

Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty
Rapport n°7 : période du 19 février 2021 au 25 février 2021

CRPV de Bordeaux, CRPV de Marseille

Version finale



Déclarations d'intérêt

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

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

Sommaire

I.	Périmètre et vaccin concerné	4
II.	Organisation et calendrier.....	4
III.	Méthodes.....	4
IV.	Résultats	5
IV.1.	Données sur les cas issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance.....	5
IV.1.1.	Analyse quantitative	5
IV.1.2.	Analyse qualitative : effets de réactogénicité, hypersensibilité / anaphylaxie, événements indésirables d'intérêt spécifique, effets inattendus	9
IV.1.3	Analyse qualitative : analyse des cas graves (hors allergie / anaphylaxie et réactogénicité)	16
IV.1.4.	Synthèse concernant les cas graves rapportés depuis le début de la campagne vaccinale	26
IV.1.5.	Analyse et expertise des situations particulières	34
IV.2.	Données générales sur les cas graves survenus en France issus des laboratoires ..	37
V.	Conclusion	38
VI.	Annexe 1. Classification des réactions allergiques par grade (classification de Ring et Messmer).....	40
VII.	Annexe 2. Distribution détaillées des effets renseignés dans les cas enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance au 11/02/2021, par System Organ Class (SOC) et par High Level Terms (HLT) de la classification MedDRA.	41

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](#)

L'agenda de transmission de la synthèse ANSM a été modifiée depuis le début du suivi : elle est maintenant effectuée le jeudi et non plus le vendredi.

III. Méthodes

[Voir rapport précédent](#)

IV. Résultats

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

IV.1.1. Analyse quantitative

Données générales

Ce rapport est le septième 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 25/02/2021 inclus.

La nouvelle période couverte par ce rapport s'étend du 19/02/2021 au jeudi 25/02/2021 inclus. Le nombre d'injection réalisé 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 d'injections cumulé	Nombre d'injections hebdomadaire
1^{ère} injection	2 481 436	194 262
2^{ème} injection*	1 473 478	406 657
Total	3 954 914	600 919

* 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 25/02/2021 et depuis le début de la campagne vaccinale, 6 960 cas d'effets / événements indésirables potentiellement liés au vaccin Comirnaty et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 16 666 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) ; 3 634 (52,2 %) cas étaient renseignés comme résolus avec un délai médian de résolution d'un jour (IIQ : 0-2).

Parmi les 6 960 cas pris en compte et déclarés entre le 27/12/2020 et le 25/02/2021, 3 634 (52,2 %) au total étaient renseignés comme résolus, dont 31 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 onze cas supplémentaires a été transmise par le circuit dédié des Cas Marquant (analyse présentée dans la section *Analyse Qualitative*).

Tableau 2. Caractéristiques générales des cas

	Nombre de cas cumulés, N = 6 960 (%)	Nombre de cas hebdomadaires N = 1 629 (%)*
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV		
Cas déclarés par les professionnels de santé	5349 (76,9)	1247 (76,6)
Cas déclarés par les patients/usagers	1611 (23,1)	382 (23,4)
Évolution, N (%)		
En cours de rétablissement/résolution	1493 (21,5)	366 (22,5)
Rétabli/résolu	3603 (51,8)	871 (53,5)
Rétabli/résolu avec séquelles	31 (0,4)	8 (0,5)
Non rétabli/non résolu	1416 (20,3)	289 (17,7)
Décès	217 (3,1)	48 (2,9)
Inconnu	200 (2,9)	47 (2,9)
Sexe		
Masculin	1758 (25,3)	411 (25,2)
Féminin	5174 (74,3)	1214 (74,5)
Inconnu	28 (0,4)	4 (0,2)
Tranches d'âge, N (%)		
16-49	1594 (22,9)	378 (23,2)
50-64	3062 (44,0)	681 (41,8)
65-74	491 (7,1)	112 (6,9)
75-84	908 (13,0)	276 (16,9)
≥ 85	827 (11,9)	170 (10,4)
Inconnu	78 (1,1)	12 (0,7)
Cas graves, N (%)	1516 (21,8)	433 (26,6)
Critère de gravité		
Décès	217 (3,1)	48 (2,9)
Mise en jeu du pronostic vital	83 (1,2)	19 (1,2)
Hospitalisation	300 (4,3)	78 (4,8)
Invalidité ou incapacité	21 (0,3)	10 (0,6)
Médicalement significatif	895 (12,9)	278 (17,1)
Sexe, N (%)		
Masculin	425 (6,1)	128 (7,9)
Féminin	1085 (15,6)	303 (18,6)
Inconnu	6 (0,1)	2 (0,1)
Tranches d'âge, N (%)		
16-49	291 (4,2)	87 (5,3)
50-64	506 (7,3)	149 (9,1)
65-74	98 (1,4)	18 (1,1)
75-84	248 (3,6)	93 (5,7)
≥ 85	361 (5,2)	85 (5,2)
Inconnu	12 (0,2)	1 (0,1)
Évolution, N (%)		
En cours de rétablissement/résolution	327 (4,7)	86 (5,3)
Rétabli/résolu	541 (7,8)	169 (10,4)
Rétabli/résolu avec séquelles	22 (0,3)	7 (0,4)
Non rétabli/non résolu	385 (5,5)	118 (7,2)
Décès	217 (3,1)	48 (2,9)
Inconnu	24 (0,3)	5 (0,3)

* Cas hebdomadaires : nouveaux cas déclarés pendant la période du 19 février 2021 au 25 février 2021.

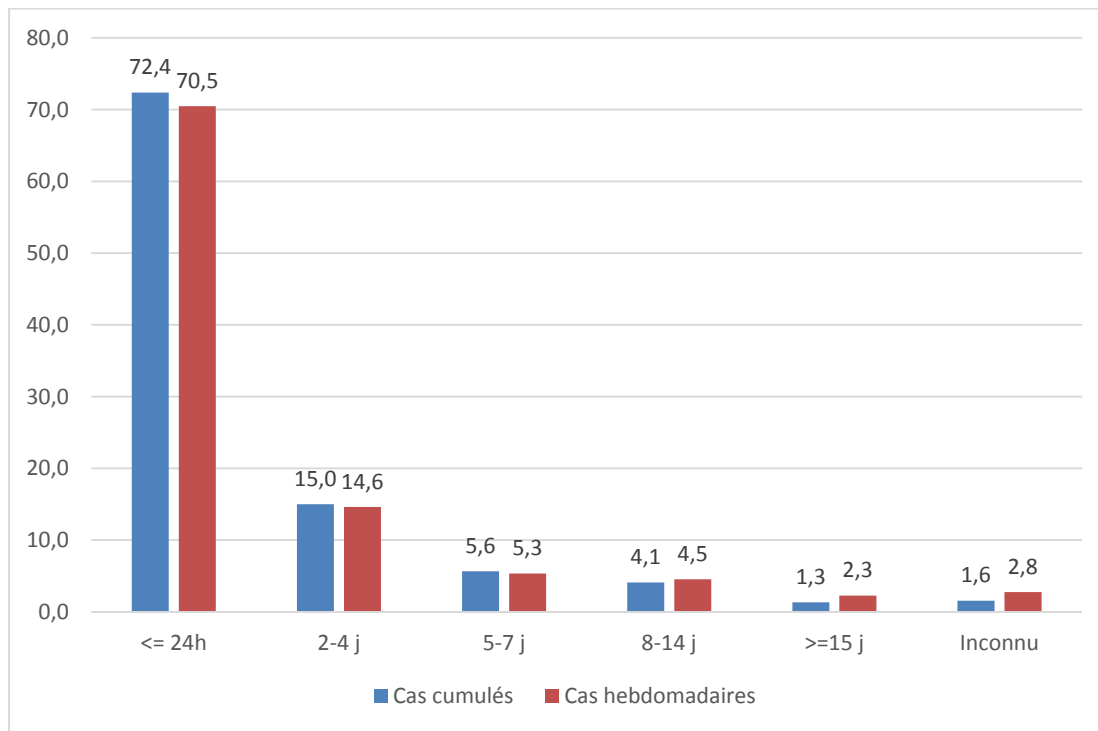


Figure 1. Distribution des délais de survenue des effets pour les cas rapportés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance pour le vaccin Comirnaty au 25 Février 2021.

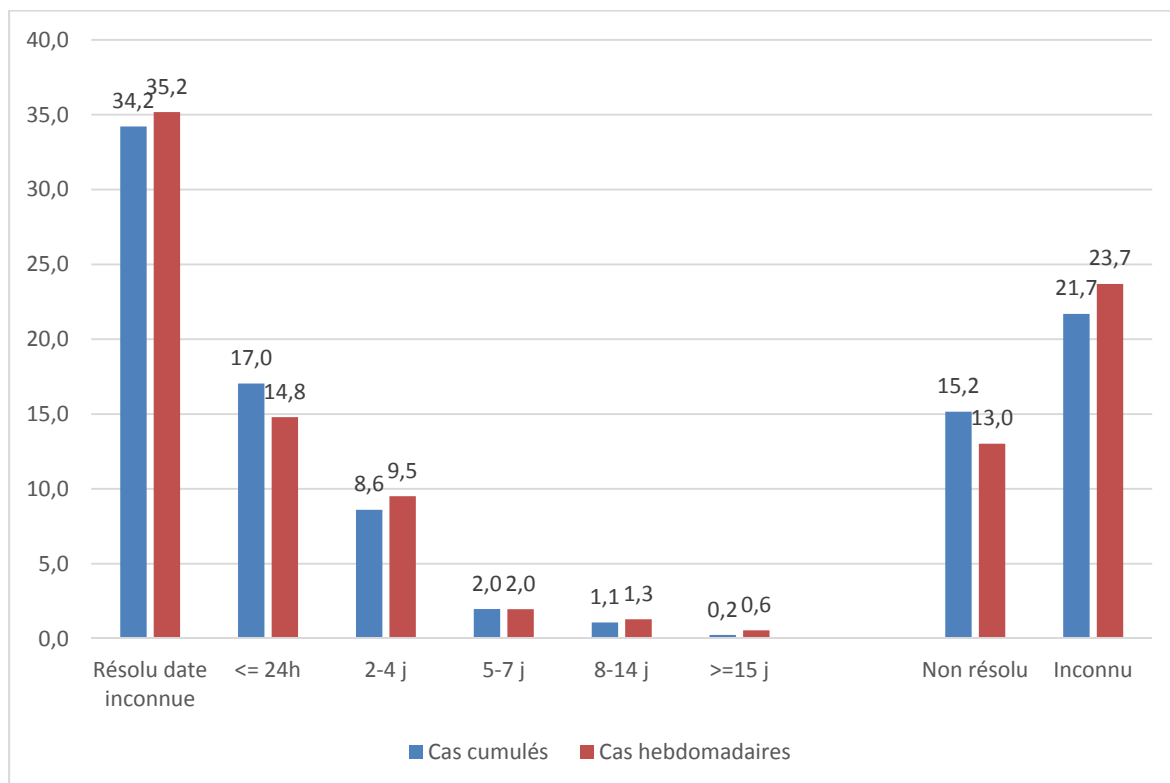


Figure 2. Distribution des délais de résolution des effets pour les cas rapportés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance pour le vaccin Comirnaty au 25 Février 2021.

Description générale des cas graves et non graves

Au total, sur les 6 960 cas rapportés, 5 444 (78,2 %) correspondaient à des cas non graves et 1 516 (21,8 %) à des cas graves au regard des définitions réglementaires internationales de pharmacovigilance. Depuis le précédent rapport, 1 629 nouveaux cas ont été transmis, dont 433 graves (26,6 %).

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 25/02/2021, par *System Organ Class.**

Effet (SOC)	Cas cumulés		Cas hebdomadaires	
	Non graves, N = 5444 (%)*	Graves, N = 1516 (%)*	Non graves, N = 1196 (%)*	Graves, N = 433 (%)*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	3627 (66,6)	789 (52,0)	862 (72,1)	232 (53,6)
Système nerveux	1558 (28,6)	453 (29,9)	291 (24,3)	121 (27,9)
Gastro-intestinales	1055 (19,4)	257 (17,0)	220 (18,4)	70 (16,2)
Musculosquelettiques	1148 (21,1)	156 (10,3)	238 (19,9)	40 (9,2)
Peau et tissu sous-cutané	573 (10,5)	107 (7,1)	76 (6,4)	20 (4,6)
Affections vasculaires	365 (6,7)	259 (17,1)	100 (8,4)	95 (21,9)
Cardiaques	215 (3,9)	248 (16,4)	34 (2,8)	65 (15,0)
Respiratoires et thoraciques	259 (4,8)	198 (13,1)	47 (3,9)	52 (12,0)
Hématologiques et lymphatique	379 (7,0)	47 (3,1)	80 (6,7)	16 (3,7)
Infections et infestations	212 (3,9)	121 (8,0)	37 (3,1)	38 (8,8)
Oreille et labyrinthe	156 (2,9)	71 (4,7)	33 (2,8)	23 (5,3)
Psychiatriques	112 (2,1)	46 (3,0)	23 (1,9)	10 (2,3)
Système immunitaire	85 (1,6)	50 (3,3)	10 (0,8)	5 (1,2)
Investigations	48 (0,9)	84 (5,5)	19 (1,6)	32 (7,4)
Ophthalmologiques	87 (1,6)	41 (2,7)	19 (1,6)	12 (2,8)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	80 (1,5)	28 (1,8)	13 (1,1)	7 (1,6)
Métaboliques et de la nutrition	66 (1,2)	33 (2,2)	20 (1,7)	8 (1,8)
Rein et voies urinaires	15 (0,3)	12 (0,8)	3 (0,3)	3 (0,7)
Organes de reproduction et du sein	10 (0,2)	4 (0,3)	2 (0,2)	2 (0,5)
Hépatiques	1 (0,0)	10 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,2)
Anomalies congénitales	0 (0,0)	4 (0,3)	0 (0,0)	2 (0,5)
Actes médicaux et chirurgicaux	0 (0,0)	3 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Endocriniennes	0 (0,0)	3 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,2)
Problèmes de produit	2 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Femmes enceintes ou période périnatale	0 (0,0)	1 (0,1)	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*

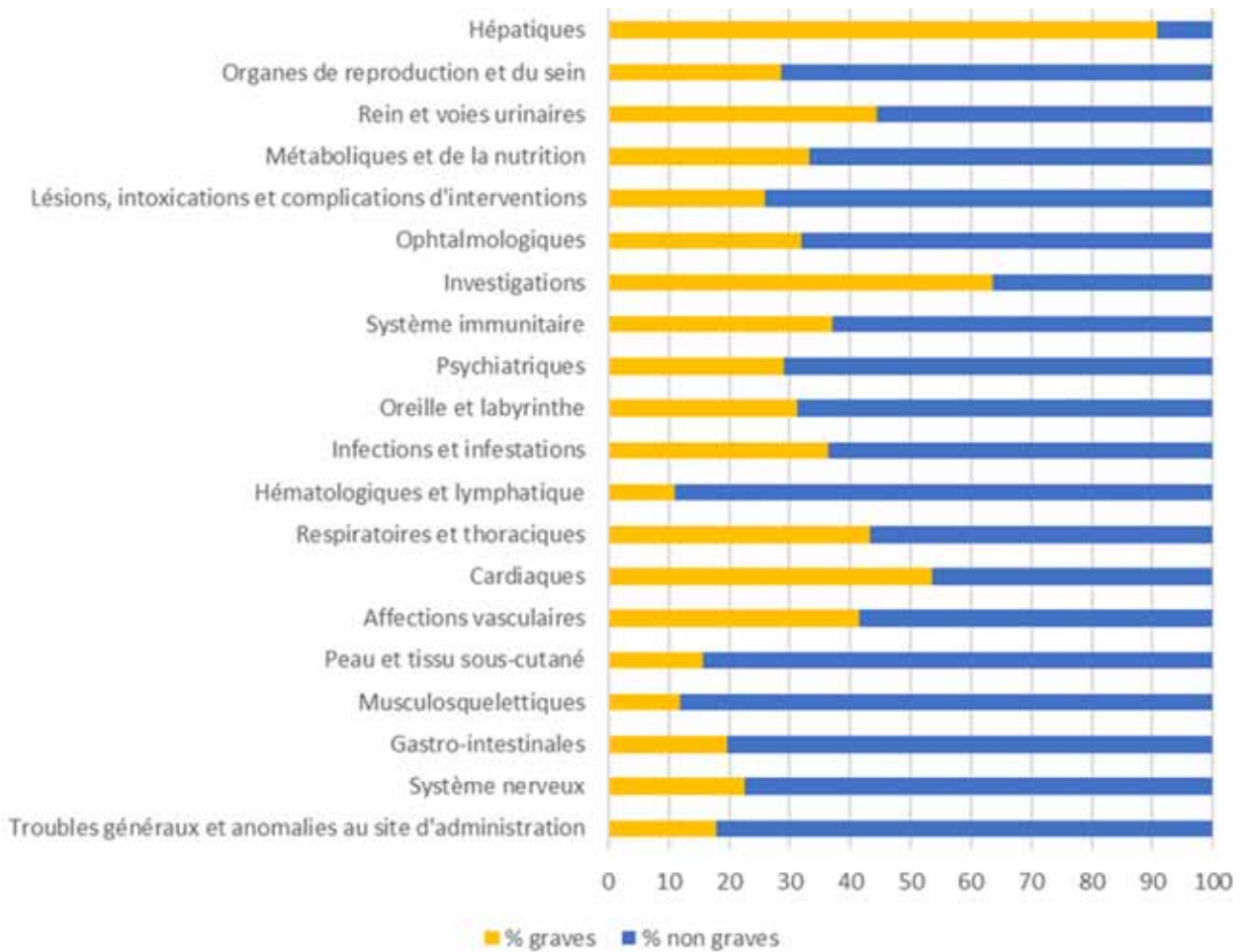


Figure 3. Proportion représentée par les effets graves parmi l'ensemble des effets rapportés en France au 25/02/2021, par *System Organ Class* (avec au moins 5 cas).

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

Effets indésirables de réactogénicité et réactogénicité retardée (n=4811, dont 1199 cas sur la période hebdomadaire d'analyse ; 729 cas graves)

Sur les 6 960 cas rapportés, 4 811 (69,1 %) comprenaient des effets à type de réactogénicité, pour un total de 9 827 effets. Un total de 729 cas de réactogénicité grave a été rapporté, ce qui représente 15,2 % sur le nombre total des cas de réactogénicité.

Parmi ces cas, 4 164 (86,6 %) 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 25/02/2021*.

	Cas cumulés		Cas hebdomadaires	
	Non graves, N = 5444 (%)*	Graves, N = 1516 (%)*	Non graves, N = 1196 (%)*	Graves, N = 433 (%)*
Cas présentant au moins un effet de réactogénicité	4082 (75,0)	729 (48,1)	971 (81,2)	228 (52,7)
Réactogénicité locale uniquement	613 (11,3)	34 (2,2)	119 (9,9)	8 (1,9)
Réactogénicité systémique	3469 (63,7)	695 (45,8)	852 (71,2)	220 (50,8)
El systémiques				
<i>Asthénie/Fatigue/Malaise</i>	1351 (24,8)	308 (20,3)	263 (22,0)	87 (20,1)
<i>Céphalées</i>	1099 (20,2)	182 (12,0)	209 (17,5)	45 (10,4)
<i>Fièvre</i>	831 (15,3)	155 (10,2)	142 (11,9)	26 (6,0)
<i>Myalgies</i>	799 (14,7)	83 (5,5)	162 (13,5)	17 (3,9)
<i>Syndrome grippal</i>	749 (13,8)	177 (11,7)	321 (26,8)	86 (19,9)
<i>Nausée/Vomissement</i>	685 (12,6)	160 (10,6)	143 (12,0)	41 (9,5)
<i>Frissons</i>	437 (8,0)	56 (3,7)	71 (5,9)	11 (2,5)
<i>Douleur articulaire</i>	295 (5,4)	35 (2,3)	59 (4,9)	8 (1,8)
<i>Diarrhée</i>	246 (4,5)	60 (4,0)	44 (3,7)	16 (3,7)
<i>Douleur et inconfort musculosquelettiques</i>	89 (1,6)	12 (0,8)	22 (1,8)	5 (1,2)
<i>Complications liées à une vaccination</i>	20 (0,4)	2 (0,1)	7 (0,6)	1 (0,2)

* La requête concernant les effets de réactogénicité a été actualisée pour intégrer le codage de « syndrome grippal » très utilisé pour les événements rapportés après la 2^{ème} dose.

Le délai de survenue médian était de un jour (IIQ : 0-1) ; 2 627 cas (54,6 %) renseignaient des effets résolus, avec un délai médian de résolution d'un jour (IIQ : 1-2). Un total de 729 cas (15,2 %) était considéré comme graves, soit 48,1 % de l'ensemble des cas graves. Les motifs de gravité associés à ces effets sont détaillés dans les tableaux de synthèse des cas graves (Section V.1.4).

Un nouveau cas de réactogénicité retardé grave a été transmis sur la période couverte par ce rapport, et concerne un syndrome pseudo-grippal survenu 14 jours après la vaccination. Ce cas n'apporte pas d'élément marquant par rapport aux cas précédemment analysés, car un événement intercurrent (ex. virose symptomatique) ne peut pas être exclu.

A ce jour, **9 cas de réactogénicité locales graves** et sans événements systémiques associés, ont été transmis, dont trois dans la période hebdomadaire.

Le premier cas concernait un sujet de moins de 65 ans qui, environ 12 h après la vaccination, a présenté une douleur cutané intense du creux axillaire du bras vacciné. Cela l'a empêché de réaliser des activités instrumentales de la vie quotidienne et a eu une évolution favorable après la prise d'AINS pour 3 jours.

Le deuxième cas concernait un sujet de plus de 85 ans qui, le même jour de la première injection, a manifesté une douleur au point d'injection handicapant, avec impotence limitée de la durée de 3 semaines.

Le troisième cas concernait un sujet de moins de 65 ans qui, le même jour de la première injection, a manifesté une douleur à l'épaule du bras vacciné avec chaleur locale, handicap avec impotence fonctionnelle pendant 14j.

Au total, en l'état actuel, l'analyse des données confirme que les effets réactogènes sont survenus presque exclusivement au cours de la première semaine après la vaccination. Des cas sporadiques (neufs depuis le début du suivi), de réactogénicité locale graves ont aussi été rapportés.

La réactogénicité rapportée après la 2ème injection est spécifiquement traitée dans le chapitre « IV.1.5 Analyse et expertise des situations particulières ».

Réactions d'hypersensibilité / anaphylaxie graves (n=112, dont 18 cas sur la période hebdomadaire d'analyse)

Les effets sont ici considérés comme graves au regard des définitions internationales de pharmacovigilance. Ils ne correspondent pas de ce fait systématiquement à des hypersensibilités/anaphylaxies graves au sens médical. La distribution du grade des 112 cas de réactions d'hypersensibilité/anaphylaxie graves est détaillée dans le Tableau 5, en appliquant la classification de Ring et Messmer (Annexe 1) aux cas d'hypersensibilité immédiate (avec délais de survenue <=24h) et aux cas d'hypersensibilité retardée (tout autre cas).

Un total de 112 cas d'hypersensibilité/anaphylaxie a été rapporté, dont 8 de Grade III ; aucun cas d'hypersensibilité de grade III n'a été transmis sur les périodes hebdomadaires des deux derniers rapports.

Concernant les événements d'hypersensibilité/anaphylaxie après la 2^{ème} injection, un total 18 cas de cas a été rapporté, dont 6 dans la période hebdomadaire. Ces cas correspondaient à 15 cas de grade I et 3 de grade II (dont aucun dans la période).

Un total de 17 cas, dont 4 transmis sur la période hebdomadaire de l'analyse, concernaient des hypersensibilités retardées, soit survenues avec un délai supérieur à 24h après l'injection : 11 cas survenus entre J2 et J4, et 6 survenus entre J5 et J7. Trois cas d'hypersensibilité retardée, dont aucun dans la période hebdomadaire, ont été rapportés suivant la 2^{ème} dose. Six cas étaient résolus, six en cours de résolution, et cinq non encore résolus au moment de la notification.

Tableau 5. Grades des effets d'hypersensibilité / anaphylaxie graves rapportés en France jusqu'au 25/02/2021.

	Cas graves - Cumulé N = 1516 (%)	Cas graves - Hebdomadaire N = 433 (%)
<i>Hypersensibilité immédiate</i>		
Grade I	59 (3,9)	9 (2,1)
Grade II	29 (1,9)	5 (1,2)
Grade III	8 (0,5)	0
Grade IV	0	0
<i>Total - hypersensibilité immédiate</i>	95 (6,3)	14 (3,2)
<i>Hypersensibilité retardée</i>	17 (1,1)	4 (0,9)
Total hypersensibilité	112 (7,4)	18 (4,2)

Au total, ce rapport confirme une tendance à la baisse des cas d'hypersensibilité remarquée la semaine précédente, sans aucun nouveau cas d'hypersensibilité de grade 3 ou 4. De plus, il confirme un très faible nombre de cas d'événements d'hypersensibilité / d'anaphylaxie immédiate rapportés après la 2^{ème} dose (18 cas au total, dont aucun de grade III après environ 1,5 million d'injections réalisées).

Analyse et expertise des cas d'exacerbation d'asthme (n=7 dont 5 cas graves, aucun nouveau cas grave sur la période)

Les éléments sont insuffisants pour classer formellement ces cas parmi les réactions d'hypersensibilité / anaphylaxie.

Depuis le début du suivi, 7 cas d'exacerbation d'asthme chez des sujets asthmatiques, toutes survenues après une 1^{ère} injection, ont été rapportés. Ils comprennent deux cas non graves, dont aucun transmis sur la période.

Au total, les cas présentés, ainsi que la capacité avérée du vaccin Comirnaty de 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 sont limités à ce stade mais justifient qu'un suivi particulier de ces événements soit réalisé dans les rapports ultérieurs.

Événements indésirables d'intérêt spécifique (*Adverse events of specific interest* ; n= 1020 dont 210 sur la période ; 635 cas graves)

Sur les 6 960 cas rapportés, 1 020 comprennent des événements / effets indésirables considérés comme d'intérêt particulier ; 210 ont été déclarés sur la nouvelle période de suivi.

Sur ces 1 020 cas d'événements / effets indésirables d'intérêt spécifique rapportés depuis le début de la campagne vaccinale, 635 étaient considérés comme graves (62,3 %), incluant 150 cas graves déclarés sur cette nouvelle période de suivi (Tableau 6).

Tableau 6. Description des événements / effets d'intérêt spécifiques identifiés, hors hypersensibilités/anaphylaxies, dans les cas rapportés en France jusqu'au 25/02/2021*.

	Cas cumulés		Cas hebdomadaires	
	Non graves, N = 5444 (%)*	Graves, N = 1516 (%)*	Non graves, N = 1196 (%)*	Graves, N = 433 (%)*
Cas avec au moins un effet indésirable d'intérêt spécifique	385 (7,1)	635 (41,9)	60 (5,0)	150 (34,6)
Cardiaques	201 (3,7)	246 (16,3)	29 (2,4)	64 (14,8)
Maladie coronaire	2 (0,0)	27 (1,8)	0 (0,0)	10 (2,3)
Troubles du rythme cardiaque	199 (3,7)	185 (12,2)	29 (2,4)	49 (11,3)
Insuffisance cardiaque	2 (0,0)	43 (2,8)	0 (0,0)	8 (1,9)
Myocardite	0 (0,0)	4 (0,3)	0 (0,0)	2 (0,5)
Cutanés	6 (0,1)	7 (0,5)	1 (0,1)	3 (0,7)
Érythème polymorphe	1 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,2)
Lésions type engelures	2 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vascularite	3 (0,1)	6 (0,4)	1 (0,1)	2 (0,5)
Gastro-intestinaux	3 (0,1)	11 (0,7)	1 (0,1)	2 (0,5)
Affections hépatiques aiguës	3 (0,1)	11 (0,7)	1 (0,1)	2 (0,5)
Hématologiques	85 (1,6)	121 (8,0)	20 (1,7)	34 (7,9)
AVC	1 (0,0)	64 (4,2)	0 (0,0)	16 (3,7)
Embolie pulmonaire	0 (0,0)	16 (1,1)	0 (0,0)	4 (0,9)
Maladie hémorragique	75 (1,4)	48 (3,2)	18 (1,5)	17 (3,9)
Ischémie des membres	9 (0,2)	8 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,7)
Thrombopénie	0 (0,0)	4 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Thrombose veineuse profonde	0 (0,0)	21 (1,4)	0 (0,0)	4 (0,9)
Immunologiques	17 (0,3)	23 (1,5)	3 (0,3)	6 (1,4)
Arthrite	10 (0,2)	14 (0,9)	2 (0,2)	4 (0,9)
Diabète tout confondu	7 (0,1)	9 (0,6)	1 (0,1)	2 (0,5)
Neurologiques	20 (0,4)	60 (4,0)	4 (0,3)	9 (2,1)
Anosmie ou agueusie	14 (0,3)	2 (0,1)	1 (0,1)	0 (0,0)
Convulsions généralisées	0 (0,0)	25 (1,7)	0 (0,0)	4 (0,9)
Cérébellite	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Méningite aseptique	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Paralysie faciale	6 (0,1)	30 (2,0)	3 (0,3)	5 (1,2)
Syndrome de Guillain-Barré	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rénaux	0 (0,0)	7 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,2)
Insuffisance rénale aiguë	0 (0,0)	7 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,2)
Respiratoires	0 (0,0)	3 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	0 (0,0)	3 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Autres	57 (1,0)	246 (16,3)	3 (0,3)	52 (12,0)
Décès	0 (0,0)	217 (14,3)	0 (0,0)	48 (11,1)
COVID-19	57 (1,0)	49 (3,2)	3 (0,3)	14 (3,2)

* 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 6 960 cas rapportés en France au 25/02/2021, 1 438 (20,7 %) 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 de deux jours (IIQ : 0-5). A la date de transmission des données (25/02/2021), 704 (49,0 %) de ces cas étaient résolus dans un délai médian inférieur à un jour (IIQ : 0-2).

Parmi ces cas, 565 (39,3 %) 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
- asthme
- péridardite
- syndrome coronaire aigu

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

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

Pour rappel, le nombre total de cas graves rapportés depuis le début de la campagne de vaccination est de 1 516, dont 434 transmis sur la période hebdomadaire et un cas reclassé en grave sur la période au vu des éléments de suivi obtenus par les CRPV.

Onze cas supplémentaires ont en outre été transmis par la procédure des cas marquants.

Trois cas concernaient des décès (présentés dans la section correspondante), un concernait un cas de zona, un concernait un cas de péricardite, deux concernait respectivement un cas d'embolie pulmonaire et un cas de thrombose veineuse profonde. Les quatre autres cas consistaient en :

- un cas de thyroïdite auto-immune frustrée survenu chez une personne de 50 à 60 ans ayant présenté, à J18 de la 1^{ère} injection, une symptomatologie initiale à type d'extrasystoles ventriculaires nombreuses. Le bilan réalisé retrouve une TSH basse à 0,01 et T4 à 24,5 subnormale et T3 normales. Les anticorps TRAK sont dans les limites supérieures de la normale à 1,92 (limite supérieure : 1,75 mUI/l). Les anticorps anti-TPO sont très positifs à 249 UI/ml (N <35 UI/ml). Une échographie thyroïdienne est réalisée montrant une thyroïdite très modérée (augmentation de la vascularisation) ;
- un cas de sclérite antérieure survenu chez une personne de 30 à 40 ans à J1 de la 2^{ème} injection. Le dossier en cours de documentation ;
- deux cas d'exacerbation de BPCO qualifiées de bronchospasme survenus chez des personnes de 80 à 90 ans à J1 de la 2^{ème} injection, sans caractère de gravité.

Les informations détaillées dans les rapports de ces cas ne permettent pas d'évoquer un rôle du vaccin dans la survenue des effets.

Analyse et expertise des cas de décès (n=217, dont 48 sur la période et deux reclassés au vu des éléments de suivi obtenus par les CRPV)

3 cas supplémentaires ont été transmis selon la procédure des cas marquants

Quarante-huit 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 217 le nombre total de décès déclarés à la date du 25/02/2021.

Parmi eux, 44 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.

Parmi les cas expertisés pour ce septième rapport, 4 ont fait l'objet d'une analyse détaillée.

Le premier cas concernait une personne de 80 à 90 ans, ayant présenté, à J3 de la 1^{ère} injection, une fatigue inhabituelle avec nausées, épisode de gêne respiratoire, sans syncope, sans malaise. L'examen retrouve une bradycardie à 37/min chez cette personne sous bêtabloquant dans un contexte d'hypertension artérielle. L'examen de l'ECG conclut à un BAV

2 voire 3. La personne ne présente pas de symptomatologie en dehors de celle décrite, ni de décompensation cardiaque. Un appareillage était prévu à J6 de la vaccination. Le décès est survenu de manière brutale après perte de connaissance à J5 à l'hôpital. Le compte-rendu d'hospitalisation, extrêmement succinct, évoque un rythme et une hémodynamique conservée et un tableau évoquant un AVC massif (non objectivé par un examen).

Le second est également survenu chez une personne de 80 à 90 ans, avec, entre autres, antécédents d'AVC ischémiques et de méningo-encéphalite. A J2, la personne présente une hémiparésie droite, trismus. La pression artérielle à l'admission est de 195/110 mmHg (Au moment de la vaccination : PA normale à 115/8 mmHg). L'imagerie met en évidence un hématome intra-parenchymateux capsulolenticulo-thalamique gauche. A J3 la pression artérielle est abaissée à 160/90 mmHg. Après essai de sevrage à la nicardipine, la personne est aux objectifs tensionnels. L'état clinique est stable avec hémiparésie droite, mutisme, pupilles symétriques et réactives. La personne est décédée le soir après retour en EHPAD.

Le troisième est survenu chez une personne de 80 à 90 ans avec lourds antécédents, décédée brutalement vingt minutes après la réalisation de la première injection dans un contexte de désaturation brutale avec hypovigilance se majorant par un coma Glasgow 3 et une tétraparésie ; le décès survient dans les 24h. Le dossier ne donne pas d'élément supplémentaire ; il ne renseigne pas d'élément en faveur d'une réaction allergique, d'une poussée hypertensive, ou de troubles du rythme authentifié lors de la prise en charge initiale.

Le quatrième est survenu chez une personne de 90 à 100 ans ayant présenté, à J11 de la vaccination, un état de mal épileptique ayant entraîné le décès. Aucun antécédent n'était renseigné dans cette déclaration succincte. Aucun élément n'était renseigné informant de possibles effets de réactogénicité ou d'autres symptômes observés entre la vaccination et la survenue de l'état de mal épileptique.

Les trois cas supplémentaires transmis par la procédure des cas marquants concernaient :

- Une personne de 90 à 100 ans avec très lourds antécédents cardiovasculaire ayant présenté, à J1 de la 2^{ème} injection, un SCA avec sus-décalage du segment ST ayant conduit rapidement au décès ; la description du cas ne mentionnait pas d'anomalie de la pression artérielle ou de trouble du rythme constaté durant la prise en charge. Aucun élément n'était renseigné concernant des effets de type allergique ou de réactogénicité constatés dans les heures suivant l'injection ; aucune information n'était donnée concernant d'éventuels effets survenus après la 1^{ère} dose.
- Une personne de 50 à 60 ans sans antécédent notable ayant présenté, à J21 de la 2^{ème} injection, sans signe antérieur post D1 ou D2, un malaise à vélo sur trajet habituel. Arrêt cardiaque post douleur thoracique avec irradiation mâchoire. La prise en charge mettra en évidence un *low flow* de plus de 45 min sans no flow. Une coronarographie est réalisée en raison de la symptomatologie initiale. La coronarographie retrouve des lésions bi-tronculaires avec sténose serrée sur l'interventriculaire antérieure à 2 niveaux ainsi

qu'une occlusion aiguë de la circonflexe traitée par stent actif. Malgré la prise en charge, l'évolution conduira rapidement au décès ;

- Une personne de 40 à 50 ans ayant présenté, à J10 de la 2^{ème} injection, une douleur lombaire hyperalgique avec notion d'irradiation dans la jambe avec des troubles sensitifs. Pendant le transport, le patient a présenté une violente douleur abdominale avec malaise et perte de connaissance. Il a été en arrêt cardiorespiratoire (ACR) 2 minutes avant d'arriver aux urgences. Aux urgences : ACR avec rythme en dissociation électromécanique puis asystolie après 30 minutes de réanimation cardiopulmonaire. Concernant la cause du décès, forte présomption d'une rupture de l'aorte abdominale ou une dissection de l'aorte thoracique descendante. En attente d'information complémentaire. Aucun événement particulier n'avait été noté après la 1^{ère} injection, ni entre la 2^{ème} injection et la survenue de l'événement rapporté.

Les nouveaux cas analysés sont survenus pour la quasi-totalité chez des patients très âgés ou présentant de lourds antécédents. Aucun nouveau cas n'a été rapporté qui serait survenu dans un contexte de réactogénicité précoce (un cas de ce type avait été présenté dans le rapport 4). Les deux cas marquants survenus chez des patients jeunes à distance de la 2^{ème} injection et sans événement rapporté après la 1^{ère} injection et entre la 2^{ème} injection et la survenue du décès n'apporte pas d'élément en faveur d'un rôle du vaccin. Le second cas nécessite cependant d'être documenté plus complètement pour permettre une analyse plus fine. Dans le contexte du suivi des événements de décès, ces cas et les données correspondantes continueront à faire l'objet d'un suivi attentif.

Analyse et expertise des cas de troubles du rythme cardiaque graves (ex. tachycardie, fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, bradycardie ; n=78, dont 22 cas sur la période de suivi)

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.

Pour les 22 cas de la période, à noter ces 6 cas en particulier de réaction de type 1 (ou mixte) :

- Personne de 80 à 90 ans apparemment sans antécédents, ayant présenté un malaise avec tachycardie-bradycardie, désaturation et cyanose des membres inférieurs, d'évolution favorable en quelques jours. Ce cas avait semblé initialement être de la réactivité de type R4, mais assez atypique. Après reconsidération, la relation temporelle avec la 2^{ème}

- injection et la très mauvaise tolérance de la FA évoquent un phénomène de novo, rare avec une telle symptomatologie, évoquant le rôle direct du produit-vaccin de type R1.
- Personne de 70 à 80 ans : malaise, perte de connaissance et troubles de la conduction 12 heures après la 2^{ème} injection vaccination évoquant le rôle direct du produit-vaccin, malgré les facteurs de risques lourds.
 - Personne de 40 à 50 ans avec apparition d'un syndrome grippal à la suite de la primo-vaccination par Comirnaty® accompagné d'extrasystolie ventriculaire trois jours après, d'atténuation rapide. La temporalité des événements évoque une responsabilité du vaccin produit (myocardite ? péricardite ?) de type R1.
 - Personne de 80 à 90 ans présentant asthénie, nausées, gêne respiratoire contemporaine d'une bradycardie et d'un bloc auriculo-ventriculaire de haut degré. Le patient décède en attente d'un appareillage. Le caractère grave, inattendu dans son évolution par le cardiologue évoque une réaction de type R1 par son évolution inattendue très possiblement en lien avec le vaccin produit.
 - Personne de 80 à 90 ans présentant une bradycardie sévère 15 minutes après la vaccination par Comirnaty®, d'évolution favorable. Bien qu'une réaction vagale soit possible, dans le cadre de la réactogénicité à la vaccination (R4) l'intensité de cette bradycardie chez ce sujet aux facteurs de risques peut aussi évoquer une réaction anormale au produit vaccin ce qui serait une réaction de type 1 ou mixte.
 - Personne de 90 à 100 ans présentant une ACFA rapide avec dyspnée de symptomatologie atypique, d'évolution atypique sous traitement avec dégradation progressive de l'hémodynamique cyanose 5-6 jours après la vaccination. Bien que la relation temporelle évoque une relation coïncidentale de type R5, la description du cas et son évolution ne peuvent faire écarter la responsabilité du vaccin dans sa réaction systémique initiale de type R1 chez ce sujet frêle. Ce cas mérite d'être exploré dans sa démarche diagnostique et thérapeutique

Deux cas ont été classés comme des réactions de type 5 ; tous les autres ont été classés comme des réactions de type 4.

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

Analyse et expertise des cas graves d'élévation de la pression artérielle (n=134 dont 59 cas graves sur la période de suivi)

A la date de ce rapport, le nombre total de cas d'élévation de la pression artérielle cotés graves est de 134 dont 59 supplémentaires sur la période de suivi. Ces événements correspondaient, selon les recommandations de l'ESC/ESH 2018 ¹, à des d'HTA de Grade 3 dans 36 cas, de Grade 2 dans 9 cas, et de grade I dans 4 cas. Les valeurs n'étaient pas renseignées pour 10 cas. Sur ces 59 cas, 26 concernaient des événements rapportés après la réalisation d'une 2^{ème} injection.

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 déjà précédemment décrites ont été retrouvés à savoir une augmentation marquée et transitoires (quelques heures ou quelques jours) des chiffres tensionnels, avec des signes associés (céphalées, sensation de malaise, etc.) chez des patients sans antécédents d'hypertension ou déjà hypertendus bien équilibrés.

La réalisation de la 2^{ème} injection chez des personnes ayant présenté des épisodes d'hypertension après la 1^{ère} injection permettait d'identifier, dans les nouvelles déclarations analysées au cours de cette période :

- Deux cas de rechallenge positif : le 1^{er} correspondait à un cas très succinct déclaré par la personne et ne comprenait pas de détail concernant le 1^{er} épisode et le 2nd épisode (valeurs, délai de survenue, etc.) mais mentionnait l'instauration après la 1^{ère} injection d'un traitement antihypertenseur n'ayant pas permis la prévention du second épisode ; le 2nd correspondait à une personne ayant présenté une élévation de la pression artérielle à 180/120 à J1 de la 1^{ère} injection, et une nouvelle élévation de la pression artérielle authentifiée à J3 de la 2^{ème} injection, sans précision concernant les valeurs atteintes.
- Un cas de rechallenge négatif : le 1^{er} épisode d'élévation de la pression artérielle avait été constaté à J18, très à distance de la 1^{ère} injection. Un traitement antihypertenseur avait été instauré ; aucune récurrence d'élévation de la pression artérielle n'a été constatée après la réalisation de la 2^{ème} injection

Par ailleurs, un cas succinct d'élévation de la pression artérielle survenue après 2^{ème} injection pour lequel l'information spécifiait explicitement qu'aucun événement n'avait été constaté après la 1^{ère} injection (21 autres déclarations concernaient des cas survenus après la 2^{ème} injection, sans renseignement spécifique concernant des événements qui seraient survenus après la 1^{ère} injection).

¹ Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement D, Coca A, De Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruijlope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen S, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder R, Shlyakhto E, Tsioufis K, Aboyans V, Desormais I; List of authors/Task Force members: 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens. 2018 Dec;36(12):2284-2309. doi: 10.1097/HJH.0000000000001961. Erratum in: J Hypertens. 2019 Feb;37(2):456. PMID: 30379783)

Enfin, un cas, survenu dans un contexte de réactogénicité potentielle, s'est accompagné d'une poussée d'insuffisance cardiaque (détaillé dans la section correspondante).

Au-delà du contexte vaccinal propice à la décharge noradrénergique, la durée de ces poussées hypertensives à des valeurs très élevées ou encore leur survenue retardée par rapport à l'acte vaccinal suggèrent des mécanismes d'actions plus spécifiques liés au vaccin lui-même (puissance de la stimulation immunitaire induite par le vaccin à ARNm via les cytokines, protéine spike et enzyme de conversion de l'angiotensine 2)^{2 3 4}.

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

Analyse et expertise des cas de syndrome coronaire aigu (n=21 cas, dont 8 dans la période)

A la date de ce rapport, un total de 21 cas graves correspondant à des syndromes coronariens aigus (IDM, SCA non ST+, IDM à coronaires normale, etc.) a été rapporté, dont 8 sur la période de suivi.

Un cas, le seul rapporté après une 2^{ème} injection, concernait une personne d'une soixantaine d'année. Celle-ci avait présenté un IDM antérieur à J2 de la 1^{ère} injection, ayant motivé la pose d'un stent. Quarante-cinq minutes après la 2^{ème} injection, la personne a présenté de nouvelles douleurs thoraciques. Aux urgences, une élévation des enzymes cardiaques sera retrouvée, sans nouvelle lésion visualisée lors de la nouvelle coronarographie. Aucun élément n'est renseigné concernant un possible trouble du rythme ou une élévation de la pression artérielle. La symptomatologie a régressé dans les heures suivantes.

A l'exception de cet événement, l'analyse des cas de cette nouvelle période ne fournissait pas d'information supplémentaire par rapport aux cas précédemment examinés (en particulier aucun nouvel événement rapporté de MINOCA, aucun cas survenu dans un contexte renseigné de réactogénicité, de trouble du rythme, ou d'élévation de la pression artérielle).

L'ensemble des éléments analysés sur ces cas (ATCDS, éléments d'anamnèse) ne permet pas d'évoquer un rôle direct du vaccin dans la survenue de ces syndromes coronaire aigu. Ces événements continueront cependant à être suivi et analyser dans les prochains rapports.

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

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

⁴ Costa LB, Perez LG, Palmeira VA, Macedo E Cordeiro T, Ribeiro VT, Lanza K, Simões E Silva AC. Insights on SARS-CoV-2 Molecular Interactions With the Renin-Angiotensin System. *Front Cell Dev Biol*. 2020 Sep 16;8:559841.

Analyse et expertise des cas graves d'insuffisance cardiaque (n=31 cas, dont 7 dans la période)

A la date de ce rapport, 31 cas d'insuffisance cardiaque graves ont été notifiés, dont 7 pour ce suivi hebdomadaire. Vingt-trois cas concernaient des femmes, et l'âge moyen était de 84,6 ans. Le délai de survenue était ≤ 24 h pour dix cas, compris entre 1 et 4 jours pour 14 cas, et supérieur à 4 jours pour 7 cas. Trois cas, tous d'évolution favorable, sont survenus dans un contexte de réactogénicité systémique à type de syndrome pseudo-grippal ou asthénie. Cinq autres cas ont eu une évolution favorable, 11 étaient en cours de rétablissement aux dernières informations disponibles, 5 étaient non rétablis, et 7 personnes étaient décédées.

Parmi les nouveaux cas, un est survenu chez une personne de moins de 60 ans sans facteur de risque connu d'insuffisance cardiaque hormis un tabagisme à 15-20 paquets année. Deux jours après la 1^{ère} injection, apparition de douleurs thoraciques transitoires et des poignets et avants bras, apparition d'une dyspnée d'effort stade II, sans douleur thoracique. Lorsqu'elle se présente pour sa 2^{ème} injection 3 semaines plus tard, devant les douleurs persistantes des 2 bras et la dyspnée, elle est hospitalisée. A l'entrée, le patient est apyrétique, présente une dyspnée NYHA 2, ne présente pas de douleurs thoracique. Auscultation cardiaque normale, PA 117/72 mais tachycardie avec FC à 103bpm. Crépitants des bases pulmonaires, avec œdème pulmonaire radiologique et clinique. Test PCR SARS-Cov 2 négatif. L'ECG montre un bloc de branche gauche, et une ischémie franche antéro-latérale ; la coronographie montre des lésions tritronculaires étendues.

Au total, les cas rapportés d'insuffisance cardiaque sont survenus pour la plupart chez des sujets très âgés et avec de lourds antécédents médicaux. Au vu des informations analysées depuis le début du suivi de la sécurité du vaccin Comirnaty, un rôle éventuel de la vaccination dans la décompensation d'une pathologie cardiaque sévère stable ou inconnue, ne peut pas être formellement écarté. 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=10 cas, dont 4 dans la période)

1 cas supplémentaire transmis selon la procédure des cas marquants

A la date de ce rapport, 10 cas de péricardites et myopéricardite ont été notifiés, dont 4 pour ce suivi hebdomadaire, dont deux après une 2^{ème} injection. Pour l'un de ces deux cas, le délai de survenue était inférieur à 24h, il était de plus d'une semaine pour les trois autres.

L'analyse des cas de cette nouvelle période ne fournissait pas d'information supplémentaire par rapport aux cas précédemment examinés.

Par ailleurs, un cas supplémentaire a été transmis par la procédure des cas marquants. Il correspondait à un cas de péricardite survenu chez une personne de 70 à 80 ans, sans antécédent de ce type, à J3 de la 2^{ème} injection. Le patient a présenté une douleur thoracique prolongée ayant cédé spontanément, avec syndrome inflammatoire, ECG compatible avec

une péricardite, et une ETT montrant une minime lame péricardique. Les dosages de troponine étaient subnormaux, conduisant dans ce contexte à retenir le diagnostic de péricardite

A ce jour, les péricardites / myopéricardites ont été reconnues comme des effets indésirables de la vaccination contre la variole, en particulier dans le cadre de la vaccinations des personnels des armées aux Etats-Unis^{5,6}. En dehors de cette vaccination, la littérature conclut, en l'état actuel, même pour les vaccins vivants, à une relation très incertaine entre vaccination et péricardites / myopéricardites pour un risque qui au vu du nombre de cas rapportés, serait négligeable^{7,8}. Aucun événement de ce type n'a été observé dans l'essai de phase III concernant le Comirnaty.

Les éléments analysés au cours de cette nouvelle période de suivi n'apportent pas de modification à la conclusion du rapport précédent : les informations existantes ne conduisent pas à ce jour à identifier un signal de sécurité pour cet événement ; ces événements continueront néanmoins à faire l'objet d'un suivi spécifique dans les rapports ultérieurs.

Analyse et expertise des cas d'événements thromboemboliques veineux graves (n=20 cas, dont 5 dans la période)

2 cas supplémentaires transmis selon la procédure des cas marquants

Depuis le début du suivi, 20 cas d'événements thromboemboliques ont été notifiés, dont 5 (quatre cas d'embolie pulmonaire, un cas de thrombose veineuse profonde). L'analyse des cas de cette nouvelle période ne fournissait pas d'information supplémentaire par rapport aux cas précédemment examinés.

Aucun cas ne détaillait de symptômes évocateurs d'une réactogénicité On ne retrouvait d'information en faveur de réactogénicité observée depuis la vaccination pour aucun cas.

Par ailleurs, deux cas supplémentaires ont été transmis par la procédure des cas marquants :

- Un cas d'embolie pulmonaire bilatérale proximale avec signes de gravité scanographique et biologique survenu 3 semaines environ après la 1ère injection chez une personne de 90 à 100 ans a priori sans autre facteur de risque connu de maladie veineuse thromboembolique. Pas d'information en faveur d'effet préalable de type réactogénicité, HTA, ou trouble du rythme.

⁵ Sarkisian SA, Hand G, Rivera VM, Smith M, Miller JA. A Case Series of Smallpox Vaccination-Associated Myopericarditis: Effects on Safety and Readiness of the Active Duty Soldier. *Mil Med.* 2019;184:e280-e283.

⁶ Halsell JS, Riddle JR, Atwood JE, Gardner P, Shope R, Poland GA, Gray GC, Ostroff S, Eckart RE, Hospenenthal DR, Gibson RL, Grabenstein JD, Arness MK, Tornberg DN; Department of Defense Smallpox Vaccination Clinical Evaluation Team. Myopericarditis following smallpox vaccination among vaccinia-naïve US military personnel. *JAMA.* 2003;289:3283-9.

⁷ Mei R, Raschi E, Forcesi E, Diemberger I, De Ponti F, Poluzzi E. Myocarditis and pericarditis after immunization: Gaining insights through the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Int J Cardiol.* 2018;273:183-6.

⁸ Kuntz J, Crane B, Weinmann S, Naleway AL; Vaccine Safety Datalink Investigator Team. Myocarditis and pericarditis are rare following live viral vaccinations in adults. *Vaccine.* 2018;36:1524-7.

- Un cas de thrombose veineuse profonde survenu chez une personne de 60 à 70 ans à J3 de la 1^{ère} injection. La personne a un antécédent d'embolie pulmonaire ainsi que de gros antécédents orthopédiques. Le médecin déclarant signale également un surpoids.

A ce stade, les cas rapportés d'événement 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 de ces événements soit réalisé dans les rapports ultérieurs.

Analyse et expertise des cas graves de troubles vestibulaires (vertiges rotatoires, vertige paroxystique positionnel bénin, névrite vestibulaire ; n=27, dont 5 sur la période)

Un total de 27 cas de troubles vestibulaires graves a été transmis depuis le début du suivi, dont 5 dans la période hebdomadaire. Parmi les nouveaux cas, à noter le cas d'un patient de 40 à 50 ans, hypertendu qui, une semaine après la 1^{ère} injection, a manifesté des vertiges à répétitions qui se sont aggravés après la 2^{ème} injection avec la survenue de nausées et vomissements.

Au total, les données supplémentaires recueillies, en particulier un cas avec rechallenge positif, suggèrent la présence d'un signal potentiel concernant les troubles vestibulaires, déjà évoqué lors du troisième rapport sur la sécurité du vaccin Comirnaty. Les informations sont encore limitées à ce stade, et ces événements continueront donc à faire l'objet d'une surveillance spécifique avec rendu détaillé dans les prochains rapports.

Analyse et expertise des cas graves de paralysie faciale (total=28, dont 3 sur la période)

Parmi les 3 cas graves rapportés comme des cas de paralysies faciales au cours de cette période de suivi, aucun cas n'a été rapporté à la deuxième injection du vaccin. **Pas d'autre élément marquant à signaler.**

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

Analyse et expertise des cas graves de troubles auditifs (n=9, dont 4 sur la période)

Un total de 9 cas de troubles auditifs graves, dont 4 sur la période, ont été transmis. Ils concernaient majoritairement des femmes (7 cas), et des sujets d'âge compris entre 30 et 75 ans. Un cas est survenu chez une personne avec des antécédents d'acouphènes. Le délai de survenue a été inférieur à 2 jours pour 4 cas et ≥ 7 jours pour 5 cas. Trois cas sont survenus après la deuxième dose. Parmi ces cas, un concernait un sujet de moins de 55 ans que manifesté un baisse d'audition et acouphènes après la première injection devenant invalidants 10 jours après la seconde injection. Au contraire, un cas de rechallenge négatif a

été aussi rapporté, il concernait un cas traité dans le rapport N° 3, qui n'a manifesté aucun trouble auditif lors de la seconde injection.

Au total, un nombre relativement élevé de troubles graves de l'audition a été transmis dans la période hebdomadaire (4 cas sur 9 totaux). Un tiers des cas était en relation avec la 2^{ème} injection. Les informations sont encore trop parcellaires pour évoquer un potentiel signal de sécurité. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.

Anosmie et agueusie (16 cas, dont 2 graves ; 1 cas sur la période de suivi)

Un total de 16 cas, d'anosmie/agueusie, dont 2 graves, ont été rapportés depuis le début du suivi. Cinq étaient isolés, 9 étaient associés à des symptômes systémiques de type fièvre ou asthénie ; 2 étaient liés à des infections à COVID-19. Un cas non grave a été rapporté pendant la période couverte par ce rapport ; il s'agit d'un cas d'anosmie et agueusie survenu à J5 après la première injection, sans notion d'un diagnostic différentiel de COVID-19.

Les informations restent encore limitées à ce stade ; les cas d'anosmie et agueusie continueront donc à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.

Analyse et expertise des cas graves d'infections à COVID-19 (n=50, dont 15 sur la période de suivi)

Parmi les quinze cas analysés cette semaine, 1 cas de COVID grave symptomatique avec fièvre, asthénie et difficultés respiratoires requérant oxygénothérapie le lendemain de la deuxième injection, chez un patient très âgé. Les cas analysés sont, comme dans les rapports précédents le fait de contamination pré ou post-vaccinale.

Du fait du calendrier vaccinal, les prochains rapports vont prioritairement s'intéresser aux cas survenus après la deuxième injection.

Analyse et expertise des cas graves d'accidents ischémiques transitoires (n=11 dont 3 cas sur la période de suivi)

Ces 3 AIT sont tous survenus dans les 3 jours suivant la réalisation d'une première injection, dont deux dans les premières 24h. Aucun ne rapportait de contexte de trouble du rythme mis en évidence durant la surveillance post-vaccinale ou lors de la prise en charge de l'AIT. **Pas d'élément en faveur du rôle du vaccin sur l'ensemble des cas transmis.**

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

Le Tableau 7 récapitule la distribution des 1082 cas graves déclarés au 18 février 2021 par type et par gravité depuis le début de la campagne vaccinale.

Le Tableau 8 récapitule la distribution des 344 cas graves déclarés entre le 12 février 2021 et le 18 février 2021, par type et par gravité pour la période hebdomadaire.

Les cas marquants transmis après le 18 février 2021 ne sont pas pris en compte dans ces tableaux.

Tableau 7. Récapitulatif des 1516 cas graves rapportés en France jusqu'au 25/02/2021 par type et par motif de gravité.

Type	Total N = 1 516 (%)	Décès N = 217 (%)	Hospitalisation / prolongation N = 300 (%)	Incapacité ou invalidité N = 211 (%)	Mise en jeu du pronostic vital N = 83 (%)	Médicalement significatifs N = 895 (%)
AIT	11 (0,7)	0 (0,0)	6 (2,0)	0 (0,0)	1 (1,2)	4 (0,4)
AVC hémorragique	15 (1,0)	7 (3,2)	6 (2,0)	0 (0,0)	2 (2,4)	0 (0,0)
AVC ischémique	31 (2,0)	2 (0,9)	22 (7,3)	2 (9,5)	5 (6,0)	0 (0,0)
AVC sans précision	2 (0,1)	1 (0,5)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Acrosyndrome	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Anémie	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Anémie hémolytique auto-immune	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aplasie	1 (0,1)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Arrêt cardiaque	7 (0,5)	3 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (4,8)	0 (0,0)
Arthrite	2 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,2)
Asthme	5 (0,3)	0 (0,0)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,3)
Autres	79 (5,2)	2 (0,9)	21 (7,0)	1 (4,8)	2 (2,4)	53 (5,9)
BPCO	2 (0,1)	0 (0,0)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Chorioréinite	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Chute	3 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)	2 (0,2)
Coma	2 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (1,2)	0 (0,0)
Confusion	4 (0,3)	0 (0,0)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,2)
Conjonctivite	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Convulsions	30 (2,0)	1 (0,5)	9 (3,0)	0 (0,0)	7 (8,4)	13 (1,5)
Cérébelle	2 (0,1)	0 (0,0)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dermatose bulleuse	2 (0,1)	0 (0,0)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diarrhée	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Dissection aortique	2 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,4)	0 (0,0)
Douleur Neuropathique	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Douleur thoracique non cardiaque	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Douleurs thoraciques	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspnée	7 (0,5)	0 (0,0)	3 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (0,4)
Décompensation de diabète	2 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Décès	137 (9,0)	137 (63,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Déficit moteur	2 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Détresse respiratoire	8 (0,5)	3 (1,4)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (0,4)
Eczéma	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Embolie pulmonaire	15 (1,0)	1 (0,5)	11 (3,7)	0 (0,0)	2 (2,4)	1 (0,1)
Emphysème	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Encéphalite	1 (0,1)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Epistaxis	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Epithélioma	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Érythème polymorphe	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
État de mal migraineux	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fausse-couche spontanée	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)

Tableau 7. Récapitulatif des 1516 cas graves rapportés en France jusqu'au 25/02/2021 par type et par motif de gravité (suite).

Type	Total N = 1 516 (%)	Décès N = 217 (%)	Hospitalisation / prolongation N = 300 (%)	Incapacité ou invalidité N = 21 (%)	Mise en jeu du pronostic vital N = 83 (%)	Médicalement significatifs N = 895 (%)
Herpès	2 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,2)
Hyperglycémie	7 (0,5)	0 (0,0)	3 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (0,4)
Hypersensibilité / Anaphylaxie	112 (7,4)	0 (0,0)	18 (6,0)	0 (0,0)	18 (21,7)	76 (8,5)
Hypertension artérielle	134 (8,9)	0 (0,0)	17 (5,7)	3 (14,3)	4 (4,8)	110 (12,3)
Hyperthyroïdie	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Hypotension	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Hématémèse	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Hématome extra dural	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hémiplégie	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Hémorragie	2 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Ictus mnésique	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ictère	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Impotence fonctionnelle membre injecté	2 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	1 (0,1)
Infection (non COVID-19, non Zona)	35 (2,3)	14 (6,5)	12 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (1,0)
Infection à COVID-19	50 (3,3)	19 (8,8)	12 (4,0)	0 (0,0)	2 (2,4)	17 (1,9)
Insuffisance cardiaque	31 (2,0)	9 (4,1)	14 (4,7)	0 (0,0)	7 (8,4)	1 (0,1)
Insuffisance corticosurrénale aiguë	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Insuffisance respiratoire aiguë	3 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (0,1)
Insuffisance rénale	2 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (0,1)
Lupus	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Lymphadénopathies	3 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,3)
Maladie de Crohn	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Malaise non étiqueté	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Malaise post-vaccinal	46 (3,0)	0 (0,0)	11 (3,7)	0 (0,0)	6 (7,2)	29 (3,2)
Myélite cervicale postérieure aiguë	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Métrorragies	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Neurologique autre	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Névrite du III	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Néuralgie	4 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (0,4)
Occlusion de l'artère rétinienne	2 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Occlusion veine centrale de la rétine	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Pancréatite	4 (0,3)	0 (0,0)	4 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pancytopénie	2 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Paralysie faciale	28 (1,8)	1 (0,5)	6 (2,0)	2 (9,5)	0 (0,0)	19 (2,1)
Paresthésies	12 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (1,1)
Pneumopathie d'inhalation	2 (0,1)	2 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Tableau 7. Récapitulatif des 1516 cas graves rapportés en France jusqu'au 25/02/2021 par type et par motif de gravité (fin).

Type	Total N = 1 516 (%)	Décès N = 217 (%)	Hospitalisation / prolongation N = 300 (%)	Incapacité ou invalidité N = 211 (%)	Mise en jeu du pronostic vital N = 83 (%)	Médicalement significatifs N = 895 (%)
Polyarthrite rhumatoïde	2 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,2)
Priapisme	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Purpura	3 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,3)
Purpura Vasculaire	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Purpura sans précision	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Péricardite	10 (0,7)	0 (0,0)	6 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (0,4)
Réactogénicité	413 (27,2)	3 (1,4)	35 (11,7)	9 (42,9)	3 (3,6)	363 (40,6)
Spondylarthrite ankylosante	4 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (0,4)
Syncope	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Syndrome coronaire aigu	21 (1,4)	6 (2,8)	8 (2,7)	0 (0,0)	4 (4,8)	3 (0,3)
Syndrome d'activation macrophagique	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Syndrome de Guillain-Barré	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Syndrome méningé	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Syndrome subocclusif	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tendinopathie	2 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,2)
Thrombose veineuse	2 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Thrombose veineuse profonde	4 (0,3)	0 (0,0)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,2)
Thyroïdite de hashimoto	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Troubles bipolaires	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles de l'audition	9 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)	2 (9,5)	0 (0,0)	6 (0,7)
Troubles du rythme	78 (5,1)	3 (1,4)	26 (8,7)	0 (0,0)	8 (9,6)	41 (4,6)
Troubles généraux non étiquetés	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Troubles vestibulaires	27 (1,8)	0 (0,0)	3 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,2)	23 (2,6)
Troubles visuels	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Uveïte	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Vascularite	4 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,3)
Zona	32 (2,1)	0 (0,0)	3 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	29 (3,2)
Cédème angioneurotique	3 (0,2)	1 (0,5)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (1,2)	0 (0,0)

Tableau 8. Récapitulatif des 433 cas graves rapportés en France entre le 19/02/2021 et le 25/02/2021 par type et par motif de gravité.

Type	Total N = 433 (%)	Décès N = 48 (%)	Hospitalisation /prolongation N = 78 (%)	Incapacité ou invalidité N = 10 (%)	Mise en jeu du pronostic vital N = 19 (%)	Médicalement significatifs N = 278 (%)
AIT	3 (0,7)	0 (0,0)	3 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AVC hémorragique	5 (1,2)	4 (8,3)	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AVC ischémique	6 (1,4)	0 (0,0)	5 (6,4)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AVC sans précision	2 (0,5)	1 (2,1)	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anémie hémolytique auto-immune	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aplasie	1 (0,2)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Arrêt cardiaque	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (10,5)	0 (0,0)
Arthrite	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Autres	29 (6,7)	0 (0,0)	8 (10,3)	0 (0,0)	1 (5,3)	20 (7,2)
Conjonctivite	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Convulsions	5 (1,2)	1 (2,1)	2 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,7)
Cérébellelité	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diarrhée	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Douleur Neuropathique	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Douleur thoracique non cardiaque	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Dyspnée	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Décompensation de diabète	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Décès	21 (4,8)	21 (43,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Embolie pulmonaire	4 (0,9)	0 (0,0)	3 (3,8)	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)
Emphysème	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Epistaxis	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Epithélioma	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Érythème polymorphe	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Herpès	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Hypersensibilité / Anaphylaxie	18 (4,2)	0 (0,0)	2 (2,6)	0 (0,0)	4 (21,1)	12 (4,3)
Hypertension artérielle	59 (13,6)	0 (0,0)	5 (6,4)	3 (30,0)	2 (10,5)	49 (17,7)
Hémorragie	2 (0,5)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Impotence fonctionnelle membre injecté	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infection (non COVID-19, non Zona)	7 (1,6)	4 (8,3)	3 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infection à COVID-19	15 (3,5)	10 (20,8)	4 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Insuffisance cardiaque	7 (1,6)	1 (2,1)	3 (3,8)	0 (0,0)	2 (10,5)	1 (0,4)
Insuffisance corticosurrénalienne aigue	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Insuffisance respiratoire aigüe	3 (0,7)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (0,4)
Lymphadénopathies	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,7)
Malaise non étiqueté	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Malaise post-vaccinal	12 (2,8)	0 (0,0)	3 (3,8)	0 (0,0)	1 (5,3)	8 (2,9)
Neurologique autre	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Néuralgie	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,7)
Occlusion de l'artère rétinienne	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Tableau 8. Récapitulatif des 433 cas graves rapportés en France entre le 19/02/2021 et le 25/02/2021 par type et par motif de gravité (suite).

Type	Total N = 433 (%)	Décès N = 48 (%)	Hospitalisation /prolongation N = 78 (%)	Incapacité ou invalidité N = 10 (%)	Mise en jeu du pronostic vital N = 19 (%)	Médicalement significatifs N = 278 (%)
Pancréatite	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Paralysie faciale	3 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,1)
Paresthésies	4 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,4)
Pneumopathie d'inhalation	1 (0,2)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Polyarthrite rhumatoïde	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Purpura Vasculaire	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Purpura sans précision	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Péricardite	4 (0,9)	0 (0,0)	3 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Réactogénicité	135 (31,2)	0 (0,0)	8 (10,3)	5 (50,0)	1 (5,3)	121 (43,5)
Spondylarthrite ankylosante	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Syncope	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Syndrome coronaire aigu	8 (1,8)	1 (2,1)	3 (3,8)	0 (0,0)	2 (10,5)	2 (0,7)
Thrombopénie	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Thrombose veineuse profonde	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Troubles bipolaires	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles de l'audition	4 (0,9)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,1)
Troubles du rythme	22 (5,1)	3 (6,3)	8 (10,3)	0 (0,0)	1 (5,3)	10 (3,6)
Troubles vestibulaires	5 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,8)
Troubles visuels	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vascularite	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zona	11 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (4,0)
Gdème angioneurotique	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)

Analyse et expertise des autres événements présentés dans les rapports précédents

Cas graves de dissection aortique (n=2)

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.

*Cas graves d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques (n=31, dont 6 sur la période) **

Parmi les six nouveaux cas reçus pour ce septième rapport, aucun cas ne montrait de spécificité par rapport aux cas déjà analysés ([rapport précédent 3](#), [rapport précédent 4](#), [rapport précédent 5](#), [rapport précédent 6](#)).

Les données recueillies depuis le début de la campagne vaccinale n'apportent, à ce jour, au regard des caractéristiques des cas analysés et des connaissances actuelles, pas d'élément faisant suspecter un rôle du vaccin dans la survenue d'AVC ischémique. La conclusion concernant ces événements demeure donc inchangée.

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

Cas graves d'accidents vasculaires cérébraux hémorragiques (n=15, dont 5 sur la période)

Parmi les cinq nouveaux cas reçus pour ce septième rapport, aucun ne présentait de caractéristique évocatrice d'une contribution possible du rôle du vaccin ni de spécificité par rapport aux cas déjà analysés. Aucun ne renseignait la survenue d'élévation de la pression artérielle observée entre la vaccination et la survenue de l'événement.

Les éléments analysés au cours de cette nouvelle période de suivi n'apportent pas de modification à la conclusion du rapport précédent : les informations existantes ne conduisent pas à ce jour à identifier un signal de sécurité pour cet événement ; ces événements continueront néanmoins à faire l'objet d'un suivi spécifique dans les rapports ultérieurs.

Analyse et expertise des cas de zona (91 cas de zona, dont 30 sur la période ; 32 cas graves, dont 11 sur la période)

1 cas supplémentaire transmis selon la procédure des cas marquants

Quatre-vingt-onze cas de zona, dont 32 renseignés comme médicalement graves, ont été transmis entre le début du suivi et le 26 février 2021.

Concernant les caractéristiques des patients, les cas de zona se sont manifestés majoritairement chez des femmes (63,3%, 57 cas) et chez des sujets plus âgés, avec 50 cas (55,5%) survenus chez les patients de plus de 65 ans. Sexe féminin et âge sont parmi les facteurs de risques attendus⁹. La plupart des cas sont survenus entre la première semaine après l'injection, et douze cas (13,3 %) sont survenus dans un contexte de réactogénicité systémique.

Par ailleurs, un cas supplémentaire a été transmis par la procédure des cas marquants. Il correspondait à un cas de zona survenu chez une patiente de 80 à 90 ans à J5 de la 1ère injection, après manifestations à type de réactogénicité locale et de céphalées à partir de J1. L'éruption est localisée à la tempe et une consultation spécialisée est prévue pour rechercher une éventuelle atteinte ophtalmologique.

Au total, si aucune caractéristique particulière en termes d'âge et sexe n'a été retrouvée lors de cette nouvelle analyse, la notification d'un nombre relativement élevé de cas, dont certains sont survenus dans un contexte de réactogénicité ou dans les suites d'effets de réactogénicité, conduit à évoquer un signal potentiel.

Cas graves de convulsions (n=30, dont 5 sur la période de suivi)

Au-delà du cas d'état de mal épileptique ayant conduit au décès d'un patient et déjà commenté dans la section correspondante, l'analyse des cas de cette nouvelle période ne fournissait pas d'information supplémentaire par rapport aux cas précédemment examinés. A noter la survenue d'un cas de convulsions chez un sujet de 20 à 30 ans en post-vaccinal immédiat dans le cadre d'un malaise et ayant conduit à la programmation d'un bilan exploratoire. **Pas d'éléments cliniques et d'anamnèse en faveur du rôle du vaccin.**

⁹ Marra F, Parhar K, Huang B, Vadlamudi N. Risk Factors for Herpes Zoster Infection: A Meta-Analysis. Open Forum Infect Dis. 2020;7(1):ofaa005. Published 2020 Jan 9. doi:10.1093/ofid/ofaa005

IV.1.5. Analyse et expertise des situations particulières

Événements indésirables en lien avec la deuxième dose

A ce jour, 2 085 cas concernent un effet survenu à la 2^{ème} injection. Parmi ces cas, un total de 419 (20,1 %) cas graves a été rapporté ; la proportion de cas graves est comparable à celle retrouvée pour les cas rapportés après une 1^{ère} injection (22,4 %). Les proportions de cas associés à un décès et ou une hospitalisation sont en revanche plus faibles que celles observées dans les événements rapportés après une 1^{ère} injection (0,9 % vs. 4,1 % ; 2,3 % vs. 5,2 %, respectivement). La distribution en âge est différente par rapport aux cas rapportés après une 1^{ère} injection, avec 54 % des cas rapportés survenus chez des patients de 50-64 ans contre 40 % (Tableau 9).

La plupart des cas rapportés concernaient des effets de réactogénicité (1783 cas, 85,5 % vs. 62,1 % des cas rapportés après une 1^{ère} injection), majoritairement systémique (1677 cas, 80,4 % vs 51,0 %), et avec un délai de survenue inférieur ou égal à 24h.

Comme souligné dans les rapports précédents, le profil des cas de réactogénicité systémique rapportés après une 2^{ème} injection paraît différent de celui des effets de réactogénicité rapporté après une 1^{ère} injection :

- El de réactogénicité avec une fréquence nettement plus élevée pour :
 - Syndrome grippal : 30,8 % vs 5,8 % ;
 - Frissons : 12,0 % vs 5,0 % ;
 - Myalgie : 19,6 % vs 9,7 % ;
- Fréquence légèrement plus élevée pour :
 - Fièvre : 21,4 % vs 11,1 % ;

Une analyse textuelle des narratifs des cas graves a été effectuée pour identifier les cas graves associés à des arrêts de travail. Elle retrouvait 61 cas liés à une 2^{ème} injection (14,5 % des cas graves), et 46 cas liés à une 1^{ère} injection (4,2 %), soit une proportion près de 4 fois plus élevée.

Concernant les évènements d'intérêt (cf. Tableau 5), aucune différence notable n'est à ce jour à signaler.

L'analyse effectuée pour ce rapport confirme globalement les données du rapport précédent, sans information marquante.

Tableau 9. Caractéristiques générales des cas rapportés d'événements indésirables survenus pour le vaccin Comirnaty en France au 25/02/2021, selon le rang d'injection (2^{ème} dose vs. 1^{ère} dose).

	Cas cumulés - 2 ^{ème} dose N = 2 085 (%)	Cas cumulés - 1 ^{ère} dose N = 4 875 (%)
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV		
Cas déclarés par les professionnels de santé	1471 (70,6)	3878 (79,5)
Cas déclarés par les patients/usagers	614 (29,4)	997 (20,5)
Évolution, N (%)		
En cours de rétablissement/résolution	570 (27,3)	923 (18,9)
Rétabli/résolu	1032 (49,5)	2571 (52,7)
Rétabli/résolu avec séquelles	5 (0,2)	26 (0,5)
Non rétabli/non résolu	406 (19,5)	1010 (20,7)
Décès	19 (0,9)	198 (4,1)
Inconnu	53 (2,5)	147 (3,0)
Sexe		
Masculin	472 (22,6)	1286 (26,4)
Féminin	1611 (77,3)	3563 (73,1)
Inconnu	2 (0,1)	26 (0,5)
Âge moyen	56,2	61,8
Tranches d'âge, N (%)		
16-49	547 (26,2)	1047 (21,5)
50-64	1117 (53,6)	1945 (39,9)
65-74	119 (5,7)	372 (7,6)
75-84	132 (6,3)	776 (15,9)
≥ 85	147 (7,1)	680 (13,9)
Inconnu	23 (1,1)	55 (1,1)
Cas graves, N (%)	420 (20,1)	1096 (22,5)
Critère de gravité		
Décès	19 (0,9)	198 (4,1)
Mise en jeu du pronostic vital	13 (0,6)	70 (1,4)
Hospitalisation	48 (2,3)	252 (5,2)
Invalidité ou incapacité	9 (0,4)	12 (0,2)
Médicalement significatif	332 (15,9)	564 (11,6)
Réactogénicité, N (%)	1783 (85,5)	3028 (62,1)
Réactogénicité locale uniquement	106 (5,1)	541 (11,1)
Réactogénicité systémique	1677 (80,4)	2487 (51,0)
El systémiques		
<i>Asthénie/Fatigue/Malaise</i>	578 (27,7)	1081 (22,2)
<i>Syndrome grippal</i>	643 (30,8)	283 (5,8)
<i>Céphalées</i>	483 (23,2)	798 (16,4)
<i>Fièvre</i>	447 (21,4)	539 (11,1)
<i>Myalgies</i>	409 (19,6)	473 (9,7)
<i>Frissons</i>	251 (12,0)	242 (5,0)
<i>Nausée/Vomissement</i>	301 (14,4)	544 (11,2)
<i>Diarrhée</i>	74 (3,5)	232 (4,8)
<i>Douleur articulaire</i>	141 (6,8)	189 (3,9)
<i>Douleur et inconfort musculosquelettiques</i>	36 (1,7)	65 (1,3)
<i>Complications liées à une vaccination</i>	6 (0,3)	16 (0,3)

Patients avec antécédent d'infection à COVID-19

Depuis le début de l'enquête, 421 cas d'effets indésirables chez des personnes avec un antécédent d'infection à COVID-19 ont été recueillis. Les résultats sont en ligne avec les rapports précédents, avec des déclarations qui ne paraissent pas présenter de caractéristiques particulières, soit en termes de gravité ou de typologie des déclarations.

Parmi les cas reçus, 260 (61,7%), concernaient des cas survenus après la 2^{ème} injection. Deux cas rapportent la 2^{ème} injection effectuée après le 12/02/2021, date à laquelle la HAS a déconseillé cette injection pour les patients avec antécédents d'infection à COVID-19.

Parmi ces deux cas, un cas a été d'issue fatale. Il concernait une personne de 90 à 100 ans décédé brutalement et de façon inexplicable le lendemain de la 2^{ème} injection. Cette personne présentait des antécédents d'hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, diabète insulino-dépendant, démence vasculaire. Aucun effet ni aucun trouble n'avait été constaté après la 1^{ère} injection, ni dans l'après-midi et la soirée suivant la 2^{ème} injection. La personne est retrouvée décédée le lendemain de la vaccination au matin, sans signe permettant d'orienter vers une cause particulière de décès. Les éléments disponibles ne permettent pas d'évoquer un rôle potentiel du vaccin.

Comme dans les précédents rapports, la proportion de patients ayant développé des effets réactogènes systémiques continue à être plus élevée en cas d'antécédent de COVID-19 (72,0 % vs 59,0 %) avec cependant une gravité moindre. Au vu du nombre important de notifications reçues après la deuxième injection, une réduction du nombre des cas est par conséquent attendue pour les prochains rapports.

Erreurs médicamenteuses

Parmi les cas rapportés en France au 25/02/2021, 37 (0,5 %) correspondaient à des erreurs d'administration, seuls 3 cas ont été transmis entre le 18/02/2021 et le 25/02/2021, sans effet indésirable associé (Tableau 10).

Tableau 10. Description des erreurs identifiées dans les cas rapportés en France jusqu'au 25/02/2021.

Erreur	Cas cumulés d'erreur, N= 37 (%)	Cas avec EI graves, N = 2 (%)
Administration d'une dose incorrecte	22 (59,5)	0
Schéma d'administration inapproprié	5 (13,5)	0
Problème de préparation du produit	3 (8,1)	
Site/voie d'administration inapproprié	4 (10,8)	2 (100,0)
Autres circonstances	3 (8,1)	0
Erreur sans effet indésirable	29 (78,4)	0
Erreur avec effet indésirable	8 (21,6)	2 (100,0)

A ce jour, et au vu des informations disponibles, aucun signal de sécurité ne concerne les erreurs médicamenteuses associées au vaccin Comirnaty. Les deux cas d'effets graves sont survenus dans des conditions d'injections ne correspondant pas aux recommandations.

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

Période hebdomadaire

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

La transmission de données effectuées le 19/02/2021 par le laboratoire Pfizer rapportait des informations pour 69 cas d'effets indésirables graves déclarés en France (43 déclarations initiales et 26 informations de suivi de déclaration). Tous provenaient du réseau français des CRPV.

V. Conclusion

Depuis le début de la campagne vaccinale, 6 960 cas d'effets indésirables potentiels ont été déclarés et analysés pour le vaccin Comirnaty par le réseau français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, dont 1 516 cas graves. Parmi ces cas, 1 629 dont 433 graves ont été rapportés au cours de la nouvelle période couverte par ce septième 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 19/02/2021 et le 25/02/2021 n'apportent pas d'élément nouveau concernant le suivi des cas de :

- Elévation de la pression artérielle ;
- Troubles du rythme ;
- Accidents vasculaires cérébraux ischémiques ;
- Accidents vasculaires cérébraux hémorragiques ;
- Accidents ischémiques transitoires ;
- Événements thromboemboliques veineux ;
- Péricardite ;
- Syndrome coronaire aigu ;
- Dissection aortique ;
- Convulsions ;
- Infection à COVID-19 et sujets avec antécédent connu d'infection à COVID-19 ;
- Hypersensibilité / anaphylaxie et asthme ;
- Paralysie faciale ;
- Anosmie / agueusie ;
- Troubles vestibulaires ;
- Troubles auditifs ;
- Vascularites

L'élément d'information le plus marquant concerne la poursuite d'un nombre élevé de déclarations concernant des cas de zona, dont certains sont survenus dans un contexte de réactogénicité ou dans les suites d'effets de réactogénicité. Même si ces infections sont fréquentes, en particulier chez les femmes et les personnes âgées ce qui correspond aux caractéristiques des cas rapportés, ce nombre élevé et la survenue de cas post-réactogénicité conduisent à évoquer un signal potentiel.

Le nombre total de décès rapportés s'élève à 217 à l'issue de cette nouvelle période de suivi. Les nouveaux cas analysés sont survenus pour la quasi-totalité chez des patients très âgés ou présentant de lourds antécédents. Aucun nouveau cas qui serait survenu dans un contexte de réactogénicité précoce n'a été rapporté. Les deux décès rapportés via la

procédure des cas marquants n'apportent pas, à ce jour, d'élément faisant évoquer un rôle éventuel du vaccin. Le second cas nécessite cependant d'être documenté davantage pour permettre d'affiner l'évaluation.

Concernant en général les événements rapportés d'insuffisance cardiaque, par ailleurs, les données supplémentaires recueillies pour ce rapport n'apportent pas d'information qui modifient la conclusion précédente. Au total, les cas rapportés d'insuffisance cardiaque, survenus pour la plupart chez des sujets très âgés et avec de lourds antécédents médicaux, ne montrent pas de spécificité particulière en faveur d'un rôle du vaccin. Ces événements continueront à faire l'objet d'une surveillance spécifique dans les prochains rapports.

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

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

Grade I

Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire avec ou sans angioedème

Grade II

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

Grade III

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

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

Grade IV

Arrêt circulatoire et/ou respiratoire.

VII. Annexe 2. Distribution détaillée des effets renseignés dans les cas enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance au 11/02/2021, par System Organ Class (SOC) et par High Level Terms (HLT) de la classification MedDRA.

