



Vaccins : Effets indésirables et réactions secondaires

Distinguer le vrai du faux

La vaccination protège contre une maladie qui peut être grave

- ◆ L'innocuité est un impératif majeur pour les vaccins car ils sont administrés 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 fait partie des traitements présentant les meilleurs rapports bénéfices-risques.
- ◆ La vaccination a permis une réduction importante de nombreuses maladies, voire une disparition pour certaines, 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 (événements intercurrents), du fait du nombre considérable de vaccinations réalisées (plusieurs millions d'individus chaque année).
- ◆ La majorité des polémiques vaccinales (sclérose en plaques, myofasciite à macrophages, autisme...) ont reçu des réponses scientifiques sans équivoque : il n'y a aucune preuve ou suspicion de preuve démontrant que les vaccins sont impliqués dans ces maladies.

L'objectif du développement des vaccins est d'obtenir un produit offrant le meilleur niveau de protection avec le plus faible taux de réactions secondaires. Leur surveillance bénéficie d'une attention particulière. 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, afin de renforcer l'efficacité de la vaccino-vigilance et de pouvoir déterminer, si besoin est, des liens de causalité entre des manifestations observées et des 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 permettant une couverture vaccinale élevée.

En conséquence, la population générale (et 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 sur les manifestations cliniques rapportées après vaccination [1].

Encadré 1

Les systèmes de surveillance et d'évaluation des vaccins

- De nombreux organismes participent à la surveillance de la sécurité des vaccins
- La Brighton Collaboration a développé une standardisation des définitions des effets indésirables post-vaccinaux [2].
- Aux Etats Unis, en dehors de la pharmacovigilance classique au moins 4 système de surveillance et d'évaluation des effets indésirables des vaccins coexistent : VAERS (Vaccine Adverse Effect Report System) [3], Vaccine Data Link (VSD), CISA (Clinical Immunization Safety Assessment) [4], l'Immunization Safety Review Committee de la National Academy of Medicine (anciennement Institute of Medicine) [5].
- L'OMS a créé un Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS) en 1999 pour répondre rapidement, efficacement et avec la rigueur scientifique voulue aux problèmes d'innocuité posés par les vaccins. IL donne des avis indépendants sur des problèmes de sécurité vaccinale. [6]

Effets indésirables ou réactions secondaires: l'ambiguïté doit être levée

Etant donné le nombre d'enfants vaccinés et le nombre d'injections pratiquées (10 dans les deux premières années de vie, selon le calendrier vaccinal français), il est inévitable que des manifestations cliniques surviennent au décours de vaccination et qu'un lien causal soit évoqué par les parents ou par les médecins. Toutes ces inquiétudes doivent être a priori considérées et expliquées.

La pharmacovigilance, chargée de surveiller les médicaments définit comme « **Effets Indésirables** » des réactions nocives et non voulues suspectées d'être dues à un médicament et comme « **Evènements indésirables** », des manifestations nocives et non recherchées, sans préjuger du lien avec le médicament. Dans un cas comme dans l'autre, aucune preuve n'est faite de l'implication du médicament.

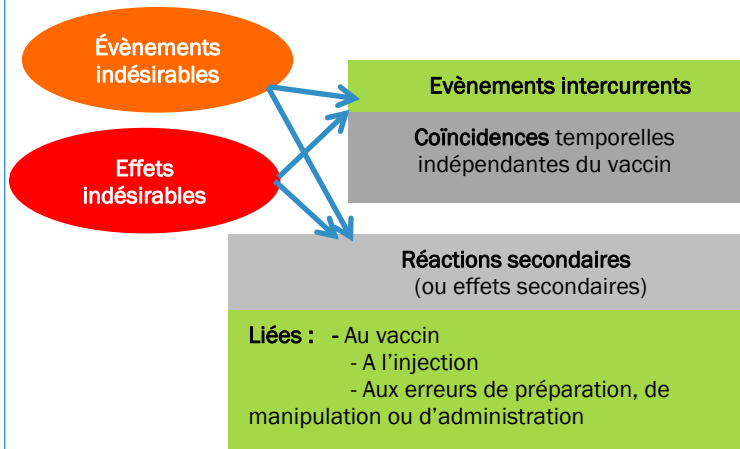
Parmi ces effets ou évènements indésirables, une partie est due uniquement à des coïncidences (les symptômes ou la maladie auraient été observés même en l'absence de vaccination), il s'agit alors d'**événements intercurrents**.

D'autres sont provoqués par l'administration du vaccin.

Un lien de causalité ayant pu être établi avec le produit, il s'agit alors de **réactions (ou effets) secondaires**.

L'OMS propose une autre terminologie. Elle définit comme manifestations post-vaccinales indésirables (MAPI), toute manifestation indésirable qui suit la vaccination, qu'elle ait ou non un lien de causalité avec l'utilisation du vaccin. Cinq groupes sont ainsi définis

1. Réaction liée au produit vaccinal
2. Réaction liée à un problème de qualité du vaccin
3. Réaction liée à une erreur de vaccination
4. Réaction liée à l'anxiété à l'égard de la vaccination
5. Coïncidence : causée par autre chose que le vaccin



Dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des médicaments, seuls les « **effets indésirables** » (EI) sont rapportés sans démonstration de l'existence d'un lien de cause à effet. Ces effets indésirables ont été recueillis 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 ($< 0,01\%$). 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.

Il est habituel de considérer que toute fièvre ou réaction cutanée survenant au décours d'une vaccination est à mettre à son passif. Dans les Résumés des Caractéristiques Produit (RCP) des différents vaccins, ces manifestations sont classées dans la rubrique « effets indésirables » avec une fréquence attendue élevée. Or la petite enfance, période durant laquelle les enfants reçoivent le plus de vaccins, est aussi celle durant laquelle ils sont sujets à de multiples infections virales et présentent donc spontanément et fréquemment ce type de symptômes. (Encadré 2)

Même quand ces manifestations sont réellement dues aux vaccins, ce sont souvent des réactions mineures, passagères et sans conséquence à moyen et long terme : fièvre, irritabilité, rougeur et douleur au point d'injection. Ces réactions secondaires bénignes, témoignent le plus souvent de la mise en route de l'immunité induite par le vaccin et sont soulagées par la prise d'antalgiques.

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 études statistiques montrant 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.

Réaction à l'aluminium



Encadré 2

Effets indésirables

ou évènements intercurrents ?

Une étude finlandaise est venue répondre très élégamment à la question des manifestations fréquentes survenues au décours des vaccins R.O.R :

La quasi-totalité des jumeaux nés en Finlande en 1981-1982 (581 paires) ont été inclus dans une étude en double insu (ni les parents ni les médecins ne connaissant le traitement reçu) : l'un des jumeaux recevait le vaccin, l'autre le solvant sans les virus ; puis le mois suivant celui qui avait reçu le vaccin recevait le solvant et son jumeau le vaccin.

Réaliser cette étude avec des jumeaux, permet de comparer des enfants qui vivent exactement dans les mêmes conditions et ont le même risque d'être exposés aux mêmes microbes.

Les résultats sont édifiants : l'ensemble des manifestations « indésirables » généralement attribuées aux vaccins étaient présentes presque aussi souvent chez les jumeaux non vaccinés...

Le tableau suivant compare la fréquence des effets indésirables rapportés dans le RCP

Tableau 1

	Fréquence dans le RCP	Différence de % d'effets indésirables entre les vaccinés et les non vaccinés
Fièvre	> 10 %	+ 6%
Eruption	1 à 10%	+ 1,6%
Infections des voies respiratoires	1 à 10%	- 1,5%
Troubles digestifs	1/1000 à 1 %	- 0,8%

Il faut noter que les infections des voies respiratoires et les troubles digestifs sont plus fréquents chez les non vaccinés. L'hypothèse soulevée est que l'interféron sécrété à la suite de la vaccination protégerait en partie contre les infections virales intercurrentes.

- 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.

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 des vaccins en classant ceux-ci en 5 catégories :

- Aucun argument en faveur d'une relation causale
- Les arguments sont insuffisants pour accepter ou rejeter une relation causale
- Les évidences sont en faveur d'un rejet d'une réaction causale
- Les arguments sont en faveur d'une acceptation de la relation causale
- 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...) ont reçu des réponses scientifiques sans équivoque : il n'y a aucune preuve ou suspicion de preuve démontrant que les symptômes incriminés dans ces polémiques soient secondaires aux vaccins. (Aucun n'entre dans le groupe 4 ou 5) (Encadré 3)

Encadré 3

Maladies auto-immunes et allergies graves

Une des craintes majeures engendrées par les vaccins est qu'ils puissent provoquer ou déclencher une maladie allergique ou auto-immune. A la fin des années 90, est apparue une suspicion de lien entre la vaccination contre l'hépatite B des jeunes adultes et la survenue de maladies démyélinisantes, notamment de sclérose en plaque. Depuis, plus d'une dizaine d'études n'ont pas réussi à montrer le lien de causalité entre cette vaccination et ces maladies. Avant la mise à disposition des vaccins contre les papillomavirus, une étude réalisée en Californie par le Kaiser Permanente Institute (une des principales « assurance maladie » dans cet état) a essayé d'évaluer le risque « de base » des maladies auto-immunes et des allergies graves (Siegrist et al. *Pediatr Infect Dis J* 2007). Les diagnostics de ce type de maladie ont été surveillés dans les suites d'une consultation systématique d'adolescentes (< 15 ans) ou de jeunes adultes alors même que ces patients n'étaient pas vaccinés.

	Adolescentes (dans les 6 semaines après la consultation, pour 100.000 sujets)	Adultes Jeunes (dans les 6 semaines après la consultation, pour 100.000 sujets)
Asthme	81,3	91,5
Allergie	45,8	75,3
Diabète	12,8	17
Thyroïdite	4	71,8
Maladies inflammatoires du tube digestif	4,5	8,2
Lupus	0,5	7,8
Maladie démyélinisante	1	3

Ces maladies surviennent donc bien en l'absence de toute vaccination et sont bien plus fréquentes chez les adultes jeunes que chez les adolescentes. Ceci explique la suspicion de lien qui a pu exister entre vaccination hépatite B et Sclérose en plaque en France (les vaccinés étaient majoritairement des adultes jeunes).

Depuis de très nombreuses études comparant les cohortes de sujets vaccinés et non vaccinés ont montré que ces maladies ne sont pas plus fréquentes après vaccination pour tous les vaccins : hépatite b, papillomavirus, grippe, vaccins dTPCa...

Effets indésirables et réactions secondaires des vaccins de la petite enfance

La plus grande fréquence des manifestations cliniques signalées après vaccination chez les 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 particulièrement fréquentes à cette période de la vie, donnent des signes cliniques qui peuvent, à tort, être attribués aux vaccins. Certains symptômes, comme la fièvre, une irritabilité inexplicable, des convulsions, sont fréquents chez les jeunes enfants, qui sont, de fait, la population la plus vaccinée.



Adénite post-BCG

Effets indésirables et réactions secondaires des vaccins des deux premières années de vie

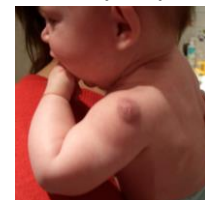
- Réactions locales : les plus fréquentes
- Réactions générales aspécifiques
- Réactions allergiques graves : RRé rares

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

- les réactions locales, manifestations les plus fréquentes et 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.

Les réactions locales

Les plus fréquentes des réactions dues aux vaccins, elles peuvent être plus ou moins importantes pour certains vaccins. En dehors du BCG pour lequel les réactions locales sont retardées et prolongées, pour les autres vaccins, 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 nombreuses et importantes lors d'injections sous-cutanées qu'intramusculaires, d'où la nécessité d'utiliser des aiguilles de longueur suffisante. Beaucoup plus rarement, ces réactions par leur ampleur, peuvent faire évoquer (le plus souvent à tort) une infection bactérienne.



Réaction BCG

Trois mécanismes peuvent être impliqués :

- Le plus souvent, il s'agit de phénomènes d'hypersensibilité type phénomène d'Arthus, en particulier avec les vaccins tétaniques et diphtériques. Les réactions peuvent 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, une intolérance à l'aluminium, adjuvant principal de nombreux vaccins non vivants, peut être en cause. Les réactions sont alors observées après l'injection de chaque vaccin contenant de l'aluminium (pentavalent, tétravalent, hépatite b, vaccins conjugués...).
- Enfin, peut survenir, après différents vaccins, une réaction locale étendue oedémateuse, non inflammatoire, non douloureuse, dont l'étiologie reste 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.



Réaction locale étendue oedémateuse après un hexavalent

Les réactions générales

Il s'agit de **fièvre, malaise, myalgies, céphalées, anorexie, asthénie...**

Dans le cas de vaccins inactivés, ces épisodes sont les témoins de l'activation de la réponse immunitaire et surviennent toujours dans les 48 heures suivant l'injection. Avec 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 informés 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 des réactions allergiques de type anaphylactiques.

Elles sont médiées par les IgE, peuvent être provoquées par les antigènes vaccinaux ou par d'autres composants du vaccin (conservateurs, traces d'antibiotiques...).

Elles sont **exceptionnelles** (moins de 1/500 000 doses), mais leur gravité potentielle (risque vital) implique que tout professionnel de santé pratiquant une vaccination s'entoure 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.



Urticaire post-vaccinal

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].

Fiche inspirée de Infovac Suisse et rédigée par Robert COHEN François Vie Le Sage

Encadré 4

Effets Indésirables et réactions secondaires (effets plus sévères)

	Effets indésirables correspondant à des réactions secondaires		Effets indésirables rares sans lien de causalité établi
Tous les vaccins	Réactions allergiques Réactions inflammatoires locales et générales (fièvre) Convulsions fébriles		Sclérose en plaque Maladies auto-immunes autres Autisme Mort subite Myofasciite à macrophages
ROR	Purpura thrombopénique Encéphalite Arthralgies	0.2/million	Autisme
Rotavirus	Invagination intestinale aigüe	5-6/100 000 vaccinés	
Grippe AH1N1 adjuvé (Pandemrix®)	Narcolépsie		
Grippe	Syndrome de Guillain-Barré	1.7/million de vaccinés versus 4-7/100 000 dus à la grippe maladie	
Coqueluche	Pleurs persistants Episode hypotonie-hyporéactivité	Risque diminué par vaccins acellulaires	
BCG	BCGite disséminée Abscess au site d'injection Ostéite	2-5/ million de vaccinés 25/1000 vaccinés	

Bibliographie

- Chen R, Davis R, Sheedy K. Vaccines 6 ed. in Plotkin S, Orenstein W ed. Safety of immunizations. Saunders 2013 ; p. 1557-81.
- Brighton Collaboration : <http://www.brightoncollaboration.org>
- VAERS: <http://www.fda.gov/cber/vaers/vaers.htm>
- CISA: www.partnersforimmunization.org/cisa.pdf
- Immunization safety review committee of Institute of <http://www.iom.edu/iom/iomhome/nsf/pages/immunization+safety+review>
- IOM : Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality, Stratton K, Ford A, Rusch E and Wright Clayton E 2012 <https://www.nap.edu/download/13164>
- Protocole d'immunisation, santé et services sociaux, Québec Edition 7, 2008.
- American Academy of Pediatrics. Red Book 2018. Vaccine safety and contraindications. in Pickering LK. Report of the committee on infectious diseases, 28 th ed, elk grove village, il ; p. 37-49.
- 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.
- Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. Pediatrics 2003 ; 112: 815-20.
- Seitz CS, Brocker EB, Trautmann A. Vaccination-associated anaphylaxis in adults: diagnostic testing ruling out IgE-mediated vaccine allergy. Vaccine 2009 ; 27: 3885-9.