

Pharmacovigilance

Vaccins à ARNm contre le Covid-19: le point sur les effets indésirables

Dre VALÉRIE FAVRE^a, Dr PIERRE EKOBENA^a, Dr HAITHEM CHTIOUI^a, Dre LAURA E. ROTHUIZEN^a,
Dre FRANÇOISE LIVIO^a, Pr BLAISE GENTON^b et Pr THIERRY BUCLIN^a

Rev Med Suisse 2022; 18: 190-7 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.767.190

La pandémie de Covid-19 a conduit au développement rapide de vaccins à la technologie innovante, utilisés à large échelle, dont les vaccins à ARNm Spikevax (Moderna) et Comirnaty (Pfizer-BioNTech). Ce déploiement sans précédent défie la pharmacovigilance, nécessitant d'allier un suivi attentif de la sécurité, une analyse rapide des données et une diffusion continue des connaissances. Les principaux effets indésirables reconnus pour ces vaccins sont modérés et transitoires, liés à leur importante réactogénicité. Une pharmacovigilance active a permis d'identifier des effets indésirables rares, tels que des myopéricardites et diverses réactions cutanées. Un certain nombre d'effets indésirables rares potentiels sont en cours d'évaluation et pourraient être retenus à l'échelle individuelle, mais ne remettent pas en cause la sécurité vaccinale globale.

Pharmacovigilance – mRNA COVID-19 vaccins: current state of knowledge on their adverse effects

The COVID-19 pandemic has stimulated the rapid development and large-scale use of technologically innovative vaccines, such as the mRNA vaccines Spikevax (Moderna) and Comirnaty (Pfizer-BioNTech). This unprecedented deployment has challenged pharmacovigilance, requiring combined skills in safety monitoring, prompt data analysis and continuous dissemination of knowledge. Main recognised adverse events of these vaccines are moderate and transient, linked to their significant reactogenicity. Active post-marketing surveillance has identified rare adverse events such as myopericarditis and a variety of skin reactions. A number of potential rare adverse events are being evaluated and could be retained at the individual level, but do not question the overall safety of these vaccines.

INTRODUCTION

En 2021, le large déploiement d'un nouveau type de vaccins à la technologie disruptive (vaccins à ARN messager – ARNm) visant à contrôler la pandémie de Covid-19 a mobilisé nos activités de pharmacovigilance. Leur profil de sécurité suscite

les interrogations des professionnels et du public. Exceptionnellement, nous limitons cette année notre revue de pharmacovigilance à ces vaccins à ARNm pour répondre aux préoccupations des praticiens confrontés aux questions ou aux possibles effets indésirables vaccinaux (EIV) de leurs patients.

Après un rappel sur la composition, la biologie, le développement et le suivi postmarketing des vaccins ARNm utilisés en Suisse, le Comirnaty de Pfizer/BioNTech et le Spikevax de Moderna (initialement COVID-19 Vaccine Moderna), nous résumons les principales connaissances accumulées à ce jour sur leur tolérance et leurs effets indésirables.

ÉLABORATION ET MÉCANISME D'ACTION

L'induction d'une réponse immunitaire adaptative (cellulaire et humorale) suite à l'administration d'ARNm est démontrée depuis 1995. Dès 2013, des essais cliniques sont entrepris avec des vaccins à ARNm (rage, Zika, Influenza, néoplasies...) et plusieurs difficultés liées à leur instabilité et à leur immunogénicité sont surmontées.

Le vaccin renferme de l'ARNm encapsulé au sein de nanoparticules lipidiques (70-100 nm)¹: le Spikevax (100 µg/dose) en contient 3 fois plus que le Comirnaty (30 µg/dose). Un vaccin à ARNm présente plusieurs avantages par rapport aux vaccins traditionnels: rapidité de conception (66 jours entre le séquençage du SARS-CoV-2 et l'élaboration d'un vaccin), facilité d'adaptation en cas de mutations, production aisée ne nécessitant pas d'adjuvant ou de cellules vivantes, minimisant ainsi les risques liés aux vecteurs (bactérie, virus) ou aux allergènes (œuf).

ARNm vaccinal

Le gène de la protéine immunogène à cibler est isolé in vitro sous forme de brin d'ADN, puis intégré au génome de bactéries qui se répliquent, fournissant de multiples copies qui sont ensuite extraites et purifiées. Cet «ADN source» sert de matrice à une ARN-polymérase qui les transcrit in vitro en une grande quantité d'ARNm. Puis, des processus enzymatiques ajoutent une série d'éléments clés à cet ARNm: deux sites de régulation de la traduction pour les ribosomes (UTR) (partiellement issu du gène de l' α -globine), une queue de poly-A (répétition d'adénosines) prolongeant sa persistance, et une coiffe déterminant sa localisation cytosolique et ralentissant sa dégradation.

^aService de pharmacologie clinique, Département de médecine de laboratoire et de pathologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, ^bPoliclinique de médecine tropicale, voyages et vaccination, Unisanté - Centre universitaire de médecine générale et santé publique, 1011 Lausanne
valerie.favre@chuv.ch | pierre.ekobena@chuv.ch | haithem.chtioui@chuv.ch
laura.rothuiZEN@chuv.ch | francoise.livio@chuv.ch | blaise.genton@unisante.ch
thierry.buclin@chuv.ch

À l'échelle génomique, la séquence native d'ARNm est remaniée afin de limiter son potentiel immunogène délétère, sa dégradation précoce et l'induction de mécanismes de «silence» réduisant sa traduction: l'uridine (U) est substituée par la pseudouridine (ψ), une haute teneur en U indiquant une intrusion génomique étrangère et surstimulant les récepteurs Toll-Like (TLR) des endosomes. Les suites de bases peu courantes dans les cellules eucaryotes sont remplacées par des codons synonymes plus usuels, utilisant préférentiellement les bases G et C qui favorisent une traduction efficace.

Au niveau des acides aminés, la protéine de surface Spike codée dans le vaccin diffère de la version Spike naturelle par deux acides aminés proline, qui évitent son repliement sur elle-même et stabilisent la configuration la plus immunogène.

Nanoparticules lipidiques et excipients

À l'état libre, l'ARNm est très rapidement dégradé par les ribonucléases extracellulaires. Cette difficulté a été surmontée en l'encapsulant au sein de nanoparticules lipidiques (NL). En plus de le protéger, celles-ci facilitent son passage intracellulaire par endocytose. Les NL cationiques, constituées de divers lipides (phospholipides, phosphatidylcholines, cholestérol et lipide-polyéthylène-glycol), incorporent facilement l'ARNm et surmontent la charge cellulaire négative. Leur développement remonte à plus de deux décennies et leur sécurité est connue. Les NL utilisées dans les vaccins Comirnaty et Spikevax sont très similaires. Elles sont en suspension dans de l'eau additionnée de saccharose (antiagrégant), de sel, de potassium en faibles quantités (maintien d'un pH neutre) et, pour le Spikevax uniquement, de trométamol (tampon TRIS (trisaminométhane)). De très rares réactions anaphylactiques peuvent être induites par le polyéthylène-glycol (PEG) contenu dans les 2 vaccins, voire par le trométamol. La question d'une sensibilisation ultérieure au PEG demeure débattue.

L'ARNm étant intrinsèquement immunogène, il ne nécessite pas d'adjuvant spécifique. Le vaccin ne contient ni métaux lourds ni conservateurs, ce qui impose sa conservation au froid et son utilisation dans les heures suivant l'ouverture.

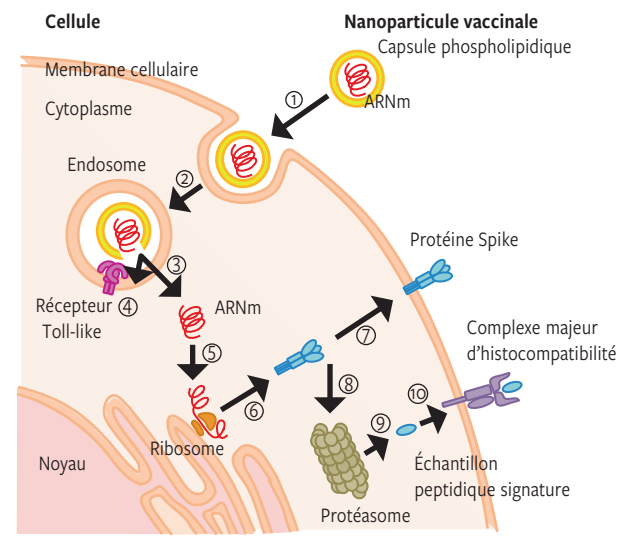
La réponse vaccinale et ses imprévus

Les NL subissent une endocytose dans des cellules immunitaires présentatrices d'antigènes proches du site d'injection, mais également des cellules musculaires. L'ARNm libéré déclenche un «signal de danger» initiant une réponse inflammatoire, tout en gagnant le cytoplasme où il est traduit en protéine Spike par les ribosomes. Des antigènes viraux issus de cette protéine sont exposés par les complexes majeurs d'histocompatibilité de types I et II, déclenchant les mécanismes de l'immunité adaptative cellulaire et humorale (figure 1). Cette réponse produit une prolifération lymphoplasmocytaire oligoclonale et une sécrétion d'anticorps anti-Spike mesurables, dont le titre atteint un pic 2 à 3 semaines après la seconde injection puis décline lentement. Des lymphocytes T spécifiques et des lymphocytes B mémoire se différencient également.

Comme pour tous les vaccins, la production de cette réponse immunitaire est susceptible d'entraîner des effets collatéraux.

FIG 1 Action biologique schématisée du vaccin

Les nanoparticules vaccinales chargées d'ARNm pénètrent dans les cellules présentatrices d'antigène par endocytose (1). Les endosomes (2) relâchent l'ARNm (3), dont la présence est captée par les récepteurs Toll-Like (4) qui déclenchent un signal de danger et une cascade inflammatoire (immunité innée). L'ARNm est traduit par les ribosomes (5) qui produisent la protéine virale Spike (6), laquelle rejoint la surface de la cellule (7). Elle subit une dégradation dans le protéasome (8) en fragments peptidiques signatures (9) présentés par le complexe majeur d'histocompatibilité (10) aux lymphocytes effecteurs de la réponse immunitaire spécifique (immunité adaptative).
ARNm: acide ribonucléique messager.



Classiquement, des EIV peuvent ainsi résulter: a) d'une réactogénicité non spécifique exagérée chez des individus éventuellement prédisposés (fièvre, asthénie, myoarthralgies, adénopathies); b) d'une réaction immunitaire déviée vers une allergie immédiate (urticaire, angioedème, anaphylaxie); c) de la production accidentelle d'anticorps ayant une réactivité croisée envers des structures de l'organisme (polyradiculonévrite, vasculite, encéphalite réactionnelle, etc.); d) de dépôts de complexes immuns à action pro-inflammatoire (maladie sérique, épidermolyse toxique) et e) de la réactivation d'une maladie auto-immune sous-jacente à la faveur de la stimulation immunitaire (lupus, polyarthrite, thyroïdite, sclérose en plaques, etc.), voire de la révélation d'une affection jusque-là latente. On rappellera que ces accidents immunitaires surviennent aussi suite à des viroses: en particulier, d'innombrables complications de ce type sont rapportées après une maladie Covid-19.

DÉVELOPPEMENT CLINIQUE ET SUIVI DE SÉCURITÉ

L'efficacité vaccinale après deux doses des vaccins à ARNm a été évaluée à environ 95% selon les études de phase III des fabricants, pour les premiers variants identifiés.^{2,3} Les études observationnelles de terrain confirment ces résultats, avec cependant un déclin progressif de l'efficacité, les 2 vaccins restant toutefois efficaces à plus de 85% pour les formes sévères de l'infection après 6 mois. En Suisse, la première autorisation à durée limitée du Comirnaty a été délivrée le 19 décembre 2020, une année après l'identification du virus, un délai jugé court pour estimer la sécurité vaccinale.

Durant le développement, un processus d'autorisation par évaluation continue (rolling submission) a permis à Swissmedic d'évaluer les données des essais de phases II et III en temps réel. L'autorisation à durée limitée, délivrée en cas de besoin sanitaire non couvert et de rapport bénéfice/risque jugé favorable, oblige le fabricant à fournir à intervalles réguliers les données d'essais cliniques poursuivis durant la phase IV selon un plan de gestion du risque (risk management plan) préétabli. Cette situation inédite crée une monographie dynamique qui évolue rapidement selon les nouvelles observations de la vaccinovigilance.

Pharmacovigilance vaccinale (vaccinovigilance)

La vaccinovigilance diffère de la pharmacovigilance classique car un vaccin vise à prévenir un risque qui ne se réalise pas forcément au niveau individuel. Son rapport risque/bénéfice s'évalue tant à l'échelle individuelle que collective. La vaccination à large échelle en un temps minimal nécessite une importante réactivité du système de surveillance. En plus des données de sécurité dues par le fabricant, la vaccinovigilance utilise des données issues d'annonces de cas spontanées par les professionnels de santé (médecins, pharmaciens) et les patients eux-mêmes. Une fréquence élevée d'un tableau clinique inattendu survenant peu après la vaccination peut déboucher sur un signal de vaccinovigilance. Un signal est une hypothèse d'un nouveau risque qui reste à confirmer par d'autres méthodes. Les annonces sont en effet sujettes à de nombreux biais et ne couvrent de loin pas tous les événements survenant au sein d'une population, interdisant d'estimer une fréquence de survenue. Il faut différencier les EIV de manifestations indésirables liées au processus de vaccination (fabrication et manutention des lots, injection...). Les EIV rares ou ne survenant que dans un groupe spécifique sont les plus difficiles à détecter. Des études de pharmacoépidémiologie demeurent requises pour estimer la fréquence d'un événement et confirmer ou infirmer un lien causal (par exemple : études cas-contrôles sur dossiers électroniques ou données d'assurances).

En Suisse, 250 cas d'EIV sont déclarés en moyenne chaque année au centre de pharmacovigilance de Swissmedic. Or, de janvier à novembre 2021, après plus de 11 millions de doses vaccinales, Swissmedic comptabilisait près de 10 000 EIV rapportés, dont 44% signalés par des médecins,⁴ reflétant le rôle essentiel des praticiens dans la vaccinovigilance.

CONNAISSANCES ACTUELLES

Le **tableau 1** énumère les EIV retenus comme avérés pour les vaccins ARNm contre le Covid-19. Ces informations sont issues des analyses des autorités de surveillance,⁵⁻⁷ d'une revue de littérature et de notre expérience de centre régional de pharmacovigilance.

Dans l'ensemble, la majorité des EIV rapportés (70-75%) n'ont pas de critère de gravité. Comme souvent en pharmacovigilance, on relève une prédominance féminine (70%). Les études de sécurité des fabricants à 6 mois^{2,3} sont congruentes avec les analyses initiales de phase III et ne montrent pas, à ce stade, de signaux en faveur d'EIV tardifs.

Réactogénicité: fréquente

La réactogénicité désigne les effets indésirables précoces (< 7 jours) engendrés par le vaccin, tant locaux (sensibilité, douleur, chaleur, œdème, érythème, etc.) que systémiques (fatigue, céphalées, frissons, arthralgies, myalgies, fièvre, diarrhées, etc.). Les observations de phase III des fabricants concordent avec celles des études observationnelles indépendantes.⁸⁻¹¹

Les EIV locaux (environ 70%) sont plus fréquents que les EIV systémiques (environ 50%). La douleur au point d'injection vient en tête, débutant dans les 24 heures et durant en moyenne une journée. Les EIV systémiques sont surtout une fatigue et des céphalées, durant en général 1 à 3 jours. La seconde dose tend à majorer en fréquence et en intensité surtout les EIV systémiques. Les sujets jeunes (< 55-65 ans) présentent une réactogénicité plus marquée, probablement due à une immunité plus compétente. Un antécédent de Covid-19 n'augmente pas le risque de réactogénicité sévère mais accroîtrait les EIV locaux et systémiques à la première dose.

Allergie vraie: exceptionnelle

La réserve initialement émise envers la vaccination de sujets polyallergiques paraît superflue: les réactions anaphylactiques sont extrêmement rares, de l'ordre de 1 à 4 cas par million de doses, s'approchant de la fréquence des vaccins en général. Elles concernent essentiellement les patients aux antécédents d'anaphylaxie ou d'allergies multiples. Les symptômes apparaissent dans les 15 à 30 minutes. L'évolution est favorable avec une prise en charge adéquate.

Hypersensibilité retardée: non inquiétante

Une urticaire ou un prurit généralisé survenant > 4 heures après l'injection ne doivent pas être considérés comme des réactions d'hypersensibilité immédiate et ne contre-indiquent donc pas la seconde dose.¹²

Le «bras Covid» est la réaction retardée la plus fréquente, plus commune chez les femmes et avec le Spikevax. Il apparaît plus souvent après la première dose qu'après la seconde (0,8 vs 0,2%) et récidive moins d'une fois sur deux.² L'érythème débute 4 à 11 jours après l'injection, dure 3 à 5 jours puis disparaît. Il ne contre-indique pas la seconde dose.

Des œdèmes localisés aux sites d'injection d'agents de cosmétiques sont rarement rapportés, comme après d'autres vaccins (grippe) ou des virus.

Myocardite/péricardite

Découvertes *postmarketing*, les myocardites et péricardites semblent spécifiques aux vaccins contre le Covid-19. Elles touchent préférentiellement des hommes jeunes 3 à 5 jours^{6-11,13} après une seconde dose. Les symptômes sont modérés et l'évolution est favorable dans la majorité des cas. La fréquence est estimée entre 1 et 10/100 000,¹⁰ correspondant à un effet indésirable très rare. Une survenue plus fréquente de ces mêmes troubles suite à une infection à Covid-19 laisse supposer un lien avec l'antigénicité de la protéine Spike.

TABLEAU 1 Effets indésirables confirmés des vaccins ARNm contre le Covid-19

Fréquence indicative: ▲▲▲▲: très fréquent ($\geq 1/10$), ▲▲▲: fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), ▲▲: peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), ▲: rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$), △: très rare ($< 1/10\ 000$), △: indéterminé (mais plutôt rare), —: non répertorié.

Tableaux cliniques	Fréquence Comirnaty	Fréquence Spikevax	Délai d'apparition, durée
Anomalies au site d'administration et troubles généraux			
Symptômes au site d'injection (douleur, œdème local)	▲▲▲▲	▲▲▲▲	Le plus souvent 1-2 jours
Réaction au site d'injection (érythème, urticaire, rash)	▲▲▲	▲▲▲	
Prurit au site d'injection	▲▲	▲▲	
Asthénie	▲▲▲▲	▲▲▲▲	Généralement 1-3 jours
Fièvre, frissons	▲▲▲▲	▲▲▲▲	
Hyperhidrose	▲▲	—	
Sudations nocturnes	▲▲	—	
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Lymphadénopathies	▲▲	▲▲▲▲	Localisées ou diffuses
Affections du système immunitaire			
Anaphylaxie	△	△	15-30 minutes postinjection (au plus < 4 heures)
Réactions d'hypersensibilité	△	△	
Angioœdème	△	△	
Affections du système nerveux			
Céphalées	▲▲▲▲	▲▲▲▲	
Vertiges	▲▲	▲▲	
Hypoesthésie	▲	▲	
Insomnie	▲▲	—	
Malaise	▲▲	—	
Léthargie	▲▲	—	
Paralysie périphérique aiguë (paralysie de Bell)	▲	▲	3 à 5 semaines
Affections cardiaques			
Myocardite	△	△	2 à 14 jours (hommes jeunes)
Péricardite	△	△	
Affections gastro-intestinales			
Nausées	▲▲▲	▲▲▲▲	
Vomissements	▲▲▲	▲▲▲▲	
Diarrhées	▲▲▲▲	▲▲▲	
Inappétence	▲▲	—	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Éruption cutanée diffuse	▲▲▲	▲▲▲	
Réaction différée au site d'injection (bras Covid)	▲▲▲	▲▲▲▲	Typiquement 7 jours
Gonflement sur injection d'agents de comblement cosmétique	▲	▲	1 à 2 jours (peut nécessiter des corticoïdes)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Myalgies	▲▲▲▲	▲▲▲▲	
Arthralgies	▲▲▲▲	▲▲▲▲	

Réactivation virale (zona, herpès), paralysie faciale a frigore (Bell)

Un épisode de zona pourrait survenir dans la ou les semaines suivant le vaccin, plus souvent suite à la première dose, avec

une augmentation absolue du risque estimée à 16/100 000 pour le Spikevax.¹⁰ Les 50-60 ans sont les plus à risque.¹⁴ Une modulation transitoire de l'activité des lymphocytes CD8+ rendrait compte de cette réactivation du virus de la varicelle et du zona (VZV). Des récurrences d'herpès simplex sont

TABLEAU 2

Sélection d'effets indésirables suspectés des vaccins ARNm contre le Covid-19

★: association probable (signal fort), ☆: association suspectée (signal incertain, suivi en cours), ○: association peu vraisemblable (signal faible), selon notre appréciation actuelle.

ADEM: encéphalomyélite aiguë disséminée; ANCA: anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles; ARNm: acide ribonucléique messager; CMV: cytomegalovirus; GBS: syndrome de Guillain-Barré; HCV: virus de l'hépatite C; HSV: virus herpès simplex; EBV: virus d'Epstein-Barr; EP: embolie pulmonaire; MIS: syndrome inflammatoire multisystémique; PTI: purpura thrombocytopenique immunologique; SEP: sclérose en plaques; TTS: syndrome thrombotique avec thrombocytopenie; TVP: thrombose veineuse profonde; VAED: Vaccine-Associated Enhanced Disease; VZV: virus de la varicelle et du zona.

Tableaux cliniques	Appréciation	Remarques
Infections		
Zona (réactivation VZV)	★	Délai 5-9 jours
Herpes (réactivation HSV)	☆	
Réactivation virale EBV, CMV, HCV	☆	Rares cas rapportés
Affections hématologiques et du système lymphatique		
TTS	○	Propre aux vaccins à vecteurs viraux
PTI	○	
Hémophilie acquise	☆	Rares cas rapportés
Aplasie médullaire idiopathique	☆	Rares cas rapportés
Affections du système immunitaire		
Lupus érythémateux systémique: <ul style="list-style-type: none"> - poussée - apparition de novo 	☆ ○	Pas d'évidence de déclenchement induit par la vaccination
MIS	☆	Très rares cas rapportés
Covid-19 aggravé par la vaccination (VAED)	○	Réfuté par une surveillance attentive
Affections endocriniennes		
Thyroïdite, maladie Basedow	☆	
Affections du système nerveux		
AVC ischémique ou hémorragique	○	Souvent rapportés mais pas d'association selon plusieurs études systématiques
Amnésie transitoire (ictus amnésique)	☆	
SEP: <ul style="list-style-type: none"> - poussée - apparition de novo 	☆ ○	Majoration passagère des symptômes possible, sans évidence de déclenchement induit par la vaccination
Myélite transverse, ADEM	○	
Méningite, méningo-encéphalite, encéphalite	○	
Méningo-encéphalite zostérienne	☆	
Polyradiculonévrite de Guillain-Barré (GBS), Miller-Fisher, etc.	○	Rapportés mais association franche non confirmée
Paralysie faciale <i>a frigore</i> (paralysie de Bell)	☆	
Névrалgie amyotrophique (Parsonage-Turner)	☆	
Paresthésies, hypoesthésie	★	Symptômes transitoires, généralement dès jour 1
État confusionnel	☆	Patient âgé avec forte réactogénicité
Affections oculaires		
Rejet de greffe cornéenne	☆	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
Atteinte auditive (surdité brusque, hypoacousie, acouphènes)	☆	
Atteinte vestibulaire (neuronite vestibulaire, labyrinthite)	☆	
Affections cardiaques		
Troubles du rythme cardiaque	☆	Mal caractérisés, souvent bénins
HTA	★	Signal confirmé
Infarctus du myocarde	○	Rapportés mais pas d'association selon plusieurs études systématiques
Affections vasculaires		
Événements thromboemboliques veineux (TVP, EP)	○	Souvent rapportés mais pas d'association selon plusieurs études
Thrombose du sinus caverneux	☆	
Vasculites à ANCA	☆	
Maladie de Horton	☆	
Affections gastro-intestinales		
Appendicite	☆	Liée à une hyperplasie lymphoïde locale?

TABLEAU 2

Sélection d'effets indésirables suspectés des vaccins ARNm contre le Covid-19 (suite)

Affections hépatobiliaires			
Hépatite auto-immune		☆	
Pancréatite aiguë		☆	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Urticaire		★	
Rash morbilliforme		★	
Érythème polymorphe		★	
Rash divers		★	
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Polyarthrite rhumatoïde:	- poussée - apparition de novo	★ ○	Délai 2-11 jours, récurrence avec délai plus court après seconde dose
Spondylarthrite ankylosante:	- poussée - apparition de novo	☆ ○	
Affections du rein et des voies urinaires			
Glomérulonéphrites (ANCA, minimal change disease)		☆	Rares cas décrits avec récurrence lors de la seconde dose
Affections des organes de reproduction et du sein			
Troubles menstruels (ménorragie, métrorragie, retard de règles, saignement postménopausique, etc.)		○	Plusieurs cas rapportés mais pas de signal reconnu

décrites, avec une fréquence imputable au vaccin, difficile à estimer car les épisodes spontanés sont communs et les patients consultent rarement.

Une controverse existe quant aux paralysies faciales *a frigore*.¹⁵ Un lien avec une réactivation du VZV ou un rôle de l'interféron sont proposés. Il reste difficile d'établir si ce risque excède réellement la survenue spontanée (15-30/100 000 personnes-année).

Maladies autoimmunes et inflammatoires

Il existe une crainte théorique que la réponse immunitaire induite par le vaccin favorise l'activation ou la réactivation d'une condition auto-immune. L'état des connaissances est encore lacunaire concernant le comportement des maladies rhumatismales inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, lupus érythémateux systémique, autres connectivites) ainsi que des maladies démyélinisantes centrales (sclérose en plaques, myélites) et périphériques (Guillain-Barré, polyradiculonévrite). Les études existantes sont limitées par leurs faibles collectifs et des défauts méthodologiques, mais indiquent en tout cas que les exacerbations sévères de ces pathologies ne sont pas fréquentes. Dans le cas des maladies rhumatismales, la fréquence des EIV liée à la réactogénicité systémique augmenterait, l'intensité restant modérée.¹⁶ Quelques cas de poussée de polyarthrite rhumatoïde¹⁷ sont décrits, tandis que les poussées de sclérose en plaques ne seraient pas plus fréquentes après vaccination.^{10,18} Les données récoltées sur le syndrome de Guillain-Barré ne concluent pas à un signal potentiel.⁵ De rares cas de myélite ou d'ADEM (encéphalomyélite aiguë disséminée) ont été rapportés, mais le lien causal n'est pas établi. La survenue de purpura thrombocytopénique immunologique semble plutôt écartée.¹⁹ D'autres affections autoimmunes (hépatite, thyroïdite, etc.) restent insuffisamment documentées. À ce jour, les sociétés savantes considèrent le bénéfice vaccinal comme

supérieur aux risques potentiels pour l'ensemble de ces pathologies, pour autant que la vaccination soit effectuée en dehors d'un épisode de poussée.

Événements thromboemboliques veineux et artériels

Plusieurs études indépendantes d'envergure^{20,21} parlent en défaveur d'une implication significative des vaccins à ARNm dans la survenue d'infarctus du myocarde, d'AVC, de thromboses veineuses profondes et d'embolies pulmonaires. La thrombocytopénie immunitaire prothrombotique induite par les vaccins à adénovirus (AstraZeneca, Janssen) n'est pas retrouvée avec les vaccins à ARNm. Un signal persiste concernant les thromboses de sinus veineux cérébraux, mais si ce risque devait exister, il serait en tout cas nettement inférieur à celui des vaccins à vecteurs viraux, et surtout du Covid-19.

Questions encore ouvertes

D'autres EIV seront-ils découverts ou confirmés ces prochains mois? Passablement de signaux de pharmacovigilance ont été émis et leur statut définitif d'EIV est encore sujet à débat. Leur surveillance mènera certains d'entre eux à être reconnus tandis que d'autres seront réfutés. Nous proposons dans le **tableau 2** une sélection d'EIV suspectés, avec notre appréciation de la force du signal correspondant.

Durant notre activité, nous évaluons toutes sortes d'événements cliniques survenus après la vaccination: une telle relation temporelle évoque un lien, mais peut également être fortuite. Seule la répétition d'un nombre suffisant de cas permet de conclure à une association significative et à un rôle causal possible, par comparaison avec l'incidence habituelle. Cela donne tout son sens à l'obligation légale et déontologique d'annoncer chaque suspicion d'EIV grave ou inattendu (c'est-à-dire non mentionné dans la monographie) via le

portail ELViS (Electronic Vigilance System) mis à disposition sur le site de Swissmedic pour les professionnels de la santé.

CONCLUSION

En l'état actuel des connaissances, les vaccins à ARNm utilisés en Suisse sont sûrs pour une utilisation à large échelle. Les EIV transitoires liés à la réactogénicité sont fréquents mais généralement sans gravité. Bien qu'un certain nombre d'EIV graves mais rares soient rapportés ou suspectés, aucun ne semble à ce stade justifier d'exclure de la vaccination une sous-population particulière. La sécurité à moyen terme est rassurante, compte tenu du recul actuel et des connaissances globales en vaccinologie, montrant que la très grande majorité des EIV sont à attendre durant les premières semaines. En période de pandémie active, le bénéfice préventif des vaccins à ARNm surpasse leurs risques, significativement inférieurs aux complications potentielles du Covid-19 dans toutes les tranches de la population.

À l'ère d'internet, tant l'abondante littérature scientifique que les *fake news* représentent à leur manière des défis pour rechercher des informations pertinentes. Nous avons été frappés de constater que la majorité des sources (études, risk management plans, rapports intermédiaires, etc.) sont en libre accès, démontrant un effort réel de transparence et de partage de l'information. Aussi louable qu'elle soit, la large diffusion d'informations sur les EIV pourrait paradoxalement compromettre la confiance du public par un « effet nocebo » difficilement contrôlable.²²

Parmi les monographies des médicaments suisses, celles des vaccins contre le Covid-19 représentent un aboutissement sans précédent du fait de leur remarquable mise à jour au gré des informations issues de la pharmacovigilance. Ces changements préfigurent une « E-Pharmacovigilance » étendue à tous les médicaments, rapidement réactive, s'intégrant au processus thérapeutique pour répondre aux exigences croissantes de sécurité.

Conflit d'intérêts : Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les vaccins à ARNm contre le Covid-19 se révèlent sûrs malgré leur développement rapide; les EIV (effets indésirables vaccinaux) sont majoritairement liés à la réactogénicité. Les effets graves avérés sont très rares à court et à plus long terme selon le recul actuel
- Les EIV graves surviennent moins fréquemment que les complications similaires induites par l'infection à Covid-19. Le rapport bénéfice/risque est en faveur de la vaccination pour toutes les populations (hormis en cas d'allergie sévère documentée à un composant)
- Des informations actualisées sont diffusées par Swissmedic, qui assure une mise à jour rapide des notices sur www.swissmedicinfo.ch. Les détails des EIV déclarés en Suisse sont accessibles sur www.swissmedic.ch. L'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM, France) propose également un suivi régulier des effets indésirables sur son site
- Les effets indésirables graves ou inattendus sont à déclarer à Swissmedic, même s'ils ne sont que suspectés, via l'Electronic Vigilance System (www.gate.swissmedic.ch/elvis/). Les centres régionaux de pharmacovigilance (services de pharmacologie clinique des hôpitaux universitaires de Lausanne, Genève, Berne, Bâle, Zurich et Hôpital cantonal de Lugano) ont le mandat d'approfondir les annonces que Swissmedic leur répercute. Ils peuvent aussi être directement consultés par les professionnels de la santé

STRATÉGIE DE RECHERCHE DANS LES BASES DE DONNÉES

Les informations résumées dans cet article proviennent essentiellement des sites d'information des autorités sanitaires (Swissmedic, EMA (European Medicines Agency), ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament)), d'une recherche dans Medline (requête principale: « Covid-19 Vaccines/adverse effects ») et d'une consultation de la base Vigilyze de l'OMS.

1 **Golzan M. L'aventure scientifique des vaccins à ARN messenger. le monde.fr. 14 décembre 2020. Disponible sur : www.lemonde.fr/blog/realitesbiomedicales/2020/12/14/laventure-scientifique-des-vaccins-a-arn-messenger/ (consulté le 13.09.2021).

2 El Sahly HM, Baden LR, Essink B, et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase. *N Engl J Med* 2021;385:1175-85. DOI : 10.1056/NEJMoa2113017.

3 Thomas SJ, Moreira ED Jr, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *N Engl J Med* 2021;385:1761-73. DOI : 10.1056/NEJMoa2110345.

4 *Swissmedic. Déclarations d'effets indésirables présumés de vaccins contre le Covid-19 évalués en Suisse : mise à jour. 5 novembre 2021. www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/news/coronavirus-covid-19/covid-19-vaccines-safety-update-8.html

5 *Agence nationale de sécurité des médicaments (ANSM). COVID-19 – Suivi

des cas d'effets indésirables des vaccins. 5 novembre 2021. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/COVID-19-suivi-hebdomadaire-des-cas-deffets-indesirables-des-vaccins> (consulté le 08.10.2021).

6 CRPV de Bordeaux, CRPV de Marseille, CRPV de Toulouse, CRPV de Strasbourg. Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty. Rapport n° 18 : période du 2 juillet 2021 au 26 août 2021. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/09/24/20210923-covid-19-vaccins-cominarty-pfizer-rapport-18.pdf> (consulté le 08.10.2021).

7 CRPV de Lille, CRPV de Besançon. Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 VACCINE MODERNA. Rapport n° 11 : période du 16 au 29 avril 2021. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/05/07/rapport-11-moderna-vfa.pdf> (consulté le 08.10.2021).

8 Anand P, Stahel VP. Correction to: The Safety of Covid-19 mRNA Vaccines: A Review. *Patient Saf Surg* 2021;15:22.

9 *Menni C, Klaser K, May A, et al. Vaccine Side-Effects and SARS-CoV-2 Infection after Vaccination in Users of the COVID Symptom Study App in the UK: A Prospective Observational Study. *Lancet Infect Dis* 2021;21:939-49.

10 *Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med* 2021;385:1078-90. DOI : 10.1056/NEJMoa2110475.

11 **Chapin-Bardales J, Gee J, Myers T. Reactogenicity Following Receipt of mRNA-Based COVID-19 Vaccines. *JAMA* 2021;325:2201-2.

12 Sun Q, Fathy R, McMahon DE, Freeman EE. COVID-19 Vaccines and the Skin: The Landscape of Cutaneous Vaccine Reactions Worldwide. *Dermatol Clin* 2021;39:653-73.

13 Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, et al. Use of mRNA COVID-19 Vaccine after Reports of Myocarditis among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, June 2021.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;70:977-82.

14 Lladó I, Fernández-Bernaldez A, Rodríguez-Jiménez P. Varicella Zoster Virus Reactivation and mRNA Vaccines as a Trigger. *JAAD Case Rep* 2021;15:62-3.

15 Cirillo N, Doan R. The Association between COVID-19 Vaccination and Bell's Palsy. *Lancet Infect Dis* 2021;S1473-3099(21)00467-9.

16 Bartels LE, Ammitzbøll C, Andersen JB, et al. Local and Systemic Reactogenicity of COVID-19 Vaccine BNT162b2 in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Int* 2021;41:1925-31.

17 Sattui SE, Liew JW, Kennedy K, et al. Early Experience of COVID-19 Vaccination in Adults with Systemic Rheumatic Diseases: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Vaccine Survey. *RMD Open* 2021;7:e001814.

18 Lotan I, Wilf-Yarkoni A, Friedman Y, et al. Safety of the BNT162b2 COVID-19 Vaccine in Multiple Sclerosis (MS): Early Experience from a Tertiary MS Center in

Israel. Eur J Neurol 2021;28:3742-8. DOI : 10.1111/ene.15028.
19 Lee EJ, Cines DB, Gernsheimer T, et al. Thrombocytopenia Following Pfizer and Moderna SARS-CoV-2 Vaccination. Am J Hematol 2021;96:534-7.
20 *Hippisley-Cox J, Patone M, Mei XW, et al. Risk of Thrombocytopenia and

Thromboembolism after COVID-19 Vaccination and SARS-CoV-2 Positive Testing: Self-Controlled Case Series Study. BMJ 2021;374:n1931.
21 Jabagi MJ, Botton J, Bertrand M, et al. Association entre le vaccin anti-COVID-19 de Pfizer-BioNTech et les événements cardiovasculaires graves chez les

personnes âgées de 75 ans et plus en France. 18 juillet 2021. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/07/19/20210719-rapport-epiphare-vaccins-COVID-19-75-ans-2.pdf>
22 Buclin T, Foley RA, Livio F. Pharmacovigilance, hémovigilance, vaccinovigilance, tératovigilance... : quelles retombées

imprévues pour les patients, les intervenants de santé et les systèmes de soins ?, Anthropologie & Santé 2019;4937. DOI : <https://doi.org/10.4000/anthropologiesante.4937>

* à lire

** à lire absolument