

Effets indésirables et réactions secondaires aux vaccins : distinguer le vrai du faux

Robert Cohen, François Vie Le Sage

Septembre 2017

Points essentiels

- L'innocuité est un impératif majeur pour les vaccins car ils sont administrés de façon préventive à des personnes en bonne santé (souvent des enfants).
- Si aucun vaccin n'est ni complètement exempt de réactions secondaires ni totalement efficace, la vaccination figure cependant aujourd'hui parmi les thérapeutiques présentant les meilleurs rapports bénéfiques-risques.
- Le succès de la vaccination a permis une réduction importante des maladies prévenues (voire une disparition), induisant, par contre coup, une focalisation de l'attention sur les manifestations cliniques rapportées après vaccination (effets indésirables).
- Si certaines de ces manifestations sont effectivement dues aux vaccins (réactions secondaires), d'autres ne sont que le résultat de coïncidences, et s'expliquent à la fois par le nombre considérable de vaccinations réalisées (plusieurs millions d'individus chaque année) et par la fréquence de ces manifestations spontanées dans la population.
- La majorité des polémiques vaccinales (maladies démyélinisantes, myofasciite à macrophages, syndrome de Guillain-Barré, autisme...) a reçu des réponses scientifiques sans équivoque : il n'y a aucune preuve ou suspicion de preuve démontrant que tous ces effets indésirables rapportés sont dus aux vaccins.

Les vaccins étant administrés de façon préventive à des personnes en bonne santé (souvent des enfants), leur innocuité est un impératif majeur. De ce fait, l'objectif est d'une part, d'aboutir à un vaccin offrant le meilleur niveau de protection avec le plus faible taux de réactions secondaires, et d'autre part de surveiller particulièrement ces dernières. En ce sens, outre les systèmes classiques de surveillance, assurés par les centres de pharmacovigilance et les laboratoires pharmaceutiques, plusieurs structures ont été mises en place dans le monde, dans le but de renforcer l'efficacité de la vaccino-vigilance et de déterminer les liens de causalité entre les manifestations observées et les vaccins (Encadré 1). Dans les pays industrialisés, les maladies prévenues par les vaccins sont devenues très rares dès lors qu'une stratégie a été mise en place avec une couverture vaccinale élevée. En conséquence, la population générale (et aussi médicale), ignore aujourd'hui ce que sont les maladies ainsi prévenues comme le tétanos, la diphtérie, les infections systémiques à *Haemophilus influenzae* sérotype b. En revanche, l'attention est désormais focalisée avant tout sur les manifestations cliniques rapportées après vaccination et ces événements sont souvent mis en exergue. Parmi ces manifestations, certaines sont effectivement dues aux vaccins, d'autres ne sont que le résultat de coïncidences, et s'expliquent par le nombre considérable de vaccinations réalisées (plusieurs millions d'individus chaque année) et la fréquence de ces manifestations spontanées dans la population [1].

Effets indésirables ou réactions secondaires ?

L'ambiguïté entre « effets indésirables » et « réactions secondaires » doit être levée. Etant donné le nombre d'enfants vaccinés (à peu près égal au nombre d'enfants nés chaque année) et le nombre d'injections pratiquées (10 dans les deux premières années de vie, selon le calendrier vaccinal), il est inévitable que des symptômes, des syndromes ou des maladies caractérisées surviennent au décours de vaccins et qu'un lien causal soit évoqué par les parents ou par les médecins. Toutes ces inquiétudes doivent être à priori considérées et expliquées.

- L'expression « effet indésirable » (EI) correspond au titre du paragraphe des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des médicaments. Sous ce terme sont rassemblées toutes les manifestations cliniques (événements intercurrents ou réactions) qui ont été rapportées après vaccination (lien chronologique) et ce, sans préjuger de l'existence d'un lien de cause à effet (lien de causalité). Ces manifestations ont été recueillies lors des essais cliniques précédant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) puis par notification spontanée après mise sur le marché. Les EI sont classés en fonction de leur nombre comme très fréquents ($\geq 10\%$), fréquents, ($\geq 1\%$ à $< 10\%$), peu fréquents ($\geq 0,1\%$ à $< 1\%$), rares ($\geq 0,01\%$ à $< 0,1\%$), très rares ($< 0,01\%$). Il faut savoir que la liste (trop longue...) de ces effets indésirables est généralement proposée par les firmes (et acceptée par les agences d'enregistrement) en partie pour se prémunir d'éventuels procès si ce type d'évènement survenait au décours de la vaccination chez un patient donné.
- Les réactions secondaires sont celles pour lesquelles un lien de causalité a été retrouvé. Pour établir un lien de causalité entre l'administration d'un vaccin (ou d'un médicament) et un évènement, plusieurs types de considérations doivent être pris en compte :
 - des considérations biologiques et physiopathologiques ;
 - l'isolement d'une souche vaccinale (pour les vaccins vivants) dans un lieu stérile de l'organisme ayant provoqué des symptômes cliniques peut suffire pour incriminer un vaccin, sans que l'on ait besoin pour autant d'avoir une augmentation de fréquence de la maladie observée,
 - la survenue d'une réaction de type allergique dans les minutes ou les quelques heures suivant l'administration d'un vaccin est aussi déterminante,
 - des études statistiques, notamment des études prospectives, cas-témoins ou de cohortes ;
 - elles peuvent montrer une incidence plus élevée d'un évènement dans le groupe vacciné que dans le groupe témoin : ceci permet de conclure souvent définitivement,
 - même en l'absence d'augmentation de l'incidence, un regroupement de cas sur une période donnée, mimant une courbe de Gauss, est un argument majeur en faveur d'une imputabilité.

L'Immunization Safety Review Committee de la National Academy of Medicine (anciennement Institute of Medicine) aux Etats Unis, institution indépendante s'il en est, a publié ces dernières années un livre sur les effets indésirables de vaccins en classant ceux-ci en 5 catégories :

- 1 – aucun argument en faveur d'une relation causale
- 2 – les arguments sont insuffisants pour accepter ou rejeter une relation causale
- 3 – les évidences sont en faveur d'un rejet d'une réaction causale
- 4 – les arguments sont en faveur d'une acceptation de la relation causale
- 5 – les preuves sont suffisantes pour établir de façon formelle une réaction causale.

La majorité des polémiques vaccinales en France (maladies démyélinisantes, myofasciite à macrophages, syndrome de Guillain-Barré, autisme...) a reçu des réponses scientifiques sans équivoque : il n'y a aucune preuve ou suspicion de preuves démontrant que les effets indésirables incriminés dans ces polémiques sont secondaires aux vaccins.

Effets indésirables et réactions secondaires des vaccins de la petite enfance

La plus grande fréquence des manifestations cliniques signalées après vaccination des enfants tient essentiellement à deux raisons :

- le calendrier vaccinal concentre les administrations dans les deux premières années de vie pour protéger précocement les nourrissons ;
- les infections virales et bactériennes sont particulièrement fréquentes à cette période de la vie et donnent des signes cliniques qui peuvent, à tort, être attribués aux vaccins. Certains symptômes, comme la fièvre, une irritabilité inexplicée, des convulsions, sont fréquents

chez les jeunes enfants, qui sont, de fait, la population la plus vaccinée.

Réactions fébriles au décours de la rougeole

Dans le résumé des caractéristiques du ROR, sur le site de l'ANSM, la fréquence des épisodes de fièvre dans les suites d'un ROR est estimée comme très fréquente (>10%). En fait, une étude finlandaise a montré que la grande majorité des effets indésirables de type fièvre faisant suite à la vaccination par un ROR n'est pas due au vaccin lui-même, mais témoigne des épisodes de fièvre survenant habituellement dans cette tranche d'âge. Dans une étude en double aveugle ROR versus placebo chez 581 paires de jumeaux, la fréquence réelle des réactions secondaires effectivement causées par le vaccin (estimée à partir des taux de discordance des signes et des symptômes entre les vaccinés MMR et leurs jumeaux recevant un placebo) n'était que de 0,5 et 4,0%.

Peltola H Lancet 1986 ;26 : 1 939-42

Les effets indésirables propres à tous les vaccins peuvent être classés en trois groupes :

- les réactions locales, les plus fréquentes, les plus bénignes, dont l'imputabilité au vaccin laisse peu de doute ;
- les réactions générales, dont l'imputabilité peut-être plus difficile à affirmer compte tenu de leur caractère aspécifique et de leur fréquence de manifestation spontanée dans la population générale ;
- enfin, les exceptionnels accidents allergiques graves qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

Le tableau 1 donne les effets indésirables et réactions secondaires des vaccins des deux premières années de vie.

Les réactions locales

Elles sont les plus fréquentes des réactions dues aux vaccins, pouvant survenir à des degrés divers, pour certains vaccins dans 50 % des cas : rougeur, gonflement, induration, sensibilité, chaleur, douleur au site d'injection. Elles apparaissent généralement dans les heures qui suivent l'administration, sont le plus souvent limitées et guérissent spontanément. Elles s'observent plus fréquemment avec des vaccins inactivés contenant des adjuvants comme l'hydroxyde d'aluminium. Elles sont plus fréquentes et plus importantes avec les injections sous-cutanées qu'intramusculaires, d'où l'importance de l'utilisation d'aiguilles de longueur suffisante. Beaucoup plus rarement, ces réactions peuvent être importantes et faire parfois évoquer (le plus souvent à tort) une infection bactérienne. Trois mécanismes peuvent être impliqués :

- Le plus souvent, ces réactions sont attribuées à des phénomènes d'hypersensibilité type phénomène d'Arthus, en particulier avec les vaccins tétaniques et diphtériques, et pourraient être dues à une hyper-immunisation comme en témoignent des taux très élevés d'anticorps, habituellement secondaires aux doses répétées de vaccins. La caractéristique ici est l'importance de la douleur.
- Parfois, elles sont dues à une intolérance à l'aluminium, adjuvant principal de nombreux vaccins non vivants. Elles se produisent après l'injection de chaque vaccin contenant de l'aluminium (pentavalent, tétravalent, hépatite b, vaccins conjugués...).
- Enfin, après la vaccination avec différents vaccins, peut survenir une réaction locale étendue oedémateuse, non inflammatoire, non douloureuse, dont l'étiologie est inconnue [9]. Ces réactions locales importantes ne constituent pas des contre-indications aux vaccinations ultérieures car la récurrence n'est pas systématique. Néanmoins, elles invitent à se poser la question du bénéfice individuel de la vaccination pour un enfant.

Les réactions générales

- Il s'agit de **fièvre**, malaise, myalgies, céphalées, anorexie, asthénie... Ces symptômes, non spécifiques, peuvent être la conséquence du vaccin ou d'une infection intercurrente. Dans le cas de vaccins inactivés, ces épisodes sont les témoins de la mise en route de la réponse immunitaire et surviennent toujours dans

les 48 heures suivant l'injection. Pour les vaccins vivants, ils surviennent généralement plusieurs jours après l'injection, au moment de la réplication virale maximale, et correspondent à une forme mineure de la maladie. Dans les deux cas, les enfants/parents doivent être avertis du risque de survenue de ces symptômes pour rassurer et éviter des consultations inutiles.

- **Un malaise vagal** (plus rarement une syncope) peut survenir dans les minutes qui suivent une vaccination, en particulier chez les adolescents et les adultes jeunes. Il faut être attentif aux premiers signes vagues (sensation de vertige ou de faiblesse) et maintenir la personne qui vient d'être vaccinée en position assise ou allongée pour prévenir d'éventuels traumatismes ou plaies secondaires à une chute.

Les réactions allergiques sévères

Ce sont les réactions allergiques de type anaphylactiques. Elles sont médiées par les IgE et peuvent être provoquées par les antigènes vaccinaux, mais aussi d'autres composants du vaccin (conservateurs, traces d'antibiotiques...). Elles sont exceptionnelles (moins de 1/500 000 doses), mais leur gravité potentielle (risque vital) fait que *tout professionnel de santé pratiquant une vaccination doit s'entourer des précautions habituelles (surveillance post-vaccinale et adrénaline injectable à disposition)*. Ces réactions surviennent dans un délai très court (minutes ou heures – en réalité moins d'une heure) après l'injection. Le spectre des manifestations cliniques va de l'urticaire généralisée (plus de 90 % des cas) au collapsus, en passant par l'œdème indolore du visage et de la bouche, l'éternuement, la toux, la gêne respiratoire, la respiration sifflante. Outre les mesures symptomatiques, la base du traitement des manifestations anaphylactiques repose sur l'injection sous-cutanée ou intramusculaire d'adrénaline (0,01 ml/kg d'une solution aqueuse d'adrénaline à 1/1000, à renouveler une fois, vingt minutes après si nécessaire, sans dépasser 0,5 ml). La surveillance du patient pendant quelques heures en milieu hospitalier est le plus souvent nécessaire. Ce risque de réaction allergique peut être réduit par un interrogatoire rigoureux précédant le geste vaccinal : toute manifestation de ce type survenant après l'administration d'un vaccin ou d'un de ses composants est une contre-indication formelle à l'administration itérative de ce vaccin jusqu'à ce qu'une exploration allergologique ait statué sur le lien éventuel de causalité. Cette exploration semble nécessaire car, même si le lien chronologique est évident, il s'avère que la survenue de manifestations de type anaphylactique dans l'heure qui suit un geste vaccinal est rare [10] et surtout rarement confirmée [11].

Références

- 1 Chen R, Davis R, Sheedy K. Vaccines 4 ed. in Plotkin S, Orenstein W ed. Safety of immunizations. Saunders 2004 ; p. 1557-81.
- 2 Brighton Collaboration : <http://www.brightoncollaboration.org>.
- 3 VAERS: <http://www.fda.gov/cber/vaers/vaers.htm>.
- 4 CISA: www.partnersforimmunization.org/cisa.pdf.
- 5 Immunization safety review committee of Institute of Medicine: <http://www.iom.edu/iom/iomhome/nsf/pages/immunization+safety+review>.
- 6 IOM : Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality, Stratton K, Ford A, Rusch E and Wright Clayton E: http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=13164
- 7 Protocole d'immunisation, santé et services sociaux, Québec 2005.
- 8 American Academy of Pediatrics. Red Book 2008. Vaccine safety and contraindications. in Pickering LK. Report of the committee on infectious diseases, 26 th ed, elk grove village, il ; p. 37-49.
- 9 Woo E, Burwen D, Gatumu S, Ball R. Extensive limb swelling after immunization : reports to the vaccine adverse event reporting system. Clin Infect Dis, 2003 ; 37 : 351-8.
- 10 Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. Pediatrics 2003 ; 112: 815-20.
- 11 Seitz CS, Bröcker EB, Trautmann A. Vaccination-associated anaphylaxis in adults: diagnostic testing ruling out IgE-mediated vaccine allergy. Vaccine 2009 ; 27: 3885-9.

Encadré 1

Les systèmes de surveillance et d'évaluation des vaccins

- La Brighton Collaboration a développé une standardisation des définitions des effets indésirables post vaccinaux [2].
- Le VAERS (Vaccine Adverse Effect Report System) est un système de surveillance passive provenant de multiples sources et relevant les effets indésirables sévères [3].
- Le Vaccine Data Link (VSD) est un système de surveillance active du CDC qui effectue, en collaboration avec 8 organisations privées de soins américaines (Managed Care Organizations), la surveillance active et continue (actualisation hebdomadaire des données de surveillance par « analyse cyclique rapide ») des effets secondaires rares post-vaccinaux.
- Le CISA (Clinical Immunization Safety Assessment) a pour objectif de développer des protocoles d'évaluation et de prise en charge des effets indésirables [4].
- L'Immunization Safety Review Committee de la National Academy of Medicine (anciennement Institute of Medicine) est chargé d'établir les relations de causalité entre les effets indésirables et les vaccins [5].