

## Revue générale

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

**RÉSUMÉ :** L'innocuité est un impératif majeur pour les vaccins car ils sont administrés à des personnes en bonne santé (souvent des enfants).

Ni complètement exempts de réactions secondaires, ni totalement efficaces, ils figurent parmi les traitements présentant les meilleurs rapports bénéfices/risques. Le succès de la vaccination, en permettant une réduction importante de nombreuses maladies, voire une disparition de certaines, a induit par contrecoup une focalisation sur des manifestations cliniques post-vaccination (effets indésirables). Bien que certaines soient dues aux vaccins (réactions secondaires), elles sont pour la plupart, en raison du nombre considérable de vaccinations réalisées, le résultat de coïncidences (événements intercurrents).



**R. COHEN<sup>1</sup>, F. VIÉ LE SAGE<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Pédiatre infectiologue, Hôpital intercommunal, CRÉTEIL,

<sup>2</sup> Pédiatre ambulatoire, AIX-LES-BAINS.

La vaccination représente aujourd'hui le moyen de prévention le plus efficace pour lutter contre des maladies infectieuses qui peuvent être graves, difficiles à traiter et/ou à risques de complications ou de séquelles.

Du fait de leur administration à des personnes généralement en bonne santé, majoritairement des enfants, l'innocuité des vaccins est un impératif majeur.

L'objectif de leur développement est donc 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 vaccinovigilance et de pouvoir déterminer, si besoin en est, des liens de causalité entre des manifestations observées et des vaccins (**encadré 1**). Si aucun vaccin n'est ni complètement

### Les systèmes de surveillance et d'évaluation des vaccins.

- La **Brighton Collaboration** a développé une standardisation des définitions des effets indésirables post-vaccinaux [1].
- Le **VAERS** (*Vaccine Adverse Effect Report System*) est un système de surveillance passive provenant de multiples sources et relevant les effets indésirables sévères [2].
- 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 [3].
- 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 [4].

Encadré 1.

## Revue générale

exempt de réactions secondaires ni totalement efficace, les vaccins figurent cependant parmi les traitements présentant les meilleurs rapports bénéfices/risques.

Ainsi, dans les pays industrialisés, les maladies prévenues par les vaccins sont devenues très rares, dès lors qu'une stratégie permettant une couverture vaccinale élevée a été mise en place. 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, induisant par contrecoup une focalisation sur les manifestations cliniques rapportées après vaccination (effets indésirables) [5].

Si certaines de ces manifestations sont effectivement dues aux vaccins (réactions secondaires), d'autres ne sont que le résultat de coïncidences (événements intercurrents), et s'expliquent par le nombre considérable de vaccinations réalisées (plusieurs millions d'individus chaque année).

**La majorité des polémiques vaccinales (sclérose en plaques, 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 les vaccins sont impliqués dans ces maladies.**

### Effets indésirables ou réactions secondaires : l'ambiguïté doit être levée [6-8]

Étant 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 français), il est inévitable que des symptômes, ou des maladies caractérisées, 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 **événements 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 dans l'expression de ces symptômes.

Parmi ces effets ou événements indésirables, une partie est uniquement due à des coïncidences temporelles (les symptômes ou la maladie seraient survenus même en l'absence de vaccination), il s'agit alors d'**événements intercurrents**, tandis que d'autres sont réellement provoqués par l'administration du vaccin, un lien de causalité ayant pu être établi avec le produit, on parle alors de **réactions (ou effets) secondaires (fig. 1)**.

Dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments, tous les **effets indésirables** (EI) sont rapportés. Sous ce terme sont rassemblées toutes les manifestations cliniques qui ont été rapportées après vaccination (lien chronologique), et ce sans

démonstration 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'événement 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 RCP des différents vaccins, ces manifestations sont classées dans la rubrique "effets indésirables" avec une fréquence attendue élevée. Or, durant leurs premières années (période au cours de laquelle ils reçoivent le plus de vaccins), les jeunes enfants présentent fréquemment ce type de symptômes, dus essentiellement aux multiples infections virales qu'ils contractent (**encadré 2**).

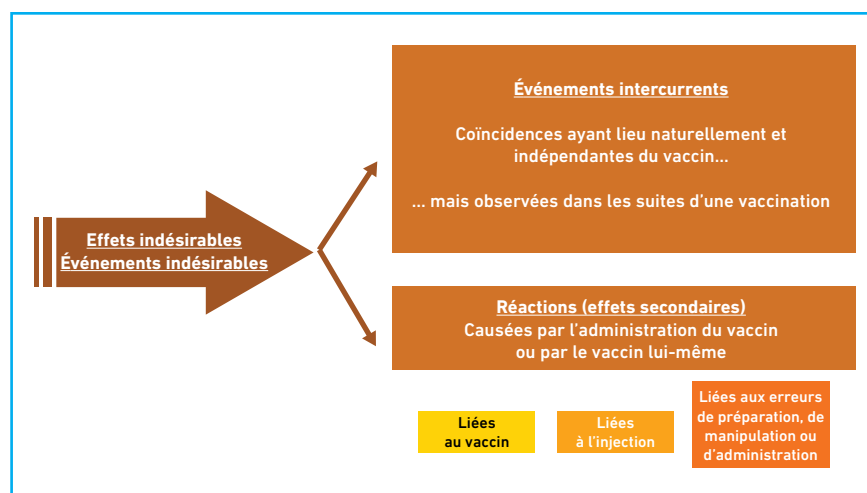


Fig. 1 : Effets indésirables, événements intercurrents, réactions secondaires.

### Effets indésirables ou événements intercurrents ?

Une étude finlandaise [9] est venue répondre très élégamment à la question des manifestations fréquentes survenues au décours des vaccins ROR. 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.

La raison de réaliser cette étude avec des jumeaux est qu'ils 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, se retrouvait presque aussi souvent chez les jumeaux non vaccinés...

Ce tableau compare la fréquence des effets indésirables rapportés dans le RCP.

|                                    | Fréquence dans le RCP | Différence de % d'effets indésirables entre les vaccinés et les non vaccinés dans l'étude finlandaise |
|------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fièvre                             | > 10 %                | + 6 %                                                                                                 |
| Éruption                           | 1 à 10 %              | + 1,6 %                                                                                               |
| Infections des voies respiratoires | 1 à 10 %              | - 1,5 %                                                                                               |
| Troubles digestifs                 | 1/1 000 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.

#### Encadré 2.

Même lorsque ces manifestations sont réellement dues aux vaccins, ce sont souvent des réactions mineures, passagères et sans conséquence à moyen et long termes : fièvre, enfant grognon, 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 événement, 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 significative 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 montrant une incidence plus élevée d'un événement dans le groupe vacciné que dans le groupe témoin : ceci permet de conclure souvent définitivement à un lien de causalité. 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 États-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 :

- 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.

### 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 inexpliquée, ou des convulsions, sont fréquents chez les jeunes enfants, qui sont, de fait, la population la plus vaccinée.

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

## I Revues générales

compte-tenu de leur caractère aspécifique et de leur fréquence de manifestation spontanée dans la population générale.

- Les exceptionnels accidents allergiques graves qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital (**tableau I**).

### 1. 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'anti-

corps, 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 œdémateuse, non inflammatoire, non douloureuse, dont l'étiologie est inconnue [10]. 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.

### 2. 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 la mise en route de la réponse immunitaire et surviennent toujours dans les 48 h 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.

|                     | Effets indésirables correspondant à des réactions secondaires                                           |                                                                         | Effets indésirables rares sans lien de causalité établi                                                   |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tous les vaccins    | Réactions allergiques<br>Réactions inflammatoires locales et générales (fièvre)<br>Convulsions fébriles |                                                                         | Sclérose en plaque<br>Maladies auto-immunes autres<br>Autisme<br>Mort subite<br>Myofasciite à macrophages |
| ROR                 | Purpura thrombopénique<br>Encéphalite<br>Arthralgies                                                    | 0,2/1 million vacciné                                                   | Autisme                                                                                                   |
| Rotavirus           | Invagination intestinale aiguë                                                                          | 5-6/100 000 vaccinés                                                    |                                                                                                           |
| Grippe AH1N1 adjuvé | Narcolépsie                                                                                             |                                                                         |                                                                                                           |
| Grippe              | Syndrome de Guillain-Barré                                                                              | 1,7/1 million vacciné vs 4 à 7/100 000 vaccinés dus à la grippe maladie |                                                                                                           |
| Coqueluche          | Pleurs persistants<br>Épisode hypotonie-hyporéactivité                                                  | Risque diminué par les vaccins acellulaires                             |                                                                                                           |
| BCG                 | BCGite disséminée<br>Abscess au site d'injection<br>Ostéite                                             | 2 à 5/1 million vacciné<br>25/1 000 vaccinés                            |                                                                                                           |

Tableau I : Effets indésirables et réactions secondaires (effets plus sévères).

### 3. 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 20 min 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 statue 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 [11] et surtout rarement confirmée [12] (**encadré 3**).

## POINTS FORTS

- La confusion entre effets indésirables (toutes manifestations cliniques rapportées après vaccination) et réactions secondaires (manifestations effectivement dues aux vaccins) est à l'origine de la plupart des polémiques vaccinales.
- Un grand nombre d'effets secondaires ne sont que le résultat de coïncidences (événements intercurrents).
- La majorité des polémiques vaccinales (sclérose en plaques, 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 les vaccins sont responsables de ces maladies.

#### Maladies auto-immunes et allergies graves.

Une des craintes majeures soulevées par les vaccins est qu'ils puissent provoquer ou déclencher une maladie allergique ou auto-immune. À la fin des années 1990, la campagne de vaccination contre l'hépatite B visant essentiellement de jeunes adultes a abouti à la suspicion d'un lien entre la vaccination contre l'hépatite B et les maladies démyélinisantes, notamment des scléroses en plaque. Depuis, plus d'une dizaine d'études n'a 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 [13]. Ils ont surveillé les diagnostics de ce type de maladie dans les suites d'une consultation systématique d'une adolescente (< 15 ans) ou d'un adulte jeune alors même que ces patients n'étaient pas vaccinés.

|                                             | Adolescentes<br>(dans les 6 semaines<br>après la consultation,<br>pour 100 000 sujets) | Adultes jeunes<br>(dans les 6 semaines<br>après la consultation,<br>pour 100 000 sujets) |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Asthme                                      | 81,3                                                                                   | 91,5                                                                                     |
| Allergie                                    | 45,8                                                                                   | 75,3                                                                                     |
| Diabète                                     | 12,8                                                                                   | 17                                                                                       |
| Thyroïdite                                  | 4                                                                                      | 71,8                                                                                     |
| Maladies inflammatoires<br>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 contre l'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...

Encadré 3.

## Revue générale

### BIBLIOGRAPHIE

1. Brighton Collaboration: <http://www.brightoncollaboration.org>
2. VAERS: <http://www.fda.gov/cber/vaers/vaers.htm>
3. CISA: [www.partnersforimmunization.org/cisa.pdf](http://www.partnersforimmunization.org/cisa.pdf)
4. Immunization Safety Review Committee of Institute of Medicine: <http://www.iom.edu/iom/iomhome/nsf/pages/immunization+safety+review>
5. CHEN R, DAVIS R, SHEEDY K. Vaccines 6 ed. in PLOTKIN S, ORENSTEIN W ed. Safety of immunizations. *Saunders*, 2013;1557-1581.
6. STRATTON K, FORD A, RUSCH E *et al.* Adverse effects of vaccines: evidence and causality. Committee to Review Adverse Effects of Vaccines, Institute of Medicine. National Academies Press, 2011.
7. Protocole d'immunisation du Québec, santé et services sociaux, Édition 7, 2008.
8. American Academy of Pediatrics. Red Book 2018. Vaccine safety and contraindications. in PICKERING LK. Report of the committee on infectious diseases, 28th ed, elk grove village, il;37-49.
9. PELTOLA H, HEINONEN OP. Frequency of true adverse reactions to measles-mumps-rubella vaccine. A double-blind placebo-controlled trial in twins. *Lancet*, 1986;1:939-942.
10. WOO E, BURWEN D, GATUMU S *et al.* Extensive limb swelling after immunization: reports to the vaccine adverse event reporting system. *Clin Infect Dis*, 2003;37:351-358.
11. BOHLKE K, DAVIS RL, MARCY SM *et al.* Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics*, 2003;112:815-820.
12. SEITZ CS, BRÖCKER EB, TRAUTMANN A. Vaccination-associated anaphylaxis in adults: diagnostic testing ruling out IgE-mediated vaccine allergy. *Vaccine*, 2009;27:3885-3889.
13. SIEGRIST CA, LEWIS EM, ESKOLA J *et al.* Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. *Pediatr Infect Dis J*, 2017;26: 979-984.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.