

Effets indésirables attendus du vaccin contre la COVID-19 COMIRNATY® Surveillance des effets indésirables lors de leur utilisation en vie réelle

Mon médecin me propose de me faire vacciner par le vaccin contre la COVID-19 commercialisé par PFIZER, COMIRNATY®. Quels sont les risques ?

A ce jour, les principales données de sécurité disponibles sont issues des essais cliniques et concernent un peu moins de 20 000 patients ayant reçu le vaccin et autant le placebo. La moitié des personnes vaccinées avaient un suivi médical d'au moins 2 mois après la 2^{ème} dose. Les principaux éléments sont les suivants :

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés par les patients pendant les essais cliniques sont des réactions locales et générales liées à l'effet immunogène du vaccin, que l'on appelle aussi réactogénicité. Les signes cliniques sont les mêmes que ceux présentés lors d'autres vaccinations (grippe, diphtérie-tétanos-polio, pneumocoque...). Il s'agit surtout de réactions locales : douleur au site de vaccination (>80%), rougeur et gonflement (>10%). Ces manifestations apparaissent dans les 3 jours suivant la vaccination et durent habituellement 1 à 2 jours. Ces réactions étaient sévères dans moins de 0,6% des cas.

Les manifestations générales étaient aussi très fréquentes et comportaient surtout de la fatigue et des céphalées (>50%), de la fièvre et des frissons (>10%), des troubles digestifs (diarrhée dans 10% des cas, vomissements 1-2%) et enfin des douleurs musculaires et des douleurs articulaires (>20%).

Ces réactions étaient rapportées plus fréquemment après la 2^{ème} dose vaccinale. Elles étaient moins fréquemment rapportées par les personnes âgées de plus de 55 ans et semblaient aussi moins sévères chez ces patients.

Les autres effets indésirables rapportés dans les essais cliniques étaient principalement des lymphadénopathies (augmentation de la taille des ganglions), également en lien avec l'effet immunogène du vaccin (0,3%). Elles étaient survenues entre le 2^{ème} et le 4^{ème} jour post vaccination et persistaient pendant environ 10 jours.

Quatre cas de paralysie faciale ont aussi été rapportés. Des cas similaires ont déjà été rapportés avec d'autres vaccins (ex : grippe), mais ces effets peuvent également survenir dans les suites d'une infection virale ou d'un trouble du système immunitaire.

Par ailleurs, depuis l'utilisation à grande échelle de ce vaccin dans certains pays, il a été rapporté de très rares cas de réactions d'hypersensibilité immédiates graves (communément appelée « allergie »), principalement chez des patients ayant des antécédents d'allergie sévère (choc anaphylactique), alimentaire ou médicamenteuse. Bien que ce type d'effet soit rapporté avec tous les vaccins, des précautions particulières ont été mises en place pour ce vaccin contre la COVID-19 : surveillance pendant 15 minutes après la vaccination et présence d'une trousse d'urgence à proximité pour prendre en charge les réactions graves. Les polyéthylène glycols (PEG) présents dans la composition des nanoparticules lipidiques nécessaires à la protection et l'entrée de l'ARN messager dans la cellule, pourraient être impliqués dans ces réactions. Des études complémentaires sont en cours chez les patients ayant présenté ces effets indésirables.

Les premières données concernant le vaccin contre la COVID-19 commercialisé par la firme Moderna, et dont l'évaluation est prévue par l'Agence Européenne du Médicament le 6 janvier 2021, indiquent des éléments similaires en terme de profil d'effet indésirable.

Comment sont évalués les effets indésirables de ces vaccins ?

Au cours du développement clinique de ces vaccins, comme pour tout médicament, les événements et effets indésirables sont systématiquement enregistrés par la firme pharmaceutique. Compte tenu du relativement faible nombre de personnes incluses dans les essais cliniques et de la durée courte du suivi, seuls les effets les plus fréquents et de survenue précoce sont susceptibles d'être détectés (par exemple, si l'étude a inclus 10 000 personnes, un effet qui surviendrait chez 1 patient sur 100 000 n'a que très peu de chance de survenir).

Une fois mis sur le marché, les médicaments, et donc ici les vaccins contre la COVID-19, seront administrés à un nombre beaucoup plus important de personnes. Il est donc très important de pouvoir continuer de suivre leurs effets indésirables potentiels. C'est le principe de la pharmacovigilance, qui existe depuis plus de 40 en France.

Dans le cadre des vaccins contre la COVID-19, un suivi spécifique renforcé de pharmacovigilance a été mis en place par l'Agence Nationale du Médicament et des produits de santé (ANSM) en collaboration avec le réseau des

31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), répartis sur tout le territoire, et couvrant également les départements d'outre-mer.

Ce dispositif s'intègre dans le plan de gestion des risques coordonné par l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

En quoi consiste la surveillance renforcée de ces vaccins en pratique ?

L'objectif est de détecter des effets nouveaux et/ou graves qui peuvent être des signaux de sécurité, non identifiés dans les essais cliniques. Cette détection doit se faire en temps réel et s'appuie sur le principe de la notification spontanée des effets indésirables par les acteurs du système de soins, professionnels de santé et patients.

Les déclarations d'effets indésirables liés aux vaccins contre la COVID-19 enregistrées dans la base française de pharmacovigilance et les déclarations enregistrées par les firmes commercialisant les vaccins seront analysées dans le cadre d'une enquête de pharmacovigilance mise en place par l'ANSM et confiée à des CRPV experts, nommés par l'ANSM. Ils sont au nombre de 2 par vaccin.

Ce travail de synthèse permettra d'avoir une analyse globale afin de détecter de nouveaux signaux potentiels de sécurité : nouveaux effets, gravité inattendue, facteurs de risques potentiels...

Ces analyses feront l'objet d'un rapport hebdomadaire par les CRPV experts qui sera discuté au sein d'un comité de suivi constitué par l'ANSM. Ce comité réunit des membres de l'ANSM et des représentants des CRPV. D'autres données seront également discutées afin de croiser les signaux : essais cliniques, veille documentaire scientifique et veille statistique de la base nationale de pharmacovigilance.

Il est également prévu des études de pharmacoépidémiologie basées sur les données du Système National des Données de Santé (SNDS). Ces études permettront également, si nécessaire, d'explorer des signaux identifiés par la pharmacovigilance.

L'ensemble de ces éléments permettra de prendre des mesures de minimisation du risque adaptées, d'alerter, le cas échéant, l'EMA, les professionnels de santé et les patients et permettra également au Ministère chargé de la Santé d'adapter la stratégie de vaccination, si nécessaire.

Par ailleurs, en cas d'un signal détecté en France, ou à l'international, susceptible de conduire à une réévaluation du rapport bénéfice-risques des vaccins, les autorités compétentes des Etats membres de la communauté européenne s'informeront mutuellement afin de prendre des dispositions concertées.

Enfin, au cours de la première phase de vaccination, au niveau de chaque région, les CRPV seront en contact direct avec les établissements hébergeant des personnes âgées afin de recueillir les effets indésirables potentiels des vaccins.

Ces données seront-elles rendues publiques ?

Oui, chaque semaine, l'ANSM publiera sur son site internet les données de pharmacovigilance et les faits marquants, comme cela est fait pour l'enquête sur les médicaments utilisés dans la COVID-19 depuis mars 2020.

Qui peut participer à ce suivi renforcé ?

Tous les professionnels de santé et tous les patients, ou leurs proches, qui ont connaissance d'un effet indésirable suspecté d'être lié avec le vaccin.

Comment puis-je participer à ce suivi renforcé ?

En déclarant en priorité les effets indésirables graves et/ou inattendus suspectés d'être liés avec le vaccin.

En déclarant également les erreurs médicamenteuses, avec ou sans effet indésirables, et les risques d'erreur médicamenteuse.

Qu'est-ce qu'un effet grave ?

Un effet grave est un effet qui peut entraîner une hospitalisation, ou la prolonger, mettre en jeu le pronostic vital, entraîner la mort, être responsable de séquelles, entraîner des effets sur un enfant exposé au cours de la grossesse.

Si un patient a dû consulter son médecin ou se rendre aux urgences à cause de l'effet indésirable présenté, il est aussi pertinent de le déclarer.

Qu'est-ce qu'un effet inattendu ?

Un effet inattendu est un effet qui n'est pas encore connu avec le vaccin et qui ne figure donc pas dans la notice du médicament. Cela peut être l'effet en lui-même, mais aussi sa gravité ou sa fréquence.

A qui déclarer ?

Au Centre Régional de pharmacovigilance dont vous dépendez (la liste des CRPV et de leur territoire d'intervention est consultable via www.rfcrpv.fr).

Comment déclarer un effet indésirable ?

Les modalités sont les mêmes qu'habituellement :

- Pour les patients, préférer la déclaration en ligne via le site internet du portail des signalements des événements indésirables liés aux soins du ministère de la santé (<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>)
- Les professionnels de santé peuvent également s'adresser directement au CRPV de son territoire par e-mail, courrier postal, téléphone...

Que dois-je mettre dans ma déclaration ?

Il est important que la déclaration soit la plus complète possible pour qu'elle soit exploitable et puisse apporter des informations pertinentes pour l'évaluation de la sécurité du vaccin.

Ainsi il est nécessaire de mentionner :

- le nom du vaccin
- le n° de lot du vaccin
- la date de vaccination
- le rang vaccinal (1^{ère} dose ou 2^{ème} dose vaccinale)
- le site de vaccination (bras droit ou gauche)
- les effets indésirables constatés, en étant le plus précis possible (si un avis médical a eu lieu, il est important de mentionner le diagnostic retenu par le médecin)
- la date de survenue de ces effets ou le délai de survenue par rapport à la vaccination
- leur évolution (et leur prise en charge éventuelle)
- les antécédents principaux de la personne vaccinée (ex : allergies connues, maladies chroniques,...) et les traitements pris au moment de la survenue de l'effet indésirable
- tout compte rendu médical ou d'hospitalisation pourra être joint à la déclaration si disponible

Que devient ma déclaration ?

Elle sera prise en charge par le CRPV de votre territoire quel que soit le mode d'envoi, y compris par le portail des signalements du ministère de la santé.

Elle fera l'objet d'une analyse clinique par des pharmacologues, médecins ou pharmaciens, qui évalueront le lien de causalité entre le ou les effets indésirables rapportés et le vaccin. Pour les effets graves, le CRPV prendra éventuellement contact avec le médecin ayant pris en charge le patient pour des informations complémentaires.

La déclaration sera ensuite enregistrée, de façon anonymisée pour le patient et pour le déclarant, dans la base française de pharmacovigilance, commune à tous les CRPV et gérée par l'ANSM. Si l'effet est nouveau et grave, il sera immédiatement transmis à ANSM comme signal potentiel.

Ces déclarations sont ensuite analysées dans le cadre de la surveillance renforcée détaillée précédemment.

Liens utiles :

- <https://www.rfcrpv.fr/>
- [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19-Vaccins/COVID-19-Les-vaccins/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19-Vaccins/COVID-19-Les-vaccins/(offset)/0)
- <https://sfpt-fr.org/covid19>
- <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines-covid-19>
- <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>
- <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/la-vaccination/article/foire-aux-questions-la-vaccination-contre-la-covid-19>