

Enquête de pharmacovigilance du vaccin VAXZEVRIA®

Rapport n°18 : période du 31 décembre 2021 au 25 août 2022

CRPV d'Amiens - CRPV de Rouen



Centre régional de
pharmacovigilance
Amiens
Hauts-de-France



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



Déclarations d'intérêts

L'ANSM, après avoir vérifié que les experts nommés rapporteurs de l'enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID-19 n'avaient pas de liens à déclarer avec les laboratoires exploitant l'un des vaccins contre la COVID-19 en France et que leurs DPI étaient à jour, précise qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard de ce rapport.

Table des matières

I. Contexte	4
II. Périmètre et vaccin concerné	4
III. Organisation et calendrier	4
IV. Méthodes.....	4
V. Résultats	5
V.1 Données générales sur les cas issus de la BNPV.....	5
V.1.1 Nombre d'injections réalisées avec le vaccin VaxZevria® depuis le début de la campagne vaccinal (Source VACSI).....	5
V.1.2 Evolution du nombre de cas notifiés	6
V.1.3 Evolution du type d'effets indésirables notifiés	7
V.2 Analyse et expertise des cas graves de décès	10
V.3 Analyse et expertise des autres effets/évènements d'intérêt	12
V.3.1 Signaux confirmés.....	14
V.3.2 Signaux potentiels.....	15
V.3.3 Effets indésirables sous surveillance	21
V.3.4 Autres effets indésirables sur la période et cas marquants	23
V.4 Analyse et expertise des situations particulières	26
V.4.1 Erreurs médicamenteuses	26
V.4.2 Echech de la primo-vaccination.....	26
VI. Récapitulatif du suivi et des actions	28
VII. Conclusion.....	29
VII.1 Annexe 1	30
VII.2 Annexe 2	31
VII.3 Annexe 3	31

I. Contexte

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

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) d'AMIENS et le CRPV de ROUEN assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin VAXZEVRIA® du laboratoire ASTRAZENECA.

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

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

II. Périmètre et vaccin concerné

[Voir rapport précédent](#)

III. Organisation et calendrier

[Voir rapport précédent](#)

IV. Méthodes

[Voir rapport précédent](#)

A l'issue du [Rapport N°17](#) mis en ligne le 04/02/2022 par l'ANSM, la stabilité des résultats au cours des dernières semaines a conduit à décider d'espacer la publication des rapports détaillés de pharmacovigilance.

La surveillance de pharmacovigilance rapprochée de la sécurité des vaccins demeurant continue, une fiche de synthèse mettant à jour les nouvelles données analysées est régulièrement sur le site de l'ANSM.

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

V. Résultats

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

Ce 18^{ème} rapport comprend l'analyse des données de pharmacovigilance pour la période comprise entre le 31 décembre 2021 et le 25 août 2022. Comme pour les précédents rapports, seront présentés une mise à jour des données cumulées, les informations marquantes identifiées lors de l'analyse réalisée pour cette nouvelle période, ainsi que les nouvelles conclusions que ces faits ont pu apporter. Par ailleurs, pour permettre une présentation plus synthétique, les descriptions générales seront présentées pour l'ensemble des données analysées depuis le début du suivi, avec une synthèse des signaux potentiels transmis à l'Europe.

V.1.1 Nombre d'injections réalisées avec le vaccin VaxZevria® depuis le début de la campagne vaccinal (Source VACSI).

		Depuis le début de la vaccination au 25/08/2022					
		D1*	D2*	D3*	D4*	D5*	Total
		4 416 041	3 440 964	4 437	2	1	7 861 445
Sexe	<i>Femme</i>	2 189 104	1 651 061	2111			3 842 276
	<i>Homme</i>	2 216 121	1 783 922	2321	2	1	4 002 367
	<i>NR</i>	10 816	5 981	5			16 802
Tranches d'âge	<i>00-04</i>	302	144				446
	<i>05-09</i>	76	2				78
	<i>10-11</i>	43	7				50
	<i>12-15</i>	334	86	3			423
	<i>16-17</i>	653	170	1			824
	<i>18-19</i>	6 320	772	5			7097
	<i>20-24</i>	46 374	3 861	28			50 263
	<i>25-29</i>	54 958	4 415	27			59 400
	<i>30-34</i>	60 469	4 862	39			65 370
	<i>35-39</i>	69 114	5 221	32			74 367
	<i>40-44</i>	81 723	7 110	37			88 870
	<i>45-49</i>	105 391	12 339	54			117 784
	<i>50-54</i>	245 204	68 262	132			313 598
	<i>55-59</i>	874 601	741 775	919			1 617 295
	<i>60-64</i>	891 338	793 512	1 054		1	1 685 905
	<i>65-69</i>	860 686	781 883	899	1		1 643 469
	<i>70-74</i>	726 671	667 677	766			1 395 114
<i>75-79</i>	157 676	142 584	200			300 460	
<i>80-84</i>	109 965	98 523	154	1		208 643	
<i>sup. 85</i>	123 347	107 138	87			230 572	
<i>inconnue</i>	796	621				1 417	

D* : rang d'injection

Depuis le début de la campagne de vaccination, 7 861 445 doses ont été administrées au 25/08/2022. La population ciblée est majoritairement celle des plus de 55 ans recommandée, on note néanmoins sur 778 570 doses administrées au moins de 55 ans (670 961 D1 ; 107 251 D2) dont 997 de moins de 16 ans (755 D1 ; 239 D2).

Sur cette nouvelle période, 29 222 doses supplémentaires sont tracées comme administrées en 2022 alors que le dernier lot disponible est périmé depuis le 30/11/2021.

V.1.2 Evolution du nombre de cas notifiés

Ce rapport est le dix-huitième réalisé dans le cadre du suivi de pharmacovigilance renforcé du vaccin VaxZevria®. Il concerne l'ensemble des cas d'effets/événements indésirables (EI) potentiels déclarés au Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance pour la période du 31/12/2021 au 25/08/2022 inclus, hormis les cas d'effets indésirables impliquant un schéma hétérologue et déjà analysés dans le rapport spécifique « schéma hétérologue » clôturé au 13/05/2022.

A la date du 25/08/2022 et depuis le début de la campagne vaccinale, 30447 cas d'effets/événements indésirables potentiellement (6931 cas graves) liés au vaccin VaxZevria® et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 56803 effets / événements (12185 cas graves). Il s'agit de 20445 femmes et 9936 hommes (inconnu pour 66 personnes), âgés en moyenne de 52,9 ± 15,7 ans (médiane 56 ans et extrêmes 10 à 101 ans (non renseigné dans 315 cas)). **Le Tableau 1** reprend les caractéristiques générales des cas.

Sur la période d'étude (31/12/2021 au 25/08/2022), 2143 cas (400 cas graves) ont été validés (3350 effets/événements indésirables dont 653 cas graves) et transmis aux CRPV rapporteurs. Il s'agit de 1400 femmes et de 740 hommes, (inconnu 3) âgés en moyenne de 55,2 ± 15,4 ans (médiane 59,0 ans et extrêmes 18 à 96 ans (non renseigné dans 31 cas)). Parmi ces cas, 400 (18,6%) sont graves avec 17 décès, 14 mises en jeu du pronostic vital, 173 hospitalisations, 59 incapacités, 1 anomalie congénitale et 136 médicalement significatifs. Il y a 8 cas marquants sur cette période.

Tableau 1 : Caractéristiques générales des cas

	Nombre de cas cumulés		Nombre de cas période	
N=Nombre de cas enregistrés dans la BNPV	30447	%	2143	%
Cas déclarés par les professionnels de santé	18768	61,64%	1185	55,30%
Cas déclarés par les patients/usagers	11679	38,36%	958	44,70%
<i>Cas confirmés médicalement</i>	20524	67,41%	1986	92,67%
Cas non graves	23516	77,24%	1743	81,33%
Sexe n (%)				
Masculin	7050	29,98%	547	31,38%
Féminin	16411	69,79%	1193	68,45%
Inconnu	55	0,23%	3	0,17%
Tranches d'âge, n (%)				
<16 ans	1			
16-18 ans	16	0,07%	0	
19-24 ans	1260	5,36%	77	4,41%
25-29 ans	1561	6,64%	94	5,39%

30-49 ans	6049	25,72%	410	23,50%
50-64 ans	9187	39,07%	682	39,20%
65-74 ans	4567	19,42%	386	22,12%
75-84 ans	485	2,07%	60	3,44%
85 ans et +	131	0,56%	10	0,57%
NR	259	1,10%	24	1,38%
cas graves, n	6931	22,76%	400	18,67%
Critère de gravité				
Décès	263	3,79%	17	4,25%
Mise en jeu du pronostic vital	346	4,99%	14	3,50%
Hospitalisation	2015	29,07%	173	43,25%
Invalidité ou incapacité	239	3,45%	59	14,75%
Anomalie congénitale	1	0,01%	1	0,25%
Médicalement significatif	4067	58,68%	136	34,00%
Sexe n (%)				
Masculin	2886	41,64%	193	48,25%
Féminin	4034	58,20%	207	51,75%
NR	11	0,16%		
Tranches d'âge, n (%)				
<16 ans				
16-18 ans	8	0,12%	2	0,50%
19-24 ans	239	3,45%	12	3,00%
25-29 ans	346	4,99%	9	2,25%
30-49 ans	1425	20,56%	36	9,00%
50-64 ans	2533	36,55%	153	38,25%
65-74 ans	1800	25,97%	146	36,50%
75-84 ans	352	5,08%	24	6,00%
85 ans et +	172	2,48%	11	2,75%
NR	56	0,81%	7	1,75%

Sur les 30447 cas rapportés, 23516 (77,24%) correspondaient à des cas non graves et 6931 (22,76 %) à des cas graves au regard des définitions réglementaires internationales de pharmacovigilance. Depuis le précédent rapport, 2143 nouveaux cas ont été transmis, dont 400 cas graves (18,67%).

V.1.3 Evolution du type d'effets indésirables notifiés

La répartition par System Organ Class (SOC) des effets sur l'ensemble du suivi est présentée dans la **Figure 1**. Le SOC « troubles généraux » rassemble 45,2% des effets indésirables décrits et 31,1% des effets graves. Le **Tableau 2** reprend le détail des effets/événements indésirables graves et non graves rapportés en France au 25/08/2022 par SOC.

Parmi les 30447 cas analysés, 21959 (72,1%) présentent des signes de réactogénicité* seuls ou associés à d'autres effets (Cf. Annexe 2), pourcentage élevé mais les cas graves ne représentent que 2947 de ces cas (9,7%).

**définition : propriété d'un vaccin de produire des réactions indésirables sous forme d'une réponse immunologique excessive se manifestant par de la fièvre, de la douleur à l'endroit d'injection accompagnée d'un gonflement, une induration et une rougeur attendus, car déjà identifiés et caractérisés dans les essais cliniques).*

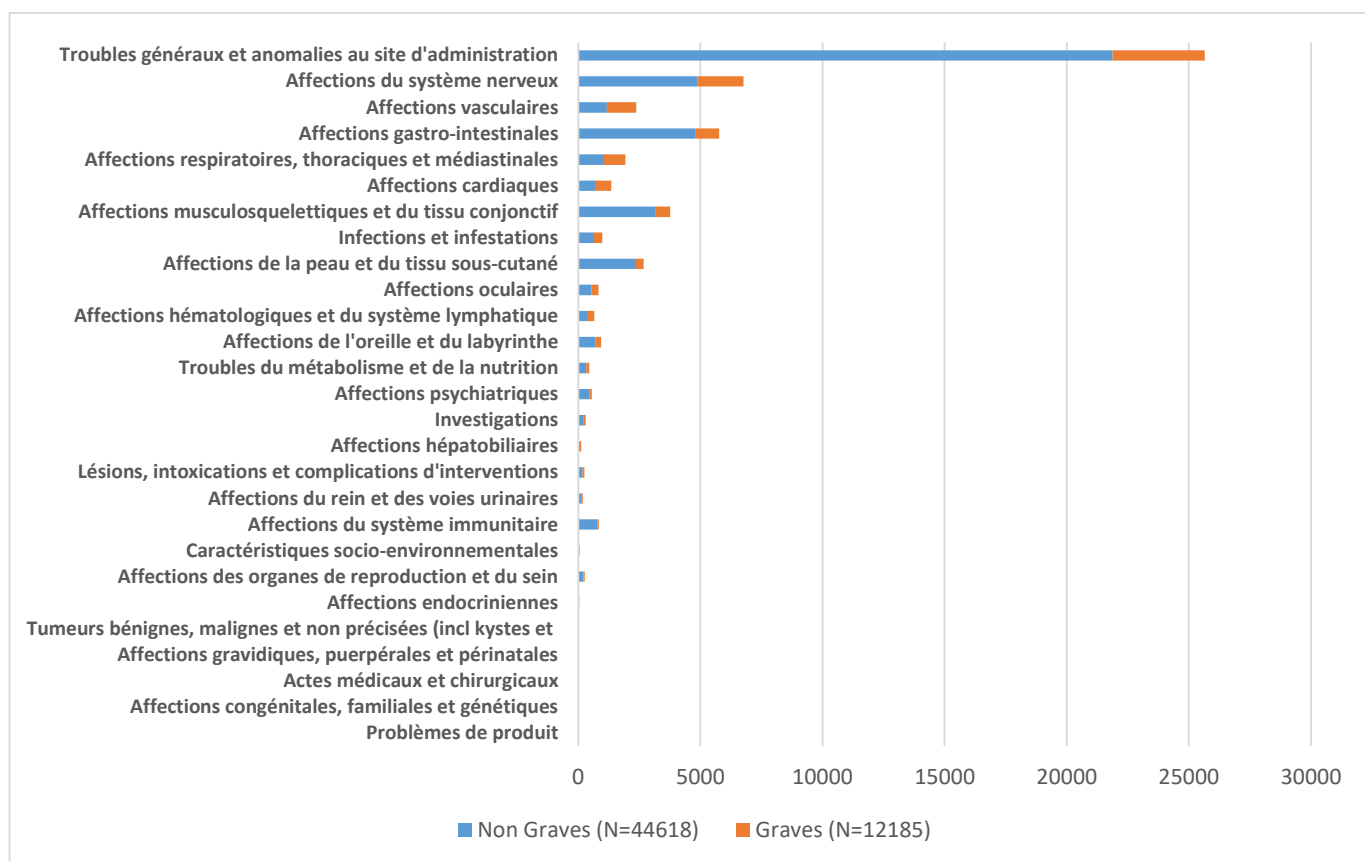


Figure 1 : Répartition des 56803 effets indésirables par *System Organ Class* (SOC)

Tableau 2 : Détail des effets/événements indésirables (EI) rapportés dans les cas graves et non graves en France jusqu'au 25/08/2022, par SOC.

	EI cumulés (N=56803)			
	Non Graves (N=44618)	%	Graves (N=12185)	%
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	21874	49,03%	3785	31,06%
Affections du système nerveux	4896	10,97%	1873	15,37%
Affections vasculaires	1175	2,63%	1196	9,82%
Affections gastro-intestinales	4813	10,79%	961	7,89%
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	1049	2,35%	880	7,22%
Affections cardiaques	678	1,52%	676	5,55%
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	3168	7,10%	601	4,93%
Infections et infestations	641	1,44%	348	2,86%
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	2363	5,30%	308	2,53%
Affections oculaires	536	1,20%	291	2,39%
Affections hématologiques et du système lymphatique	401	0,90%	257	2,11%
Affections de l'oreille et du labyrinthe	703	1,58%	230	1,89%
Troubles du métabolisme et de la nutrition	326	0,73%	124	1,02%
Affections psychiatriques	452	1,01%	102	0,84%
Investigations	200	0,45%	98	0,80%

Affections hépatobiliaires	27	0,06%	88	0,72%
Affections du rein et des voies urinaires	114	0,26%	78	0,64%
Lésions, intoxications et complications d'interventions	173	0,39%	78	0,64%
Affections du système immunitaire	775	1,74%	64	0,53%
Caractéristiques socio-environnementales	3	0,01%	50	0,41%
Affections des organes de reproduction et du sein	218	0,49%	44	0,36%
Affections endocriniennes	21	0,05%	17	0,14%
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	2	0,00%	13	0,11%
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	3	0,01%	13	0,11%
Actes médicaux et chirurgicaux	5	0,01%	6	0,05%
Affections congénitales, familiales et génétiques	2	0,00%	3	0,02%
Problèmes de produit			1	0,01%

Parmi les effets indésirables graves, **2270** sont des effets indésirables considérés comme d'intérêt particulier (d'après la liste pré-définie avec ANSM/ & Liste ACCESS, harmonisation codage CRPV) et sont répertoriés dans le **Tableau 3**.

Tableau 3 : Effets indésirables d'intérêt particulier*

	Nombre d'effets sur la période de suivi** avec les cas marquants (n=116)	Nombre d'effets cumulés*** (n=2270)
AVC	17	344
-Ischémique	16	308
-Hémorragique (hors complication de thrombose cérébrale)	1	36
Thrombocytopénie :	12	180
- PTT	0	3
- PTI	6	55
- CIVD/thrombopénie + thrombose	0	42
- Thrombopénie sans précision	6	80
Troubles du rythme cardiaque :	1	107
- Tachycardie ventriculaire	0	3
- ACFA	1	83
- Extrasystoles	0	15
- Flutter	0	6
Infarctus du myocarde	8	93
Thrombus intra-cardiaque	0	4
Embolie pulmonaire (EP)	21	492
Thromboses veineuses cérébrales	0	37
Thromboses veineuses splanchniques	4	57
Thromboses veineuses profondes sans EP	9	427
Myocardite et myopéricardite	2	21
Méningoencéphalite	2	7
Convulsions/crises d'épilepsie	2	46
Paralysie faciale périphérique	5	59
Polyradiculonévrite/Syndrome de Guillain-Barré/Parsonage-Turner	7	80
Réaction anaphylactique de grade II	0	7

Pathologie démyélinisante centrale	0	14
Myélite	3	12
Lésions type engelures	0	1
Anosmie/agueusie	2	13
Schéma d'administration inapproprié	0	5
Décès	21	264

*les effets indésirables répertoriés ne concernent plus les schémas hétérologues **31/12/2022 au 25/08/2022 ; *** jusqu'au 25/08/2022

V.2 Analyse et expertise des cas graves de décès

Il y a sur la période 21 cas de décès (dont 14 cas d'échec vaccinaux), portant à 264 le nombre de décès sur l'ensemble du suivi.

Sur l'ensemble du suivi, il y a 42 décès rapportés à **un échec de vaccination**. Il s'agit de 8 femmes et de 34 hommes, âgés en moyenne de $73,9 \pm 10,8$ ans [extrêmes : 55-94]. L'infection à SARS-CoV2 est survenue dans un délai médian post-D2 (ou D1 si ATCD de Covid-19) de 130 jours [extrêmes 23 jours-6 mois]. Le variant est identifié comme un delta dans 10 cas et est non renseigné dans les 32 autres. Toutes ces personnes, hormis 4 cas non renseignés, ont des facteurs de risque de forme grave de Covid-19.

Un cas concerne un prématuré de 27 SA décédé à 2 jours de vie de complications liées à une maladie des membranes hyalines (cas déjà évoqué dans le rapport 15). La mère, âgée entre 40 et 44 ans, fumeuse, traitée au long cours par aténolol, avec notion de retard de croissance intra-utérin (RCIU) lors de précédentes grossesses, avait reçu au terme imprécis d'environ 14 SA une 1^{ère} dose de vaccin alors qu'elle ne se savait pas enceinte ; découverte d'un RCIU à 22 SA s'aggravant, puis, accouchement prématuré au terme de 27 SA. Ce cas a été analysé dans le [rapport 4 \(page 11\)](#) des experts responsables du suivi des effets indésirables des vaccins Covid-19 chez les femmes enceintes et allaitantes.

Concernant les 221 autres cas (tableau), 111 (50,2%) sont survenus dans la semaine suivant la vaccination (dont 51 dans les 48h) chez des patients ambulatoires. Lorsqu'ils sont renseignés, dans 200 cas (94,3%), des facteurs de risque cardiovasculaires (CV) sont avérés, dont, transmis par la procédure des cas marquants, le cas d'un septuagénaire souffrant d'HTA et d'insuffisance veineuse ayant eu une thrombose veineuse à J25 de sa D2 Vaxzevria® (douleurs mollets depuis 2-3 semaines avant le diagnostic) avec décès brutal dans un contexte probable d'infarctus du myocarde (IDM) à 3 mois ; sur l'ensemble du suivi et survenus dans les 15 jours post-vaccination, 23 cas (21 renseignant des facteurs de risque CV), évoquent un IDM ou une embolie pulmonaire, événements thromboemboliques qui ont fait l'objet d'un signal potentiel dans les rapports précédents sur les données de littérature.

On note au total qu'il y a 13 personnes de moins de 55 ans (extrêmes : 24-54 ans), parmi lesquelles 10 ont des facteurs de risque cardiovasculaires connus.

Nous avons considéré la date des premiers symptômes ou, en cas de mort subite inexpliquée, celle du décès, pour calculer le délai de survenue de l'évènement ; on constate ici que dans 67 cas (30,3%) ce délai est supérieur à 15 jours post-vaccination [extrêmes : 16 jours-6 mois].

Quatre-vingt-cinq décès (38,5%) correspondent à des morts subites inexpliquées, soit un taux de notification de 1,09/100000 doses [0,86-1,32] (en prenant le nombre de doses injectées jusqu'au 25/08/2022). Ces décès sont survenus pour 49 cas (57,6%) dans la semaine suivant la vaccination (dont 25 cas dans les 48h).

Il y a 15 cas correspondant à des événements thromboemboliques atypiques (dont 11 cas de thrombocytopénie thrombotique immunitaire induite par le vaccin, TTIV) qui se rapportent à un signal discuté dans les précédents rapports, confirmé et ajouté dans le RCP du vaccin VaxZevria®. Dans 9 cas les anticorps anti-PF4 sont positifs, dans 3 cas négatifs et non recherchés dans 2 cas.

Dans 24 cas, il est mentionné dans le résumé de ceux-ci qu'une autopsie a été faite et/ou demandée. A ce jour, nous disposons des comptes-rendus de 5 autopsies. Trois cas concernent, un soixantenaire décédé à J7 post-D1 une trentenaire décédée à J1 post-D1 et une septuagénaire décédée à J45 post-D1 pour lesquels à l'issue de leurs expertises les légistes ne retiennent pas de lien avec le vaccin. Pour les 2 autres cas, les résultats partiels dont nous disposons ne permettent pas de conclure pour le moment. Enfin, concernant les 19 autres patients, nous sommes dans l'attente des comptes-rendus d'autopsie.

	Total	Catégorie 1a	Catégorie 1b	Catégorie 1c	Catégorie 2
Décès, n	221	85	40	9	87
Age (n=221)					
<i>médiane [extrêmes (ans)]</i>	67 [24-97]	<i>69 [48-97]</i>	<i>66,5 [54-93]</i>	<i>71 [60-86]</i>	<i>66 [24-92]</i>
<i>< 55 ans</i>	13	<i>2</i>	<i>1</i>	<i>0</i>	<i>10</i>
<i>≥ 55 ans</i>	208	<i>83</i>	<i>39</i>	<i>9</i>	<i>77</i>
Sexe (n=215)					
<i>Femme (%)</i>	84 (38,0)	<i>30 (35,3)</i>	<i>12 (30,0)</i>	<i>2 (22,2)</i>	<i>40 (46,0)</i>
<i>Homme (%)</i>	137 (62,0)	<i>55 (64,7)</i>	<i>28 (70,0)</i>	<i>7 (77,8)</i>	<i>47 (54,0)</i>
Facteurs de risque renseignés (n=212)					
<i>Oui (%)</i>	200 (94,3)	<i>78 (95,1)</i>	<i>35 (89,7)</i>	<i>9 (100)</i>	<i>77 (96,2)</i>
Délai de survenue des premiers symptômes (n=221)					
<i>≤ 24 heures</i>	13	<i>4</i>	<i>6</i>		<i>3</i>
<i>1 à 2 jours</i>	38	<i>21</i>	<i>11</i>		<i>6</i>
<i>3 à 7 jours</i>	60	<i>24</i>	<i>13</i>	<i>3</i>	<i>20</i>
<i>8 à 15 jours</i>	44	<i>10</i>	<i>6</i>	<i>2</i>	<i>26</i>
<i>> 15 jours</i>	66	<i>26</i>	<i>4</i>	<i>4</i>	<i>32</i>

1/ Cas déclarés d'emblée comme décès: -1a) Mort soudaine ou inexpliquée dans les jours suivants la vaccination (différencier moins d'une semaine/ plus d'une semaine de la vaccination chez une personne qui n'a présenté aucune manifestation nouvelle entre la vaccination et le décès (en dehors d'éventuels effets réactogènes bénins) -1b) Arrêt cardiorespiratoire précédé de manifestations cliniques inaugurales (par ex: douleur thoracique puis ACR sur EP massive, dyspnée aiguë, manifestations anaphylactiques,...) orientant vers une étiologie éventuelle du décès - 1c) Décès en lien avec l'évolution d'une pathologie chronique déjà présente avant la vaccination (insuffisant respiratoire ou cardiaque connu qui se dégrade après le vaccin). 2/ Cas pour lesquels le décès est l'évolution de l'EI : -Décès après un ou plusieurs jours d'évolution d'une symptomatologie aiguë apparue après la vaccination.

Au total, le taux de décès est bien inférieur à l'attendu (0,003%) et il n'y a pas de signal de sécurité concernant la mortalité post-vaccinale soulevé par la notification spontanée à ce jour en dehors des cas liés à une TTIV. Les TTIV ont fait l'objet d'un signal qui a été confirmé notamment au niveau Européen et cet effet indésirable a été ajouté dans le RCP du vaccin VaxZevria® (dans les rubriques 4.3, 4.4 et 4.8).

V.3 Analyse et expertise des autres effets/événements d'intérêt

Depuis le début du suivi, 30447 cas d'effets/événements indésirables potentiellement liés au vaccin VaxZevria® ont été analysés pour un total de 56803 effets / événements. **Le tableau 4** récapitule les effets indésirables ayant déjà fait l'objet d'une analyse qualitative.

Tableau 4 : récapitulatif des EI ayant fait l'objet d'une analyse qualitative depuis le début du suivi

Effets indésirables (EI)*	EI cumulés, N (graves)	EI période/cas marquants, n (graves)	Commentaires
Signaux confirmés			
<i>Syndromes pseudo-grippaux</i>	14832 (2114)	512 (27)	Ces syndromes sont toujours notifiés et codés majoritairement en EI non graves. Conclusions inchangées depuis le dernier rapport (RCP 4.8).
<i>Thromboses atypiques</i>	68 (68)	0	RCP 4.3, 4.4 et 4.8 (Cf. V.3.1)
<i>Dont TTIV</i>	30 (30)	0	
<i>Syndromes de fuite capillaire</i>	1(1)	1(1)	3 cas déclarés et 1 seul retenu (Cf. V.3.1) RCP 4.3, 4.4 et 4.8
<i>Thrombopénies immunitaires</i>	57 (55)	8 (6)	RCP 4.4 et 4.8
<i>Thromboses des veines et sinus cérébro-vasculaires</i>	37 (37)	0	RCP 4.4 et 4.8
<i>Syndrome de Guillain-Barré</i>	53 (52)	5 (4)	RCP 4.4 et 4.8
<i>Paralysies faciales périphériques</i>	86 (59)	6 (5)	RCP 4.8
<i>Myélites transverses</i>	12 (12)	3(3)	RCP 4.4 et 4.8
Signaux potentiels			
<i>Hypertension artérielle</i>	695 (253)	42 (9)	Cela confirme qu'il s'agit d'un signal potentiel
<i>Saignements cutanéomuqueux (dont saignements menstruels)</i>	823 (105)	68 (7)	Seuls sont considérés les PT « hématomes » à distance du point d'injection, « pétéchies » et sans thrombopénie, « épistaxis » et « ménométrorragies » Cela confirme qu'il s'agit d'un signal potentiel Cf.V.3.2
<i>Réactivations virales</i>	518 (109)	43 (10)	Cela confirme qu'il s'agit d'un signal potentiel
<i>Dont Herpesviridae</i>	516 (107)	41 (8)	
<i>Autres polyradiculonévrites dont les Parsonage-Turner</i>	31 (28)	3 (3)	Cela confirme qu'il s'agit d'un signal potentiel
<i>Myocardites</i>	21 (21)	2 (2)	Cela confirme qu'il s'agit d'un signal potentiel Cf.V.3.2
<i>Péricardites</i>	67 (65)	3 (3)	
<i>Pertes d'audition</i>	63 (42)	14 (12)	Cela confirme qu'il s'agit d'un signal potentiel Cf.V.3.2
<i>Maladie de Still</i>	1 (1)	0	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Sarcoïdose</i>	2 (2)	0	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Pseudopolyarthrites rhizoméliques (PPR)</i>	34 (22)	7 (3)	Cela confirme qu'il s'agit d'un signal potentiel
<i>Infarctus du myocarde</i>	93(93)	8 (8)	Aucun nouvel élément dans le suivi Cf.V.3.2 Données EPI-PHARE en faveur d'un sur-risque à 2 semaines post-D1 : signal potentiel
<i>Thrombose veineuse périphérique sans EP</i>	503 (427)	12 (9)	

<i>Embolie pulmonaire (EP)</i>	492(492)	21 (21)	
Effets indésirables sous surveillance			
<i>Décès dont morts soudaines et inexpliquées</i>	264 (264) 85 (85)	21 (21) 1(1)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports (Cf.V.2).
<i>Pathologies démyélinisantes centrales (dont 10 cas de poussées)</i>	14 (13)	0	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Névrites optiques rétrobulbaires</i>	5(5)	1(1)	Avis d'expert attendu.
<i>Neuropathie optique ischémique antérieure aigüe (NOIAA)</i>	16(16)	2(2)	
<i>Neurorétinites</i>	2 (2)	0	
<i>Affections oculaires (hors troubles non précisés ou s'intégrant dans d'autres tableaux)</i>	161 (136)	14 (6)	
<i>Encéphalites et méningoencéphalites non infectieuses</i>	21 (21)	2 (2)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>AVC ischémique</i>	308 (308)	16 (16)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports. <i>A noter que chez ces patients des facteurs de risque cardiovasculaires connus dans 95,0% et que dans 66,6% des cas sont survenus à distance de la vaccination (≥ 8 jours).</i>
<i>AIT</i>	71 (70)	4 (4)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Thrombus intracardiaque</i>	6 (4)	0	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Thrombose artérielle autres</i>	71 (69)	2 (1)	
<i>Thrombose veineuse superficielle</i>	176 (114)	6 (5)	
<i>Occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCR)</i>	74 (70)	6 (6)	
<i>Thrombose veineuse autres</i>	48 (23)	4 (2)	
<i>Troubles du rythme et de la conduction</i>	864 (299)	21 (4)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Erythèmes noueux</i>	12 (5)	1	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports
<i>Vascularites cutanées</i>	123 (37)	2 (2)	La recherche sur les HLT « Purpura et troubles apparentés » et « Vascularites », n'apportent aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Vascularites nécrosantes systémiques</i>	11 (11)	3 (3)	Surveillance particulière de ces cas. Cf. V.3.3
<i>Colites ischémiques</i>	21 (21)	0	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Acrosyndromes de type S. Raynaud (durée >1heure)</i>	35 (4)	3(1)	« Syndrome de Raynaud » et « ischémie périphérique » et lecture des résumés des cas. Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.
<i>Décompensations de pathologies préexistantes</i>	224 (112)	24 (10)	Seuls les cas codés avec les termes « aggravée » ou « décompensation » ou « récurrence » ont été pris en compte pour le calcul. Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports
<i>Artérites à cellules géantes</i>	9 (9)	0	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports
<i>Pancréatites (après exclusion des cas relevant d'autres étiologies)</i>	16 (15)	1 (1)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports.

<i>Echecs de vaccination</i>	360 (295)	83 (65)	Aucun nouvel élément par rapport aux précédents rapports (Cf.V.4.2)
------------------------------	-----------	---------	---

* les effets indésirables répertoriés ne contiennent pas les cas analysés dans le suivi spécifique des schémas hétérologues

V.3.1 Signaux confirmés

THROMBOSES ATYPIQUES

Sur la période, aucun cas de thrombocytopénie thrombotique immunitaire induite par le vaccin (TTIV), ni aucun cas de thrombose atypique n'est rapporté.

Le total sur l'ensemble du suivi reste donc à 30 les cas de TTIV dont 11 décès ; pour les 19 autres cas, nous ne disposons pas d'information quant à la poursuite du schéma vaccinal.

A ce jour, on retient un total de 30 cas répondant à la définition de TTIV. Le nombre de thromboses de localisation atypiques sans étiologie autre formelle survenant dans un délai de 28 jours après administration vaccinale est lui de 68 cas à l'issue de ce bilan. Pas de nouveaux éléments sur ce signal confirmé (inclus dans le RCP du vaccin VaxZevria® dans les rubriques 4.3, 4.4 et 4.8).

SYNDROME DE FUITE CAPILLAIRE

Il s'agit du 1^{er} cas français avéré de syndrome de fuite capillaire, notifié en mars 2022, concernant un cinquantenaire ayant comme antécédents une gammopathie monoclonale avec myélogramme normal, un tabagisme chronique, des douleurs chroniques sans étiologie retrouvée, un syndrome anxio-dépressif et une tumeur cutanée opérée.

Il a présenté, trois jours post-D1 VAXZEVRIA, une asthénie intense motivant une consultation aux urgences, puis son hospitalisation en réanimation devant de multiples anomalies cliniques (asthénie brutale, douleurs abdominales, diarrhée) et biologiques (hémococoncentration, baisse paradoxale des protides sanguins, Insuffisance rénale aiguë). De plus, le patient a eu une thrombose veineuse mésentérique supérieure avec colite réactionnelle ainsi qu'une thrombopénie avec un nadir à 60 G/L avec anticorps Anti-PF4 négatifs. Traité par anticoagulation curative et antibiothérapie probabiliste. Patient non encore rétabli au moment de la notification.

Après avis du centre de référence, le diagnostic de syndrome de CLARKSSON post vaccination est retenu sur un terrain d'autoimmunité probable. Ce diagnostic a motivé un traitement par immunoglobulines IV.

Signal confirmé à l'EMA depuis le 11/06/2021 et inclus au RCP du vaccin VaxZevria® dans les rubriques 4.3, 4.4 et 4.8.

V.3.2 Signaux potentiels

MENO-METRORRAGIES/DYSMENORRHEES

Sur l'ensemble du suivi 172 cas rapportent la survenue au décours d'injection vaccinales de troubles gynécologiques (35 depuis le dernier rapport).

Femmes d'âge moyen 43.55 +/- 11.7, NR 1 cas, [18 – 81], médiane 43 ans.

Délais de survenue de 0 à plusieurs mois, en moyen 7 jours +/- 11, médiane 2 jours (NR 5 cas, quelques jours dans 10 cas, environ 6 mois dans 1 cas).

		Troubles menstruels SAI	Ménométrorragies	Ménorragie	Aménorrhée	Cycle irrégulier SAI	Métrorragie	Endométriose avec ménorragie	Douleur pelvienne isolée 16	Saignement vaginal	Pertes vaginales SAI
TOTAL Cas		14	5	35	12	10	63	1	9	20	1
Classe d'âge	16-18 ans			2							
	19 -24 ans		2	3	2	2	1				
	25 - 29 ans	3	3	3	2		3	1	2		
	30-49 ans	9		22	8	6	34		5	10	1
	50-64 ans	2		5		2	19		2	9	
	65 - 74 ans						5			1	
	75-84 ans						1				
	NR			1							
Délai	S1	6	5	22	6	5	49		7	15	
	S2	2		4	1	2	1	1	1	1	
	2 °15aine	3		4	2		7			1	
	mois SAI	2		2	1		2		1	2	
	[1 - 2 mois]			1	2	1	4				
	> 2 mois					1				1	
	NR	1		1		1					
Evolution	Inconnue	1	1			1	7		1	1	
	Non rétablie	6	2	12	10	4	7	1	2	8	
	résolu avec séquelles						1				
	Favorable	7	2	23	2	5	48		6	11	1
Gravité											
	Non grave	14	4	31	12	9	52	1	8	15	
	Hospitalisation						2				
	MS		1	4		1	9			5	1
								1			

La plupart des cas surviennent dans la tranche d'âge 30-49 ans, dans la première semaine de vaccination, sont d'évolution favorable et majoritairement non graves. L'ensemble de ces cas confirment le signal potentiel.

MYOCARDITES / PERICARDITES

La recherche sur les PT « myocardite », « péricardites », « épanchement péricardique » « affection du péricarde » retrouve 89 cas, (dont 2 correspondent à une péricardite compliquant une embolie pulmonaire, un autre une myocardite dans le cadre d'une légionellose).

Après analyse des cas, on retient :

PERICARDITES

66 cas rapportant un tableau de péricardite, survenus chez 40 femmes et 26 hommes, d'âge moyen 59.5 ans +/- 13.23 [extrêmes : 21-89 ans], médiane 61 ans ; 48 cas après D1 (dont 1 avec R+), 17 cas après D2 ; 2 cas non renseignés. Délai de survenue moyen 16.82 jours +/- 16.5 jours et 2 cas non renseignés >1mois (1-2 mois) ainsi qu'un cas dans le mois sans précision,

Parmi eux, 45 cas survenus entre 0 et 21 jours :

- 6 cas correspondent à des Level 1 de la classification Brighton collaboration¹ (9 sur le total des cas)
- 15 cas correspondent à un level 2 (19 sur le total des cas)
- 23 cas sont non classables (41 sur le total des cas)
- Un cas correspond à une péricardite compliquant une embolie pulmonaire ;

Cinq de ces patients ont des antécédents de péricardite, 1 autre de polyarthrite rhumatoïde ; dans 2 cas, la péricardite a récidivé après la deuxième injection (rechallenge positif pour 1 femme, 1 homme).

Parmi ces cas, 21 correspondent aux critères CDC (11 femmes/10 hommes).

En utilisant l'incidence des péricardites en France en 2019 issue des données PMSI EPI-PHARE du 12/05/2021 fournies par l'ANSM nous avons estimé le sur-risque de péricardites chez les sujets vaccinés sur l'ensemble des cas, en prenant une fenêtre de risque de 21 jours, à 0,77 [IC95% : 0,56-1,02]. Cet excès de risque est supérieur dans la population féminine, évalué à 1,34 [IC95% : 0,89-1,92]; ce ratio, est ici non significatif mais calculé sans tenir compte de la sous-notification potentielle.

Fenêtre	Incidence/10 ⁵ PA	Exposés	Cas*	Attendus	Ratio
21 jours	13	7 861 445	45	59	0,77 [0,56-1,02]
21 jours	9,8	3 842 276	29 (femmes)	22	1,34 [0,89-1,92]
21 jours	16,4	4 002 367	16 (hommes)	38	0,42 [0,24-0,69]

* Sans tenir compte de la sous-notification potentielle

¹ Sexson Tejtel SK, Munoz FM, Al-Ammouri I, Savorgnan F, Guggilla RK, Khuri-Bulos N, Phillips L, Engler RJM. Myocarditis and pericarditis: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2022 Mar 1;40(10):1499-1511. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.11.074. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35105494.

Comme précédemment ([rapport 14](#)), on note pour les péricardites un excès de risque chez les femmes qui, cette fois est non significatif, mais calculée sans prendre en compte la sous-notification.

MYOCARDITES

L'ensemble du suivi totalise 20 cas de myocardites et 3 cas de myopéricardites dont une liée à une infection à légionnelles (post D1). Elles sont survenues pour 14 cas après D1 et 9 cas après D2. Le Sex-ratio est de 12 femmes/11 hommes et la moyenne d'âge de 60.5 +/- 16 ans (médiane d'âge est à 66 ans [extrêmes : 21-82 ans]). Le délai de survenue moyen est de 20.2 jours +/- 20 j (avec 3 cas non renseignés, entre 15 jours et 2 mois), extrêmes 1-65 jours. Deux personnes ont des antécédents de péricardites.

Parmi ces cas, 9 cas correspondent au niveau 1 de Brighton (aucun sur la période), 7 cas au niveau 2 (1 sur la période) et 7 cas au niveau 5 (dont 1 sur la période).

En utilisant l'incidence des myocardites en France en 2019 issue des données PMSI EPI-PHARE du 12/05/2021 fournies par l'ANSM nous avons estimé le sur-risque de myocardites chez les sujets vaccinés sur l'ensemble des cas, en prenant une fenêtre de risque de 7 jours, à 1,15 [IC95% : 0,49-2,25]. Cet excès de risque est supérieur dans la population féminine, évalué à 2,62 [IC 95% : 0,84-6,11] ; ce ratio, est non significatif mais a été calculé sans tenir compte de la sous-notification potentielle.

Fenêtre	Incidence/10 ⁵ PA	Exposés	Cas*	Attendus	Ratio
7 jours	4,63	7 861 445	8	7	1,15 [0,49-2,25]
7 jours	2,59	3 842 276	5 (Femmes)	2	2,62 [0,84-6,11]
7 jours	6,82	4 002 367	3 (Hommes)	5	0,57 [0,11-1,67]

* Sans tenir compte de la sous-notification potentielle

Comme précédemment ([rapport 14](#)), on retrouve pour les myocardites une disproportion en défaveur de la population féminine, toujours non significative mais calculée sans prendre en compte la sous-notification.

SURDITES ET ACOUPHENES

Par rapport au bilan précédent ([rapport 14](#)), il y a **14 cas de surdités supplémentaires** (12 cas graves), totalisant pour l'ensemble du suivi, 63 cas (42 cas graves) dont 47 cas (31 cas graves) ont un délai de survenue < 21 jours, délai considéré dans la littérature comme « compatible » pour établir un lien avec le vaccin² (6 dans ce dernier bilan). Pour ces 47 cas d'âge médian 66 ans, 18 cas présentent des facteurs de risque de surdité notamment des antécédents de troubles auditifs (9 cas) et de troubles cardiovasculaires (9 cas).

² Formeister EJ, Chien W, Agrawal Y, et al. Preliminary analysis of association between COVID-19 vaccination and Sudden hearing loss using US Centers for Disease Control and prevention vaccine adverse events reporting system data. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2021 ; 147: 674-76

Parmi ces 31 cas graves, il y a 21 femmes/10 hommes, d'âge médian 65 ans [extrêmes : 24-78 ans], 6 cas ont des antécédents de troubles auditifs. Ces cas correspondent à 16 cas de surdités totales (2 bilatérales, 14 unilatérales) et 15 cas de surdités partielles (2 bilatérales, 10 unilatérales, 1 aggravation bilatérale, 2 non précisées). Ces 31 cas sont survenus dans un délai médian de 6 jours [extrêmes <24h- 19 jours], l'évolution au moment de la déclaration était favorable dans 11 cas (4 rétablis sans séquelle, 3 avec séquelle et 4 en cours de rétablissement), 18 cas étaient non rétablis et pour 2 cas, l'évolution était inconnue. Dans 27 cas une consultation médicale a eu lieu (26 ORL, 1 médecin traitant), aucune consultation (2 cas) et l'information non renseignée pour 2 autres cas.

Parmi les cas non graves, le profil des patients est similaire.

Les mécanismes physiopathologiques d'une surdité brutale idiopathique sont plurifactoriels, d'origine virale³, vasculaire^{4,5,6}, auto-immune⁷ ainsi que génétique^{16,8}. Il existe un risque de survenue de surdité après infection COVID-19^{9,10}.

Dans la littérature sont répertoriées des séries de cas impliquant des vaccins dont ceux contre la Covid-19 (ARNm ([point de situation mai-juin 2022](#)) et le vaccin Janssen¹⁹). Concernant spécifiquement le vaccin VaxZevria[®], on note plusieurs publications :

- Canales Medina M et al¹¹ rapportent une série de six cas de patients présentant une perte auditive brutale quelques jours après injection de VaxZevria[®] ; cinq d'entre eux confirmée par audiométrie, et l'autre avait des critères cliniques fortement compatibles avec une névrite vestibulaire aiguë. Evolution favorable sous corticoïdes.
- Po-Jui Chen et al¹² évoquent le cas Syndrome de Susac avec atteinte oculaire et perte auditive apparue chez une femme de 48 ans à un mois post-D1 VaxZevria[®]. Aucun traitement pour la perte auditive.
- Jeong Junhui et al¹³ rapportent 3 cas de surdité unilatérale dont un cas après Vaxzevria[®] et 2 cas après Comirnaty[®] d'évolution favorable sous corticoïdes.
- Tsetsos N et al¹⁴ rapportent le cas d'une femme de 63 ans avec survenue d'une perte d'audition presque complète 48h après sa D2 VaxZevria[®] confirmée à l'audiométrie ; angiographie et IRM normales. Récupération complète en 2 semaines sous corticoïde et aspirine.
- Tseng PT et al¹⁵ rapportent le cas d'un homme de 37 ans présentant quelques heures après sa D1 VaxZevria[®], un syndrome pseudo-grippal associé à des acouphènes (THI à 46) et une cochléopathie

³ Chen X, Fu YY, Zhang TY. Role of viral infection in sudden hearing loss. J Int Med Res. 2019;47:2865-2872

⁴ Karim Nadou et al. Surdité brusque:  tude rétrospective   propos de 36 cas. Pan African Medical Journal. 2014; 19:399

⁵ Huphes GB, Freedman MA, Haberkamp TJ, Guoy ME. Sudden sensorineural Hearing loss. Otolaryngol Clin North Am. 1996 Jun; 29(3):393-405

⁶ Lin RJ, Krall R, Westerberg BD, Chadha NK, Chau JK. Systematic review and meta-analysis of the risk factors for sudden sensorineural hearing loss in adults. Laryngoscope. 2012 Mar;122(3):624-35.

⁷ Di Stadio A, Dipietro L, Ralli M, et al. Sudden hearing loss as an early detector of multiple sclerosis: a systematic review. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018;22:4611-4624

⁸ Corazzi V, Ciorba A, Bianchini C, et al. Genetic Polymorphisms in Sudden Sensorineural Hearing Loss: An Update. Ear Nose Throat J. 2021 ;100(3_suppl):337S-342S

⁹ Beckers E, Chouvel P, Cassetto V, et al. Sudden Sensorineural hearing loss in covid19 : a case report and literature review. Clin Case Rep 2021; 9:2300-2301

¹⁰ Umashankar A, Prakash P, Prabhu P. Sudden Sensorineural hearing loss post coronavirus disease : a systematic review of case reports. Indian J otolaryngol Hend Neck Surg 2021; Jul 10;1-8

¹¹ Canales Medina M, Ramirez G mez M. Tinnitus, Sudden Sensorineural Hearing Loss, and Vestibular Neuritis As Complications of the Astra Zeneca COVID-19 Vaccine. Cureus. 2022 Jan 3;14(1)

¹² Chen PJ, Chang YS, Lim CC, Lee YK. Susac Syndrome Following COVID-19 Vaccination: A Case Report. Vaccines (Basel). 2022 Feb 25;10(3):363

¹³ Jeong J, Choi HS. Sudden sensorineural hearing loss after COVID-19 vaccination. Int J Infect Dis. 2021 Dec;113:341-343

¹⁴ Tsetsos N, Poutoglidis A, Vlachtsis K, Kilmpasanis A, Gougousis S. Sudden Sensorineural Hearing Loss Following the Second Dose of COVID-19 Vaccine. Cureus. 2021 Aug 25;13(8):e17435

¹⁵ Tseng PT, Chen TY, Sun YS, Chen YW, Chen JJ. The reversible tinnitus and cochleopathy followed first-dose AstraZeneca COVID-19 vaccination. QJM. 2021 Nov 13;114(9):663-664.

d'apparition soudaine après sa première dose du vaccin AstraZeneca. Audiométrie normale mais observation d'une baisse de sensibilité auditive. Evolution favorable après corticothérapie systémique.

Foremeister et al¹⁶ estimé une incidence de l'évènement « surdité brutale » de 0,6 à 28 cas/100 000 sujets-année (incidence comparable entre les vaccins Comirnaty, Spikevax et Janssen) pour une incidence dans la population générale avant la pandémie estimée de 11 à 77 cas/100000 patients-année. Nous ne disposons pas de données similaires en France dans la population générale pour les comparer à l'incidence des cas notifiées dans ce suivi (0,6/100 000 patients [0,43-0,77]).

164 cas (44 cas graves) correspondent à **150 cas « acouphènes »** et à **14 cas « aggravations »**. Il s'agit de 107 femmes / 57 hommes, d'âge médian 58 ans [extrêmes : 20-85 ans] dont 10 cas ont des antécédents de troubles auditifs. Les acouphènes sont strictement isolés dans 33 cas (5 cas graves), les autres associant d'autres symptômes ou tableaux cliniques. Le délai de survenue médian est de 1 jour [extrêmes : <24h-69 jours].

36 personnes ont consulté un ORL dont 26 avaient des symptômes associés (20 surdités, 3 presbyacousies, 2 barotraumatisme, 1 sténose du sinus transverse) et 10 un bilan normal. La réalisation d'un THI (Tinnitus Handicap Inventory) n'est mentionnée que pour 1 seul de nos patients, évalué à 54. Parmi ces patients, 3 avaient moins de 58 ans et l'examen ORL était sans particularité.

L'évolution est favorable dans 79 cas (50 rétablis sans séquelle, 2 avec séquelle et 26 en cours de rétablissement), 76 patients sont non rétablis et pour 10, l'évolution est inconnue.

Depuis le [rapport 14](#), un signal potentiel a été évoqué concernant les cas de surdités, essentiellement sur les données chronologiques (ici 75% des délais < 21 jours), l'absence de résultats d'explorations disponibles, l'existence d'autres étiologies potentielles, d'antécédents ou de facteurs de risque (38%) chez ces patients d'âge avancé ne permettant pas d'aller plus loin dans l'analyse.

Les acouphènes sont désormais inclus dans le RCP du vaccin VaxZevria® (dans la rubrique 4.8).

EVENEMENTS THROMBOEMBOLIQUES VEINEUX ET ARTERIELS

Considérant le nombre toujours important de troubles thromboemboliques veineux rapportés, il nous a paru nécessaire de refaire un point sur les cas d'embolie pulmonaire (EP), de thrombose veineuse profonde (TVP) ainsi que sur les évènements artériels en ciblant les infarctus du myocarde (IDM).

Concernant les EP :

Au rapport 17 (R17), sur les 471 cas rapportés, 247 cas sont survenus dans les 15 jours post-D1 ou D2 chez 116 femmes et 131 hommes d'âge médian 67 ans [extrêmes : 26-97 ans]. En tenant compte de ces 247 cas et en considérant une incidence d'EP comprise entre 34 et 67/100 000 habitants¹⁷, le ratio observés/attendus est de 2,26 [IC95% 1,98-2,56] et 1,15 [IC95% 1,00-1.30] respectivement.

Sur ce rapport 18 (R18), 21 nouveaux cas 14 hommes, 7 femmes, d'âge moyen 63,42 +/-5 ans, [extrêmes : 57 -71 ans], médiane 61 ans, d'évolution inconnue chez 1 cas, résolu avec séquelles pour 1 autre, favorable pour 19 cas.

¹⁶ Foremeister EJ, Chien W, Agrawal Y, et al. Preliminary analysis of association between COVID-19 vaccination and Sudden hearing loss using US Centers for Disease Control and prevention vaccine adverse events reporting system data. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2021 ; 147: 674-76

¹⁷ Collège des Enseignants de Pneumologie - 2021

- Ces 492 cas sont survenus essentiellement dans les 15 jours suivant l'injection, 73% dans le mois suivant l'injection (cas mentionnant un délai).

Délai	S1	S2	S3	S4	M1 sai	[1 - 2 mois]	[2 - 3 mois]	[3 - 4 mois]	[4 - 5 mois]	NR	Total
A R17	120	124	44	44	1	86	25	7	2	18	471
R18	4	2	2	1	3	3	1	3	1	1	21
TOTAL	124	126	46	45	4	89	26	10	3	19	492
Total M1	345					147					

Sai : sans autre information

Sur l'ensemble du suivi, 487 cas mentionnent un critère de gravité, il y a 339 hospitalisations, 64 mises en jeu du pronostic vital, 11 décès et 73 « médicalement significatif ». L'évolution est favorable dans 69% des cas lorsqu'elle est connue.

Concernant les TVP :

A R17, on retrouvait 491 cas, dont 272 cas sont survenus dans les 15 jours post-D1 ou D2, chez 125 femmes et 147 hommes d'âge médian 66 ans [extrêmes : 19-101 ans]. En tenant compte de ces 272 cas et en considérant une incidence de TVP comprise entre 67 et 133/100 000 habitants¹⁸, le ratio observés/attendus était de 1,26 [IC95% 1,11-1,42] et 0,64 [IC95% 0,56-0,72] respectivement.

Sur ce R18, 12 nouveaux cas sont identifiés.

- Ces 503 cas sont survenus majoritairement dans les 15 jours post-injection, 83% des cas dans le mois suivant l'injection (cas mentionnant un délai).

	S1	S2	S3	S4	M1 sai	[1 - 2 mois]	[2 - 3 mois]	[3 - 4 mois]	[4 - 5 mois]	NR	Total
A R 17	135	137	69	53	5	61	14	1	2	14	491
R18	1	3	1	2	2	1			2		12
TOTAL	136	140	70	55	7	62	14	1	4	14	503
	408					95					

Sai : sans autre information

Sur l'ensemble, 427 cas mentionnent un critère de gravité, majoritairement « médicalement significatif » (83%). L'évolution est favorable dans 64% des cas lorsqu'elle est connue.

Concernant les IDM :

A R 17, sur les 86 cas rapportés (dont 1 cas depuis récusé), 61 cas sont survenus dans les 15 jours post-D1 ou D2 chez 16 femmes et 45 hommes d'âge médian 63 ans [extrêmes : 46-92 ans]. En tenant compte de ces 61 cas et en considérant une incidence d'IDM comprise entre 100 et 300/100 000 habitants¹⁹, le ratio observés/attendus est de 0,19 [IC95% 0,14-0,24] et 0,06 [IC95% 0,04-0,08] respectivement.

Sur la période couverte par le R18, 8 nouveaux cas sont décrits, survenus chez 2 femmes et 6 hommes (âge médian 67, moyenne 64.37 +/- 7.67 [extrêmes : 51-73 ans], dans un délai allant de 1 à 96 jours (moyenne 46 +/- 37 jours,

¹⁸ <https://www.fedecardio.org/je-m-informe/phlebite-tout-savoir-sur-la-thrombose/>

¹⁹ <https://www.belgiqueenbonnesante.be/fr/etat-de-sante/maladies-non-transmissibles/cardiopathie-ischemique>

médiane 49 jours) ; évolution décès pour 1 cas survenu à J96 de l'injection ; favorable pour 6 cas ; rétabli avec séquelles pour 1 cas survenu à J1.

- Ces 93 cas sont survenus majoritairement dans les 15 jours post-injection, 83,9% des cas dans le mois suivant l'injection (cas mentionnant un délai).

Étiquettes de lignes	S1	S2	S3	S4	[1 - 2 mois]	[2 - 3 mois]	[3 - 4 mois]	inconnue	Total
A R 17	42	19	8	6	5	2	1	2	85
R18	2	1			1	3	1		8
TOTAL	44	20	8	6	6	5	2	2	93

Sai : sans autre information

Sur l'ensemble des cas graves, il y a 47 hospitalisations, 28 mises en jeu du pronostic vital, 14 décès et 4 « médicalement significatif ». L'évolution est favorable dans 57% des cas lorsqu'elle est connue.

Les cas recueillis depuis le 31/12/2021, n'apportent pas d'élément nouveau. A ce jour, au vue de ces données et des données de littérature^{20,21,22}, il pourrait exister une légère augmentation du risque de maladie thromboembolique veineuse et d'IDM dans les 15 jours suivant l'administration du vaccin VaxZevria®, avec un risque, s'il existe, qui semble modéré et inférieur à celui induit par la Covid-19. Signal potentiel.

V.3.3 Effets indésirables sous surveillance

VASCULARITES NECROSANTES SYSTEMIQUES

Les vascularites nécrosantes systémiques (VNS) sont un groupe hétérogène de maladies qui sont toutes caractérisées par une inflammation des vaisseaux sanguins artériels et/ou capillaires et/ou veineux conduisant à une altération de la paroi vasculaire dans son ensemble. Certaines de ces vascularites sont associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA).

Sur l'ensemble du suivi, 11 cas *de novo* et 1 cas de rechute ont été déclarés chez 7 hommes et 5 femmes cinquantenaire à septuagénaires, dans des délais de quelques jours à 53 jours. Neuf cas sont survenus après la 1ère dose, 2 cas après la 2e dose et un cas après la 1e dose ainsi que le rappel par le vaccin Spikevax®. Parmi ces 12 cas, 8 cas sont rétablis ou en cours de rétablissement, 3 cas sont non rétablis à ce jour et pour 1 cas, l'évolution est inconnue.

- Cinquantenaire, ATCD notamment de thyroïdite de Hashimoto, diagnostic de vascularite à p-ANCA avec atteinte rénale quelques jours post-D1.

²⁰ Hippisley-Cox J, Patone M, Mei XW, Saatci D, Dixon S, Khunti K, Zaccardi F, Watkinson P, Shankar-Hari M, Doidge J, Harrison DA, Griffin SJ, Sheikh A, Coupland CAC. Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. *BMJ*. 2021 Aug 26;374:n1931. doi: 10.1136/bmj.n1931.

²¹ Pottegård A, Lund LC, Karlstad Ø, Dahl J, Andersen M, Hallas J, Lidegaard Ø, Tapia G, Gulseth HL, Ruiz PL, Watle SV, Mikkelsen AP, Pedersen L, Sørensen HT, Thomsen RW, Hviid A. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study. *BMJ*. 2021 May 5;373:n1114. doi: 10.1136/bmj.n1114.

²² EPI-PHARE Évaluation du risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et d'embolie pulmonaire suite aux différents vaccins anti-COVID-19 chez les adultes de moins de 75 ans en France

- Septuagénaire, ATCD notamment de diabète et hypothyroïdie, diagnostic de vascularite p-ANCA de type granulomateuse avec polyangéite avec atteinte pulmonaire, articulaire et éventuellement ORL survenue à J 28 post-D2.
- Septuagénaire, ATCD notamment de goitre SAI, diagnostic de p-ANCA de type granulomateuse avec polyangéite (GPA) avec atteinte rénale à J53 post-D1.
- Septuagénaire, sans ATCD rapporté, diagnostic de p-ANCA de type GPA avec atteinte rénale et pulmonaire, à J43 post-D2.
- Soixantenaire, sans ATCD particulier (HTA), diagnostic de GPA avec l'association d'une atteinte ORL, pulmonaire et un tableau de glomérulonéphrite rapidement progressive d'évolution défavorable malgré une corticothérapie en bolus survenue à J34 post-D1 (D2 réalisée).
- Cinquantenaire, ATCD notamment d'asthme, diagnostic de EGPA post-D1 VaxZevria / aggravation post-R1 par Spikevax.
- Soixantenaire, ATCD non précisé, diagnostic de p-ANCA de type GPA associée à une atteinte ORL isolée à J15 post-D1.
- Rechute de maladie : soixantenaire, aux ATCD notamment de Maladie de Wegener, hospitalisé pour une poussée de GPA avec atteinte sinusale, articulaire et néphrologique à J3 post D1.
- Soixantenaire, ATCD notamment de toux chronique, diagnostic de Périatélite noueuse (PAN) à J23 post-D1.
- Septuagénaire, ATCD notamment de diabète, diagnostic de PAN à J19 de D1.
- Soixantenaire, ATCD notamment d'hypothyroïdie, diagnostic de PAN avec atteinte vasculaire digestive à J10 post-D1.
- Septuagénaire, ATCD notamment de LLC, diagnostic de PAN avec thromboses superficielles récidivantes, peu après la D1.

VigiBase : VaxZevria® (and -like) : 12 cas graves supplémentaires par rapport aux cas français, 8 femmes/4 hommes, âge médian 65 ans [extrêmes : 35-77ans], 8 GPA/4 PAN, délai de survenue médian 20 jours [extrêmes : 2-90 jours], 5 cas d'évolutions favorables dont 2 avec séquelles, 4 cas non rétablis et 3 cas où l'évolution n'est pas connue.

➔ pas de disproportion (IC025 -2,1 le 09/09/2022)

Des cas issus de la littérature scientifique^{23,24,25} ainsi que d'autres retrouvés dans la base de données de pharmacovigilance mondiale nous ont conduit à surveiller particulièrement cet évènement qui, à ce jour, ne fait pas l'objet d'un signal potentiel.

²³ David R, Hanna P, Lee K, Ritchie A. Relapsed ANCA associated vasculitis following Oxford AstraZeneca ChAdOx1-S COVID-19 vaccination: A case series of two patients. *Nephrology (Carlton)*. 2022 Jan;27(1):109-110. doi: 10.1111/nep.13993.

²⁴ Villa M, Díaz-Crespo F, Pérez de José A, Verdalles Ú, Verde E, Almeida Ruiz F, Acosta A, Mijaylova A, Goicoechea M. A case of ANCA-associated vasculitis after AZD1222 (Oxford-AstraZeneca) SARS-CoV-2 vaccination: casualty or causality? *Kidney Int*. 2021 Oct;100(4):937-938. doi: 10.1016/j.kint.2021.07.026.

²⁵ Lechtman, S., Jeandel, P. Y., Milliet, F., Yamani, S., & Martis, N. Labyrinthite post-vaccinale anti-COVID19 révélatrice d'une GPA. *La Revue de Médecine Interne* 2021, 42, A446-A447.

V.3.4 Autres effets indésirables sur la période et cas marquants

MALADIE DE CREUTZFELD-JACOB

Second cas de MCJ (1^{er} cas : sexagénaire à J10 de D1 VaxZevria, [Rapport N°13](#)).

Septuagénaire, Antécédents d'asthme, HTA, allergie. Pas d'information sur la 1^{ère} dose. 2^{ème} dose le 28/05/2021.

20/06/2021 (J+23) : trouble de comportement, confusion et asthénie. Fin novembre 2021 : trouble de la marche et de l'équilibre avec chute

Hospitalisation le 30/11/2021, IRM cérébrale : hypersignaux en diffusion et en flair notamment aux niveau des noyaux caudés et du ruban cortical en bi frontal.

- EEG : activité périodique triphasique
- Examen clinique : syndrome extrapyramidal et cérébelleux avec mouvements anormaux
- Ponction lombaire : protéine 14-3-3 positive.
- Absence de mutation dans l'exon 2 de PRNP. Le génotype du codon 129 est : 129 méthionine/méthionine. Pas d'élément supportant le diagnostic de forme génétique de MCJ.

Evolution : aggravation progressive avec coma et signes de décortication, myoclonies diffuses. Patiente décédée le 28/12/2021 (7 mois post-D2).

Avis Expert Neurologue : Délai de début de l'apparition des symptômes cliniques très court rendant peu probable le lien avec la vaccination. Dans la MCJ, les signes cliniques surviennent quand il y a un état de spongiose cérébrale qui nécessite plusieurs années pour s'installer.

LIPOSARCOME

Personne dans la vingtaine, sans ATCD particulier, **diagnostic de tumeur lipomateuse atypique** 2 mois après D2 VaxZevria® avec augmentation de volume dans le mois suivant R1 Comirnaty®.

VigiBase : VAXZEVRIA (and -like) : 3 cas en plus des cas français dont une femme de 56 ans (délai J0), une femme de 57 ans (délai J1) et une femme d'âge inconnu (délai inconnu). Pas de disproportion (IC025 -2,8 le 09/09/2022)

Aucun cas n'a été publié dans la littérature et l'American Cancer Society²⁶ ainsi que le National Cancer Institute relèvent une augmentation progressive de l'incidence du cancer des tissus mous aux États-Unis avant le début de l'épidémie de COVID-19 et notent que « par conséquent que l'augmentation du cancer des tissus mous au cours des deux dernières années est susceptible d'être une continuation des tendances passées d'autant qu'il peut y avoir des décennies de décalage entre l'exposition aux risques et un diagnostic de cancer ».

Dans le cas présent le délai est trop court pour retenir un lien potentiel avec le vaccin VaxZevria® dans la genèse de ce liposarcome. Néanmoins, on ne peut exclure que la vaccination ait servi de révélateur à une pathologie pré-existante.

²⁶ <https://www.politifact.com/factchecks/2021/dec/16/facebook-posts/theres-no-evidence-huge-spike-soft-tissue-cancers/>

SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE

Sclérose latérale amyotrophique avec un déficit du pied gauche qui a débuté de façon brutale à J1 de la D2 du vaccin VaxZevria® chez une sexagénaire qui avait une douleur au niveau de la cheville gauche depuis 4 jours et selon le médecin généraliste des crampes des membres inférieurs fréquentes depuis des mois avant d'être vaccinée.

Avis Expert Neurologue : chronologie de survenue incompatible, la pathologie s'installant habituellement progressivement et non brutalement ; les crampes peuvent être les premiers signes de la maladie.

MÉRALGIE PARESTHESIQUE

Survenue chez un cinquantenaire à J15 d'une D2 par VaxZevria® d'une méralgie paresthésique sans autre facteur explicatif : bilan sanguin et IRM lombaire sans particularité. Persistance de la méralgie à J277 malgré deux infiltrations.

Avis Expert Neurologue : le tableau est évocateur d'une névralgie fémoro-cutanée ; la chronologie de survenue est compatible avec l'injection vaccinale.

THROMBOSE VEINEUSE ET INFARCTUS DU MYOCARDE

Cf. V.2.

HEMOPHILIE ACQUISE

Un sexagénaire aux antécédents d'hypertension artérielle et de maladie de Strümpell (1963), qui présente à J5 d'une D2, une maladie bulleuse auto-immune ainsi qu'une hémophilie A acquise avec antifacteur VIII, d'évolution favorable (TCA allongé à 1,92 avec allongement TCK avec déficit en facteur VIII à 7% compatible avec une hémophilie A mineure ; présence d'anti facteur VIII à faible dose à 1,2 (N<0,4) confirmant l'hémophilie acquise).

Il s'agit du second cas rapporté avec ce vaccin en France :

Septuagénaire, aux antécédents d'accident vasculaire cérébral, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, tabagisme, alcoolisme, sans antécédent de maladie auto-immune chez lequel on découvre, 60 jours après une D2 et au décours de consultations en urgences pour hématomes, asthénie et dyspnée, une hémophilie A acquise sans autre facteur déclenchant identifié.

Dans Vigilyze, on retrouve 13 cas d'hémophilie A acquise / déficit en facteur VIII dont les 2 cas français, touchant essentiellement des patients de 65-74 ans (5 cas) ou plus (6 cas) (45-64 ans : 1 cas, inconnu : 1 cas), des femmes pour 5 d'entre eux. Même si de façon globale elle existe pour les vaccins contre la COVID19, il n'y a pas de disproportionnalité retrouvée pour le vaccin considéré (IC025 -1.7).

*L'hémophilie acquise apparaît habituellement **après l'âge de 50 ans** et plus rarement dans les mois suivant un **accouchement** (moins de 10% en post-partum). Son étiologie n'est pas claire et une fois sur deux l'hémophilie acquise est considérée comme idiopathique. Parfois elle peut accompagner une maladie systémique (polyarthrite rhumatoïde avant tout) ou auto-immune (lupus érythémateux notamment). Chez certains patients une origine médicamenteuse ou infectieuse peut être suspectée. L'incidence annuelle de l'hémophilie acquise n'est précisément connue mais elle a été estimée à un cas pour 1 à 4 millions d'individus, augmentant avec l'âge, passant de moins de 2 avant 65 ans à plus de 15 cas par million d'habitants après 85 ans.*

On retrouve plusieurs publications évoquant l'implication de la vaccination contre la COVID19, et notamment de vaccins ARNm^{27,28} ; une revue de septembre 2022 rapporte un cas impliquant le Vaxzevria^{®29} dans la survenue d'une hémophilie acquise chez un homme de 75 ans, aux antécédents d'insuffisance rénale chronique, d'HTA, de diabète insulino-dépendant compliqué de neuropathie et d'ulcères chroniques des pieds, de pneumopathie COVID-19 en avril 2020 et de pemphigoïde bulleuse diagnostiquée au décours (juin 2020), à J10 d'une première injection de Vaxzevria[®] et de prise unique d'AINS.

En France, il n'y a que 2 cas d'hémophilie acquise rapportés avec le Vaxzevria[®] pour lesquels on ne peut exclure un rôle favorisant de cette vaccination, comme décrit avec d'autres vaccins.

TREMBLEMENT ESSENTIEL

Sexagénaire aux antécédents de cancer du sein, sténose carotidienne, artériopathie oblitérante périphérique, accident vasculaire cérébral ischémique, BPCO, dyslipidémie et colectomie partielle qui, dans les jours suivant une D2 Vaxzevria[®], va présenter de façon "brutale" des tremblements qui affectent les mains, les pieds, les jambes. Ces tremblements ne sont pas présents au repos, mais apparaissent lorsqu'elle effectue des mouvements et des efforts. Un diagnostic de Parkinson est écarté après consultation spécialisée qui retient un tremblement de type "tremblement essentiel". Pas d'aggravation de l'effet à la suite de la vaccination du R1 (vaccin non précisé). Non rétablie à la date de déclaration.

Il s'agit du second cas déclaré en France, un précédant cas rapportant la survenue, chez une quinquagénaire, aux antécédents d'infarctus du myocarde et de surpoids (IMC 26), à J0 d'une première injection, d'une poussée hypertensive à 180/90 mmHg et de tremblements essentiels, sans autre information disponible. Non rétabli au moment de la notification.

Dans Vigilyze, outre ces deux cas français, il y a 17 cas sans disproportionnalité retrouvée (IC025 -1.1). Une publication³⁰ sur les effets indésirables neurologiques des vaccins contre la Covid-19 rapportés dans la base de l'OMS en 2022, confirme ces données.

Avis Expert Neurologue : Les deux observations sont inexploitable car pas de bilan exploratoire et installation trop brutale pour être qualifié de type « d'essentiel ».

²⁷ Al Hennawi H, Al Masri MK, Bakir M, Albarazi M, Jazaeri F, Almasri TN, Shoura SJ, Barakeh ARR, Taftafa A, Khan MK, Zaleski HI. Acquired Hemophilia A Post-COVID-19 Vaccination: A Case Report and Review. *Cureus*. 2022 Feb 4;14(2):e21909. doi: 10.7759/cureus.21909. PMID: 35265430; PMCID: PMC8898568

²⁸ Radwi M, Farsi S. A case report of acquired hemophilia following COVID-19 vaccine. *J Thromb Haemost*. 2021 Jun;19(6):1515-1518. doi: 10.1111/jth.15291. Epub 2021 May 10. PMID: 33783953; PMCID: PMC8250362

²⁹ Acquired hemophilia following COVID-19 vaccination: Case report and review of literature Michiel Happaerts MD, Thomas Vanassche MD, PhD Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis 09 September 2022 <https://doi.org/10.1002/rth2.12785>

³⁰ <https://www.cureus.com/articles/79628-analysis-of-neurological-adverse-events-reported-in-vigibase-from-covid-19-vaccines>

PORPHYRIE CUTANEE TARDIVE

Soixantenaire aux antécédents d'hépatite C connue depuis 30 ans, non active jamais traitée, qui présente, environ 3 mois après sa D2, une porphyrie cutanée tardive ayant conduit, à l'issue du bilan, au diagnostic de réactivation virale de l'hépatite C (charge virale à 1 970 000 UI/ml), traitée par EPCLUSA 1 comprimé par jour pendant 12 semaines.

La Porphyrie cutanée est la plus fréquente des porphyries, dans le développement de laquelle l'hépatite C est un facteur favorisant majeur.

Ce cas s'inscrit dans le cadre des réactivations virales pour lesquelles un signal potentiel a été évoqué lors de précédents, [Rapport N°17](#)

V.4 Analyse et expertise des situations particulières

V.4.1 Erreurs médicamenteuses (avec ou sans effet) avec le nombre de cas observés sur la période du suivi et en cumulé (en précisant la cause de l'erreur)

Cause de l'erreur	Effets Indésirables associés Oui/Non	Nombre de cas sur la période* n= 4	Nombre de cas Cumulés** n= 23
Schéma d'administration erroné	8 Oui/ 7 Non	4	15
Exposition professionnelle à un produit	1 Oui	0	1
Erreur de stockage	5 Oui	0	5
Erreur de technique d'administration	2 Oui	0	2

*31/12/2021 au 25/à_/2022 ; ** jusqu'au 25/08/2022

Sur la période, il y a 4 erreurs médicamenteuses considérées non graves dont l'une avec effet indésirable correspondant à un schéma d'administration erroné :

- 1 cas où le rappel a été effectué par le vaccin VaxZevria®.
- 3 cas où la D2 a été effectuée avec le vaccin VaxZevria® chez des personnes de moins de 55 ans dont l'une a présenté à J0, un syndrome pseudo-grippal.

Par ailleurs, alors que le dernier lot disponible est périmé depuis le 30/11/2021, on relève sur cette période 29 222 doses tracées comme administrées en 2022.

V.4.2 Echec de la primo-vaccination

Nous avons considéré la définition d'un échec de vaccination selon le « Guide d'investigation des échecs vaccinaux liés à la vaccination contre la Covid-19 » version 26/05/2021 : *un échec de vaccination contre la Covid-19 est une infection symptomatique au SARSCoV-2 confirmée biologiquement par amplification moléculaire (RT-PCR ou RT-LAMP) ou par test antigénique survenant au moins 21 jours suivant l'injection de la deuxième dose du vaccin*

VaxZevria® (AstraZeneca) (ou après une dose pour les personnes immunocompétentes ayant reçu une seule dose vaccinale en raison d'un antécédent d'infection au SARS-Cov-2 symptomatique ou non, prouvée biologiquement)³¹.

Sur l'ensemble du suivi, il y a un total de 369 cas codés en PT « échec de vaccination », « inefficacité médicamenteuse » ou « pneumonie/pneumopathie Covid-19 ». Parmi ceux-ci, 9 cas ne répondent pas à la définition ci-dessus :

- 2 cas correspondent à une maladie Covid-19 survenue à J39 et J41 post-D1.
- 2 cas correspondent à une maladie Covid-19 survenue respectivement à J16 et J19 post-D2.
- 1 cas correspondant à une maladie Covid-19 survenue plus de 9 mois post-D2.
- 1 cas correspond à une personne ayant une PCR SARS-CoV2 positive sans signe clinique à J53 post-D2.
- 1 cas est très incomplet sans date de vaccination indiquée.
- 1 cas très incomplet sans mention de la date de la Covid-19.
- 1 cas très incomplet avec « échec de vaccination » à J21 d'un rang vaccinal non indiqué.

Parmi les 360 cas répondant à la définition DGS « d'échec de vaccination », 295 (81,9%) correspondent à des cas graves (65 sur la période) et 65 cas sont considérés non graves (18 sur la période).

Il s'agit de 118 femmes et 242 hommes, de médiane d'âge 69 ans [extrêmes 21-94 ans].

Parmi les 314 cas où les antécédents sont renseignés, on note plus particulièrement, 131 cas avec un poids excessifs (89 obésités, 42 surpoids), 137 cas d'hypertension artérielle, 97 cas de diabète (56 cas de diabète non insulino-dépendant, 7 cas de diabète insulino-dépendant, 34 cas de type non précisé), 53 cas d'affections respiratoires (34 cas de bronchopneumopathie chronique obstructive, 17 cas d'asthme, 1 cas de fibrose pulmonaire, 1 cas d'emphysème pulmonaire), 47 cas d'affections cardiaques, 48 cas de tumeurs malignes, 22 cas d'insuffisances rénales chroniques, 19 cas de maladies auto-immunes, 15 cas d'accidents vasculaires cérébraux, 3 cas de tabagisme actif et 1 cas de transplantation rénale ; seuls 10 cas n'ont aucun facteur de risque. Pour 46 cas, les antécédents sont non renseignés.

Le délai de survenue médian post-D2 (ou D1 si ATCD de Covid-19) est de 115 jours [extrêmes 21 jours-8 mois] ; **dans 133 cas ce délai est de moins de 3 mois (92 cas graves).**

Le variant est identifié comme un delta (112 cas), alpha (2 cas), Omicron (2 cas) et est non renseigné dans 244 cas.

Quatre-vingt-dix-neuf patients ont été hospitalisés en réanimation (27,5%), 7 en service de soins intensifs (1,9%) et 185 en service conventionnel (51,4%).

L'évolution est favorable dans 86 cas, en cours de rétablissement dans 113 cas, non rétabli dans 99 cas, inconnue dans 20 cas et 42 cas sont décédés.

Au total, les cas d'échecs de vaccination notifiés sont essentiellement les cas graves (près de 82%) survenant chez les patients les plus fragiles et justifient la politique vaccinale actuelle.

³¹ « Guide d'investigation des échecs vaccinaux liés à la vaccination contre la Covid-19, Ministère des solidarités et de la santé, version du 26/05/2021-CCS/SpF/ANSM)

VI. Récapitulatif du suivi et des actions

	Numéros des rapports	Commentaires
Signaux Confirmés		
✓ Syndrome pseudo-grippal	Rapports N°1	Ajout RCP juin 2021
✓ Hypersensibilité/Anaphylaxie	Rapport N°2	Ajout RCP mai 2021
✓ Thrombose associée à une thrombocytopénie	Rapport N°4 , Rapport N°5 et Rapport N°6	1er cas français de TTV évoqué au rapport N°3 (cas marquant) RCP avril 2021
✓ Syndrome de fuite capillaire	Point d'information publié le 11/06/2021	1er cas français notifié en mars 2022 RCP juin 2021
✓ Syndrome de Guillain-Barré (SGB)	Rapport N°9	RCP juillet 2021 (4.4), septembre (4.8)
✓ Thrombopénie immunitaire	Fiche de synthèse , communication PRAC (octobre 2021)	RCP octobre 2021
✓ Paralysie faciale	Rapport N°9	RCP octobre 2021
✓ Myélite transverse	Fiche de synthèse , communication PRAC (janvier 2022)	RCP janvier 2022
Signaux potentiels déjà sous surveillance		
✓ Hypertension artérielle	Rapports N°8 , Rapport N°11	L'évaluation EMA n'a pas identifié de lien entre la survenue de cet effet et le vaccin.
✓ Saignement cutanéomuqueux	Rapport N°8 , Rapport N°11	L'évaluation EMA n'a pas identifié de lien entre la survenue de cet effet et le vaccin.
✓ Saignement menstruel	Rapport N°17	Signal en cours d'évaluation EMA
✓ Réactivation virale	Rapports N°8 , Rapport N°17	Signal en cours d'évaluation EMA
✓ Syndrome de Parsonage-Turner	Rapport N°16	Signal en cours d'évaluation EMA
✓ Myocardites / Péricardites	Rapport N°14	Signal en cours d'évaluation EMA
✓ Perte d'audition	Rapport N°14	Signal en cours d'évaluation EMA Acouphènes inclus au RCP juillet 2022
✓ Maladie de Still	Rapport N°17	L'évaluation EMA n'a pas identifié de lien entre la survenue de cet effet et le vaccin.
✓ Sarcoïdose	Rapport N°17	Signal en cours d'évaluation EMA
✓ Événement thromboembolique veineux et artériel	Rapport N°17	Signal en cours d'évaluation EMA
✓ Pseudo-polyarthrite rhizomélisque	Rapport N°17	Signal en cours d'évaluation EMA
✓ Infarctus du myocarde	Rapport N°17	L'évaluation EMA n'a pas identifié de lien entre la survenue de cet effet et le vaccin.
Evènement sous surveillance		
✓ Pathologie démyélinisante centrale	Rapport N°10	
✓ Erythème noueux	Rapport N°11	
✓ Colite ischémique	Rapport N°13 , Rapport N°14	
✓ Troubles du rythme	Rapport N°15	
✓ Echec vaccinal	Rapport N°17	
✓ Vascularite cutanée	Rapport N°15	
✓ Vascularite systémique	Fiche de synthèse (mars 2022)	
✓ Artérite à cellules géantes	Rapport N°15	
✓ Pancréatite	Rapport N°15	
✓ Décompensation de pathologie préexistante	Rapport N°6 , Rapport N°17	Signal en cours d'évaluation EMA
✓ Les névrites optiques rétrobulbaires	Rapport N°11	
✓ Les neurorétinites	Rapport N°11	
✓ Les encéphalites / méningoencéphalites non infectieuse	Rapport N°5	L'évaluation EMA n'a pas identifié de lien entre la survenue de cet effet et le vaccin.
✓ Les acrosyndromes de type S. Raynaud	Rapports N°8	

VII. Conclusion

Une surveillance renforcée a été mise en place en France pour les vaccins utilisés contre la Covid-19 afin de déterminer en temps réel, le profil de sécurité de ces vaccins.

Depuis le début de la campagne vaccinale en février 2021, 30447 cas d'effets/événements indésirables ont été déclarés et analysés pour le vaccin VaxZevria® par le réseau français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, dont 6931 cas graves (22,7%).

A l'issu de ce 18^{ème} bilan, il n'y a pas de nouveau signal identifié, ni de nouveau cas de thrombocytopénie thrombotique immunitaire induite par le vaccin dont le total sur l'ensemble du suivi reste de 30 cas ; on retrouve sur cette période essentiellement des syndromes pseudo-grippaux, qui, comme ils l'ont été tout au long du suivi, restent toujours notifiés majoritairement, notamment sur les dernières semaines.

Durant ces 19 mois de surveillance renforcée, 8 signaux ont été détectés et confirmés, conduisant à un ajout dans le RCP, d'autres signaux potentiels sont toujours en cours d'analyse par l'EMA.

Le vaccin n'étant plus aujourd'hui disponible en France depuis novembre dernier, et bien que l'on note néanmoins plus de 29 000 doses tracées depuis début 2022, **nous proposons la clôture du suivi** étant entendu que les rapporteurs restent disponibles pour l'évaluation des cas marquants ou toute analyse complémentaire nécessaire.

HARMONISATION CODAGE GRAVITE



Problématique :

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

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

Critères de gravité en pharmacovigilance, rappel¹

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

Définition du critère « médicalement significatif »²

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

Critères de sévérité des EI³

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

Activités de la vie quotidienne :

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

Propositions

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

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

VII.2 Annexe 2

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

VII.3 Annexe 3

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

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
Embolie Pulmonaire		10037377			
Maladie hémorragique	20000038				
Ischémie des membres			10034640 OU 10034572		
Thrombocytopénie			10043555		
Thrombose veineuse profonde	20000084				
Immunologie					
Arthrite	20000216				
Réaction anaphylactique	20000021				
Choc anaphylactique	20000071				
Syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant		10023320; 10084767			
Diabète tout confondu	20000041				
Neurologie					
Anosmie ou agueusie		10002653; 10001480			
Convulsions généralisées	20000212				
Narcolepsie		10028714			
Encéphalomyélite disséminée aiguë		10012302			
Méningoencéphalite		10014581			
Méningite aseptique		10027201			
Myélite transverse		10028527			
Paralysie faciale		10016062			
Syndrome de Guillain-Barré	20000131				
Rein					
Insuffisance rénale aiguë	20000003				
Respiratoire					
Syndrome de détresse respiratoire aiguë		10001052			
Autres effets d'intérêt					
Mortalité toute cause*				100531 72	DECES dans champs évolution OU gravité
Mort subite		10042434			
COVID-19	20000237				