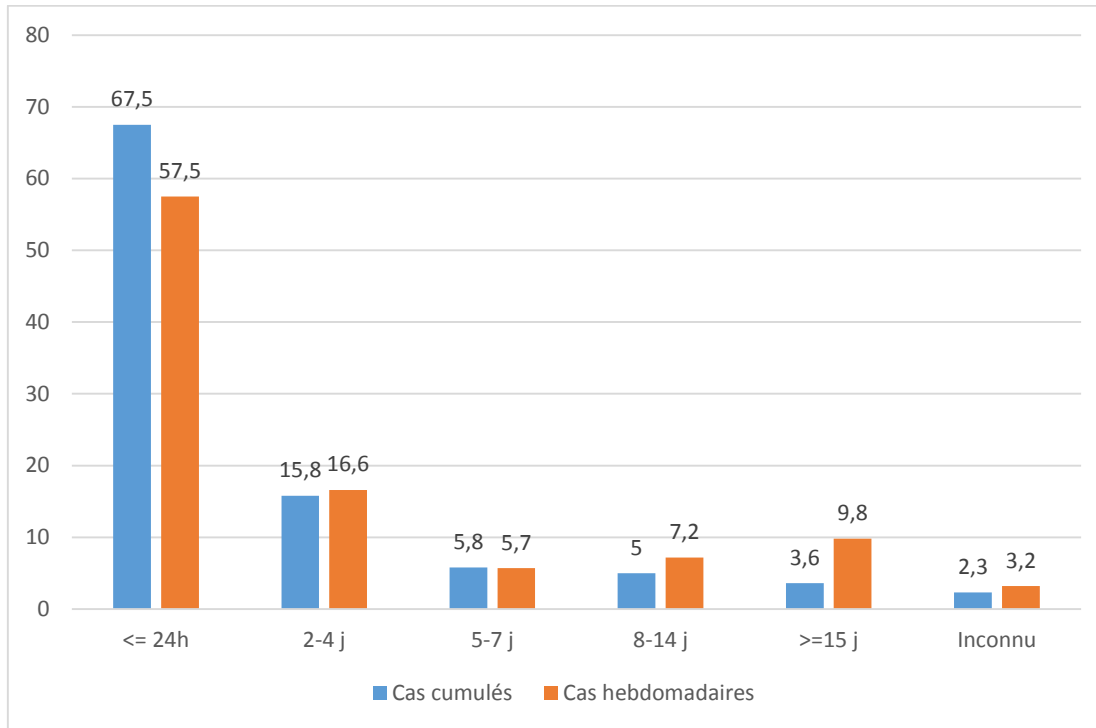


Figure 1. Distribution des délais de survenue des effets pour les cas rapportés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance pour le vaccin Comirnaty au 01 avril 2021.

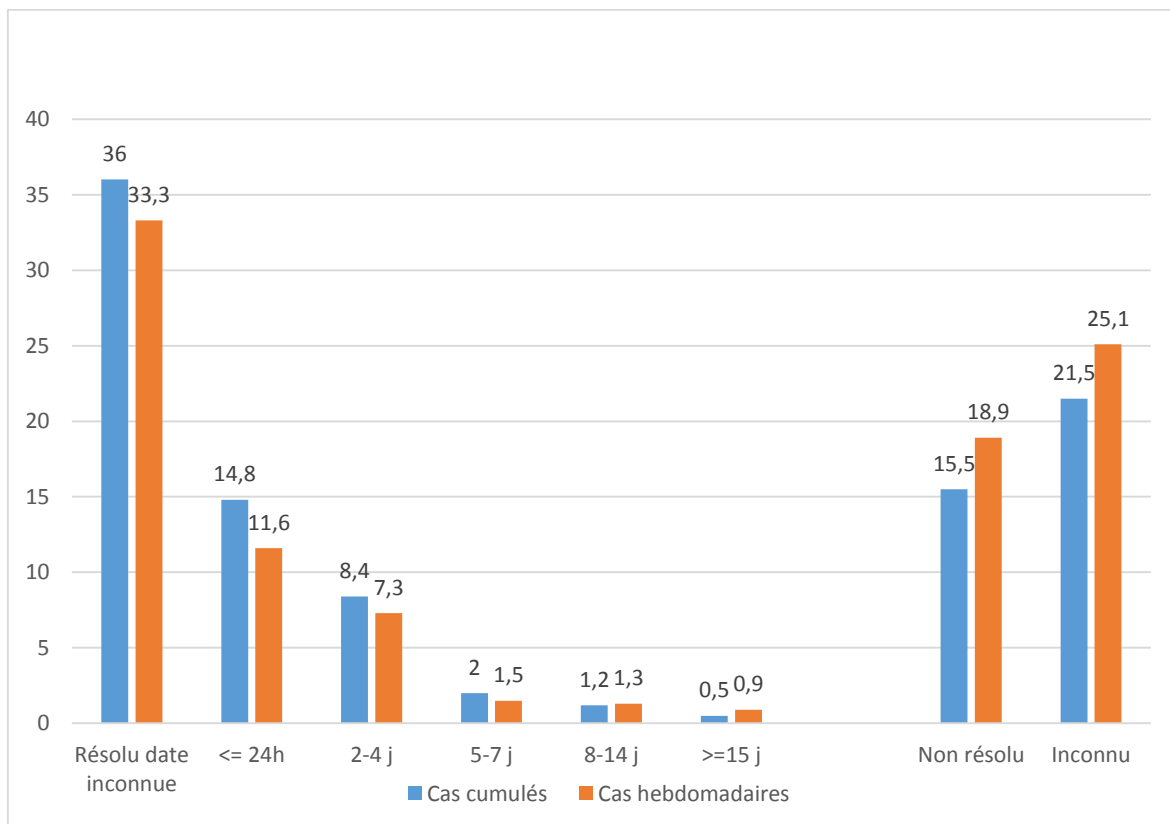


Figure 2. Distribution des délais de résolution des effets pour les cas rapportés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance pour le vaccin Comirnaty au 01 avril 2021.

Description générale des cas graves et non graves

Au total, sur les 13 485 cas rapportés, 10 368 (76,9 %) correspondaient à des cas non graves et 3 117 (23,1 %) à des cas graves au regard des définitions réglementaires internationales de pharmacovigilance. Depuis le précédent rapport, **1 239 nouveaux cas** ont été transmis, dont **337 graves (27,2 %)**.

Le Tableau 3 détaille les types d'effets indésirables rapportés par *System Organ Class* et selon la gravité, en cumulé et pour la période hebdomadaire d'analyse.

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

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

Tableau 3. Détail des effets rapportés dans les cas non graves et dans les cas graves rapportés en France jusqu'au 01/04/2021, par *System Organ Class.**

Effet (SOC)	Cas cumulés		Cas hebdomadaires	
	Non graves, N = 10368 (%)*	Graves, N = 3317 (%)*	Non graves, N = 902 (%)*	Graves, N = 337 (%)*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration, n (%)	6636 (64,0)	1438 (46,1)	540 (59,9)	108 (32,0)
Système nerveux, n (%)	2605 (25,1)	889 (28,5)	191 (21,2)	100 (29,7)
Gastro-intestinales, n (%)	1924 (18,6)	454 (14,6)	159 (17,6)	31 (9,2)
Musculosquelettiques, n (%)	1919 (18,5)	288 (9,2)	118 (13,1)	23 (6,8)
Affections vasculaires, n (%)	877 (8,5)	619 (19,9)	103 (11,4)	70 (20,8)
Peau et tissu sous-cutané, n (%)	1053 (10,2)	192 (6,2)	93 (10,3)	12 (3,6)
Cardiaques, n (%)	420 (4,1)	471 (15,1)	41 (4,5)	43 (12,8)
Respiratoires et thoraciques, n (%)	450 (4,3)	395 (12,7)	36 (4,0)	49 (14,5)
Hématologiques et lymphatique, n (%)	696 (6,7)	99 (3,2)	46 (5,1)	7 (2,1)
Infections et infestations, n (%)	451 (4,3)	244 (7,8)	60 (6,7)	29 (8,6)
Oreille et labyrinthe, n (%)	358 (3,5)	126 (4,0)	45 (5,0)	10 (3,0)
Psychiatriques, n (%)	239 (2,3)	93 (3,0)	24 (2,7)	8 (2,4)
Investigations, n (%)	109 (1,1)	157 (5,0)	9 (1,0)	14 (4,2)
Lésions, intoxications et complications d'interventions, n (%)	155 (1,5)	103 (3,3)	22 (2,4)	31 (9,2)
Ophtalmologiques, n (%)	164 (1,6)	80 (2,6)	17 (1,9)	8 (2,4)
Métaboliques et de la nutrition, n (%)	122 (1,2)	62 (2,0)	11 (1,2)	4 (1,2)
Système immunitaire, n (%)	102 (1,0)	73 (2,3)	1 (0,1)	3 (0,9)
Rein et voies urinaires, n (%)	26 (0,3)	29 (0,9)	3 (0,3)	4 (1,2)
Organes de reproduction et du sein, n (%)	30 (0,3)	8 (0,3)	5 (0,6)	2 (0,6)
Hépatiques, n (%)	9 (0,1)	21 (0,7)	1 (0,1)	2 (0,6)
Caractéristiques socio-environnementales, n (%)	2 (0,0)	14 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,3)
Endocriniennes, n (%)	0 (0,0)	11 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,6)
Actes médicaux et chirurgicaux, n (%)	3 (0,0)	6 (0,2)	1 (0,1)	3 (0,9)
Femmes enceintes ou période périnatale, n (%)	0 (0,0)	8 (0,3)	0 (0,0)	2 (0,6)
Problèmes de produit, n (%)	3 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

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

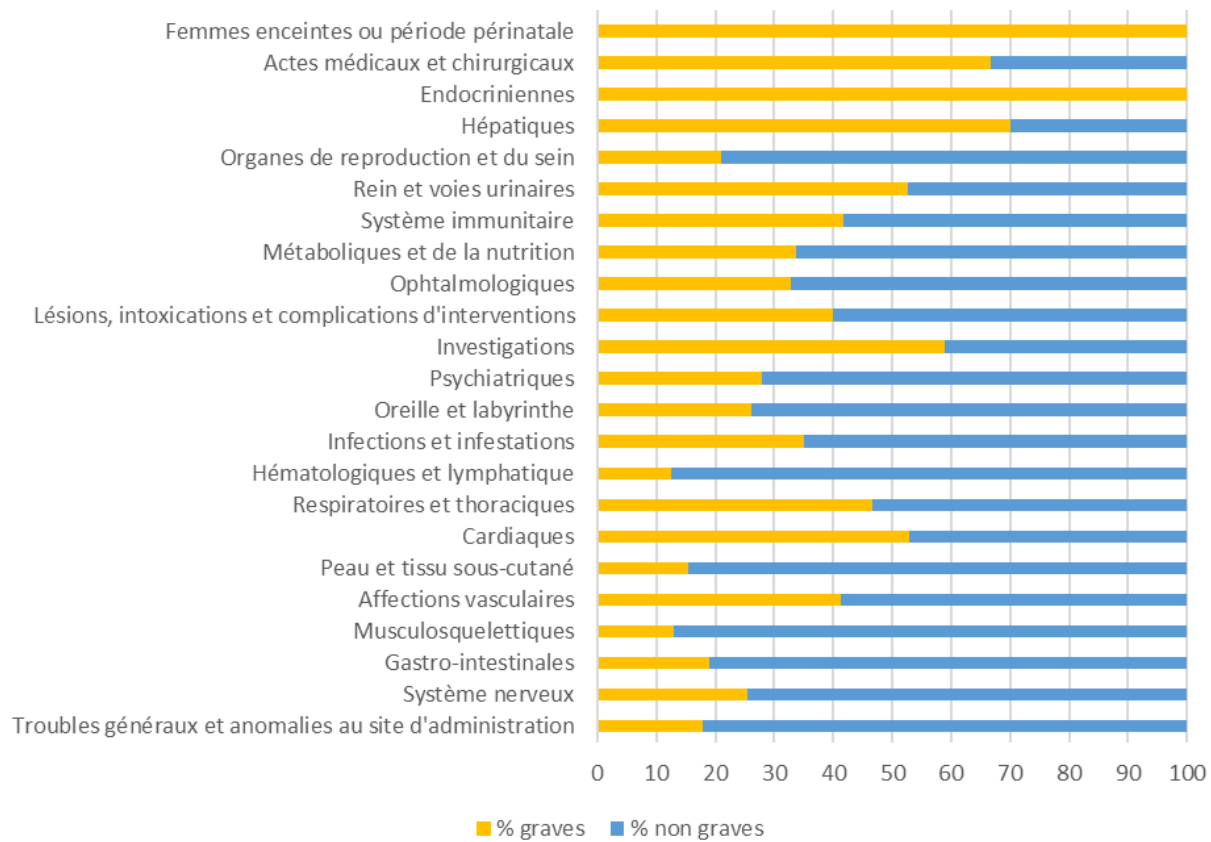


Figure 3. Proportion représentée par les effets graves parmi l'ensemble des effets rapportés en France au 01/04/2021, par System Organ Class (avec au moins 5 cas).

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

Effets indésirables de réactogénicité et réactogénicité retardée (n=9 003, dont 755 cas sur la période hebdomadaire d'analyse ; 1 392 cas graves)

Sur les 13 485 cas rapportés, 9 003 (66,8 %) comprenaient des effets à type de réactogénicité, pour un total de 16 976 effets. Un total de 1 392 cas de réactogénicité grave a été rapporté, ce qui représente 15,5 % sur le nombre total des cas de réactogénicité.

Parmi ces cas, 7 904 (84,5%) étaient en rapport avec au moins une manifestation systémique. Les manifestations les plus fréquemment rapportées étaient des manifestations à types de fatigue, céphalées, fièvre, nausées ou vomissements, et myalgies (Tableau 4).

Tableau 4. Détail des effets de réactogénicité dans les cas non graves et dans les cas graves rapportés en France jusqu'au 01/04/2021.

	Cas cumulés		Cas hebdomadaires	
	Non graves, N = 10368 (%)*	Graves, N = 3317 (%)*	Non graves, N = 902 (%)*	Graves, N = 337 (%)*
Cas avec au moins un effet de réactogénicité	7611 (73,4)	1392 (44,7)	640 (71,0)	115 (34,1)
Réactogénicité locale uniquement	1038 (10,0)	61 (2,0)	76 (8,4)	4 (1,2)
Réactogénicité systémique	6573 (63,4)	1331 (42,7)	564 (62,5)	111 (32,9)
El systémiques				
<i>Asthénie/Fatigue/Malaise</i>	2266 (21,9)	518 (16,6)	163 (18,1)	42 (12,5)
<i>Syndrome grippal</i>	1867 (18,0)	403 (12,9)	197 (21,8)	24 (7,1)
<i>Céphalées</i>	1739 (16,8)	307 (9,8)	117 (13,0)	19 (5,6)
<i>Nausée/Vomissement</i>	1245 (12,0)	289 (9,3)	100 (11,1)	17 (5,0)
<i>Fièvre</i>	1185 (11,4)	230 (7,4)	54 (6,0)	11 (3,3)
<i>Myalgies</i>	1208 (11,7)	137 (4,4)	61 (6,8)	11 (3,3)
<i>Frissons</i>	566 (5,5)	75 (2,4)	16 (1,8)	2 (0,6)
<i>Diarrhée</i>	498 (4,8)	116 (3,7)	45 (5,0)	8 (2,4)
<i>Douleur articulaire</i>	483 (4,7)	71 (2,3)	29 (3,2)	4 (1,2)
<i>Douleur musculosquelettiques</i>	200 (1,9)	22 (0,7)	22 (2,4)	3 (0,9)
<i>Complications liées à une vaccination</i>	49 (0,5)	46 (1,5)	13 (1,4)	26 (7,7)

Le délai de survenue médian était de un jour (IIQ : 0-1) ; 5 170 cas (57,5 %) renseignaient des effets résolus, avec un délai médian de résolution d'un jour (IIQ : 1-2). Un total de 1 392 cas (15,5 %) étaient considérés comme graves, soit 44,7 % de l'ensemble des cas graves. Les motifs de gravité associés à ces effets sont détaillés dans les Tableaux 7 et 8.

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

Réactions d'hypersensibilité / anaphylaxie graves (n=184, dont 10 cas sur la période hebdomadaire d'analyse)

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

Un total de 184 cas d'hypersensibilité/anaphylaxie a été rapporté, dont 10 cas sur la période hebdomadaire d'analyse.

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

- 2 cas de grade III, un survenu après réalisation d'une 1^{ère} injection chez une personne sans antécédent allergique connu et un survenu après réalisation d'une 2^{ème} injection chez une personne avec antécédent allergique à un antibiotique ;
- 5 cas de grade I sans caractéristique particulière.

Les trois autres cas concernaient des hypersensibilités retardées sans caractéristique particulière.

L'analyse hebdomadaire des cas n'a pas apporté d'éléments nouveaux.

Analyse et expertise des cas graves d'exacerbation d'asthme (7 cas graves ; 1 sur la période)

Un nouveau cas grave d'exacerbation d'asthme a été rapporté durant la période couverte par ce douzième rapport. Ce cas est survenu chez une personne âgée de 70 et 79 ans qui, 5 minutes après la réalisation d'une 1^{ère} injection, a manifesté une exacerbation de son asthme avec détresse respiratoire. Amélioration après oxygénothérapie haut débit et corticostéroïdes systémiques.

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

Événements indésirables d'intérêt spécifique (*Adverse events of specific interest* ; n= 1879 dont 268 sur la période ; 1170 cas graves)

Sur les 13 485 cas rapportés, 2 132 comprennent des événements / effets indésirables considérés comme d'intérêt particulier ; 268 ont été déclarés sur la nouvelle période de suivi.

Sur ces 2 132 cas d'événements / effets indésirables d'intérêt spécifique rapportés depuis le début de la campagne vaccinale, 1 343 étaient considérés comme graves (63 %), incluant 173 cas graves déclarés sur cette nouvelle période de suivi (Tableau 5).

Tableau 5. Description des événements / effets d'intérêt spécifiques identifiés (AESI), hors hypersensibilités/anaphylaxies, dans les cas rapportés en France jusqu'au 01/04/2021*.

	Cas cumulés		Cas hebdomadaires	
	Non graves, N = 10368 (%)*	Graves, N = 3317 (%)*	Non graves, N = 902 (%)*	Graves, N = 337 (%)*
Cas avec au moins un AESI	789 (7,6)	1343 (43,1)	82 (9,1)	173 (51,3)
Cardiaques	389 (3,8)	449 (14,4)	41 (4,5)	43 (12,8)
Cardiomyopathie provoquée par le stress	0	3 (0,1)	0	0
Maladie coronaire (Cardiopathie ischémique)	2 (0,0)	54 (1,7)	0	4 (1,2)
Insuffisance cardiaque	3 (0,0)	84 (2,7)	1 (0,1)	11 (3,3)
Myocardite	0	7 (0,2)	0	0
Troubles du rythme cardiaque	386 (3,7)	323 (10,4)	40 (4,4)	30 (8,9)
Cutanés	10 (0,1)	17 (0,5)	3 (0,3)	3 (0,9)
Erythème polymorphe	1 (0,0)	2 (0,1)	0	0
Lésions type engelures	3 (0,0)	0	1 (0,1)	0
Vasculite	6 (0,1)	15 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,9)
Gastro-intestinaux	14 (0,1)	20 (0,6)	2 (0,2)	1 (0,3)
Affections hépatiques aiguës	14 (0,1)	20 (0,6)	2 (0,2)	1 (0,3)
Hématologiques	185 (1,8)	379 (12,2)	23 (2,5)	75 (22,3)
AVC	1 (0,0)	167 (5,4)	0	31 (9,2)
Embolie pulmonaire	1 (0,0)	77 (2,5)	1 (0,1)	19 (5,6)
Maladie hémorragique	153 (1,5)	111 (3,6)	16 (1,8)	18 (5,3)
Ischémie des membres	27 (0,3)	55 (1,8)	5 (0,6)	12 (3,6)
Thrombocytopénie	2 (0,0)	18 (0,6)	0	5 (1,5)
Thrombose veineuse profonde	7 (0,1)	120 (3,8)	4 (0,4)	28 (8,3)
Immunologiques	55 (0,5)	45 (1,4)	5 (0,6)	3 (0,9)
Arthrite	35 (0,3)	26 (0,8)	3 (0,3)	2 (0,6)
Diabète tout confondu	20 (0,2)	19 (0,6)	2 (0,2)	1 (0,3)
Neurologiques	54 (0,5)	124 (4,0)	5 (0,6)	18 (5,3)
Anosmie ou agueusie	33 (0,3)	5 (0,2)	1 (0,1)	0
Convulsions généralisées	2 (0,0)	50 (1,6)	0	11 (3,3)
Méningoencéphalite	0	3 (0,1)	0	1 (0,3)
Méningite aseptique	0	2 (0,1)	0	0
Paralysie faciale	19 (0,2)	62 (2,0)	4 (0,4)	6 (1,8)
Syndrome de Guillain-Barré	0	2 (0,1)	0	0
Rénaux	0	15 (0,5)	0	0
Insuffisance rénale aiguë	0	15 (0,5)	0	0
Respiratoires	0	8 (0,3)	0	0
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	0	8 (0,3)	0	0
Autres	95 (0,9)	467 (15,0)	6 (0,7)	47 (13,9)
Mortalité toute cause	0	386 (12,4)	0	32 (9,5)
COVID-19	95 (0,9)	124 (4,0)	6 (0,7)	19 (5,6)

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

Effets indésirables inattendus, hors AESI et hypersensibilités / anaphylaxies

Parmi les 13 485 cas rapportés en France au 01/04/2021, 3 357 (24,9 %) ont été classés comme inattendus au regard de l'évaluation des CRPV ayant analysé ces cas (imputabilité bibliographique en B0 ou B1 ou B2). Le délai de survenue médian était d'un jour (IIQ : 0-4), A la date de transmission des données (01/04/2021), 1 279 (38,1 %) de ces cas étaient résolus dans un délai médian d'un jour (IIQ : 0-2).

Parmi ces cas, 1 098 (38,0 %) correspondaient à des cas graves où l'effet inattendu n'était pas associé à un événement d'intérêt spécifique.

Ces cas concernaient principalement des cas avec :

- hypertension artérielle
- AIT
- zona
- troubles vestibulaires
- troubles auditifs
- asthme
- péricardite

Ces cas sont discutés en section IV.1.4. (à l'exception des cas d'asthme discutés en section V.1.2.)

IV.1.3. Analyse qualitative : décès et cas marquants

Cas supplémentaires transmis par la procédure des cas marquants (n=7 pour la période)

Ces cas correspondaient à

- deux cas de syndrome de Guillain-Barré ;
- deux cas de maladie de Horton (dont un cas déjà analysé dans le rapport 10, non détaillé).

Ces cas sont détaillés dans les sections correspondantes.

Les trois autres cas correspondaient à :

- deux cas de parosmie-cacosmie, l'un survenu à J2 d'une 2^{ème} injection chez une personne de 40 à 49 ans (cas non grave analysé pour le rapport 11), non résolu au moment de la déclaration, l'autre survenu à J16 d'une 2^{ème} injection chez une personne de 50 à 59 ans chez laquelle les cacosmies étaient associées à des céphalées, nausées et réveil nocturnes. La recherche de COVID effectuée par PCR était négative dans les deux cas ;
- un cas de syndrome néphrotique impur survenu chez une personne de 70 à 79 ans à J2-3 de la réalisation d'une 1^{ère} injection et diagnostiqué devant l'apparition d'un syndrome œdémateux. Le bilan exploratoire retrouvait des Anticorps anti PLA2R positifs au 1/800^e ; il n'a pas été réalisé de ponction-biopsie rénale. L'imagerie ne retrouvait pas d'élément tumoral.

Analyse et expertise des cas de décès (n=386, dont 32 sur la période et un cas reclassé au vu des éléments de suivi obtenus par les CRPV, plus un cas déclassé (erreur de codage initial dans la base de pharmacovigilance))

Trente-deux nouveaux cas de décès ont été transmis sur la période, et un cas a été mis à jour pour apporter cette information dans l'évolution de l'état de santé de la personne, Ceci porte à 386 le nombre total de décès déclarés à la date du 01/04/2021.

Parmi les nouveaux cas, 30 cas sont survenus dans des conditions superposables aux décès discutés dans les rapports précédents, n'apportant donc aucun élément nouveau au profil de sécurité du vaccin Comirnaty. Les deux autres sont présentés ci-après :

- Personne de 60 à 69 ans, avec insuffisance rénale terminale dialysée ayant présenté, à J2 de la réalisation d'une 2^{ème} injection, une hyperkaliémie non résolue après administration de Kayexalate et décédée à J4 (cause de décès non connue) ;
- Personne de 80 à 89 ans avec très lourds antécédents décédée à J14 de la réalisation d'une 2^{ème} injection. Le jour du décès, la personne avait déclaré se sentir fatiguée et présenter une respiration difficile avec « un sifflement ». La personne n'avait présenté aucune manifestation spécifique après la réalisation de la 1^{ère} injection ni dans l'intervalle entre la réalisation de la 2^{ème} injection et le jour de survenue de l'événement. La cause du décès n'est pas connue.

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

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

Analyse et expertise des cas de syndrome coronaire aigu (n=46, dont 5 dans la période)

Durant cette période de suivi, 5 cas ont été analysés dont 1 ayant conduit au décès (1 chez une personne octogénaire avec facteurs de risques (FDR) cardiovasculaires ayant fait un infarctus du myocarde (IDM) d'évolution rapide compliqué d'un choc cardiogénique). A noter la survenue de deux syndromes coronariens aigus ST- i) chez une personne trentenaire avec des FDR et lourds antécédents notamment cardiovasculaires ii) chez une personne quadragénaire dont la coronarographie objectivera une lésion de l'Interventriculaire antérieure distale probablement liée à un hématome, qui s'est amendée spontanément (coronarographie de contrôle 1 mois après).

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

Analyse et expertise des cas graves d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques (n=91, dont 18 dans la période et un cas reclassé) *

Depuis le début du suivi, 91 cas d'événements d'accidents vasculaires ischémiques ont été notifiés, dont 18 au cours de la nouvelle période couverte par ce rapport.

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

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

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

Analyse et expertise des cas graves d'accidents ischémiques transitoires (n=24, dont 3 dans la période)

L'analyse médicale et pharmacologique des 3 cas d'AIT de cette période n'apporte pas d'éléments nouveaux.

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

Analyse et expertise des cas graves d'événements thromboemboliques veineux (n=118, dont 29 dans la période)

Depuis le début du suivi, 118 cas d'événements thromboemboliques ont été notifiés, dont 29 au cours de la nouvelle période couverte par ce rapport (18 cas d'embolie pulmonaire ; 7 cas de thrombose veineuse profonde, 2 cas d'occlusion de la veine centrale de la rétine, 1 cas de thrombose veineuse superficielle, et 1 cas de thrombose veineuse cérébrale).

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

Le cas rapporté de thrombose veineuse cérébrale était survenu chez une personne âgée de 80 à 89 ans avec antécédents cardiovasculaire et de cancer a priori non évolutif. A J37 de la réalisation d'une 2^{ème} injection, la patiente a présenté des chutes à répétition et des malaises avec perte de connaissance. Le bilan d'imagerie a mis en évidence une thrombose veineuse récente affectant la veine cérébrale interne droite, l'ampoule de Galien et le sinus latéral droit. Le bilan étiologique initial est négatif ; la recherche d'une thrombophilie est en cours. L'évolution est favorable aux dernières nouvelles avec récupération de la marche et absence de déficit neurologique.

La forte augmentation du nombre de cas déclarés, potentiellement en lien avec la médiatisation récente de ces événements dans le cadre de la surveillance vaccinale en dehors d'un lien spécifique avec ce vaccin, est confirmée. A nouveau, parmi les cas rapportés,

concernaient des cas survenus il y a plusieurs semaines (seuls 13 cas sur les 29 sont survenus après le 11 mars soit au plus tôt 14 jours avant le début de la période hebdomadaire, et 6 après le 28 mars soit au plus tôt 7 jours avant le début de cette période).

Le cas analysé de thrombose veineuse cérébrale ne correspond pas aux tableaux décrits avec le vaccin Astra Zeneca. Aucune thrombopénie n'était rapportée ; l'événement est survenu chez une personne de 80 à 89 ans ; le délai de survenue était de plus d'un mois après la réalisation d'une 2^{ème} injection. Ce cas n'apporte pas d'information en faveur d'un rôle potentiel du vaccin.

A ce stade, les cas rapportés d'événements thromboemboliques veineux graves ne montrent pas de spécificité particulière en faveur d'un rôle du vaccin. Ces événements continueront à faire l'objet d'un suivi particulier dans les rapports ultérieurs.

S'il intervient dans un contexte de médiatisation et d'interrogations existantes pour un autre vaccin, le nombre important des cas rapportés doit faire considérer la conduite d'une étude pharmaco-épidémiologique pour ces événements aux origines multifactorielles, à plus forte raison si de telles études sont envisagées pour les autres vaccins.

Analyse et expertise des cas graves de troubles du rythme cardiaque (ex, tachycardie, fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, bradycardie ; n=155, dont 17 dans la période et un cas reclassé comme grave au vu des éléments de suivi obtenus par les CRPV)

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

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

Parmi ces 18 cas, 5 cas sont de type R5 c'est à dire de nature coïncidentale. Pour 11 cas, les éléments d'anamnèse et le terrain suggèrent une réaction de type 4. Pour deux autres cas, il s'agit de cas « mixtes » de type R4 (c'est-à-dire vraisemblablement des réactions à la vaccination) mais R5 possible également.

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

Analyse et expertise des cas graves d'élévation de la pression artérielle (n=317, dont 39 dans la période de suivi)

Durant cette période de suivi, 39 cas supplémentaires d'augmentation de la pression artérielle ont été analysés, amenant à un total de 317 depuis le début de ce suivi national de pharmacovigilance (détection d'un doublon dans le rapport 11). Ces 39 cas correspondaient, selon les recommandations de l'ESC/ESH 2018, à des d'HTA de Grade 3 dans 30 cas, de Grade 2 dans 5 cas. Les valeurs des HTA (mentionnées comme telles dans les déclarations de Pharmacovigilance) n'étaient pas précisées pour les 4 autres cas.

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

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

Analyse et expertise des cas graves d'insuffisance cardiaque (n=58, dont 6 dans la période)

A la date de ce rapport, 58 cas d'insuffisance cardiaque graves ont été notifiés, dont 6 durant la période couverte par ce douzième rapport.

Parmi ceux-ci, cinq présentaient des caractéristiques similaires à ceux précédemment analysés et décrits. Concernant le dernier cas, il est survenu après la deuxième injection chez une personne d'âge compris entre 60 et 69 ans, avec antécédents multiples : covid-19, diabète, dialyse, hypertension artérielle, insuffisance rénale chronique, obésité. Dans les 12 heures suivant l'injection, survenue d'un œdème aigu du poumon sur poussée hypertensive. A priori, la deuxième injection chez ce sujet n'était pas nécessaire au vu des recommandations actuelles de la HAS chez les patients avec antécédents de COVID-19.

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

Analyse et expertise des cas graves de péricardite et myopéricardite (n=23, dont 3 dans la période)

A la date de ce rapport, 23 cas de péricardites et myopéricardite ont été notifiés, dont 3 pour ce suivi hebdomadaire. Deux présentaient des caractéristiques similaires aux cas déjà analysés précédemment.

Le dernier concernait une personne de 60 à 69 ans avec antécédent de valvulopathie des valves mitrale (opérée), tricuspidiennne et aortique ayant présenté les premiers symptômes d'une péricardite à J34 de la réalisation d'une 2^{ème} injection. Le drainage de l'épanchement péricardique retrouve un liquide hémorragique sans cellule analysable. Le bilan biologique mettait uniquement en évidence un syndrome inflammatoire ; le bilan d'imagerie retrouvait des adénopathies satellites et un épaissement des parois du caecum qui doit faire l'objet d'un contrôle ultérieur. Le bilan ne retrouve pas d'élément d'orientation étiologique à ce stade. Le délai long écoulé entre la réalisation de la 2^{ème} injection et la survenue de l'évènement n'est pas évocatrice d'un rôle potentiel du vaccin.

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

Cas graves de dissection aortique (n=2, pas de nouveau cas sur la période)

Aucun nouvel événement n'a été enregistré au cours de la période. La conclusion concernant ces événements demeure donc inchangée : si l'hypothèse d'un effet secondaire à une poussée hypertensive ne peut être éliminée, aucun argument issu de l'analyse des deux cas rapportés ne permet de l'étayer.

L'analyse hebdomadaire des cas n'a pas apporté d'élément nouveau.

Cas graves d'accidents vasculaires cérébraux hémorragiques (n=32, dont 3 dans la période)

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

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

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

Analyse et expertise des cas graves de thrombopénie / thrombopénie immunologique / (n=15, dont 4 dans la période)

Parmi les nouveaux cas analysés cette semaine, un correspondait à un purpura non documenté et deux à des cas de purpura thrombopénique immunologique, survenus après une 2^{ème} injection, respectivement à J7 et J32, et un cas de thrombopénie survenu à J10 aussi après une 2^{ème} injection.

Le premier cas était survenu chez une personne de 30 à 39 ans avec antécédent de péricardite ayant présenté un purpura pétéchial et des bulles hémorragiques intrabuccales à J7 de la réalisation d'une 2^{ème} injection. La numération plaquettaire mettait en évidence une thrombopénie à 6 G/L. Le bilan auto-immun est encore en cours et a uniquement retrouvé à ce stade des anticorps antinucléaires (ACAN) faiblement positifs.

Le deuxième cas était survenu chez une personne de 60 à 69 ans ayant présenté une épistaxis, des gingivorragies et un purpura des membres inférieurs à J32 de la réalisation d'une 2^{ème} injection. La numération plaquettaire mettait en évidence une thrombopénie à 3 G/L. Le bilan auto-immun retrouvait uniquement des ACAN faiblement positifs.

Le dernier cas concernait une personne de 70 à 79 ans chez laquelle une thrombopénie à 20 G/L a été découverte fortuitement à J10 d'une deuxième injection. Un traitement par corticothérapie a été mis en place. Le bilan étiologique est en cours ; le myélogramme n'a pas retrouvé d'anomalie.

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

Analyse et expertise des cas graves de déséquilibre de diabète / d'hyperglycémie chez des patients diabétiques (n=19, dont 1 dans la période)

Le cas transmis cette semaine correspond à une acidocétose diabétique probablement révélatrice d'un diabète de type I chez une personne de 20 à 29 ans. L'événement est survenu à J2 de la réalisation d'une 2^{ème} injection. La déclaration, succincte, mentionnait la mise en évidence d'une hyperglycémie à 4g/l dans les semaines précédentes, potentiellement après la réalisation de la 1^{ère} injection (date de 1^{ère} injection et date de l'hyperglycémie inconnues).

Conclusion inchangée : Au total, les informations restent limitées, Cependant, la survenue de plusieurs cas de déséquilibre diabétiques dans des contextes de réactogénicité pose question. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.

Analyse et expertise des cas graves de convulsions (n=58, dont 10 dans la période)

L'analyse des cas de cette période de suivi présente les mêmes caractéristiques de survenue que celles des précédents rapports (majoritairement chez des patients épileptiques, chez des patients avec ATCD d'AVC ou avec une maladie neurologique). A noter 1 état de mal épileptique chez une personne de plus de 70 ans avec comitialité connue dans un contexte d'hyperthermie (plus de 40°C) post vaccinale.

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

Analyse et expertise des cas graves de troubles vestibulaires (vertiges rotatoires, vertige paroxystique positionnel bénin, névrite vestibulaire ; n=42, dont 4 dans la période)

Un total de 42 cas graves de troubles vestibulaires a été transmis depuis le début du suivi, dont 4 cas sur la période hebdomadaire. Ces 42 cas incluent également 2 cas codés précédemment syndromes vestibulaires au lieu de troubles vestibulaires et non comptabilisés dans cette section dans le rapport 11. Leurs caractéristiques ne présentent pas de particularité.

L'analyse hebdomadaire des cas n'a pas apporté d'élément nouveau.

Analyse et expertise des cas graves de paralysie faciale (n=56, dont 6 dans la période)

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

Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique avec mention des éléments marquants dans les prochains rapports afin de caractériser précisément ces paralysies faciales, notamment en termes de tableau clinique et d'évolution.

Analyse et expertise des cas graves de troubles auditifs (n=19, dont 2 dans la période)

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

Analyse et expertise des cas d'artérites à cellules géantes - Maladie de Horton (n=7, dont 2 dans la période)

+ 1 cas supplémentaires transmis selon la procédure des cas marquants

Les deux cas de cette période correspondent aux 2 cas supplémentaires transmis selon la procédure des cas marquants du rapport précédent N°11.

Le cas additionnel correspond à une personne de plus de 70 ans ayant présenté, à J2 de D2 une présentation clinique plus atypique avec une paralysie oculomotrice (atteinte du VI) associée à des céphalées, avec un syndrome inflammatoire peu intense (CRP à 8), une biopsie de l'artère temporale peu contributive, l'ensemble de la symptomatologie ayant évolué favorablement sous corticothérapie.

Les éléments d'anamnèse, de chronologie et les données actuelles sur l'ensemble des cas d'artérite à cellules géantes ne conduisent pas à identifier à ce jour un signal potentiel pour cet évènement. Ces évènements continueront à faire l'objet d'un suivi spécifique dans les rapports ultérieurs.

Analyse et expertise des cas graves de paresthésie (n=27, dont 3 dans la période)

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

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

Analyse et expertise des cas graves d'infections à COVID-19 (n=156, dont 40 dans la période)

Ces 40 cas relèvent de contextes chronologiques et cliniques distincts, dont 10 cas dans le cadre d'un cluster au sein d'un EPHAD. Leur analyse retrouve :

- Pour 2 cas : un tableau d'infection à COVID19 (souche non précisée) après la 1^{ère} injection
- Pour 5 cas : un tableau d'infection à COVID19 (souche non précisée) dans des délais courts par rapport à la 2^{ème} injection (inférieur à 14j) dont 1 d'évolution fatale chez un patient âgé avec de lourdes pathologies
- Pour 6 cas ayant complété le schéma vaccinal avec à plus de 14 j : un dépistage PCR+ sans manifestation clinique (**2 cas avec le variant anglais**, 4 autres cas la souche est non précisé)
- Pour 27 cas ayant complété le schéma vaccinal avec à plus de 14 j : un tableau d'infection à COVID19 (**8 cas avec le variant sud-africain séquençage : 20H/501Y.V2 ; 2 cas avec le variant anglais**, **4 avec le variant Sud-Africain/Brésilien**, autres cas avec souche non précisée), dont 4 avec notion de décès.

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

Analyse et expertise des cas de syndrome de Guillain-Barré (n=2, dont 0 dans la période) + 2 cas supplémentaires transmis selon la procédure des cas marquants

Un total de 4 cas de syndrome de Guillain Barré (SGB) a été analysé à la date de ce rapport N°12, et ont bénéficié de l'expertise neurologique du CRPV d'Amiens.

Le premier cas, mentionné dans le rapport N°6 concernait une personne sexagénaire, ayant présenté une symptomatologie évocatrice d'un SGB à J7, dont le bilan étiologique retenu est celui d'un SGB paranéoplasique très sévère

Le deuxième cas, mentionné dans le rapport N°9, concernait une personne de 60 à 69 ans, greffé hépatique de moins de d'1 an, sous immunosuppresseurs, ayant présenté, à J15 de la réalisation d'une 1^{ère} injection, un syndrome de Guillain-Barré typique d'aggravation rapide

sur le plan respiratoire. La sérologie CMV est revenue positive avec charge virale à 3.10 log, en faveur d'une primo-infection à CMV et le patient mis sous ganciclovir.

Le troisième cas est celui d'une personne de plus de 85 ans, ayant présenté à J19 de la vaccination un tableau neurologique à type de déficit moteur des membres inférieurs avec aréflexie, évolutif (déficit complet des 4 membres), confirmé à l'EMG (troubles conductifs), mis sous IgIV (bilan étiologique en cours notamment botulisme devant la notion de diarrhée après ingestion de pissenlit).

Le quatrième cas est celui d'une personne octogénaire, présentant à J8 un tableau plus atypique avec la présence d'un niveau sensitif, d'une anesthésie en selle, de troubles urinaires précoces faisant davantage suspecter une atteinte médullaire à ce stade (dossier en cours de compléments).

Parmi ces 4 cas, 3 correspondent à des syndromes de Guillain Barré, le 4^{ème} est encore en cours d'investigation. Pour 2 de ces cas, les éléments d'anamnèse, le terrain et le bilan étiologique sont en faveur d'une étiologie autre que le vaccin (étiologie paranéoplasique, étiologie virale). Pour le 3^{ème} cas, le tableau clinique est typique et à ce stade et dans l'attente du bilan étiologique, le rôle du vaccin ne peut être exclu. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports avec expertise neurologique par le CRPV référent.

Analyse et expertise des cas graves de zona (n=71, dont 10 dans la période)

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

Dix cas graves supplémentaires ont été analysés au cours de cette nouvelle période de suivi hebdomadaire, aucun ne présentait de caractéristique particulière en termes de localisation ou de sévérité.

La conclusion concernant ces événements demeure inchangée.

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

Le Tableau 7 récapitule la distribution des 3 117 cas graves déclarés au 01 avril 2021 par type et par gravité depuis le début de la campagne vaccinale,

Le Tableau 8 récapitule la distribution des 337 cas graves déclarés entre le 26 mars et le 01 avril 2021, par type et par gravité pour la période hebdomadaire,

Les cas marquants transmis après le 1^{er} avril 2021 ne sont pas pris en compte dans ces tableaux.

Tableau 7. Récapitulatif des 3317 cas graves rapportés en France jusqu'au 01/04/2021 par type et motif de gravité.

Type	Total N = 3117 (%)	Décès N = 386 (%)	Hospitalisation N = 703 (%)	Incapacité N = 56 (%)	Pronostic vital N = 157 (%)	Médicalement significatif N= 1815 (%)
Acrosyndrome	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Agranulocytose	2 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	1 (0,1)
AIT	24 (0,8)	0	14 (2,0)	0	3 (1,9)	7 (0,4)
Algodystrophie	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)
Anémie	2 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	1 (0,1)
Anémie Hémolytique Auto-Immune	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Aplasie	1 (0,0)	1 (0,3)	0	0	0	0
Appendicite	2 (0,1)	0	2 (0,3)	0	0	0
Arrêt Cardiaque	12 (0,4)	8 (2,1)	0	0	4 (2,5)	0
Arthralgies	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Arthrite	4 (0,1)	0	0	1 (1,8)	0	3 (0,2)
Asthme	7 (0,2)	0	3 (0,4)	0	0	4 (0,2)
Autres	134 (4,3)	3 (0,8)	37 (5,3)	6 (10,7)	4 (2,5)	84 (4,6)
AVC - Type Inconnu	9 (0,3)	3 (0,8)	6 (0,9)	0	0	0
AVC Hémorragique	32 (1,0)	13 (3,4)	12 (1,7)	2 (3,6)	4 (2,5)	1 (0,1)
AVC Ischémique	91 (2,9)	9 (2,3)	59 (8,4)	6 (10,7)	13 (8,3)	4 (0,2)
BPCO	4 (0,1)	0	3 (0,4)	0	1 (0,6)	0
Bronchite Éosinophilique	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Bronchospasme	1 (0,0)	0	0	0	1 (0,6)	0
Bursite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Choriorétinite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Chute	3 (0,1)	0	0	0	1 (0,6)	2 (0,1)
Colique	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Colique Néphrétique	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Colite	2 (0,1)	0	1 (0,1)	0	1 (0,6)	0
Coma	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Confusion	8 (0,3)	0	4 (0,6)	0	0	4 (0,2)
Conjonctivite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Convulsions	58 (1,9)	1 (0,3)	27 (3,8)	0	9 (5,7)	21 (1,2)
Céphalées	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)
Cérébellite	2 (0,1)	0	2 (0,3)	0	0	0
Dermatopolymyosite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Dermatose Bulleuse	4 (0,1)	1 (0,3)	1 (0,1)	0	0	2 (0,1)
Diarrhée	3 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	2 (0,1)
Diplopie	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Dissection Aortique	2 (0,1)	0	0	0	2 (1,3)	0
Douleur	1 (0,0)	0	0	0	1 (0,6)	0
Douleur Neuropathique	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Douleur Thoracique	13 (0,4)	0	7 (1,0)	0	0	6 (0,3)
Dysgueusie	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)

Tableau 7. Récapitulatif des 3317 cas graves rapportés en France jusqu'au 01/04/2021 par type et motif de gravité (suite).

Type	Total N = 3117 (%)	Décès N = 386 (%)	Hospitalisation N = 703 (%)	Incapacité N = 56 (%)	Pronostic vital N = 157 (%)	Médicalement significatif N= 1815 (%)
Dyspnée	9 (0,3)	0	4 (0,6)	0	0	5 (0,3)
Dysthyroïdie	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)
Décompensation De Diabète	5 (0,2)	0	3 (0,4)	0	0	2 (0,1)
Décès	227 (7,3)	223 (57,8)	1 (0,1)	0	0	3 (0,2)
Déficit Moteur	3 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	2 (0,1)
Désaturation	6 (0,2)	1 (0,3)	0	0	0	5 (0,3)
Détresse Respiratoire	10 (0,3)	4 (1,0)	1 (0,1)	0	1 (0,6)	4 (0,2)
Eczéma	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)
Embolie Pulmonaire	72 (2,3)	4 (1,0)	53 (7,5)	0	8 (5,1)	7 (0,4)
Emphysème	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Encéphalite	1 (0,0)	1 (0,3)	0	0	0	0
Epistaxis	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Epithélioma	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Erreur D'Administration	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Erreurs De Prescription	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Eruption Généralisée	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Erythrodermie	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Erythème Noueux	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Erythème Polymorphe	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Fausse-Couche Spontanée	8 (0,3)	0	2 (0,3)	0	0	6 (0,3)
Glaucome Néovasculaire	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Hallucinations	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)
Herpès	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)
Hydrarthrose	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Hyperglycémie	11 (0,4)	1 (0,3)	3 (0,4)	0	0	7 (0,4)
Hyperkaliémie	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Hypersensibilité / Anaphylaxie	184 (5,9)	0	31 (4,4)	1 (1,8)	28 (17,8)	124 (6,8)
Hypertension Artérielle	317 (10,2)	2 (0,5)	47 (6,7)	4 (7,1)	8 (5,1)	256 (14,1)
Hyperthyroïdie	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Hypoglycémie	3 (0,1)	0	0	0	0	3 (0,2)
Hypotension Artérielle	3 (0,1)	0	0	0	0	3 (0,2)
Hématémèse	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Hématome Cérébral	2 (0,1)	1 (0,3)	1 (0,1)	0	0	0
Hématome Du Foie	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Hématome Périorbitaire	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Hémi-parésie	3 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	2 (0,1)
Hémiplégie	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Hémorragie	7 (0,2)	0	5 (0,7)	0	0	2 (0,1)
Hémorragie Alvéolaire	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Hémorragie Sous Conjonctivale	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)

Tableau 7. Récapitulatif des 3317 cas graves rapportés en France jusqu'au 01/04/2021 par type et motif de gravité (suite).

Type	Total N = 3117 (%)	Décès N = 386 (%)	Hospitalisation N = 703 (%)	Incapacité N = 56 (%)	Pronostic vital N = 157 (%)	Médicalement significatif N= 1815 (%)
Hépatite	2 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	1 (0,1)
Hépatite-Autoimmune	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Ictus Amnésique	5 (0,2)	0	4 (0,6)	0	0	1 (0,1)
Ictère	2 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	1 (0,1)
Impotence Fonctionnelle Du Membre Injecté	12 (0,4)	0	0	2 (3,6)	0	10 (0,6)
Infarctus Médullaire	1 (0,0)	0	0	1 (1,8)	0	0
Infection (Non Covid-19, Non Zona)	58 (1,9)	21 (5,4)	19 (2,7)	0	2 (1,3)	16 (0,9)
Infection À Covid-19	156 (5,0)	46 (11,9)	36 (5,1)	0	4 (2,5)	70 (3,9)
Inr Augmenté	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Insuffisance Cardiaque	58 (1,9)	13 (3,4)	29 (4,1)	0	11 (7,0)	5 (0,3)
Insuffisance Corticosurrenalienne	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)
Insuffisance Respiratoire Aiguë	4 (0,1)	1 (0,3)	1 (0,1)	0	1 (0,6)	1 (0,1)
Insuffisance Rénale	3 (0,1)	0	0	0	1 (0,6)	2 (0,1)
Ischémie Aiguë De Membre	4 (0,1)	0	2 (0,3)	0	2 (1,3)	0
Ischémie Mésentérique	2 (0,1)	1 (0,3)	1 (0,1)	0	0	0
Leucémie Aiguë Myéloïde	1 (0,0)	0	0	0	1 (0,6)	0
Lupus	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Lymphadénopathies	18 (0,6)	0	1 (0,1)	0	0	17 (0,9)
Lymphangite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Maladie De Crohn	2 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	1 (0,1)
Maladie De Horton	7 (0,2)	0	5 (0,7)	0	1 (0,6)	1 (0,1)
Maladie De Parkinson	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)
Maladie Sérique	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Malaise	10 (0,3)	0	5 (0,7)	0	0	5 (0,3)
Malaise Post-Vaccinal	66 (2,1)	0	18 (2,6)	0	6 (3,8)	42 (2,3)
Migraine	3 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	2 (0,1)
Myasthénie	4 (0,1)	0	2 (0,3)	0	0	2 (0,1)
Myelite Cervicale Postérieure Aiguë	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Myocardite	2 (0,1)	0	0	0	2 (1,3)	0
Méningite Aseptique	1 (0,0)	0	0	0	1 (0,6)	0
Méningoencéphalite	2 (0,1)	0	2 (0,3)	0	0	0
Méningoradiculite	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Métrorragies	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Neurologique Autre	3 (0,1)	0	2 (0,3)	0	0	1 (0,1)
Neuropathie Périphérique	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Neutropénie	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Nevrite Du Iii	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Névralgie	5 (0,2)	0	0	0	0	5 (0,3)
Névralgie D'Arnold	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Névrite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)

Tableau 7. Récapitulatif des 3317 cas graves rapportés en France jusqu'au 01/04/2021 par type et motif de gravité (suite).

Type	Total N = 3117 (%)	Décès N = 386 (%)	Hospitalisation N = 703 (%)	Incapacité N = 56 (%)	Pronostic vital N = 157 (%)	Médicalement significatif N= 1815 (%)
Névrite Optique Rétrobulbaire	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Occlusion De L'Artère Rétinienne	5 (0,2)	0	3 (0,4)	2 (3,6)	0	0
Occlusion De La Veine Centrale De La Rétine	5 (0,2)	0	0	0	0	5 (0,3)
Occlusion Intestinale	1 (0,0)	1 (0,3)	0	0	0	0
Oedème	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Orbitopathie	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Pancréatite	7 (0,2)	0	7 (1,0)	0	0	0
Pancytopénie	2 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	1 (0,1)
Paralysie Faciale	56 (1,8)	1 (0,3)	11 (1,6)	3 (5,4)	0	41 (2,3)
Paresthésies	27 (0,9)	0	3 (0,4)	0	0	24 (1,3)
Pemphigoïde	1 (0,0)	1 (0,3)	0	0	0	0
Pneumopathie	10 (0,3)	2 (0,5)	4 (0,6)	0	2 (1,3)	2 (0,1)
Pneumopathie D'Inhalation	1 (0,0)	1 (0,3)	0	0	0	0
Pneumothorax	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Polyarthrite	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Polyarthrite Rhumatoïde	4 (0,1)	0	0	0	0	4 (0,2)
Polyradiculonévrite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Polyradiculopathie	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Priapisme	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Pseudopolyarthrite Rhizomélique	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Psoriasis	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)
Purpura	4 (0,1)	0	0	0	0	4 (0,2)
Purpura Thrombopénique Immunologique	5 (0,2)	0	3 (0,4)	0	0	2 (0,1)
Purpura Vasculaire	3 (0,1)	0	2 (0,3)	0	0	1 (0,1)
Péricardite	21 (0,7)	0	9 (1,3)	0	1 (0,6)	11 (0,6)
Rectocolite Hémorragique	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Rhumatisme Psoriasique	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Rupture Tendineuse	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Réactogénicité	733 (23,5)	4 (1,0)	60 (8,5)	25 (44,6)	4 (2,5)	640 (35,3)
Sclérite Antérieure	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Spondylarthrite Ankylosante	4 (0,1)	0	0	0	0	4 (0,2)
Suspicion De Sep	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Syncope	2 (0,1)	0	0	0	0	2 (0,1)
Syndrome Coronaire Aigu	46 (1,5)	13 (3,4)	19 (2,7)	0	10 (6,4)	4 (0,2)
Syndrome D'Activation Des Macrophages	3 (0,1)	0	2 (0,3)	0	1 (0,6)	0
Syndrome D'Encephalopathie Postérieure Réversible	1 (0,0)	0	0	0	1 (0,6)	0
Syndrome De Gougerot Sjogren	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Syndrome De Guillain-Barré	2 (0,1)	0	2 (0,3)	0	0	0
Syndrome Méningé	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Syndrome Subocclusif	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0

Tableau 7. Récapitulatif des 3317 cas graves rapportés en France jusqu'au 01/04/2021 par type et motif de gravité (fin).

Type	Total N = 3117 (%)	Décès N = 386 (%)	Hospitalisation N = 703 (%)	Incapacité N = 56 (%)	Pronostic vital N = 157 (%)	Médicalement significatif N= 1815 (%)
Tendinopathie	3 (0,1)	0	0	0	0	3 (0,2)
Thrombopénie	7 (0,2)	0	5 (0,7)	0	0	2 (0,1)
Thrombose De Fistule Artérioveineuse	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Thrombose Vasculaire Rétinienne	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Thrombose Veineuse	6 (0,2)	0	2 (0,3)	0	0	4 (0,2)
Thrombose Veineuse Cérébrale	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Thrombose Veineuse Profonde	34 (1,1)	0	3 (0,4)	0	1 (0,6)	30 (1,7)
Thyroïdite	3 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	2 (0,1)
Thyroïdite Auto-Immune	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Thyroïdite De Hashimoto	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Tremblement De Repos	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Troubles Bipolaires	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Troubles De L'Audition	19 (0,6)	0	1 (0,1)	3 (5,4)	0	15 (0,8)
Troubles Du Comportement	4 (0,1)	0	2 (0,3)	0	0	2 (0,1)
Troubles Du Rythme	155 (5,0)	4 (1,0)	56 (8,0)	0	13 (8,3)	82 (4,5)
Troubles Généraux Non Étiquetés	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Troubles Vestibulaires	42 (1,3)	0	6 (0,9)	0	1 (0,6)	35 (1,9)
Troubles Visuels	8 (0,3)	0	2 (0,3)	0	0	6 (0,3)
Tumeur Cérébrale	1 (0,0)	0	1 (0,1)	0	0	0
Uveite	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)
Vascularite	4 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0	3 (0,2)
Zona	71 (2,3)	0	9 (1,3)	0	1 (0,6)	61 (3,4)
Œdème Angioneurotique	3 (0,1)	1 (0,3)	1 (0,1)	0	1 (0,6)	0
Œdème Du Bras	1 (0,0)	0	0	0	0	1 (0,1)

Tableau 8. Récapitulatif des 337 cas graves rapportés en France entre le 26/03/2021 et le 01/04/2021 par type et motif de gravité.

Type	Total N = 337 (%)	Décès N = 32 (%)	Hospitalisation N = 101 (%)	Incapacité N = 6 (%)	Pronostic vital N = 19 (%)	Médicalement significatifs N = 179 (%)
AIT	3 (0,9)	0	2 (2,0)	0	0	1 (0,6)
Asthme	1 (0,3)	0	1 (1,0)	0	0	0
Autres	5 (1,5)	1 (3,1)	1 (1,0)	1 (16,7)	0	2 (1,1)
AVC - Type Inconnu	3 (0,9)	0	3 (3,0)	0	0	0
AVC Hémorragique	3 (0,9)	2 (6,3)	1 (1,0)	0	0	0
AVC Ischémique	18 (5,3)	1 (3,1)	12 (11,9)	1 (16,7)	3 (15,8)	1 (0,6)
Colique	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Convulsions	10 (3,0)	0	5 (5,0)	0	1 (5,3)	4 (2,2)
Douleur	1 (0,3)	0	0	0	1 (5,3)	0
Douleur Thoracique	3 (0,9)	0	2 (2,0)	0	0	1 (0,6)
Dysgueusie	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Dysthyroïdie	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Décompensation De Diabète	1 (0,3)	0	1 (1,0)	0	0	0
Décès	18 (5,3)	17 (53,1)	0	0	0	1 (0,6)
Embolie Pulmonaire	18 (5,3)	0	13 (12,9)	0	2 (10,5)	3 (1,7)
Fausse-Couche Spontanée	2 (0,6)	0	0	0	0	2 (1,1)
Hallucinations	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Hydrarthrose	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Hyperkaliémie	1 (0,3)	0	1 (1,0)	0	0	0
Hypersensibilité / Anaphylaxie	10 (3,0)	0	3 (3,0)	0	1 (5,3)	6 (3,4)
Hypertension Artérielle	39 (11,6)	1 (3,1)	6 (5,9)	0	0	32 (17,9)
Hypotension Artérielle	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Hématome Périorbitaire	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Hémi-parésie	2 (0,6)	0	1 (1,0)	0	0	1 (0,6)
Hémorragie	2 (0,6)	0	2 (2,0)	0	0	0
Hémorragie Sous Conjonctivale	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Ictus Amnésique	1 (0,3)	0	1 (1,0)	0	0	0
Impotence Fonctionnelle Du Membre Injecté	4 (1,2)	0	0	0	0	4 (2,2)
Infection (Non Covid-19, Non Zona)	5 (1,5)	1 (3,1)	1 (1,0)	0	1 (5,3)	2 (1,1)
Infection À Covid-19	40 (11,9)	6 (18,8)	8 (7,9)	0	2 (10,5)	24 (13,4)
Insuffisance Cardiaque	6 (1,8)	1 (3,1)	4 (4,0)	0	0	1 (0,6)
Insuffisance Corticosurrenalienne	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Ischémie Aiguë De Membre	2 (0,6)	0	1 (1,0)	0	1 (5,3)	0
Lymphadénopathies	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Maladie De Crohn	1 (0,3)	0	1 (1,0)	0	0	0
Maladie De Horton	2 (0,6)	0	0	0	1 (5,3)	1 (0,6)
Malaise	2 (0,6)	0	1 (1,0)	0	0	1 (0,6)
Malaise Post-Vaccinal	6 (1,8)	0	2 (2,0)	0	0	4 (2,2)
Myasthénie	2 (0,6)	0	1 (1,0)	0	0	1 (0,6)
Méningoencéphalite	1 (0,3)	0	1 (1,0)	0	0	0

Tableau 8. Récapitulatif des 337 cas graves rapportés en France entre le 26/03/2021 et le 01/04/2021 par type et motif de gravité (fin).

Type	Total N = 337 (%)	Décès N = 32 (%)	Hospitalisation N = 101 (%)	Incapacité N = 6 (%)	Pronostic vital N = 19 (%)	Médicalement significatifs N = 179 (%)
Occlusion De L'Artère Rétinienne	2 (0,6)	0	1 (1,0)	1 (16,7)	0	0
Occlusion De La Veine Centrale De La Rétine	2 (0,6)	0	0	0	0	2 (1,1)
Oedème	1 (0,3)	0	1 (1,0)	0	0	0
Paralysie Faciale	6 (1,8)	0	1 (1,0)	0	0	5 (2,8)
Paresthésies	3 (0,9)	0	0	0	0	3 (1,7)
Pneumopathie	3 (0,9)	0	1 (1,0)	0	1 (5,3)	1 (0,6)
Pneumopathie D'Inhalation	1 (0,3)	1 (3,1)	0	0	0	0
Pneumothorax	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Purpura	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Purpura Thrombopénique Immunologique	2 (0,6)	0	2 (2,0)	0	0	0
Purpura Vasculaire	1 (0,3)	0	1 (1,0)	0	0	0
Péricardite	3 (0,9)	0	0	0	1 (5,3)	2 (1,1)
Réactogénicité	39 (11,6)	0	3 (3,0)	3 (50,0)	0	33 (18,4)
Syncope	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Syndrome Coronaire Aigu	4 (1,2)	1 (3,1)	2 (2,0)	0	0	1 (0,6)
Syndrome D'Activation Des Macrophages	1 (0,3)	0	0	0	1 (5,3)	0
Syndrome D'Encephalopathie Postérieure Réversible	1 (0,3)	0	0	0	1 (5,3)	0
Thrombopénie	1 (0,3)	0	1 (1,0)	0	0	0
Thrombose Vasculaire Rétinienne	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Thrombose Veineuse	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,6)
Thrombose Veineuse Cérébrale	1 (0,3)	0	1 (1,0)	0	0	0
Thrombose Veineuse Profonde	7 (2,1)	0	1 (1,0)	0	1 (5,3)	5 (2,8)
Troubles De L'Audition	2 (0,6)	0	0	0	0	2 (1,1)
Troubles Du Rythme	17 (5,0)	0	10 (9,9)	0	1 (5,3)	6 (3,4)
Troubles Vestibulaires	4 (1,2)	0	0	0	0	4 (2,2)
Zona	10 (2,7)	0	1 (1,0)	0	0	9 (4,5)

IV.1.6. Analyse et expertise des situations particulières

Cas de Fausse-couche spontanée (n= 8, dont 2 sur la période)

Parmi les deux cas supplémentaires, l'un correspondait au cas marquant déclaré la semaine précédente. Le second était survenu chez une personne de 30 à 39 ans avec antécédent de rhumatisme inflammatoire chez laquelle la 1^{ère} injection a été réalisée à environ 4 SA (grossesse inconnue) et chez laquelle un arrêt de croissance embryonnaire a été constaté à J20 pour une taille embryonnaire correspondant à 6 SA. La grossesse a été interrompue le jour même.

Les informations disponibles n'apportent pas d'argument en faveur d'un rôle potentiel du vaccin, Ces événements continueront à faire l'objet d'un suivi spécifique.

Événements indésirables en lien avec la deuxième dose

A ce jour, 5 163 cas concernent un effet survenu à la 2^{ème} injection, dont 558 reçus sur la période. L'augmentation du nombre de cas enregistré dans ce rapport est cohérente avec l'augmentation du nombre de deuxièmes doses administrées lors de cette période.

Parmi ces cas, un total de 1103 cas graves a été rapporté (21,4 %), proportion comparable à celle retrouvée pour les cas rapportés après une 1^{ère} injection (24,2 %). Les proportions de cas associés à un décès, une mise en jeu du pronostic vital et ou une hospitalisation sont en revanche plus faibles que celles observées dans les événements rapportés après une 1^{ère} injection (Tableau 9). La distribution en âge est différente par rapport aux cas rapportés après une 1^{ère} injection, avec 68,2 % des cas rapportés concernant des personnes de moins de 65 ans contre 55,1 % (Tableau 9).

La plupart des cas rapportés concernaient des effets de réactogénicité (3 969 cas, 76,9 % vs, 60,5 % des cas rapportés après une 1^{ère} injection), majoritairement systémique (3 707 cas, 71,8 % vs, 50,4 %).

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

Tableau 9. Caractéristiques générales des cas rapportés d'événements indésirables survenus pour le vaccin Comirnaty en France au 01/04/2021, selon le rang d'injection.

	Cas cumulés - 2 ^{ème} dose N = 5 163 (%)	Cas cumulés - 1 ^{ère} dose N = 8 322 (%)
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV		
Cas déclarés par les professionnels de santé	3755 (72,7)	6535 (78,5)
Cas déclarés par les patients/usagers	1408 (27,3)	1787 (21,5)
Évolution, N (%)		
En cours de rétablissement/résolution	1235 (23,9)	1578 (19,0)
Rétabli/résolu	2680 (51,9)	4435 (53,3)
Rétabli/résolu avec séquelles	19 (0,4)	56 (0,7)
Non rétabli/non résolu	990 (19,2)	1710 (20,5)
Décès	82 (1,6)	304 (3,7)
Inconnu	157 (3,0)	239 (2,9)
Sexe		
Masculin	1248 (24,2)	2293 (27,6)
Féminin	3901 (75,6)	5990 (72,0)
Inconnu	14 (0,3)	39 (0,5)
Âge moyen		
	58,5	62,7
Tranches d'âge, N (%)		
16-49	1313 (25,4)	1684 (20,2)
50-64	2208 (42,8)	2907 (34,9)
65-74	361 (7,0)	760 (9,1)
75-84	682 (13,2)	1677 (20,2)
≥ 85	530 (10,3)	1204 (14,5)
Inconnu	69 (1,3)	90 (1,1)
Cas graves, N (%)		
	1103 (21,4)	2014 (24,2)
Critère de gravité		
Décès	82 (1,6)	304 (3,7)
Mise en jeu du pronostic vital	46 (0,9)	111 (1,3)
Hospitalisation	194 (3,8)	508 (6,1)
Invalidité ou incapacité	25 (0,5)	31 (0,4)
Médicalement significatif	756 (14,6)	1060 (12,7)
Réactogénicité, N (%)		
	3969 (76,9)	5034 (60,5)
Réactogénicité locale uniquement		
	262 (5,1)	837 (10,1)
Réactogénicité systémique		
El systémiques		
<i>Asthénie/Fatigue/Malaise</i>	1128 (21,8)	1656 (19,9)
<i>Céphalées</i>	840 (16,3)	1206 (14,5)
<i>Fièvre</i>	697 (13,5)	718 (8,6)
<i>Myalgies</i>	677 (13,1)	668 (8,0)
<i>Syndrome grippal</i>	1596 (30,9)	674 (8,1)
<i>Nausée/Vomissement</i>	684 (13,2)	850 (10,2)
<i>Frissons</i>	333 (6,4)	308 (3,7)
<i>Douleur articulaire</i>	232 (4,5)	322 (3,9)
<i>Diarrhée</i>	218 (4,2)	396 (4,8)
<i>Douleur et inconfort musculosquelettiques et du tissu</i>	91 (1,8)	131 (1,6)
<i>Complications liées à une vaccination</i>	26 (0,5)	69 (0,8)

Patients avec antécédent d'infection à COVID-19

Depuis le début de l'enquête, 738 cas d'effets indésirables chez des personnes avec un antécédent d'infection à COVID-19 ont été recueillis, dont 142 cas graves (19,2 %). Il s'agissait pour la grande majorité de cas de réactogénicité systémique (574 cas, 77,8 %).

Parmi ces cas, 200 concernaient des effets survenus après la 2^{ème} injection, dont 39 cas graves (19,5 %). La comparaison des cas notifiés après 2^{ème} injection, en fonction de l'existence d'antécédent d'infection à COVID-19 mettait en évidence une fréquence plus importante de cas chez les sujets de 85 ans et plus (25 % vs 11 %), associée logiquement à une fréquence plus élevée de cas ayant conduit à décès, mise en jeu du pronostic vital ou hospitalisation (8,5 % vs, 6,2 % ; Tableau 10).

Au total, le profil des effets rapporté chez les patients avec antécédents de COVID-19 est compatible avec les rapports précédents.

Tableau 10. Caractéristiques générales des cas rapportés d'événements indésirables survenus après une deuxième injection du vaccin Comirnaty en France au 01/04/2021, chez des patients avec ou sans antécédent de COVID-19.

	Cas avec antécédents de COVID-19 - 2 ^{ème} dose N = 200 (%)	Cas sans antécédents de COVID-19 - 2 ^{ème} dose N = 4 963 (%)
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV		
Cas déclarés par les professionnels de santé	168 (84,0)	3587 (72,3)
Cas déclarés par les patients/usagers	32 (16,0)	1376 (27,7)
Évolution, N (%)		
En cours de rétablissement/résolution	44 (22,0)	1191 (24,0)
Rétabli/résolu	110 (55,0)	2570 (51,8)
Rétabli/résolu avec séquelles	2 (1,0)	17 (0,3)
Non rétabli/non résolu	30 (15,0)	960 (19,3)
Décès	7 (3,5)	75 (1,5)
Inconnu	7 (3,5)	150 (3,0)
Sexe		
Masculin	50 (25,0)	1198 (24,1)
Féminin	150 (75,0)	3751 (75,6)
Inconnu	0 (0,0)	14 (0,3)
Âge moyen	63,7	58,3
Tranches d'âge, N (%)		
16-49	40 (20,0)	1273 (25,6)
50-64	78 (39,0)	2130 (42,9)
65-74	13 (6,5)	348 (7,0)
75-84	19 (9,5)	663 (13,4)
≥ 85	47 (23,5)	483 (9,7)
Inconnu	3 (1,5)	66 (1,3)
Cas graves, N (%)	39 (19,5)	1064 (21,4)
Critère de gravité		
Décès	7 (3,5)	75 (1,5)
Mise en jeu du pronostic vital	3 (1,5)	43 (0,9)
Hospitalisation	7 (3,5)	187 (3,8)
Invalidité ou incapacité	1 (0,5)	24 (0,5)
Médicalement significatif	21 (10,5)	735 (14,8)
Réactogénicité, N (%)	162 (81,0)	3807 (76,7)

Erreurs médicamenteuses

Parmi les cas rapportés en France au 01/04/2021, 58 (0,4 %) correspondaient à des erreurs d'administration, 5 cas ont été transmis entre le 26/03/2021 et le 01/04/2021, dont 4 sans effet indésirable associé (Tableau 16).

Tableau 16. Description des erreurs identifiées dans les cas rapportés en France jusqu'au 01/04/2021.

Erreur	Cas cumulés d'erreur N= 58 (%)	Cas avec EI graves N = 6 (%)
Administration d'une dose incorrecte	30 (51,7)	0
Schéma d'administration inapproprié	11 (19,0)	1 (16,7)
Problème de préparation du produit	8 (13,8)	1 (16,7)
Site/voie d'administration inappropriée	8 (13,8)	4 (66,7)
Autres circonstances	1 (1,7)	0
Erreur sans effet indésirable	39 (67,2)	0
Erreur avec effet indésirable	19 (32,8)	6 (100,0)

Suite à la notification de deux cas d'erreur concernant une deuxième dose d'un vaccin différent, une réévaluation de tous les cas a été menée. Un autre cas a été retrouvé, et un nouveau type d'erreur a été introduit (cf. « Deuxième dose d'un vaccin différent »).

Aucun de ce 3 cas n'était associé à un effet indésirable grave. Les cas ont été rapportés par 3 Centres différents. Il s'agit d'erreurs humaines qui, à ce jour, ne permettent pas d'éléments critiques dans les circuits de vaccination.

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

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

Période hebdomadaire

La transmission de données effectuées le 06/04/2021 par le laboratoire Pfizer rapportait des informations pour 57 cas d'effets indésirables graves ou d'EI d' « intérêt particulier » déclarés en France (33 déclarations initiales et 24 informations de suivi de déclaration) et non issus des déclarations traitées par le Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance.

Les cas rapportés dans les déclarations initiales concernaient :

- paralysie faciale : 1 cas ;
- cholestase hépatique : 1 cas ;
- AVC : 1 cas, survenu à J41 de la réalisation d'une 1^{ère} injection chez une personne de 80 à 89 ans ;
- troubles visuels : 1 cas ;
- infection à covid-19 : 26, tous dans les semaines suivant la réalisation d'une 1^{ère} injection, dont 25 dans un contexte de cluster. Ces cas ne correspondent pas à des échecs vaccinaux (schéma de vaccination incomplet) ; la souche n'est pas renseignée ;
- myalgies : 1 cas ;
- hémi-hypoesthésie : 1 cas survenu à J7 de la réalisation d'une 1^{ère} injection ; dossier succinct, origine a priori non vasculaire ;
- palpitation-dyspnée-douleur thoracique : 1 cas (le soir d'une 1^{ère} injection).

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

- hématome bras vacciné : 1 cas ;
- infection à covid-19 : 14 cas (dont un suivi du cas rapporté ci-dessus dans les déclarations initiales) ;
- réactogénicité : 1 cas ;
- infections : 2 cas
- myopéricardite : 1 cas ;
- zona : 1 cas ;
- palpitation-dyspnée-douleur thoracique : 1 cas (suivi du cas rapporté ci-dessus dans les déclarations initiales) ;
- troubles auditifs : 1 cas ;
- AVC sur dissection artérielle : 1 cas, survenue à J17 de la réalisation d'une 1^{ère} injection chez une personne de 30 à 39 ans ;
- bronchite avec hémoptysie : 1 cas ;

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

V. Conclusion

Depuis le début de la campagne vaccinale, 13 485 cas d'effets indésirables potentiels ont été déclarés et analysés pour le vaccin Comirnaty par le réseau français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, dont 3 117 cas graves, Parmi ces cas, 1 239 dont 337 graves ont été rapportés au cours de la nouvelle période couverte par ce onzième rapport,

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

Les données supplémentaires recueillies entre le 26 mars et le 1^{er} avril 2021 n'apportent pas d'élément nouveau concernant le suivi des cas de :

- Elévation de la pression artérielle ;
- Troubles du rythme ;
- Péricardite ;
- Syndrome coronaire aigu ;
- Dissection aortique ;
- Convulsions ;
- Sujets avec antécédent connu d'infection à COVID-19 ;
- Hypersensibilité / anaphylaxie et asthme ;
- Paralyse faciale ;
- Anosmie / agueusie ;
- Troubles vestibulaires ;
- Troubles auditifs ;
- Vascularites ;
- AVC ischémiques
- AIT
- AVC hémorragiques
- Zona
- Maladie de Horton

Parmi les faits notables on relève :

- **La notification d'un cas de thrombose cérébrale. Ce cas ne correspond pas dans ses caractéristiques aux tableaux décrits avec le vaccin Astra Zeneca. Aucune thrombopénie n'était rapportée ; l'événement est survenu chez une personne de 80 à 89 ans ; le délai de survenue était de plus d'un mois après la réalisation d'une 2ème injection. Ce cas n'apporte pas d'information en faveur d'un rôle potentiel du vaccin.**
- **La notification de deux nouveaux cas de syndrome de Guillain-Barré. Parmi les trois cas certains, pour 2 cas, les éléments d'anamnèse, le terrain et le bilan étiologique sont en faveur d'une étiologie autre que le vaccin (étiologie paranéoplasique, étiologie virale). Pour le dernier, un rôle du vaccin ne peut être exclu. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports avec expertise neurologique par le CRPV référent.**

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

Grade I

Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire avec ou sans angioedème

Grade II

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

Grade III

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

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

Grade IV

Arrêt circulatoire et/ou respiratoire,

