

Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty

Rapport n°19 : période du 27 août 2021 au 11 novembre 2021

CRPV de Bordeaux, CRPV de Marseille, CRPV de Toulouse, CRPV de Strasbourg



Déclarations d'intérêt

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.

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. Événements indésirables d'intérêt spécifique	10
IV.1.3. Analyse qualitative : sujets 12 -18 ans, PIMS pédiatriques, décès	12
IV.1.4. Analyse qualitative, autres effets.....	19
<i>Evénements thromboemboliques veineux cérébrales.....</i>	<i>19</i>
<i>Syndrome d'activation des macrophages (SAM)</i>	<i>21</i>
<i>Hépatites auto-immunes</i>	<i>23</i>
<i>Pseudopolyarthrite Rhizomélique (PPR).....</i>	<i>24</i>
<i>Altérations du cycle menstruel et de saignements utérins ..Erreur ! Signet non défini.</i>	
IV.1.5. Analyse et expertise des situations particulières	50
V. Conclusions.....	50

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, le CRPV de Marseille, le CRPV de Strasbourg et le CRPV de Toulouse assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty.

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

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

I. Périmètre et vaccin concerné

[Voir rapport précédent](#)

II. Organisation et calendrier

[Voir rapport précédent](#)

III. Méthodes

[Voir rapport précédent](#)

Modification apportée

A l'issue du 18^{ème} rapport mis en ligne le 24/09/2021 par l'ANSM, la stabilité des résultats au cours des dernières semaines a conduit à décider, après dix mois de rendu hebdomadaire, bimensuel et mensuel d'espacer la publication des rapports détaillés de pharmacovigilance ; ces derniers seront maintenant publiés sur une rythmicité trimestrielle.

La surveillance de pharmacovigilance rapprochée de la sécurité des vaccins demeurant continue, une fiche de synthèse mettant à jour les données analysées continuera d'être publiée à l'issu de chaque comité de suivi.

Comme pour les rapports précédents, en dehors de la mise à jour des données, seules les informations marquantes identifiées lors de l'analyse réalisée pour cette nouvelle période sont détaillées, ainsi que les nouvelles conclusions que ces faits ont pu apporter.

IV. Résultats

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

IV.1.1. Analyse quantitative

Données générales

Ce rapport est le 19ème 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 11/11/2021 inclus.

Le nombre d'injections réalisées depuis le début de la campagne de vaccination et au cours de la période 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 (Source VACSI).

Cumul entre le 27/12/2020 et le 11/11/2021			
N = 80 710 520			
	1ère injection, N = 40 379 148	2ème injection, N= 36 599 09	3ème injection, N= 3 731 836
Sexe			
Femmes	20 954 544	19 003 412	2 124 115
Hommes	19 276 629	17 475 171	1 604 515
Non renseigné	147 975	120 926	3 233
Age (ans)			
0-11	18 757	12 791	57
12-15	2 413 751	2 087 311	734
16-18	1 928 206	1 642 042	1 544
19-25	4 258 856	3 623 260	12 580
26-29	2 287 488	1 969 851	12 542
30-49	12 393 334	11 026 896	146 480
50-64	7 974 434	7 451 751	355 612
65-74	4 442 336	4 286 611	964 330
75-84	3 065 373	2 967 312	1 488 266
85 et +	1 596 613	1 531 684	749 718

La nouvelle période couverte par ce rapport s'étend du 27/08/2021 au jeudi 11/11/2021 inclus.

A la date du 11/11/2021 et depuis le début de la campagne vaccinale, 67 999 cas d'effets / événements indésirables potentiellement liés au vaccin Comirnaty et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 129 544 effets / événements (nombre médian d'effets renseignés par cas : 1 ; Intervalle Inter-Quartile, IIQ : 1-2).

Le délai de survenue médian des effets était d'un jour (IIQ : 0-4) ; 24 556 (36,1 %) cas étaient renseignés comme résolus avec un délai médian de résolution d'un jour (IIQ : 0-4).

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

Tableau 2. Caractéristiques générales des cas.

	Cas cumulés N = 67 999 (%)
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV	
Cas déclarés par les professionnels de santé	38681 (56,9)
Cas déclarés par les patients/usagers	29318 (43,1)
Cas non graves, N (%)	50251 (73,9)
Sexe	
Masculin	12903 (19,0)
Féminin	37254 (54,8)
Inconnu	94 (0,1)
Tranches d'âge, N (%)	
12-15	661 (1,0)
16-18	630 (0,9)
19-24	3208 (4,7)
25-29	2560 (3,8)
30-49	16395 (24,1)
50-64	13337 (19,6)
65-74	5779 (8,5)
75-84	4806 (7,1)
≥ 85	2297 (3,4)
Inconnu	578 (0,9)
Évolution, N (%)	
En cours de rétablissement/résolution	11691 (17,2)
Rétabli/résolu	19919 (29,3)
Rétabli/résolu avec séquelles	161 (0,2)
Non rétabli/non résolu	15804 (23,2)
Décès	0 (0,0)
Inconnu	2676 (3,9)
Cas graves, N (%)	Cas cumulés 17 748 (26,1)
Critère de gravité	
Anomalies congénitales	18 (0,0)
Décès	1167 (1,7)
Mise en jeu du pronostic vital	866 (1,3)

Hospitalisation	5807 (8,5)
Invalidité ou incapacité	432 (0,6)
Médicalement significatif	9458 (13,9)
Sexe, N (%)	
Masculin	6982 (10,3)
Féminin	10726 (15,8)
Inconnu	40 (0,1)
Tranches d'âge, N (%)	
12-15	240 (0,4)
16-18	270 (0,4)
19-24	874 (1,3)
25-29	621 (0,9)
30-49	4639 (6,8)
50-64	4065 (6,0)
65-74	2553 (3,8)
75-84	2402 (3,5)
≥ 85	1942 (2,9)
Inconnu	142 (0,2)
Évolution, N (%)	
En cours de rétablissement/résolution	5422 (8,0)
Rétabli/résolu	4637 (6,8)
Rétabli/résolu avec séquelles	498 (0,7)
Non rétabli/non résolu	5484 (8,1)
Décès	1167 (1,7)
Inconnu	540 (0,8)

Description générale des cas graves et non graves

Au total, sur les 67 999 cas rapportés, 50 251 (73,9 %) correspondaient à des cas non graves et 17 748 (26,1 %) à des cas graves au regard des définitions réglementaires internationales de pharmacovigilance. Depuis le précédent rapport, **20 714 nouveaux cas** ont été transmis, dont **4 652 graves (22,5 %)**.

Parmi les 67 999 cas analysés, 31 878 correspondent à des effets indésirables de réactogénicité (*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*). Parmi ces 31 878 effets indésirables de réactogénicité, 1 760 sont graves.

Les effets indésirables graves se répartissent en tableaux cliniques dont la répartition est représentée par le graphique ci-dessous.

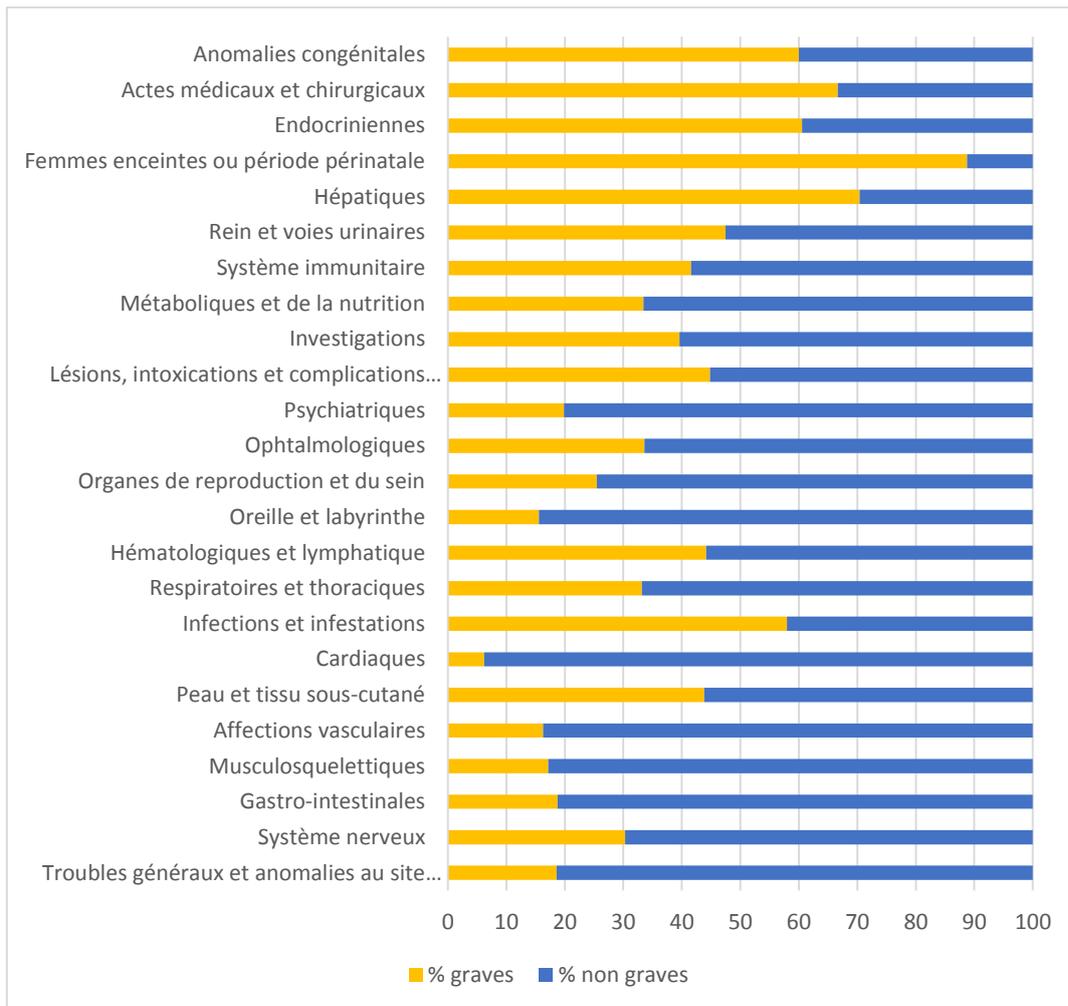


Figure 1. Proportion représentée par les effets graves parmi l'ensemble des effets rapportés en France au 11/11/2021, par *System Organ Class* (avec au moins 5 cas).

La Figure 1 détaille, par *System Organ Class*, la proportion des effets graves parmi l'ensemble des effets rapportés.

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

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 11/11/2021, par *System Organ Class.**

Effet (SOC)	Cas cumulés	
	Non graves, N = 50251 (%)*	Graves, N = 17748 (%)*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	24999 (49,7)	5707 (32,2)
Système nerveux	11003 (21,9)	4788 (27,0)
Gastro-intestinales	7247 (14,4)	1672 (9,4)
Musculosquelettiques	7014 (14,0)	1456 (8,2)
Peau et tissu sous-cutané	5659 (11,3)	1101 (6,2)
Organes de reproduction et du sein	4609 (9,2)	305 (1,7)
Hématologiques et lymphatique	3417 (6,8)	631 (3,6)
Affections vasculaires	3404 (6,8)	2655 (15,0)
Infections et infestations	3108 (6,2)	1541 (8,7)
Respiratoires et thoraciques	2584 (5,1)	2043 (11,5)
Cardiaques	2037 (4,1)	2810 (15,8)
Oreille et labyrinthe	1966 (3,9)	672 (3,8)
Psychiatriques	1175 (2,3)	291 (1,6)
Ophtalmologiques	1120 (2,2)	567 (3,2)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	522 (1,0)	342 (1,9)
Investigations	513 (1,0)	417 (2,3)
Métaboliques et de la nutrition	513 (1,0)	258 (1,5)
Système immunitaire	430 (0,9)	306 (1,7)
Rein et voies urinaires	196 (0,4)	177 (1,0)
Hépatiques	84 (0,2)	200 (1,1)
Endocriniennes	73 (0,1)	112 (0,6)
Femmes enceintes ou période périnatale	27 (0,1)	213 (1,2)
Caractéristiques socio-environnementales	15 (0,0)	55 (0,3)
Actes médicaux et chirurgicaux	12 (0,0)	24 (0,1)
Anomalies congénitales	12 (0,0)	18 (0,1)
Problèmes de produit	6 (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*

IV.1.2. Événements indésirables d'intérêt spécifique (Adverse events of specific interest ; n= 12 763 dont 3 561 sur la période ; 7 996 cas graves dont 2 011 sur la période)

Sur les 67 999 cas rapportés, 12 763 comprennent des événements indésirables considérés comme d'intérêt particulier ; 3 561 ont été déclarés sur la nouvelle période de suivi.

Sur ces 12 763 cas d'événements indésirables d'intérêt spécifique rapportés depuis le début de la campagne vaccinale, 7 996 étaient considérés comme graves (65,0 %), incluant 2 011 cas graves déclarés sur cette nouvelle période de suivi (Tableau 5).

Tableau 4. Description des événements / effets d'intérêt spécifiques identifiés (AESI), hors hypersensibilités/anaphylaxies, dans les cas rapportés en France jusqu'au 11/11/2021*.

	Cas cumulés		Cas 27/08/2021 – 11/11/2021	
	Non graves, N = 50251 (%)*	Graves, N = 17748 (%)*	Non graves, N = 16062 (%)*	Graves, N = 4652 (%)*
Cas avec au moins un AESI	4767 (9,5)	7996 (45,1)	1550 (9,7)	2011 (43,2)
Cardiaques	1839 (3,7)	2168 (12,2)	555 (3,5)	566 (12,2)
Cardiomyopathie provoquée par le stress	0 (0,0)	10 (0,1)	0 (0,0)	4 (0,1)
Maladie coronarienne (Cardiopathie ischémique)	32 (0,1)	312 (1,8)	13 (0,1)	88 (1,9)
Insuffisance cardiaque	9 (0,0)	226 (1,3)	1 (0,0)	34 (0,7)
Microangiopathie	0 (0,0)	6 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)
Myocardite	3 (0,0)	468 (2,6)	1 (0,0)	216 (4,6)
Troubles du rythme cardiaque	1801 (3,6)	1242 (7,0)	541 (3,4)	237 (5,1)
Cutanés	71 (0,1)	210 (1,2)	29 (0,2)	63 (1,4)
Erythème polymorphe	17 (0,0)	16 (0,1)	13 (0,1)	2 (0,0)
Lésions type engelures	9 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vasculite	45 (0,1)	194 (1,1)	16 (0,1)	61 (1,3)
Gastro-intestinaux	107 (0,2)	125 (0,7)	32 (0,2)	41 (0,9)
Affections hépatiques aiguës	107 (0,2)	125 (0,7)	32 (0,2)	41 (0,9)
Hématologiques	1864 (3,7)	3361 (18,9)	681 (4,2)	739 (15,9)
AVC	18 (0,0)	1110 (6,3)	5 (0,0)	203 (4,4)
Embolie pulmonaire	13 (0,0)	871 (4,9)	4 (0,0)	203 (4,4)
Maladie hémorragique	1592 (3,2)	747 (4,2)	605 (3,8)	199 (4,3)
Ischémie des membres	206 (0,4)	788 (4,4)	55 (0,3)	165 (3,5)
Thrombocytopénie	31 (0,1)	206 (1,2)	11 (0,1)	57 (1,2)
Thrombose veineuse profonde	145 (0,3)	1608 (9,1)	47 (0,3)	362 (7,8)
Immunologiques	343 (0,7)	310 (1,7)	89 (0,6)	98 (2,1)
Arthrite	252 (0,5)	213 (1,2)	73 (0,5)	77 (1,7)
Syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant	0 (0,0)	7 (0,0)	0 (0,0)	6 (0,1)
Diabète tout confondu	91 (0,2)	90 (0,5)	16 (0,1)	15 (0,3)
Neurologiques	459 (0,9)	864 (4,9)	167 (1,0)	229 (4,9)
Anosmie ou agueusie	247 (0,5)	28 (0,2)	96 (0,6)	7 (0,2)
Convulsions généralisées	31 (0,1)	253 (1,4)	10 (0,1)	68 (1,5)
Méningoencéphalite	0 (0,0)	22 (0,1)	0 (0,0)	11 (0,2)
Méningite aseptique	0 (0,0)	16 (0,1)	0 (0,0)	4 (0,1)
Myélite transverse	0 (0,0)	3 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,0)
Paralysie faciale	181 (0,4)	469 (2,6)	59 (0,4)	110 (2,4)
Syndrome de Guillain-Barré	2 (0,0)	80 (0,5)	2 (0,0)	30 (0,6)
Rénaux	9 (0,0)	42 (0,2)	4 (0,0)	6 (0,1)
Insuffisance rénale aiguë	9 (0,0)	42 (0,2)	4 (0,0)	6 (0,1)
Respiratoires	0 (0,0)	22 (0,1)	0 (0,0)	6 (0,1)
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	0 (0,0)	22 (0,1)	0 (0,0)	6 (0,1)
Autres	150 (0,3)	1501 (8,5)	15 (0,1)	379 (8,1)
Mortalité toute cause	0 (0,0)	1167 (6,6)	0 (0,0)	249 (5,4)
COVID-19	150 (0,3)	458 (2,6)	15 (0,1)	168 (3,6)

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

IV.1.3. Analyse qualitative : sujets 12 -18 ans, PIMS pédiatriques, décès

Analyse des cas graves–sujets âgés de 12 à 18 ans

L'analyse de ces cas est désormais présentée dans les focus mensuels :

Focus mensuel N°1 jusqu'au 30/09 ([Lien Focus PV N°1 - ANSM](#))

Focus mensuel N°2 jusqu'au 4/11 ([Lien Focus PV N°2 - ANSM](#))

Analyse des cas de PIMS (Pediatric Inflammatory Multisystemic Syndrome ; 6 cas tous dans la période)

Les cas de PIMS avait fait l'objet d'une première analyse dans le dernier focus mensuel ([Lien Focus PV N°2 - ANSM](#)), conduisant, devant la complexité des tableaux cliniques et de ses différentes étiologies à poursuivre cette analyse avec un expert pédiatre, expertise présentée dans le cadre de ce rapport N°19.

Le PIMS appelé aussi MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children) est un syndrome rare associée aussi à l'infection à SARS CoV-2 chez les enfants âgés de 0 à 19 ans ayant de la fièvre > 3 jours ET deux des signes suivants :

- Éruption cutanée ou conjonctivite bilatérale non purulente ou signes d'inflammation mucocutanée (bouche, mains ou pieds) ;
- Hypotension ou état de choc ;
- signes de dysfonctionnement myocardique, de péricardite, de valvulite ou d'anomalies coronariennes (y compris des anomalies à l'échocardiographie ou des taux élevés de troponine/NT-proBNP) ;
- Éléments révélateurs d'une coagulopathie (par TP, TCA, D-dimères élevés)
- Problèmes gastro-intestinaux aigus (diarrhées, vomissements ou douleurs abdominales) ;
- ET des marqueurs d'inflammation élevés tels que l'ESR, la protéine C-réactive ou la procalcitonine
- ET aucune autre cause microbienne évidente d'inflammation, y compris la septicémie bactérienne, les syndromes de choc staphylococcique ou streptococcique

Fin avril 2020, les pédiatres français ont signalé une augmentation anormale de cas de maladie de Kawasaki-like et des cas de myocardite chez des enfants atteints d'une infection SARS-CoV-2. Il s'agit d'une pathologie rare (en France, 520 cas au 13/6/2021 dont un décès).

Le 26/8/2021, l'Agence du Médicament danoise a alerté quant au risque éventuel de cet effet indésirable suite à la survenue d'un cas de PIMS chez un adolescent de 17 ans avec Comirnaty. En France, à ce jour, 6 cas ont été enregistrés en France chez les adolescents de sexe masculin de 12-16 ans. Leurs caractéristiques sont synthétisées dans le Tableau 5.

Tableau 5. Résumé des cas de PIMS analysé pour ce rapport.

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6
Sexe- Age	M-15 ans	M-13 ans	M-13 ans	M-16 ans	M-12 ans	M-12 ans
Antécédent		ostéochondrite			Diabète, COVID modéré Mars 2021	
Rang vaccinal	D1	D1	D2	D1	D1	D2
Délai survenue (j)	6	20	2 (et/ou 24 post D1)	6	5	25
EI	PIMS	PIMS/Kawasaki	PIMS	PIMS	PIMS	PIMS
Symptômes	Fièvre > 3 jours État de choc Atteinte cardiaque, Coagulopathie, Troubles digestifs, Syndrome inflammatoire biologique	Fièvre > 3 jours Atteinte cutanéomuqueuse, Atteinte cardiaque, Syndrome inflammatoire biologique	Fièvre > 3 jours Atteinte cardiaque, Coagulopathie, Troubles digestifs, Syndrome inflammatoire biologique	Fièvre > 3 jours Atteinte cutanéomuqueuse, État de choc Atteinte cardiaque, Coagulopathie, Troubles digestifs, Syndrome inflammatoire biologique	Fièvre > 3 jours Atteinte cutanéomuqueuse, État de choc, Atteinte cardiaque, Troubles digestifs, Syndrome inflammatoire biologique	Fièvre > 3 jours, Atteinte cutanéomuqueuse, Atteinte cardiaque, Syndrome inflammatoire biologique
Causes alternatives	Non identifiées	Non identifiées	Non identifiées	Non identifiées	Non identifiées	Non identifiées

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6
Autres atteintes notables	Insuffisance rénale, protéinurie, Atteinte neurologique, Polysérite	Lymphopénie	Insuffisance rénale, cytolysé hépatique, Pyérite, Iléo-colite	Lymphopénie Dilatation coronaire	Adénopathies cervicales Hyperéosinophilie, PEAG	Adénopathies cervicales
Critère OMS MIC-S	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Investigations SARS Cov-2	PCR négative. Sérologie positive IgG.	PCR négative Sérologie Ig M Covid positive Sérologie anti S positive Sérologie anti N négative	PCR négative. Sérologie positive anti N. Sérologie positive anti S	PCR négative. Sérologie anti S positive.	PCR négative. Sérologie positive anti S. Infection COVID-10 documentée 7 mois auparavant	PCR négative. Sérologie non faite.
Réanimation	OUI	NON	NON	NON	OUI	OUI
Dysfonction VG	OUI FEVG 55%	NON	OUI FEVG 40%	NON	OUI	NON
Évolution	En cours de rétablissement	Favorable	En cours de rétablissement	Favorable	Favorable	Favorable

Cas 1 : Signes digestifs à J5 de D1 puis fièvre, choc hémodynamique et insuffisance rénale- éruption cutanée- Syndrome inflammatoire- Ponction lombaire normale. Hallucinations auditives et visuelles en réanimation- Myopéricardite- cytolyse hépatique ; Pas de trouble de coagulation. Diagnostic différentiel : leptospirose, distomatose, toxocarose, trichinellose et sérologie HIV, VHC, VHB, CMV négatif. IgG anti SARS 2 (sans précision) positif à j14 de la vaccination. Tableau évoquant un PIMS- Evolution favorable et contre-indication de la D2. Le lien pourrait être considéré comme possible et nécessite davantage d'informations.

- Cas 2 : Fièvre à J20 de la D1 avec éruption cutanée et arthralgie, céphalée vertiges et trouble de la vision. Hospitalisation. Erythrodermie avec purpura ecchymotique à partir du J28. Fièvre persistante. IRM cardiaque : pas d'argument pour myocardite. A J40, troubles du rythme avec introduction du bisoprolol. Corticothérapie. Evolution favorable à J60. Le lien pourrait être considéré comme probable du fait de la négativité des anticorps anti N et positivité des anticorps anti S.

- Cas 3 : fièvre à J2 de la D2 suivie de diarrhée à J3. Douleur abdominale à J6 avec brûlure mictionnelle mais ECBU négatif à J11. Aspect iléocolite à l'échographie. Cytolyse hépatique 2N- Chute taux prothrombine sur déficit en facteur VII modéré (contexte inflammatoire). Elevation BNP sans hausse majeure de la troponine. A J14 de la D2, Ig G SARS COV 2 anti N positifs (4,82) et Ig G anti S positifs (<40000 UA/ml). Echographie cardiaque : myocardite aigue. Corticothérapie. Evolution favorable. Contre-indication de la D2. Le lien est considéré comme peu probable du fait de la positivité des anticorps anti N.

- Cas 4 : Fièvre associée à des céphalées, courbature et vomissement à J6 avec à priori une éruption cutanée et conjonctivite. Pas de diarrhée. Syndrome inflammatoire. Myocardite avec élévation troponine. Suspicion de syndrome méningé devant une raideur de la nuque. Ponction lombaire négative. Sérologie virale négative. Sérologie anticorps anti Spike positive (Ig G). Evolution favorable sous corticothérapie à 3 semaines. Le lien pourrait être considéré comme possible et nécessite davantage d'informations.

- Cas 5 : Adolescent de 12 ans de sexe masculin avec antécédent de diabète insulino-dépendant et infection modérée Covid en Mars 2021- Fièvre à J4 du D1 suivie d'une éruption cutanée diffuse à J5 et selle liquide. Pas de rhinite ou toux- Adénopathie et érythème diffus- Evolution vers un tableau de choc septique, admission en réanimation- antibiothérapie- hyperéosinophilie- A J7, dysfonction cardiaque diastolique avec élévation du BNP et de la troponine- Hémoculture négative, ECBU négative, PCR Covid négatif, sérologie virale négative (VIH, VHB, VHC, CMV,...)- PCR virus positif pour rhinovirus/entérovirus- Biopsie cutanée compatible avec PEAG- Sérologie anti S positive. Le lien pourrait être considéré comme possible et nécessite davantage d'informations.

- Cas 6 : Adolescent de 12 ans de sexe masculin- A J25 de D2, adénopathie, toux, nausée et vomissement avec fièvre – Hospitalisation- A J26, éruption cutanée des membres inférieurs avec syndrome inflammatoire- élévation du BNP et troponine- FEVG à 55%- PCR Covid négatif- Hémoculture négative et sérologie virologie respiratoire négative. Le lien pourrait être considéré comme possible et nécessite davantage d’informations.

Tous les cas de PIMS sont survenus chez les adolescents de sexe masculin sans antécédent particulier (sauf 1 cas de diabète et un cas de surpoids) et le diagnostic de PIMS a été confirmé selon les critères de l’OMS. Dans 1 cas, on retrouve une sérologie anti SARS sans précision (anticorps N ou S) positive et dans un autre cas, anticorps anti S et anti N positifs (lien peu probable du fait de la positivité des anticorps anti N), dans 1 cas la sérologie non faite et dans 2 cas sérologie anti S positive (les anticorps anti S témoignant d’une immunité post vaccinale) sans disposer d’informations sur la sérologie anti N. Seul le cas numéro 2 s’avère probable avec une investigation complète sérologique. Selon les publications, les tableaux cliniques du PIMS peuvent être très variables avec 2 formes : Maladie de Kawasaki complète ou incomplète et la forme non spécifique avec fièvre, symptôme digestifs, respiratoires ou neurologiques (Harwood et al, 2021).¹ La présence des anticorps anti SARS dans un délai rapide ne signifie pas forcément une infection COVID récente puisque ces derniers sont présents essentiellement durant la 2^e semaine post infection et le délai de leur apparition dépend aussi de la charge virale avec apparition plus lente si charge virale importante (Rowley, 2020).²

Une publication récente du CDC chez l’adulte rapporte 20 cas de MIS-A dont l’âge médian est de 35 ans (21-66) et 65% de sexe masculin. Tous les patients avaient un antécédent d’infection SARS-CoV-2 parmi lesquels 7 patients (1/3) avaient reçu un vaccin anti-COVID. Le délai médian de survenue de MIS-A étant de 10 jours (4-65 jours) après vaccination³.

En conclusion :

- Le diagnostic de PIMS est bien établi dans tous les cas. Parmi les cas, un cas peut être écarté et un cas retenu de manière probable. Pour 4 cas, des données complémentaires s’avèrent indispensables pour confirmer le lien avec le vaccin.
- A ce stade, les données disponibles ne permettent pas de se prononcer en faveur d’un signal potentiel. Les cas de PIMS continueront à être suivis et feront l’objet d’une analyse ultérieure le cas échéant.

¹ Harwood R et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health*, 2021 ;5 :133-41.

² Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2 related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol*, 2020 ; 10.1038/s41577-020-0367-5.

³ Belay ED et al. Multisystem inflammatory syndrome in adults after SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination. *Clin Infect Dis*, 2021 ; doi: 10.1093/cid/ciab936.

Analyse et expertise des cas de décès (n=1167 dont 250 sur la période)

Deux cents cinquante nouveaux cas de décès ont été transmis sur la période de ce rapport, pour un total de 1167 cas de décès déclarés à la date du 11/11/2021.

Uniquement les décès survenus chez des sujets ayant reçu une injection de Comirnaty et d'âge inférieur à 50 ans font l'objet d'une analyse approfondie (53 cas de décès en total, dont 17 dans la période), et ont été classés selon la méthode suivante :

1/ Cas déclarés d'emblée comme décès:

- a) Mort soudaine ou inexplicée dans les jours suivants 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)
- b) Arrêt cardiorespiratoire précédé de manifestations cliniques inaugurales (par ex: douleur thoracique puis ACR sur EP massive, dyspnée aiguë, manifestations anaphylactiques,...) orientant vers une cause éventuelle du décès
- c) Décès en lien avec l'évolution d'une pathologie chronique déjà présente avant la vaccination (par ex. insuffisant respiratoire ou cardiaque connu qui se dégrade après le vaccin).

2/ Cas pour lesquels le décès est l'évolution de l'EI :

- a) Décès après une symptomatologie aiguë apparue après la vaccination

Les cas ont été en plus classés par âge, sexe et délai de survenue : ≤ 24 h, 2-3 jours, 4-6 jours, 7-15 jours, et >15 jours (**Tableau 6**).

Tableau 6. Classification des décès hors COVID-19 transmis entre le début du suivi et le 11/11/2021.

	Classe décès				
	1A, N = 20 (%)	1B, N = 18 (%)	1C, N = 11 (%)	2, N = 4 (%)	Total, N = 53 (%)
Sexe					
Femmes	3 (15)	9 (50)	7 (63,6)	2 (50)	21 (39,6)
Hommes	17 (85)	9 (50)	4 (36,4)	2 (50)	32 (60,4)
Moyenne d'âge (Écart type)	38,3 (8,2)	36,2 (8,9)	34,8 (12)	43 (6,9)	37,2 (9,3)
Groupes d'âge					
<=18 ans	0 (0)	1 (5,6)	2 (18,2)	0 (0)	3 (5,7)
19-25 ans	2 (10)	2 (11,1)	1 (9,1)	0 (0)	5 (9,4)
26-29 ans	2 (10)	1 (5,6)	0 (0)	0 (0)	3 (5,7)
30-39 ans	8 (40)	7 (38,9)	2 (18,2)	1 (25)	18 (34)
40-49 ans	8 (40)	7 (38,9)	6 (54,5)	3 (75)	24 (45,3)
Délais de survenue					
<=24h	6 (30)	1 (5,6)	1 (9,1)	1 (25)	9 (17)
2-3 j	4 (20)	4 (22,2)	3 (27,3)	2 (50)	13 (24,5)
4-6 j	3 (15)	1 (5,6)	0 (0)	0 (0)	4 (7,5)
7-15 j	5 (25)	4 (22,2)	3 (27,3)	0 (0)	12 (22,6)
>15 j	2 (10)	8 (44,4)	4 (36,4)	1 (25)	15 (28,3)

Au vu des éléments transmis, les décès survenus dans la population de patients de moins de 50 ans n'apportent pas, dans leurs caractéristiques, d'élément en faveur d'un rôle de la vaccination.

Une analyse observée/attendue (O/A) a été menée en utilisant la même méthodologie utilisée pour les précédents rapports. Au vu des données de vaccination dans la population de sujets de moins de 50 ans (au 11 Novembre plus de 23 millions vaccinés avec au moins une dose), et au vu de l'incidence de décès dans cette population, 931 cas de décès et 43 cas de morts subites ou sans cause identifiée sont attendus. L'analyse observé/attendu est donc largement négative pour ces deux événements : mortalité toute cause (53 cas ; O/A : 0,06) et morts subites ou sans cause identifiée (20 cas ; O/A = 0,47).

Le nombre de cas de décès hors COVID rapporté au nombre de cas de décès déclaré au système de pharmacovigilance Français est très inférieur au nombre de cas attendus de décès dans la population correspondante, soit en termes de mortalité totale (6% des cas attendus), soit en termes de morts subites ou sans cause identifiées (47% des cas attendus).

Les données récoltées et analysées à ce jour sur la mortalité après la vaccination sont rassurantes et, mise à part de cas sporadiques de réactogénicité chez des patients âgés et fragiles qui aurait pu favoriser le décès, on peut affirmer qu'il n'existe pas de lien entre vaccin et décès. Aucun élément nouveau concernant les décès survenus après la vaccination n'est mise en évidence depuis le début du suivi. Ce type d'analyse n'apportant aucun

élément nouveau depuis plusieurs rapports, elle ne sera plus reproposée systématiquement dans les rapports suivants.

IV.1.4. Analyse qualitative, autres effets

Tous les EI ayant fait l'objet d'une analyse qualitative dans le rapport 19 sont résumés dans le Tableau 7. Les effets reconnus comme pouvant être lié au vaccin, ou les EI sans éléments factuels de lien avec la vaccination, ne sont plus cités dans ce rapport ni dans les suivants.

Tableau 7. EI graves ayant fait l'objet d'une analyse dans le rapport 19.

Événement indésirable	Cas cumulés, N = 17 748	Cas Rapport, N = 4 652	Conclusions
<u>EI à suivre</u>			
Atteintes des nerfs crâniens (hors VII et hors VIII)	92 (0.5)	22 (0.5)	Neuropathies optiques ischémiques antérieures (NOIA) ou des névrites optiques rétrobulbaires (NORB) feront l'objet d'une analyse approfondie lors d'un prochain rapport.
Convulsions	245 (1.4)	57 (1.2)	Elles feront l'objet d'une analyse approfondie lors d'un prochain rapport.
Syndrome d'activation des macrophages	9 (0.1)	2 (0.0)	<i>Aucun nouvel élément par rapport aux précédentes analyses.</i>
<i>Troubles vestibulaires</i>	281 (1.6)	63 (1.4)	<i>Une expertise ORL des cas sera réalisée pour un des prochains rapports</i>
<i>Troubles de l'audition</i>	162 (0.9)	36 (0.8)	
Thrombose veineuse cérébrale	65 (0.4)	19 (0.4)	Cet événement continuera à être suivi dans les prochains rapports
<u>EI nouvellement analysé ou ré-analysé</u>			
Hépatites auto-immunes	14 (0.1)	7 (0.1)	Signal potentiel
<i>Pseudopolyarthrite rhizomélisque</i>	70 (0.4)	25 (0.5)	Signal potentiel
Troubles gynécologiques graves			Une analyse détaillée des tous les cas transmis au 4 Novembre est présenté dans ce rapport.

EVENEMENTS INDESIRABLES A SUIVRE

Analyse et expertise des cas graves d'événements thromboemboliques veineux cérébrales (n=65, dont 19 dans la période).

Depuis le début du suivi, 65 cas de thrombose veineuse cérébrale ont été notifiés au système de pharmacovigilance française, dont 19 dans la période couverte par ce rapport (**Tableau 8**).

Tableau 8. Caractéristiques des cas de thrombose veineuse cérébrale.

N = 65 (%)	
Sexe	
Femmes	39 (60)
Hommes	26 (40)
Moyenne d'âge (Écart type)	49,4 (20,4)
Groupes d'âge	
12-15 ans	0 (0)
16-18 ans	0 (0)
19-25 ans	9 (13.8)
26-29 ans	4 (6.2)
30-49 ans	19 (29.2)
50-64 ans	16 (24.6)
65- 74 Ans	8 (12.3)
75-84 ans	6 (9.2)
85 ans et plus	3 (4.6)
Facteurs de risques /ATCD	55 (84.6)
Délais de survenue	0 (0)
<=24h	4 (6.2)
2-3 j	3 (4.6)
4-6 j	5 (7.7)
7-15 j	20 (30.8)
>15 j	29 (44.6)
Non renseigné	4 (6.2)
Gravité	0 (0)
Hospitalisation	38 (58.5)
Mise en jeu du pronostic vital	19 (29.2)
Médicalement Grave	5 (7.7)
Incapacité	3 (4.6)
Décès	0 (0)
Évolution	
Résolu/ en cours de résolution	40 (61.5)
Non résolu	25 (38.5)
Rang vaccinal	0 (0)
D1	27 (41.5)
D2	32 (49.2)
D3	0 (0)
Non renseigné	6 (9.2)

Parmi les cas analysés, un cas est survenu chez une patiente ayant reçu une première injection de Vaxzevria. Un bilan de coagulation perturbé a été retrouvé chez cette patiente, en absence de thrombopénie.

Deux récentes publications sont parues dans BMJ et NEJM ^{4,5}. Les résultats de ces études observationnelles de sécurité sont rassurants car ils ne retrouvent pas augmentation globale du risque de maladie veineuse thromboembolique, et confirment ainsi le travail issu des données de la CNAM-TS chez les patients âgées⁶. Néanmoins, Hippisley-Cox et al n'excluent pas un risque de thrombose veineuse cérébrale possiblement associée à la vaccination, du même ordre de grandeur que ce qui est retrouvé chez les patients atteints de COVID 19. Le nombre relativement faible de cas sur lesquels porte l'analyse, suggère prudence dans l'interprétation des résultats.

A ce jour, les éléments récoltés sur la sécurité cardiovasculaire du vaccin Comirnaty, sont rassurants. Néanmoins, une possible augmentation du risque de thrombose veineuse cérébrale est évoquée dans une récente publication. Cet événement continuera donc à faire l'objet d'un suivi particulier dans les rapports ultérieurs.

Analyse et expertise des cas de syndrome d'activation des macrophages (SAM, n=7 dont aucun sur la période)

Les cas de SAM avaient fait l'objet d'analyse dans plusieurs rapports dont le dernier [Lien Rapport PV 18 - ANSM](#)), conduisant, devant la complexité des tableaux cliniques et de ses différentes étiologies à poursuivre cette analyse avec un expert de Médecine Interne, expertise présentée dans le cadre de ce rapport N°19.

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est lié à une stimulation inappropriée des cellules macrophagiques dans la moelle osseuse et le système lymphoïde, ce qui entraîne une phagocytose anormale des éléments figurés du sang et la libération de cytokines pro-inflammatoires. Le SAM associe des signes cliniques peu spécifiques (fièvre, altération de l'état général, hépatosplénomégalie, adénopathies) et des éléments biologiques évocateurs (bi- ou pancytopenie, altération du bilan hépatique, coagulopathie, augmentation des LDH, de la ferritine et des triglycérides). Le diagnostic est confirmé par un examen cytologique ou histologique retrouvant l'hémophagocytose. Ce syndrome peut être primaire essentiellement chez l'enfant, ou secondaire à diverses affections, hématologiques, infectieuses ainsi qu'à des maladies auto-immunes variées.

Sept cas de SAM étaient déclarés depuis le début du suivi de pharmacovigilance et mentionnés dans le rapport numéro 18. Depuis le 26 Août 2021, il n'y a pas eu d'autres cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance et un cas a dû être corrigé avec changement de l'intitulé d'effet indésirable. On retrouve donc un total de 6 cas sur cette période de l'enquête. Cependant, l'expertise ne permet pas de retenir 3 cas comme « confirmé » par manque de données ou l'existence d'autres étiologies. Dans un cas (F- nonagénaire), la présence de

⁴ Hippisley-Cox J, et al. 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.

⁵ Barda N, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. N Engl J Med. 2021 Sep 16;385(12):1078-1090. doi: 10.1056/NEJMoa2110475.

⁶ <https://www.epi-phare.fr/actualites/communique-de-presse-19-07-2021/>.

cellules anormales sur le myélogramme évoque une virose ou une hémopathie / infiltration autre dont il manque le typage et les images d'hémophagocytose en soit peuvent se voir dans d'autres inflammations notamment des sepsis. Par ailleurs, la patiente étant décédée, impossible de récupérer d'informations complémentaires. Dans un autre cas (M-nonagénéaire), manque des données et existe une hémolyse non classique dans le SAM et pour le 3ème cas (F-quarantaine d'années avec un diabète gestationnel), manque de données pour confirmation du diagnostic.

Les 3 cas confirmés sont survenus chez 2 adultes et 1 adolescent dans un délai de 3 jours dans 2 cas et 28 jours pour un autre cas après la D1. Les données des 3 cas confirmés figurent dans le **Tableau 9**.

Tableau 9 : Caractéristiques des 3 cas de SAM

	Cas 1	Cas 2	Cas 3
Sexe- Age	M-plus de 75 ans	F (dizaine années)	M-(trentaine année)
Antécédent	Cancer prostate- HTA	LAM	Déficit G6PD, goutte
Rang vaccinal	D1	D1	D 1
Délai survenue (j)	3	3	28
Symptômes	Diarrhée, fièvre persistante puis bicytopénie, hépatomégalie avec cytolyse et cholestase	Fièvre, asthénie, selles molles, cytolyse	Fièvre, anémie thrombopénie lymphopénie, cytolyse
Evolution	Rétabli	En cours de rétablissement	En cours de rétablissement
Commentaire	Tableau compatible mais SAM non confirmé car pas de myélogramme	Myélogramme en faveur de SAM	Délai long mais tableau compatible. Myélogramme : pas d'argument en faveur d'une hémopathie maligne

Conclusions

Au vu de ces données expertisées et avec le nombre de cas et le nombre de sujets vaccinés, ce rapport est en faveur **de l'absence de signal concernant la survenue du SAM après vaccination Comirnaty**, à ce jour à partir des données françaises de notification spontanée. Cet effet indésirable sera surveillé et fera l'objet d'une analyse ultérieure le cas échéant.

EVENEMENTS INDESIRABLES NOUVELLEMENT ANALYSES OU REANALYSES

Analyse et expertise des cas graves d'hépatites auto-immunes (n=14, dont 7 dans la période)

Les troubles hépatiques ayant fait l'objet d'une première analyse dans le précédent rapport ([Lien Rapport PV 18 - ANSM](#)), cette synthèse présente plus spécifiquement les cas graves d'atteinte hépatique d'allure auto-immune qui ont été revus par le CRPV de Paris Pitié-Saint Antoine ayant une expertise sur les hépatites médicamenteuses.

Quatorze cas d'atteinte hépatique évoquant une origine auto-immune ont été signalés à la Pharmacovigilance française depuis le début de la vaccination par Comirnaty®.

Dans 2 cas, le diagnostic d'atteinte hépatique auto-immune n'est pas établi (absence d'anticorps antitissus, IgG et IgG4 normales ou non précisées, bilan en cours). Dans 5 cas, l'informativité des déclarations de pharmacovigilance n'a pas été suffisante pour évaluer le rôle du vaccin.

Pour les 7 autres cas analysables, les atteintes hépatiques sont survenues 3 fois après D1 et 3 fois D2 (rang vaccinal non précisé pour 1 cas). Il n'y a pas de lot commun pour ces 7 atteintes. Les délais d'apparition varient de 2 à 7 semaines.

En fonction des données disponibles, on pourrait être tenté de classer ces 7 cas en :

- F d'une cinquantaine d'années (J35 D2) : atteinte auto-immune possible suggérée par l'histopathologie et la mise sous corticoïdes.
- H d'une soixante-dizaine d'années (J15 D2) : possible atteinte auto-immune d'évolution biologiquement favorable sous corticoïdes. On n'a pas la notion d'arrêt des corticoïdes.
- F de plus de 90 ans (J21, rang vaccinal non précisé) : induction post-vaccinale d'une hépatite auto-immune ou poussée de cytolyse post-vaccinale sur une hépatopathie possiblement auto-immune. Les corticoïdes permettent une amélioration biologique.
- H d'une soixantaine d'année (J14 D1): poussée de cytolyse post-vaccinale sur hépatopathie chronique possiblement auto-immune avec amélioration progressive sous corticothérapie et azathioprine.
- F d'une soixantaine d'années (J21 D1) : poussée de cytolyse post-vaccinale sur probable cirrhose d'origine auto-immune, amélioration de la cytolyse sous corticoïdes.
- F de plus de 75 ans (J21 D1) : poussée de cytolyse post-vaccinale sur une hépatopathie chronique (Fibrose F3) probablement auto-immune. L'évolution sous corticoïdes et azathioprine n'est pas documentée.
- F d'une quarantaine d'années (J21 D2) : poussée de cytolyse post-vaccinale sur une hépatopathie chronique probablement auto-immune. L'évolution sous corticoïdes et azathioprine n'est pas documentée.

Deux types d'atteinte hépatique semblent émerger, la première est l'induction d'une atteinte de type auto-immun et la seconde une réactivation d'une hépatopathie chronique auto-immune. Ces 2 types sont également observés dans la littérature internationale concernant les vaccins contre le COVID-19 (Astra, Moderna et Pfizer) mais aussi avec d'autres vaccins (voir Hépatox®).

Les données actuellement disponibles sont limitées dans leur contenu pour évaluer de façon objective et précise la relation de causalité entre la vaccination par Comirnaty® et la survenue d'atteinte hépatique évoquant une origine auto-immune. Il est très difficile de différencier une atteinte hépatique auto-immune d'une hépatite médicamenteuse immuno-allergique. C'est surtout l'évolution qui permet de les différencier car les atteintes médicamenteuses évoluent favorablement soit après l'arrêt du médicament responsable, soit après l'arrêt du médicament et la prise de corticoïdes pendant quelques semaines. Les atteintes auto-immunes nécessitent la mise sous azathioprine en plus des corticoïdes. Dans le cas de la vaccination, il est cependant difficile d'analyser l'évolution après l'arrêt du vaccin. De plus, pour ces cas l'évolution à distance et encore moins du devenir du titre des anticorps anti tissus et/ou d'un nouvel examen histopathologique ne sont pas disponibles.

En conclusion, à partir des données disponibles à ce jour, la relation de causalité entre l'administration de Comirnaty® et la survenue d'atteinte hépatique évoquant une origine auto-immune ne paraît pas établie à ce jour. **Néanmoins, les éléments actuels sont en faveur d'un signal potentiel pour lequel il est nécessaire de poursuivre l'évaluation régulière à partir des cas français mais aussi internationaux.**

Analyse et expertise des cas de Pseudopolyarthrite Rhizomélique (PPR) (n=70, dont 25 dans la période)

Les PPR avaient déjà fait l'objet d'une première présentation dans un précédent rapport, il y a quelques mois ([Lien rapport PV 15 - ANSM](#)). La remontée de cas selon la procédure des cas marquants conduit à actualiser cette synthèse des cas, qui ont été revus par l'expert Rhumatologue du CRPV de Nancy.

Pour rappel, la PPR est une entité caractérisée par des douleurs et un enraidissement inflammatoire de la ceinture scapulaire et/ou pelvienne, un syndrome inflammatoire clinico-biologique important survenant chez les plus de 50 ans. Il constitue une entité autonome bénigne, mais il peut aussi être l'expression de pathologies diverses, parfois graves et urgentes comme la maladie de Horton, volontiers associée. La PPR est exceptionnelle avant l'âge de 50 ans. L'incidence de la PPR (20-100 / 100 000) augmente avec l'âge avec une prévalence d'environ 700 pour 100 000 personnes de plus de 50 ans. La PPR est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes quel que soit l'âge, mais cette différence semble s'atténuer avec le vieillissement. Elle atteint davantage le sujet caucasien. En plus de l'atteinte des ceintures (rhizomes) il existe de fréquentes manifestations périphériques, parfois

œdémateuses qui peuvent donner le change avec d'autres rhumatismes inflammatoires. La protéine C réactive est élevée, plus sensible que la VS, et on note une cholestase anictérique dans 20% des cas. L'échographie et l'IRM montrent de fréquentes bursites des ceintures, et le PET-SCAN permet à la fois d'authentifier l'atteinte inflammatoire des ceintures et de dépister éventuelle une inflammation de l'arc aortique et des gros vaisseaux céphaliques orientant alors vers une maladie de Horton, à traiter d'urgence (1 mg/kg équivalent prednisone) par une corticothérapie générale plus importante, compte tenu du risque ophtalmologique. Lors de la PPR une corticothérapie de 15 à 25 mg d'équivalent prednisone a habituellement une efficacité spectaculaire.

Concernant ces 70 PPR :

- l'âge médian est de 72 ans (50 à 87 ans), similaire dans les 2 sexes avec 51,5% de femmes, profil similaire aux cas de la base mondiale de pharmacovigilance analysés par Mettler et al*.
- 32 cas sont survenus après D1 (délai moyen en jours 10,91 SD 9,7)
- 38 cas sont survenus après D2 (délai moyen en jours 24,66 SD 30,17)
- Un patient avait un antécédent de polyarthrite rhumatoïde avec une poussée de PPR ajoutée. Deux ont fait une poussée de PPR préexistante. Cinq malades avaient une maladie de Horton surajoutée, avec un de plus avec une douleur atypique des mâchoires. Deux avaient une cholestase anictérique signalée, signe classique de PPR.

Concernant la présentation clinique et la prise en charge de ces 70 PPR :

- Dans tous les cas, lorsque l'information est disponible, il n'y a pas de stigmates d'auto-immunité, en dehors de ceux liés à l'âge (AAN faibles), sauf bien entendu en cas de comorbidité type PR. La PCR quand elle est mentionnée est constamment élevée (60.72 SD 37.58) bien qu'elle soit réalisée à des temps variables de l'évolution clinique. Cet index est plus fiable que la VS et se révèle un index pertinent et rapide de la réponse au traitement en quelques jours. Treize malades ont bénéficié d'un PET scan permettant soit de conforter le diagnostic de PPR soit d'orienter vers une vascularite des gros vaisseaux type Horton (nécessitant une corticothérapie à dose plus élevée). L'échographie a été contributive dans 8 cas (épanchement/inflammation des ceintures).
- La plupart des observations répondent aux critères diagnostiques (25 cas remplissant les critères d'EULAR/ACR) ou bénéficient d'un avis/suivi spécialisé (rhumatologie, interniste), avec une certaine variabilité de la prise en charge qui varie selon les écoles et/ou les pathologies associées. Quelques retards thérapeutiques sont à noter compte tenu du terrain polyopathologique (arthrose rachidienne ou des membres). La réponse aux corticoïdes a été quasi-constante lorsqu'elle a été établie précocement aux bonnes posologies (15-30mg équivalent prednisone/j). Une mesure d'épargne cortisonique a été mise en route à deux reprises par méthotrexate, et un traitement par anti-IL6

instauré (Kevzara) chez un autre (patient allergique aux corticoïdes). Le recul n'est pas suffisant pour juger de la cortico-dépendance, car le traitement d'une PPR est habituellement d'au moins un an.

Dans la littérature scientifique, quelques case-reports ont été publiés (Cadiou et al ; Manzo et al ; Watad et al). De façon intéressante, une analyse réalisée sur la base de données mondiale de pharmacovigilance (Vigibase®) a retrouvé 290 cas de PPR et 9 cas de PPR associée à une maladie de Horton (Mettler et al). Leur analyse de disproportionnalité a montré que les vaccins COVID19 (principalement à ARNm) était associé une augmentation des cas de PPR (ROR 2.3, 95 % CI 2 -2,6). La comparaison avec le vaccin de la grippe ne retrouve pas d'augmentation de ces cas avec les vaccins COVID19 (ROR 0.2, 95 % CI 0.2 -0.2).

TABLE 1 Characteristics of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica cases reported with COVID-19 vaccines in the WHO pharmacovigilance database

Characteristic	GCA (n = 147)	PMR (n = 290)	GCA and PMR (n = 9)
Sex, female, n (%)	102 (69.4)	152 (52.4)	6 (66.7)
Age, median (IQR), years	71 (63, 78)	72 (66, 78)	74.5 (68.5, 79)
Time to reaction ^a , median (IQR), days	2.5 (1, 13.75)	6 (1, 17)	6 (6, 10)
Second vaccine administered, n (%)	14 (9.1)	62 (19.3)	4 (36.4)
COVID-19 vaccine type, n (%)			
mRNA vaccine	69 (46.9)	201 (69.3)	6 (66.7)
Viral vector vaccine	78 (53.1)	86 (29.7)	3 (33.3)
Unknown	0	3 (1)	0
Suspected drug, n (%)			
Only COVID-19 vaccine	146 (99.3)	288 (99.3)	9 (100)
Other suspect drug ^b	1 (0.7)	2 (0.7)	0
Associated ocular reaction ^c , n (%)	23 (15.6)	0	0
Anterior ischaemic optic neuropathy	4 (2.7)	0	0
Blindness	8 (5.4)	0	0
Abnormal vision	7 (4.8)	0	0
Blurred vision	8 (5.4)	0	0
Reporter qualification, n (%)			
Physician	54 (36.7)	74 (25.5)	3 (33.3)
Pharmacist	5 (3.4)	5 (1.7)	0
Other health professional	6 (4.1)	8 (2.8)	0
Consumer/non-health professional	50 (34)	101 (34.8)	3 (33.3)
Unknown	32 (21.8)	102 (35.2)	3 (33.3)
Reporting region, n (%)			
Europe	113 (76.9)	185 (63.8)	6 (66.7)
North America	29 (19.7)	99 (34.1)	3 (33.3)
Asia-Oceania	5 (3.4)	6 (2.1)	0
Seriousness ^d , n (%)	107 (72.8)	166 (57.2)	4 (44.4)
Reaction outcome (at time of report), n (%)			
Unknown	42 (28.6)	117 (40.3)	4 (44.4)
Recovered	27 (18.4)	24 (8.3)	0
Recovered with sequelae	1 (0.7)	4 (1.4)	1 (11.1)
Recovering	41 (27.9)	62 (21.4)	3 (33.3)
Not recovered	36 (24.5)	83 (28.6)	1 (11.1)
Died	0	0	0
Disproportionality analysis COVID-19 vaccines vs all drugs—crude signal detection		290/1 295 192	9/1 295 473
All COVID-19 vaccines cases/non-cases, n/N	147/1 295 335	147/1 295 335	93/24 950 808
All drugs cases/non-cases, n/N	1037/24 949 864	2436/24 948 465	1 9 (1.0, 3.8)
ROR (95% CI)	2.7 (2.3, 3.2)	2.3 (2.0, 2.6)	1.9 (1.0, 3.8)
mRNA COVID-19 vaccines cases/non-cases, n/N	69/495 522	201/495 390	6/495 585
All drugs cases/non-cases, n/N	1115/25 749 677	2525/25 748 267	96/25 750 696
ROR (95% CI)	3.2 (2.5, 4.1)	4.1 (3.6, 4.7)	3.2 (1.4, 7.3)
Viral vector COVID-19 vaccines cases/non-cases, n/N	78/534 589	86/534 581	3/534 664
All drugs cases/non-cases, n/N	1106/25 710 610	2640/25 709 076	99/25 711 617
ROR (95% CI)	3.4 (2.7, 4.3)	1.6 (1.3, 2.0)	1.5 (0.5, 4.7)
Disproportionality analysis COVID-19 vaccines vs influenza vaccines—relative risk assessment		290/1 295 192	9/1 295 473
All COVID-19 vaccines cases/non-cases, n/N	147/1 295 335	147/1 295 335	14/317 673
Influenza vaccines cases/non-cases, n/N	78/317 609	303/317 384	14/317 673
ROR (95% CI)	0.5 (0.4, 0.7)	0.2 (0.2, 0.2)	0.2 (0.1, 0.5)
mRNA COVID-19 vaccines cases/non-cases, n/N	69/495 522	201/495 390	6/495 585
Influenza vaccines cases/non-cases, n/N	78/317 609	303/317 384	14/317 673
ROR (95% CI)	0.6 (0.4, 0.8)	0.4 (0.4, 0.5)	0.3 (0.1, 0.5)
Viral vector COVID-19 vaccines cases/non-cases, n/N	78/534 589	86/534 581	3/534 664
Influenza vaccines cases/non-cases, n/N	78/317 609	303/317 384	14/317 673
ROR (95% CI)	0.6 (0.4, 0.8)	0.2 (0.1, 0.2)	0.1 (0.04, 0.5)

^aTime from the first available vaccine shot date to onset of symptoms reported. ^bOther suspected drugs reported in cases were prednisone (one case), prednisolone (one case), tick-borne encephalitis vaccine and pneumococcal vaccine polysaccharide 23-valent (one case). ^cAccording MedDRA preferred terms. ^dCases with fatal or life-threatening outcome, requiring hospitalization, resulting in significant disability/incapacity, or any other medically important conditions. IQR: interquartile range; N: number of non-cases, i.e. all other adverse drug reactions reports; ROR: reporting odds ratio.

La physiopathologie de la PPR reste à ce jour mal connue.

En conclusion, le nombre des observations de la base, assez caractéristiques de PPR post-vaccinales, même s'il est faible au regard du nombre d'injections réalisées chez les plus de 50 ans (plus de 36 millions), constitue en soi un signal potentiel à suivre et investiguer, sans

remettre en cause le rapport bénéfice-risque du vaccin anti-Covid. En effet, la survenue d'une PPR post vaccinale mérite d'être reconnue précocement compte tenu de sa sensibilité aux corticoïdes. De plus la PPR s'accompagne dans un nombre non-négligeable de cas à une maladie de Horton (>40-60 mg prednisone), qu'il faut reconnaître au plus vite compte tenu des complications ophtalmologiques potentielles.

Mettler C, Jonville-Bera AP, Grandvuillemin A, Treluyer JM, Terrier B, Chouchana L. Risk of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica following COVID-19 vaccination: a global pharmacovigilance study. Rheumatology (Oxford). 2021 Oct 9:keab756. doi: 10.1093/rheumatology/keab756. Epub ahead of print. PMID: 34626105.

Cadiou S, Perdriger A, Ardois S, Albert JD, Berthoud O, Lescoat A, et al. SARS-CoV-2, polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: COVID-19 vaccine shot as a trigger? Comment on: "Can SARS-CoV-2 trigger relapse of polymyalgia rheumatica?" by Manzo et al. Joint Bone Spine 2021;88:105150. Joint Bone Spine. 2021;89(1):105282.

Manzo C, Castagna A, Natale M, Ruotolo G. Answer to Cadiou et al. "SARS-CoV-2, polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: COVID-19 vaccine shot as a trigger?". Joint Bone Spine 2021;88:105282. Joint Bone Spine. 2021;89(1):105284.

Watad A, De Marco G, Mahajna H, Druyan A, Eltity M, Hijazi N, et al. Immune-Mediated Disease Flares or New-Onset Disease in 27 Subjects Following mRNA/DNA SARS-CoV-2 Vaccination. Vaccines (Basel). 2021;9(5).

Analyse et expertises des cas du cycle menstruel et de saignements utérins

Une première analyse des 261 cas jusqu'au 30 juillet avait été effectuée dans le précédent rapport ([Lien Rapport PV 18 - ANSM](#)).

Cette revue complète cette première analyse et porte sur les cas de troubles du cycle menstruel et de saignements utérins concernant les cas notifiés et validés dans la base nationale de pharmacovigilance depuis 31 juillet 2021. Compte tenu de la prise en compte des cas graves et non graves et de l'expertise nécessaire pour analyser leur volumétrie (3870 cas) la date arrêtée pour cette synthèse est le 4 novembre 2021.

Un total de 3870 notifications a pu être retenu (hors notifications concernant les femmes enceintes et allaitantes qui font l'objet de rapports distincts). Ces notifications ont été déclarées majoritairement par les patientes (3135/3870 81%) suivies par les médecins généralistes (12.3%), les IDE (2.4%), les pharmaciens (2.3%). Les autres médecins spécialistes et autres professionnels de santé représentent respectivement 0.9% et 1.1%.

Le récapitulatif des 3870 notifications figure sur le tableau ci-dessous.

1. Principales caractéristiques des cas

Caractéristiques générales des cas	Nombre
Nombre total de cas (3869 femmes, 1 homme transgenre)	3870
Age médian (n = 3861, Année)	33
Nombre de patientes ménopausées/préménopausées	105
Nombre d'adolescentes (12 – 18 ans)	275
Antécédents	
Endométriose	120 (3,1%)
Syndrome des ovaires polykystiques	22 (0,6%)
BMI	
BMI médian (n = 3332)	
< 18	108 (3,2%)
18,5 à 25	2393 (71,8%)
>25 à 30	553 (16,6%)
>30 à 35	189 (5,7%)
>35 à 40	63 (1,9%)
>40	26 (0,8%)
Contraception mentionnée	468 (12,1%)
Contraception hormonale	383 (9,9%)
Contraception mécanique	76 (1,9%)
Contraception SAI	9 (0,2%)
Gravité (n = 164)	
Gravité imputée aux troubles menstruels	89 (2,3%)
Hospitalisation	9 (0,2%)
Autre Cause	79 (2%)
Pronostic vital	1 (0,02%)
Evolution	
Rétabli	1018 (26,3%)
En cours de rétablissement	828 (21,4%)
Non rétabli	1773 (45,8%)
Inconnue	251 (6,5%)
Type d'effet indésirable rapporté *	
Métrorragies	744 (19,2%)
Ménorragies	697 (18%)
Ménométrorragies	175 (4,5%)
Spotting	80 (2%)

Menstruations prolongées	134 (3,5%)
Survenue de menstruations	59 (1,5%)
Troubles des menstruations	85 (2,2%)
Menstruations anormales, irrégulières	27 (0,7%)
Hypoménorrhée/oligoménorrhée	64 (1,6%)
Menstruations arrêtées	36 (0,9%)
Règles avancées	485 (12,5%)
Cycle raccourci	88 (2,3%)
Troubles du cycle menstruel SAI	84 (2,2%)
Cycle menstruel irrégulier	69 (1,8%)
Cycle prolongé	33 (0,8%)
Autres	5 (0,1%)
Retard de règles	842 (21,7%)
Aménorrhée	542 (14%)
Dysménorrhée	542 (14%)
Douleurs pelviennes, abdominales	269 (6,9%)
Syndrome prémenstruel	80 (2%)
Mastodynies	40 (1%)
Délai de survenue (hors aménorrhée et retard de règles = 2486)	
<24 heures	310 (12,5%)
1-2 jours	574 (23,1%)
3-7 jours	544 (21,9%)
8-15 jours	358 (14,4%)
>15 jours	414 (16,6%)
Inconnue	286 (11,5%)
Rang vaccinal	
D1	1847 (47,7%)
D2	1635 (42,2%)
D1+D2	178 (4,6%)
D3	3 (0,07%)
D2+D3	1 (0,02%)
D1+D2+D3	1 (0,02%)
Rang inconnu	205 (5,3%)
Cas D1/D2	
Réintroduction positive	129 (3,3%)
D1 et D2 persistance de l'EI	61 (1,6%)
D1 et D2 (autre EI à l'injection)	49 (1,3%)
Réintroduction négative	34 (0,9%)

* 1 patiente peut présenter plus d'un symptôme

1.1. *Métrorragies, ménorragies, ménométrorragies*

L'ensemble des cas de métrorragies, ménorragies et ménométrorragies représentent 41,8 % des notifications. Les principales caractéristiques figurent sur le tableau ci-dessous

	Métrorragies (n = 744)	Ménorragies (n = 697)	Métroménorragies (n = 175)
Délai de survenue	n = 692	n = 560	n = 143
	30 min à 139 jours	1 h à 139 jours	1 h à 102 jours
	≤ 7 jours : 522	≤ 7 jours : 319	≤ 7 jours : 88
Récidive	54	26	2
Evolution rétablie	241	199	38
Durée connue	n = 157	n = 95	n = 57
≤ 5 jours	86	40	3
6 à 9 jours	25	24	1
≥ 10 jours	46	31	53
Dysménorrhée/douleur abdominale/douleur pelvienne	121	273	26
Faisant suite à des menstruations avancées		140	7
Faisant suite à une aménorrhée	5	11	2
Faisant suite à Retard de menstruations	20	108	9

1.2. *Menstruations avancées*

485 notifications font état de menstruations avancées. Certains cas sont très probablement des métrorragies.

La durée de l'avance de menstruations est connue dans 310 cas et va de quelques heures dans un cas à 28 jours.

La durée de l'avance des menstruations est connue dans 310 cas et est de :

quelques heures à 7 jours : 142 cas

8-15 jours : 155 cas

≥ 16 jours : 13 cas

Le délai de survenue est de :

< 24 heures : 60 cas

1-2 jours : 103 cas

3-7 jours : 108

8-15 jours : 81 cas

>15 jours : 81 cas

On note un retard de règles présent également chez 16 patientes et dans 12 cas ce retard de menstruations précède le cycle menstruel raccourci. On note pour ces patientes une situation de 2 cycles irréguliers.

Une aménorrhée fait suite dans 6 cas au cycle de menstruations avancées.

Parmi les 485 patientes ayant des menstruations avancées, on relève :

- des ménorragies dans 140 cas
- des ménométrorragies dans 7 cas
 - des menstruations prolongées dans 21 cas.

On note des dysménorrhées dans 37/95 cas (hors ménorragies et hors menstruations prolongées).

On note des douleurs pelviennes dans 12 /17 cas (hors ménorragies et hors menstruations prolongées).

L'évolution est :

Rétablie : 141 cas

Non rétablie : 164 cas

En cours de rétablissement : 154 cas

Inconnue : 26 cas

1.3. Aménorrhée

542 cas d'aménorrhée ont été rapportés ; 407/542 cas ne mentionnent pas la durée de l'aménorrhée. Certains cas ne répondent à la définition de l'aménorrhée et sont très probablement des retards de règles. Nous ne disposons pas d'élément concernant les dates des dernières menstruations par rapport à la date de la vaccination qui permettrait une meilleure définition.

La durée de l'aménorrhée est connue dans 135 cas et va de 8 à 150 jours. La répartition est la suivante :

≤15 jours : 14 cas

16-30 jours : 29 cas

31-61 jours : 46 cas

62 à 92 jours : 36 cas

≥ 93 jours : 5 cas

Les ATCD notent la prise de contraception dans 46 cas et une endométriose dans 11 cas sans avoir connaissance d'un traitement dans ces 11 cas.

L'évolution est

Rétablie : 58 cas

En cours de rétablissement : 37 cas

Non rétabli : 390

Inconnue : 57 cas

1.4. Retard de règles

842 cas de retard de règles ont été rapportés ; 333/842 ne mentionnent pas la durée du retard de règles.

La durée du retard est connue dans 509 cas et va de 12 heures à 65 jours. La répartition est la suivante:

≤ 7 jours : 168

8-15 jours : 230 cas

16-30 jours : 92 cas

31-65 jours : 19 cas

Les ATCD notent la prise de contraception dans 50 cas et une endométriose dans 16 cas sans avoir connaissance d'un traitement dans ces 16 cas.

L'évolution est :

Rétablie : 239 cas

En cours de rétablissement : 212 cas

Non rétabli : 345 cas

Inconnue : 46 cas

1.5. Survenue de menstruations

On relève la survenue de menstruations chez 59 patientes parmi lesquelles 22 sont en aménorrhée sous contraception et 4 autres patientes mentionnent l'absence de menstruations SAI pour des durées allant de 2 à 8 ans.

Dans les 33 autres cas, il est fait mention de prise de contraception dans 11 cas permettant une rythmicité régulière des menstruations.

Le délai de survenue est connu dans 54 cas et va de 1 heure à 59 jours.

La répartition est la suivante :

≤ 3 jours : 24 cas

4-7 jours : 10 cas

8 à 15 jours : 8

≥ 16 jours : 12

L'évolution est considérée comme rétablie dans 17 cas (durée des menstruations précisées dans 7 cas).

1.6. Arrêt des menstruations

36 patientes ayant leurs menstruations lors de l'acte vaccinal note leur arrêt soudain dans des délais variables. Aucun ATCD de troubles du cycle menstruel n'est mentionné chez ces patientes.

3 patientes sont sous contraception.

Le délai de l'arrêt des menstruations est le suivant :

≤24 heures : 16 cas

1-2 jours : 16 cas

3 jours : 1 cas

11 jours : 1 cas

1.7. Douleurs pelviennes /dysménorrhée

Les dysménorrhées (n= 542) sont rapportées lors de ménorragies, ménométrorragies et troubles du cycle menstruel.

Les douleurs abdominales/pelviennes (n=269) sont le plus souvent concomitantes de métrorragies. Dans un certain nombre de cas, elles précèdent les troubles de menstruations de quelques jours y compris dans les tableaux d'aménorrhée ou de retard de règles.

38 patientes mentionnent des douleurs à type de contractions.

1.8. Anémie

On note une anémie dans 49 cas (dans un contexte de métrorragies : 10 cas ; de ménorragies : 16 cas et de ménométrorragies : 11 cas). 15 patientes présentent des ATCD connus d'anémie

1.9. Administration d'acide tranexamique

La prise en charge a nécessité l'administration d'acide tranexamique dans 40 cas dans les cas de saignements importants.

2. Notifications concernant des femmes pré-ménopausées/ménopausées (n=105)

Le récapitulatif des 105 notifications concernant femmes ménopausées et femmes pré-ménopausées figure sur le tableau ci- dessous.

Caractéristiques générales des cas	Nombre (%)
Nombre total de cas	105
Age médian (n=102)	54 [37-72]
Nombre de patientes ménopausées	68 (64,8%)
Nombre de patientes pré-ménopausées	37 (35,2%)

Gravité	
Gravité imputée aux troubles menstruels	11 (10,5%)
Autre Cause	11 (10,5%)
Evolution	
Rétabli	42 (40%)
En cours de rétablissement	18 (17,1%)
Non rétabli	39 (37,1%)
Inconnue	6 (5,8%)
Type d'effet indésirable rapporté	
Métrorragies	90 (85,7%)
Ménorragies	10 (9,5%)
Ménométrorragies	2 (1,9%)
Troubles des menstruations SAI	1 (0,95%)
Spotting	1 (0,95%)
Douleurs pelviennes/abdominales	12 (11,4%)
dysménorrhée	1 (0,95%)
Mastodynies	4 (3,8%)
Délai de survenue	
<24 heures	10 (9,5%)
1-2 jours	22 (20,9%)
3-7 jours	21 (20%)
8-15 jours	22 (20,9%)
16-30 jours	17 (16,2%)
>30 jours	11 (10,5%)
Inconnue	2 (1,9%)
Rang vaccinal	
D1	48 (45,7%)
D2	46 (43,8%)
D1+ D2	6 (5,7%)
Rang inconnu	5 (4,8%)
Cas D1/D2	
Réintroduction positive	3 (2,85%)
EI persiste à D2	3 (2,85%)
Réintroduction négative	3 (2,85%)

* 1 patiente peut présenter plus d'un symptôme

Les 90 cas de métrorragies sont isolés dans la majorité des cas (75/90 cas) ; elles sont associées à des douleurs pelviennes ou abdominales dans 11 cas et des mastodynies dans 4 cas. On note des métrorragies à 2 reprises dans 2 cas et à 3 reprises dans 2 cas également.

Les 10 cas de ménorragies sont associés à des douleurs pelviennes dans 1 cas. On note des ménorragies à 2 reprises dans 2 cas ; elles surviennent à 3 reprises dans 3 cas.

Les délais de survenue sont dans plus de la moitié des cas inférieurs à 7 jours

La durée des saignements (métrorragies, ménorragies et ménométrorragies) est connue dans 26 cas (42 cas pour lesquels l'évolution est connue comme rétablie) et ne concerne souvent qu'un seul épisode.

La durée varie de 1 à 10 jours :

≤5 jours : 15 cas

6-9 jours : 9 cas

≥ 10 jours : 2

Les douleurs pelviennes/abdominales sont concomitantes du saignement utérin ; un cas relève des douleurs à type de contractions.

Concernant les réintroductions, on relève :

- 3 réintroductions positives : 2 cas de métrorragies et un cas de ménorragies
- 3 cas de persistance de l'EI à D2 : 2 cas de métrorragies et un cas de ménorragies
- 3 réintroductions négatives : 3 cas de métrorragies

L'administration d'Exacyl (acide tranexamique) est mentionnée pour 2 patientes dans la prise en charge des ménorragies chez des patientes préménopausiques.

2.1. Cas graves

7 cas ont fait l'objet d'investigations complémentaires (bilan biologique, échographie pelvienne, biopsie de l'endomètre).

Un cas relève une anémie à 11 g/dl devant des ménométrorragies chez une patiente préménopausique motivant une prescription de fer par voie orale et une contraception oestro-progestative.

Dans les 4 autres cas, la gravité est liée à l'importance des saignements qui dans certains cas peuvent avoir une répercussion sur la vie quotidienne.

3. Notifications concernant des adolescentes (n=275)

Le récapitulatif des 275 notifications concernant des adolescentes figure sur le tableau ci-dessous

Caractéristiques générales des cas	Nombre
Nombre total de cas	275
Age médian (n = 275)	16
Nombre d'adolescentes (12 – 18 ans)	275
12-15 ans	135 (49,1%)
16-17 ans	86 (31,3%)
18 ans	54 (19,6%)
Antécédents	
Endométriose	2 (0,7%)
PTI	1 (0,4%)
Ménorragie/ménométrorragie	2 (0,7%)
BMI	
Contraception	25 (9,1%)
Contraception hormonale	23 (8,3%)
DIU	1 (0,4%)
Contraception SAI	1 (0,4%)
Gravité	
Gravité imputée aux troubles menstruels	11 (4%)
Hospitalisation	5 (1,8%)
Autre Cause	6 (2,2%)
Evolution	
Rétabli	80 (29,1%)
En cours de rétablissement	39 (14,2%)
Non rétabli	128 (46,5%)
Inconnue	28 (10,2%)
Type d'effet indésirable rapporté	
Métrorragies	42 (15,3%)
Ménorragies	39 (14,2%)
Ménométrorragies	12 (4,4%)
Spotting	2 (0,7%)
Règles avancées	29 (10,5%)
Troubles du cycle menstruel SAI, prolongé, raccourci	7 (2,7%)
Menstruations prolongées	8 (2,9%)
Survenue de menstruations	5 (1,8%)
Troubles des menstruations	1 (0,4%)

Hypoménorrhée	1 (0,4%)
Menstruations arrêtées	4 (1,4%)
Retard de règles	75 (27,8%)
Aménorrhée	57 (20,7%)
Dysménorrhée	37 (13,4%)
Douleurs pelviennes, abdominales	18 (6,5%)
Syndrome prémenstruel	1 (0,4%)
Mastodynies	2 (0,7%)
Délai de survenue (hors aménorrhée et retard de règles) n=143	
<24 heures	15 (10,5%)
1-2 jours	41 (28,7%)
3-7 jours	35 (24,5%)
8-15 jours	25 (17,5%)
>15 jours	10 (7%)
Inconnue	17 (11,8%)
Rang vaccinal	
D1	160 (58,2%)
D2	92 (33,4%)
D1+D2	12 (4,4%)
Rang inconnu	11 (4%)
Cas D1/D2	
Réintroduction positive	7 (2,5%)
Autre EI troubles menstruels à D1/D2	4 (1,4%)
EI persiste à D2	6 (2,2%)

* 1 patiente peut présenter plus d'un symptôme

3.1. Métrorragies

Les 42 cas de métrorragies sont isolés dans 32 cas, associées à des douleurs abdominales/pelviennes dans 10 cas et dans un cas la patiente de 17 ans (ayant une maladie d'Ehler Danlos) rapporte des douleurs à type de contractions.

Chez une patiente de 18 ans les métrorragies précèdent une période d'aménorrhée.

5 patientes rapportent des métrorragies récidivantes.

Le délai de survenue est inférieur ou égal à 7 jours dans 32 cas.

La durée des métrorragies est connue dans 6 cas pour lesquels l'évolution est connue comme rétablie et va de 2 à 46 jours.

3.2. Ménorragies

Les 39 cas de ménorragies sont isolés dans 14 cas et associées à des dysménorrhées dans 13 cas, elles sont précédées de douleurs abdominales 15 jours avant dans un cas.

Dans 5 cas, les ménorragies surviennent dans un contexte de règles avancées.

Dans 1 cas, la patiente de 16 ans souligne une poussée d'endométriose.

Les délais de survenue sont inférieurs ou égal à 7 jours dans 17 cas.

La durée est connue dans 3 cas pour l'évolution est rétablie.

3.3. Ménométrorragies

Les 12 cas de ménométrorragies sont isolés; elles surviennent dans un délai inférieur ou égal à 7 jours dans 7 cas. L'évolution est rétablie dans 2 cas.

4 patientes mentionnent un arrêt impromptu des menstruations qui sont normales ; dans 3 cas, cet arrêt survient le jour même de la vaccination.

3.4. Aménorrhée

Les 57 cas d'aménorrhée sont difficilement analysables compte tenu de l'absence d'informations concernant la date des dernières règles, la durée habituelle des cycles menstruels pour chaque cas.

D'après le narratif, il ressort qu'un certain nombre de cas d'aménorrhée sont très probablement des retards de règles.

Pour les 6 cas où l'évolution est connue comme rétablie, la durée de l'aménorrhée n'est connue que dans 2 cas et est de 30 jours.

Dans 3 cas d'aménorrhée, des douleurs abdominales/pelviennes sont présentes alors que les patientes sont en aménorrhée.

Dans 2 cas, l'aménorrhée est rétablie et on note un cycle menstruel raccourci dans un cas et des ménorragies dans le second cas.

3.5. Retard de règles

Les 75 cas de retard de règles :

Parmi les 26 cas pour lesquels l'évolution est connue comme rétablie, on relève des périodes de retard allant de 2 à 38 jours

8 cas sont associés à des ménorragies.

On note l'association de dysménorrhée dans 10 cas. 3 cas notent des douleurs abdomino-pelviennes alors que les patientes n'ont pas encore leurs menstruations.

3.6. Règles avancées

Parmi les 29 cas de règles avancées, on relève:

- 3 cas où le cycle raccourci fait suite à un cycle antérieur prolongé
- une dysménorrhée est associée dans 5 cas.
- 3 cas où un cycle avec un retard de menstruations précède le cycle raccourci

La durée de l'avance de règles est connue dans 14 cas et va de 3 à 18 jours.

Le délai de survenue est inférieur à 7 jours dans 20 cas ; il est de 9 à 18 jours dans 5 cas.

1 cas concernant une adolescente de 12 ans rapporte la survenue de premières menstruations (ménorragie prolongées) à J1 de D1

On note une évolution rétablie dans 13 cas

Dans cette population, les cas d'aménorrhée/retard de règles sont plus fréquemment rapportés (48%) que les métrorragies/ménorragies/métroménorragies (33,8%).

Il est possible que certains cas notifiés comme menstruations avancées soient des métrorragies.

3.7. Cas graves.

5 patientes présentant des métrorragies (1 cas), ménorragies (1 cas) ménométrorragies (3 cas) ont été hospitalisées parmi lesquelles 4 patientes en raison d'une anémie (2 grade 3 et 2 grade 4) et ont nécessité l'administration de culots globulaires. Dans 1 des cas on note une thrombopénie de grade 3 justifiant un bilan hématologique complémentaire qui présente par ailleurs des ATCD connus de ménométrorragies; un second cas justifie également des investigations hématologiques complémentaires.

Les 6 autres sont classés en grave du fait de la répercussion sur la vie quotidienne et la réalisation d'examen complémentaire dans certains cas devant les saignements utérins (5 cas) associés à des douleurs abdominales/pelviennes dans 2 cas. 1 cas rapporte un malaise vagal associé. 1 cas rapporte une aménorrhée pour laquelle nous ne disposons d'un recul de 20 jours à la date de la notification

4. Notifications concernant les cas graves

89 cas sont considérés comme graves du fait des troubles menstruels.

- Dans 9 cas concernant des femmes âgées de 12 à 25 ans, il y a eu hospitalisation en raison de la sévérité des saignements utérins (métrorragies 3 cas, ménorragies 3 cas, ménométrorragies 3 cas).

Deux patientes présentes des ATCD de ménorragies et de ménométrorragies ayant justifié un traitement par contraception hormonale. Dans un cas on note des ménorragies sous rivaroxaban. Dans ces 9 cas, on note des délais de survenue allant de 1 à 3 jours. on note une anémie dans 5 cas (dont 4 cas concernent des adolescentes cf paragraphe adolescentes) et un cas de ménorragies sous rivaroxaban.

- Un cas a une gravité (mise en jeu du pronostic vital) en raison de la rupture de kystes ovariens hémorragiques dans un contexte de ménorragies persistantes sur 4 cycles et ayant débuté à J18 de D2.
- Les autres 79 cas, on note une intensité voire une sévérité des symptômes et/ ou la réalisation d'examens complémentaires (biologie, échographie pelvienne, etc...). Il s'agit essentiellement de saignements utérins (ménorragies, métrorragies, ménométrorragies) dans 66 cas.

Les saignements utérins (ménorragies, métrorragies, ménométrorragies : 56 cas) surviennent dans la majorité des cas à une seule reprise ; quelques cas notent des métrorragies/ménorragies récidivantes. On note des métrorragies récidivantes dans 1 cas où la patiente ne présentait plus de menstruations depuis plusieurs mois sous Nexplanon et dans un autre cas on note des métrorragies à 2 reprises, le bilan permettant de relever une hyperplasie de l'endomètre.

On note des ménorragies à 3 reprises dans un cas et récidivantes dans un autre cas chez une patiente ayant un PTI.

8 cas mentionnent une aménorrhée et 3 autres cas un retard de règles.

5. Cas de réintroduction positive, persistance de l'EI à D2 et réintroduction négative

Les 129 cas de réintroductions positives concernent essentiellement les tableaux cliniques suivants :

Les métrorragies : 26 cas

Les ménorragies : 34 cas

Les ménométrorragies : 7 cas

Les menstruations prolongées : 8 cas

Un retard de menstruations : 24 cas

Des menstruations avancées : 21

Des troubles du cycle menstruel : 9 cas.

49 notifications relèvent une symptomatologie touchant le cycle menstruel différent selon le rang vaccinal D1 ou D2 et il nous paraît intéressant de le relever.

61 notifications notent une persistance de l'EI à D2/D3 ; il s'agit de cas d'aménorrhée et de retard de menstruations dans la moitié des cas.

34 cas mentionnent une réintroduction négative qui concerne pour l'essentiel des métrorragies dans 9 cas, des ménorragies dans 3 cas et un retard de menstruations dans 11 cas.

6. Discussion et conclusion

Cette analyse fine de ces plus de 3800 cas montre que les effets rapportés sont très différents et peuvent être regroupés en 2 grands types de manifestations :

- les saignements anormaux (métrorragies, ménorragies, ménométrorragies, spotting, menstruations prolongées,..) pour 47,3% des notifications,
- les aménorrhées et les retards de menstruations représentent 35,8% des cas.

L'analyse a conduit à requalifier certains effets et d'autres nécessiteraient probablement d'être précisés. Ainsi certaines aménorrhées sont très probablement des retards de menstruations, (car ne répondant à la définition d'aménorrhées), des menstruations avancées sont des métrorragies, certaines métrorragies sont probablement des menstruations avancées, etc. La qualification des symptômes a été limitée par l'absence d'informations suffisantes non disponibles dans les déclarations des patientes concernant notamment la date des dernières menstruations, la durée habituelle du cycle menstruel ne permet pas plus de précision dans la qualification des symptômes.

La description des symptômes ne permet pas de préjuger du mécanisme physiopathologique sous-jacent que des saignements dits anormaux tels que métrorragies, ménométrorragies, spotting peuvent également traduire des modifications au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien.

On note pour la majorité des observations le caractère inhabituel, pour certaines une durée ou une intensité des symptômes relevés par les patientes. Certains de ces tableaux ont motivé la réalisation d'investigations complémentaires (examen clinique, biologie, échographie, biopsie). Le caractère de gravité est noté dans 2.3 % des notifications et outre les 10 cas ayant nécessité une hospitalisation, elle est liée à la sévérité des EI et à leur répercussion sur la vie quotidienne. Néanmoins une certaine inquiétude et préoccupation sont exprimées par les patientes comme en atteste d'ailleurs la proportion importante de déclaration émanant directement d'elles (plus de 80%).

L'évolution est favorable dans 26,3% des cas ; soulignons également que la durée de suivi disponible pour ces dossiers est très courte, ceci expliquant que certains dossiers mentionnent des effets en cours de rétablissement (21,4 %) ou non encore rétablis (45,8%).

Les principaux éléments à relever de cette analyse sont :

- peu de patientes ont une contraception parmi les dossiers analysés (12,1%). On note également un BMI dans l'éventail normal pour 71,8 % des patientes ; permettant de s'affranchir d'une relation clairement établie entre obésité/surpoids et troubles du cycle menstruel
- la tranche des 12-15 ans représente 49.9 % des cas survenus chez les adolescentes, sachant que les cycles suivant la ménarche peuvent se manifester par des saignements irréguliers et/ ou abondants traduisant une immaturité de l'axe gonadotrope. De même les tableaux de retard de menstruations et d'aménorrhée dans la population adolescente.
- Que ces évènements ne soient survenus que pour 3.1% chez des femmes avec ATCD d'endométriose
- A souligner les tableaux de saignements chez des patientes ménopausées/ pré-ménopausées (2.1%) ainsi que la survenue de menstruations dans une population féminine étant en aménorrhée.
- La co-existence de dysménorrhée majorée, de douleurs abdominales/pelviennes concomitantes de métrorragies voire survenant en dehors de tout saignement ainsi que le signalement de contractions pelviennes/utérines
- Les tableaux de réintroduction positive

Les données de la littérature scientifiques sont, à notre connaissance, très limitées à ce jour. Les articles et opinions sont par contre nombreux dans la presse écrite et sur les réseaux sociaux.

Certains rares auteurs ont évoqué une interférence immunitaire pouvant se répercuter sur la muqueuse utérine et entraîner des saignements ou des règles plus précoces dans les jours suivants la vaccination (Wise Michelle). Mais ces données ne sont pour l'instant pas confirmées.

D'autres auteurs soulignent que les interactions du système immunitaire et du cycle menstruel ne se produisent pas en quelques jours (Jerilynn Prior du Center for Menstrual Cycle and Ovulation Research de l'université de la Colombie Britannique, CTSnews.ca). Des facteurs comme le stress, l'anxiété (contexte de pandémie, contexte de campagne vaccinale massive) sont également à prendre en compte.

Certaines données existent par contre concernant l'impact de la maladie COVID sur le cycle menstruel chez les femmes. Des troubles de la menstruation sont rapportés sans qu'il soit possible de savoir s'il s'agit de l'infection, du stress ou de modifications du comportement (Sharp, 2021). Une étude rétrospective menée à Wuhan en Chine auprès de femmes ayant eu une évaluation de leur fertilité et qui présentaient un test de dépistage du SarsCov 2 positif, avaient un cycle menstruel plus long en cas de symptômes infectieux plus sévères. Il n'a pas

été noté de répercussion sur la fonction ovarienne. (Li et al, 2021) Davenport (2021) note dans une enquête par interview auprès de 1335 patientes une répercussion de la pandémie COVID-19 dans la survenue de troubles menstruels chez 56 % d'entre elles.

Signalons également que lors des essais cliniques de phase 3 menés avec les vaccins contre la COVID, les femmes éligibles exposées avaient un moyen de contraception ; les études pivots de phase 3 ont relevé un nombre peu nombreux de patientes signalant des troubles menstruels dans les groupes exposés et non exposés ne permettant une analyse plus avancée.

Kathryn Clancy du département d'anthropologie de l'Université de l'Illinois a mis en place une étude basée sur un questionnaire en ligne à remplir par les patientes.

En conclusion, bien que nous ayons pu relever un nombre important de notifications depuis le précédent rapport, les données disponibles ne permettent pas de déterminer le lien direct entre le vaccin et la survenue de ces troubles du cycle menstruel. Ces événements pourraient être soit i) liés au vaccin ; ii) lié à l'acte de vaccination iii) lié à la situation inédite (pandémie, campagne de vaccination intensive,...) génératrice d'anxiété et de stress iv) de nature coincidentale (renvoyant à d'autres étiologies)

Aussi, les différentes situations cliniques identifiées dans le cadre de cette analyse constituent un signal potentiel qu'il convient d'analyser en collaboration avec les gynécologues du CNGOF, de disposer des incidences des différents troubles menstruels en fonction des tranches de population, d'étudier la possibilité d'effectuer des études type observées/ attendues.

Références :

Sharp et al, 2021. <https://osf.io/fxygt>

Merchant, 2021. CoViD-19 post-vaccine menorrhagia, metrorrhagia or postmenopausal bleeding and potential risk of vaccine-induced thrombocytopenia in women | The BMJ

Wham, 2021. https://wham.com.mt/menstrual-changes-following-astrazeneca-vaccination/?utm_source=rss&utm_medium=rss&utm_campaign=menstrual-changes-following-astrazeneca-vaccination

Clancy, 2021. <https://anthro.illinois.edu/news/2021-04-05/professor-clancy-and-phd-alumna-katie-lee-launch-research-menstruation-and-covid-19>

Davenport L. COVID-19 Pandemic Affecting Women's Reproductive Health – Medscape 2021 Nov 10.

Male V. Menstrual changes after covid-19 vaccination. BMJ 2021;374:n2211 ; doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n2211>

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

Le Tableau 19 récapitule la distribution des cas graves déclarés par type et par gravité depuis le début de la campagne vaccinale. *Uniquement les effets rapportés au moins 5 fois y sont listés.*

Tableau 19. Récapitulatif des 17748 effets graves rapportés en France jusqu'au 11/11/2021 par type et motif de gravité ; uniquement les effets avec un effectif ≥5 cas y sont listés.

Type	Total N = 17748 (%)	Décès N = 1167 (%)	Hospitalisation N = 5807 (%)	Incapacité N = 432 (%)	Pronostic vital N = 866 (%)	Médicalement significatif N= 9458 (%)	Anomalie congénitale N = 18 (%)
1Ère Poussée De Sclérose En Plaques	6 (0,0)	0	3 (0,1)	0	0	3 (0,0)	0
Accouchement Prématuro	7 (0,0)	0	4 (0,1)	0	0	3 (0,0)	0
Agranulocytose	10 (0,1)	0	5 (0,1)	0	1 (0,1)	4 (0,0)	0
Ait	150 (0,8)	0	109 (1,9)	1 (0,2)	7 (0,8)	33 (0,3)	0
Amnésie	12 (0,1)	0	1 (0,0)	0	0	11 (0,1)	0
Anémie HémoLytique Auto-Immune	16 (0,1)	1 (0,1)	10 (0,2)	0	2 (0,2)	3 (0,0)	0
Anévrisme Artériel	5 (0,0)	2 (0,2)	2 (0,0)	0	0	1 (0,0)	0
Anomalies Du Fœtus	6 (0,0)	0	0	0	0	3 (0,0)	3 (16,7)
Aphasie	8 (0,0)	0	3 (0,1)	0	0	5 (0,1)	0
Aplasia Médullaire	6 (0,0)	2 (0,2)	2 (0,0)	0	2 (0,2)	0	0
Appendicite	46 (0,3)	0	40 (0,7)	1 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,0)	0
Arrêt Cardiaque	28 (0,2)	16 (1,4)	0	0	12 (1,4)	0	0
Arthralgies	130 (0,7)	0	25 (0,4)	16 (3,7)	0	89 (0,9)	0
Asthénie	19 (0,1)	0	1 (0,0)	2 (0,5)	0	16 (0,2)	0
Asthme	50 (0,3)	0	11 (0,2)	0	2 (0,2)	37 (0,4)	0
Atteintes Nerfs Crâniens (Hors Vii Et Viii)	92 (0,5)	0	38 (0,7)	5 (1,2)	0	49 (0,5)	0
Atteintes Rétiennes	17 (0,1)	0	6 (0,1)	4 (0,9)	0	7 (0,1)	0
Autres	378 (2,1)	6 (0,5)	104 (1,8)	17 (3,9)	6 (0,7)	242 (2,6)	3 (16,7)
Avc - Type Inconnu	63 (0,4)	10 (0,9)	33 (0,6)	4 (0,9)	8 (0,9)	8 (0,1)	0
Avc HémoRragique	98 (0,6)	39 (3,3)	37 (0,6)	3 (0,7)	15 (1,7)	4 (0,0)	0
Avc Ischémique	634 (3,6)	36 (3,1)	445 (7,7)	24 (5,6)	93 (10,7)	36 (0,4)	0
Bpco	15 (0,1)	4 (0,3)	8 (0,1)	0	1 (0,1)	2 (0,0)	0
Cancer	8 (0,0)	2 (0,2)	1 (0,0)	0	0	5 (0,1)	0
Céphalée	56 (0,3)	0	11 (0,2)	0	0	45 (0,5)	0
Cholécystite	7 (0,0)	1 (0,1)	5 (0,1)	0	0	1 (0,0)	0
Colique Néphrétique	10 (0,1)	0	7 (0,1)	0	0	3 (0,0)	0
Colite	17 (0,1)	0	12 (0,2)	0	0	5 (0,1)	0
Colite HémoRragique	11 (0,1)	0	4 (0,1)	0	0	7 (0,1)	0
Colite Ischémique	7 (0,0)	0	5 (0,1)	0	0	2 (0,0)	0
Coma	5 (0,0)	1 (0,1)	2 (0,0)	0	2 (0,2)	0	0
Confusion	26 (0,1)	0	12 (0,2)	1 (0,2)	0	13 (0,1)	0
Conjonctivite	5 (0,0)	0	0	0	0	5 (0,1)	0
Contractions Utérines Anormales	13 (0,1)	0	7 (0,1)	0	0	6 (0,1)	0
Convulsions	245 (1,4)	5 (0,4)	108 (1,9)	1 (0,2)	20 (2,3)	111 (1,2)	0
Décès	467 (2,6)	461 (39,5)	3 (0,1)	0	0	3 (0,0)	0
Décollement Du Vitre	9 (0,1)	0	2 (0,0)	1 (0,2)	0	6 (0,1)	0
Décompensation De Diabète	60 (0,3)	2 (0,2)	19 (0,3)	0	0	39 (0,4)	0
Dépression	8 (0,0)	0	0	0	0	8 (0,1)	0
Dermatomyosite	9 (0,1)	0	5 (0,1)	1 (0,2)	1 (0,1)	2 (0,0)	0

Type	Total N = 17748 (%)	Décès N = 1167 (%)	Hospitalisation N = 5807 (%)	Incapacité N = 432 (%)	Pronostic vital N = 866 (%)	Médicalement significatif N= 9458 (%)	Anomalie congénitale N = 18 (%)
Dermatoses Bulleuses	41 (0,2)	3 (0,3)	12 (0,2)	0	0	26 (0,3)	0
Diabète	13 (0,1)	0	8 (0,1)	2 (0,5)	0	3 (0,0)	0
Diarrhée	36 (0,2)	0	8 (0,1)	1 (0,2)	1 (0,1)	26 (0,3)	0
Dissection Artérielle	20 (0,1)	2 (0,2)	10 (0,2)	0	7 (0,8)	1 (0,0)	0
Diverticulite	6 (0,0)	0	4 (0,1)	0	0	2 (0,0)	0
Douleur Abdominale	31 (0,2)	0	6 (0,1)	0	0	25 (0,3)	0
Douleur Thoracique	184 (1,0)	1 (0,1)	48 (0,8)	1 (0,2)	5 (0,6)	129 (1,4)	0
Douleurs	75 (0,4)	0	8 (0,1)	5 (1,2)	2 (0,2)	60 (0,6)	0
Douleurs Neuropathiques	9 (0,1)	0	1 (0,0)	1 (0,2)	0	7 (0,1)	0
Drépanocytose	8 (0,0)	0	7 (0,1)	0	0	1 (0,0)	0
Dyspnée	77 (0,4)	2 (0,2)	22 (0,4)	1 (0,2)	1 (0,1)	51 (0,5)	0
Embolie Pulmonaire	830 (4,7)	19 (1,6)	581 (10,0)	3 (0,7)	96 (11,1)	131 (1,4)	0
Encéphalites/Encéphalopathies	23 (0,1)	4 (0,3)	13 (0,2)	1 (0,2)	4 (0,5)	1 (0,0)	0
Engelure	6 (0,0)	0	0	0	0	6 (0,1)	0
Épanchement Pleural	6 (0,0)	0	3 (0,1)	0	0	3 (0,0)	0
Eruption Cutanée	238 (1,3)	0	38 (0,7)	3 (0,7)	1 (0,1)	196 (2,1)	0
Érythème Noueux	14 (0,1)	0	3 (0,1)	0	0	11 (0,1)	0
Erythème Polymorphe	12 (0,1)	0	7 (0,1)	0	0	5 (0,1)	0
Fausse-Couche Spontanée	158 (0,9)	0	31 (0,5)	1 (0,2)	0	118 (1,2)	8 (44,4)
Fièvre	8 (0,0)	0	4 (0,1)	0	0	4 (0,0)	0
Goutte	8 (0,0)	0	1 (0,0)	0	0	7 (0,1)	0
Hallucinations	12 (0,1)	0	2 (0,0)	0	0	10 (0,1)	0
Hémophilie Acquise	16 (0,1)	3 (0,3)	11 (0,2)	0	1 (0,1)	1 (0,0)	0
Herpès	28 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,1)	0	0	23 (0,2)	0
Hyperéosinophilie	5 (0,0)	0	2 (0,0)	0	0	3 (0,0)	0
Hyperglycémie	6 (0,0)	0	0	0	1 (0,1)	5 (0,1)	0
Hypersensibilité / Anaphylaxie	662 (3,7)	1 (0,1)	109 (1,9)	3 (0,7)	111 (12,8)	438 (4,6)	0
Hypertension Artérielle	952 (5,4)	4 (0,3)	136 (2,3)	7 (1,6)	20 (2,3)	785 (8,3)	0
Hypoglycémie	7 (0,0)	0	2 (0,0)	0	0	5 (0,1)	0
Hypotension Artérielle	27 (0,2)	0	1 (0,0)	0	3 (0,3)	23 (0,2)	0
Ictus Amnésique	31 (0,2)	0	16 (0,3)	0	0	15 (0,2)	0
Impotence Fonctionnelle Du Membre Vacciné	117 (0,7)	0	2 (0,0)	16 (3,7)	0	99 (1,0)	0
Infection À Cmv	10 (0,1)	0	4 (0,1)	1 (0,2)	0	4 (0,0)	1 (5,6)
Infection À Ebv	27 (0,2)	1 (0,1)	10 (0,2)	0	0	16 (0,2)	0
Infection À Sars Cov-2	1278 (7,2)	341 (29,2)	649 (11,2)	3 (0,7)	79 (9,1)	206 (2,2)	0
Infection D'Origine Non Précisé	7 (0,0)	0	2 (0,0)	0	0	5 (0,1)	0
Infection Non Virale	146 (0,8)	16 (1,4)	65 (1,1)	1 (0,2)	4 (0,5)	60 (0,6)	0
Infection Virale	5 (0,0)	0	1 (0,0)	0	0	4 (0,0)	0
Insuffisance Cardiaque	153 (0,9)	28 (2,4)	89 (1,5)	1 (0,2)	16 (1,8)	19 (0,2)	0
Insuffisance Rénale	10 (0,1)	0	5 (0,1)	0	1 (0,1)	4 (0,0)	0
Insuffisance Respiratoire Aiguë	36 (0,2)	13 (1,1)	9 (0,2)	1 (0,2)	3 (0,3)	10 (0,1)	0
Ischémie Aiguë De Membre	19 (0,1)	2 (0,2)	10 (0,2)	1 (0,2)	4 (0,5)	2 (0,0)	0

Type	Total N = 17748 (%)	Décès N = 1167 (%)	Hospitalisation N = 5807 (%)	Incapacité N = 432 (%)	Pronostic vital N = 866 (%)	Médicalement significatif N= 9458 (%)	Anomalie congénitale N = 18 (%)
Leucémies Et Lymphomes	14 (0,1)	0	3 (0,1)	0	4 (0,5)	7 (0,1)	0
Lupus	9 (0,1)	0	3 (0,1)	0	0	6 (0,1)	0
Lymphadénopathie	93 (0,5)	0	4 (0,1)	1 (0,2)	0	88 (0,9)	0
Maladie De Crohn	10 (0,1)	0	4 (0,1)	0	0	6 (0,1)	0
Maladie De Horton	27 (0,2)	1 (0,1)	16 (0,3)	0	1 (0,1)	9 (0,1)	0
Maladie De Parkinson	6 (0,0)	0	0	0	0	6 (0,1)	0
Maladie De Still	7 (0,0)	0	7 (0,1)	0	0	0	0
Malaise	272 (1,5)	2 (0,2)	72 (1,2)	4 (0,9)	11 (1,3)	183 (1,9)	0
Malaise Post-Vaccinal	293 (1,7)	0	73 (1,3)	2 (0,5)	12 (1,4)	206 (2,2)	0
Mastite	7 (0,0)	0	1 (0,0)	0	0	6 (0,1)	0
Méningite	39 (0,2)	0	34 (0,6)	0	3 (0,3)	2 (0,0)	0
Méningoencéphalite	23 (0,1)	1 (0,1)	17 (0,3)	0	5 (0,6)	0	0
Méningoradiculite	10 (0,1)	1 (0,1)	9 (0,2)	0	0	0	0
Migraine	19 (0,1)	0	6 (0,1)	0	0	13 (0,1)	0
Mort Fœtale	20 (0,1)	3 (0,3)	12 (0,2)	0	2 (0,2)	3 (0,0)	0
Mouvements Anormaux	7 (0,0)	0	2 (0,0)	0	0	5 (0,1)	0
Myalgie	30 (0,2)	0	2 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,1)	26 (0,3)	0
Myasthénie	32 (0,2)	0	18 (0,3)	2 (0,5)	2 (0,2)	10 (0,1)	0
Myélite	31 (0,2)	0	21 (0,4)	1 (0,2)	1 (0,1)	7 (0,1)	1 (5,6)
Myocardite	454 (2,6)	2 (0,2)	377 (6,5)	1 (0,2)	34 (3,9)	40 (0,4)	0
Myosite	9 (0,1)	0	7 (0,1)	0	0	2 (0,0)	0
Néphropathie À Iga	5 (0,0)	0	1 (0,0)	0	0	4 (0,0)	0
Neuropathie Périphérique	29 (0,2)	0	12 (0,2)	4 (0,9)	1 (0,1)	12 (0,1)	0
Neutropénie	10 (0,1)	0	4 (0,1)	0	0	6 (0,1)	0
Névralgie	38 (0,2)	0	2 (0,0)	3 (0,7)	0	33 (0,3)	0
Occlusion D'Une Artère Rétinienne	33 (0,2)	0	11 (0,2)	10 (2,3)	0	12 (0,1)	0
Occlusion D'Une Veine Rétinienne	64 (0,4)	0	7 (0,1)	11 (2,5)	1 (0,1)	45 (0,5)	0
Œdème	43 (0,2)	0	4 (0,1)	1 (0,2)	1 (0,1)	37 (0,4)	0
Pancréatite	135 (0,8)	2 (0,2)	111 (1,9)	1 (0,2)	1 (0,1)	20 (0,2)	0
Pancytopénie	6 (0,0)	1 (0,1)	4 (0,1)	0	0	1 (0,0)	0
Paralysie Faciale	444 (2,5)	1 (0,1)	73 (1,3)	21 (4,9)	2 (0,2)	347 (3,7)	0
Parésies Et Paralysies	74 (0,4)	1 (0,1)	27 (0,5)	6 (1,4)	0	40 (0,4)	0
Paresthésie	325 (1,8)	0	56 (1,0)	10 (2,3)	3 (0,3)	256 (2,7)	0
Péricardite	552 (3,1)	0	223 (3,8)	8 (1,9)	22 (2,5)	299 (3,2)	0
Pétéchies	5 (0,0)	0	1 (0,0)	0	0	4 (0,0)	0
Pityriasis Rosé De Gibert	7 (0,0)	0	2 (0,0)	0	0	5 (0,1)	0
Pneumopathie	35 (0,2)	2 (0,2)	19 (0,3)	1 (0,2)	3 (0,3)	10 (0,1)	0
Pneumopathie D'Inhalation	19 (0,1)	11 (0,9)	8 (0,1)	0	0	0	0
Pneumothorax	11 (0,1)	0	8 (0,1)	1 (0,2)	0	2 (0,0)	0
Polyarthrite Rhumatoïde	58 (0,3)	0	6 (0,1)	5 (1,2)	0	47 (0,5)	0
Polyradiculonévrite	34 (0,2)	1 (0,1)	21 (0,4)	4 (0,9)	1 (0,1)	7 (0,1)	0
Poussée De Sclérose En Plaques	45 (0,3)	0	18 (0,3)	3 (0,7)	1 (0,1)	23 (0,2)	0

Type	Total N = 17748 (%)	Décès N = 1167 (%)	Hospitalisation N = 5807 (%)	Incapacité N = 432 (%)	Pronostic vital N = 866 (%)	Médicalement significatif N= 9458 (%)	Anomalie congénitale N = 18 (%)
Prurit	9 (0,1)	0	0	0	0	9 (0,1)	0
Pseudopolyarthrite Rhizomélique	71 (0,4)	0	17 (0,3)	8 (1,9)	0	46 (0,5)	0
Psoriasis	19 (0,1)	0	3 (0,1)	0	0	16 (0,2)	0
Purpura	54 (0,3)	2 (0,2)	16 (0,3)	0	1 (0,1)	35 (0,4)	0
Purpura De Henoch-Schönlein	7 (0,0)	1 (0,1)	4 (0,1)	0	0	2 (0,0)	0
Purpura Thrombopénique Immunologique	107 (0,6)	2 (0,2)	82 (1,4)	0	5 (0,6)	18 (0,2)	0
Purpura Thrombotique Thrombocytopénique	8 (0,0)	0	6 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,0)	0
Réactogénicité	1870 (10,5)	10 (0,9)	171 (2,9)	77 (17,8)	6 (0,7)	1606 (17,0)	0
Rectocolite Hémorragique	14 (0,1)	0	1 (0,0)	0	0	13 (0,1)	0
Rhabdomyolyse	13 (0,1)	0	8 (0,1)	1 (0,2)	0	4 (0,0)	0
Sarcoïdose	8 (0,0)	0	1 (0,0)	0	0	7 (0,1)	0
Sirva	17 (0,1)	0	0	2 (0,5)	0	15 (0,2)	0
Spondylarthrite Ankylosante	24 (0,1)	0	1 (0,0)	2 (0,5)	0	21 (0,2)	0
Syncope	15 (0,1)	0	6 (0,1)	0	0	9 (0,1)	0
Syndrome Coronarien Aigu	280 (1,6)	37 (3,2)	157 (2,7)	2 (0,5)	71 (8,2)	13 (0,1)	0
Syndrome D'Activation Des Macrophages	9 (0,1)	0	6 (0,1)	0	1 (0,1)	2 (0,0)	0
Syndrome De Guillain-Barré	66 (0,4)	1 (0,1)	54 (0,9)	0	7 (0,8)	4 (0,0)	0
Syndrome De Parsonage-Turner	16 (0,1)	0	3 (0,1)	4 (0,9)	0	9 (0,1)	0
Syndrome De Sweet	6 (0,0)	0	5 (0,1)	0	0	1 (0,0)	0
Syndrome inflammatoire multi-systémique (PIMS) de l'enfant	6 (0,0)	0	3 (0,1)	0	3 (0,3)	0	0
Syndrome Néphrotique	29 (0,2)	1 (0,1)	17 (0,3)	0	0	11 (0,1)	0
Tendinite	17 (0,1)	0	0	2 (0,5)	0	15 (0,2)	0
Thrombopénie	60 (0,3)	1 (0,1)	35 (0,6)	0	0	24 (0,3)	0
Thrombose	25 (0,1)	1 (0,1)	8 (0,1)	1 (0,2)	0	15 (0,2)	0
Thrombose Artérielle	58 (0,3)	6 (0,5)	32 (0,6)	1 (0,2)	5 (0,6)	14 (0,1)	0
Thrombose Cérébrale	5 (0,0)	0	2 (0,0)	0	2 (0,2)	1 (0,0)	0
Thrombose Intracardiaque	7 (0,0)	2 (0,2)	1 (0,0)	0	2 (0,2)	2 (0,0)	0
Thrombose Veineuse	99 (0,6)	0	23 (0,4)	0	2 (0,2)	74 (0,8)	0
Thrombose Veineuse Cérébrale	65 (0,4)	0	38 (0,7)	3 (0,7)	19 (2,2)	5 (0,1)	0
Thrombose Veineuse Profonde	394 (2,2)	1 (0,1)	65 (1,1)	1 (0,2)	20 (2,3)	307 (3,2)	0
Thrombose Veineuse Splanchnique	34 (0,2)	3 (0,3)	24 (0,4)	1 (0,2)	2 (0,2)	4 (0,0)	0
Thrombose Veineuse Superficielle	135 (0,8)	0	8 (0,1)	0	5 (0,6)	122 (1,3)	0
Toux	10 (0,1)	0	0	0	0	10 (0,1)	0
Troubles Anxieux	6 (0,0)	0	1 (0,0)	0	0	5 (0,1)	0
Troubles De L'Audition	162 (0,9)	0	8 (0,1)	25 (5,8)	0	129 (1,4)	0
Troubles Du Comportement	16 (0,1)	0	11 (0,2)	0	0	5 (0,1)	0
Troubles Du Rythme	659 (3,7)	6 (0,5)	227 (3,9)	3 (0,7)	41 (4,7)	382 (4,0)	0
Troubles Généraux Non Étiquetés	56 (0,3)	2 (0,2)	22 (0,4)	1 (0,2)	2 (0,2)	29 (0,3)	0
Troubles Gynécologiques	99 (0,6)	0	11 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,1)	86 (0,9)	0
Troubles Hémorragiques	210 (1,2)	11 (0,9)	53 (0,9)	1 (0,2)	7 (0,8)	138 (1,5)	0
Troubles Hépatiques	111 (0,6)	2 (0,2)	48 (0,8)	0	1 (0,1)	60 (0,6)	0

Type	Total N = 17748 (%)	Décès N = 1167 (%)	Hospitalisation N = 5807 (%)	Incapacité N = 432 (%)	Pronostic vital N = 866 (%)	Médicalement significatif N= 9458 (%)	Anomalie congénitale N = 18 (%)
Troubles Thyroïdiens	96 (0,5)	1 (0,1)	9 (0,2)	3 (0,7)	0	83 (0,9)	0
Troubles Vestibulaires	281 (1,6)	0	73 (1,3)	15 (3,5)	0	192 (2,0)	1 (5,6)
Troubles Visuels	132 (0,7)	0	22 (0,4)	15 (3,5)	2 (0,2)	93 (1,0)	0
Uvéite	5 (0,0)	0	1 (0,0)	0	0	4 (0,0)	0
Varicelle	7 (0,0)	0	2 (0,0)	0	0	5 (0,1)	0
Vascularite	58 (0,3)	1 (0,1)	35 (0,6)	0	1 (0,1)	21 (0,2)	0
Zona	528 (3,0)	1 (0,1)	40 (0,7)	20 (4,6)	3 (0,3)	464 (4,9)	0

IV.1.5. Analyse et expertise des situations particulières

Erreurs médicamenteuses

Parmi les cas rapportés en France au 11/11/2021, 123 (0,2 %) correspondaient à des erreurs d'administration, 37 cas ont été transmis entre le 27/08/2021 et le 11/11/2021, dont 4 avec effet indésirable grave associé (Tableau 21).

Tableau 21. Description des erreurs identifiées dans les cas rapportés en France jusqu'au 11/11 /2021.

Cause de l'erreur	Cas avec EI associés N = 47 (%)	Cas sur la période N= 37 (%)	Cas cumulés d'erreur N= 123 (%)
Administration d'une dose incorrecte	7 (14,9)	1 (2,1)	38 (30,9)
Schéma d'administration inapproprié	25 (53,2)	27 (57,4)	53 (43,1)
Site/voie d'administration inappropriée	8 (17)	7 (14,9)	19 (15,4)
Problème de préparation du produit	7 (14,9)	2 (4,3)	12 (9,8)
Autres circonstances	0 (0)	0 (0)	1 (0,8)
Cas graves	10 (21,3)	4 (8,5)	15 (12,2)

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

Analyse et expertise des cas graves rapportés après une injection de rappel

L'analyse de ces cas est désormais présentée dans les focus mensuels :

Focus mensuel N°1 jusqu'au 30/09 ([Lien Focus PV N°1 - ANSM](#))

Focus mensuel N°2 jusqu'au 4/11 ([Lien Focus PV N°2 - ANSM](#))

V. Conclusions

Ce 19^{ème} rapport de suivi de la sécurité du vaccin Comirnaty, confirme globalement les signaux déjà évoqués dans les rapports précédents, et suggère la présence de deux nouveaux signaux potentiels.

Concernant les PRR, le nombre des observations de la base, assez caractéristiques de PRR post-vaccinales, constitue un signal potentiel, qui ne remet pas en cause le rapport bénéfice-risque du vaccin Comirnaty, car la survenue d'une PRR mérite d'être reconnue précocement compte tenu de sa sensibilité aux corticoïdes.

Concernant les hépatites auto-immunes, la relation de causalité ne parait pas établie à ce jour. Néanmoins, les éléments actuels sont en faveur d'un signal potentiel pour lequel il est nécessaire de poursuivre une évaluation régulière.

Concernant les troubles gynécologiques, il est difficile de déterminer le rôle de la vaccination dans la survenue de ces troubles menstruels et saignements utérins. Une discussion avec les sociétés savantes CNGOF et SFE serait également nécessaire concernant ces événements.

