

Allergies, fièvre, décès: les effets indésirables des vaccins entre «intox» et réalités

PAR ROUGUYATA SALL

ARTICLE PUBLIÉ LE VENDREDI 29 JANVIER 2021

Effets indésirables	Pfizer-BioNTech*	Moderna	Oxford-AstraZeneca*
douleur au site d'injection	89	92	99
fatigue	69	70	59
maux de tête	59	65	59
douleurs musculaires	39	62	49
frissons	39	45	39
douleurs articulaires	29	46	29
fièvre	19	16	39

© Mediapart

Mediapart synthétise les données-clés sur les effets indésirables survenus pendant les essais cliniques et depuis l'ouverture des campagnes de vaccination. Des investigations sur plusieurs décès sont en cours en Norvège ou en Israël.

Alors que 820 000 Français étaient déjà vaccinés au 22 janvier, Mediapart a décidé de suivre de près l'apparition des effets indésirables sur le territoire, ainsi qu'aux États-Unis ou encore au Royaume-Uni. Nous mettrons cet article régulièrement à jour, au fil des alertes et publications officielles.

• L'essentiel au 22 janvier

Dans le monde, en moyenne, 1 cas d'anaphylaxie (réaction allergique sévère) pour 100 000 personnes vaccinées.

En Europe, au 19 janvier, « 71 observations de décès liés au vaccin Pfizer, dont 16 au Royaume-Uni et 12 en Allemagne », a **indiqué** le ministère de la santé. « Des personnes âgées, très âgées avec des comorbidités. »

En France, au 15 janvier, 135 cas d'effets indésirables avec le vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNTech (aucun avec le vaccin Moderna), pour 388 730 personnes vaccinées. La majorité correspond à des effets indésirables attendus ou non graves, « en particulier à des effets de réactogénicité comme la fièvre, les maux de tête et les nausées ». L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a analysé 31 cas d'effets indésirables graves, dont 4 cas de tachycardie (investigations en cours).

Au total, les décès de 9 personnes âgées résidant en Ehpad ont été rapportés. **D'après l'ANSM**, toutes étaient âgées de plus de 85 ans et présentaient des maladies chroniques et des traitements lourds. « *Au regard des éléments dont nous disposons à ce jour, rien ne permet de conclure que les décès rapportés sont liés à la vaccination.* »

L'analyse de ces données est toujours en cours. Pour l'heure, « *les caractéristiques et le nombre de ces effets, concernant des patients avec de lourdes comorbidités pour la plupart, ne permettent d'identifier que deux cas où l'imputabilité au vaccin apparaîtrait tout au plus extrêmement faible.* »

• Douleurs, fatigue, etc. : les données des essais cliniques

Au cours de l'essai clinique, un groupe de volontaires doit enregistrer minutieusement chaque effet ressenti après les injections du vaccin. On regarde ainsi la réactogénicité du vaccin, à savoir s'il déclenche les effets indésirables attendus. Dans le tableau ci-dessous (liste non exhaustive), Mediapart a synthétisé les principales données publiées.

• Campagnes de vaccination : une surveillance à grande échelle

Les événements qui se déroulent au cours d'une injection, ou peu de temps après, peuvent être signalés par les patients eux-mêmes, les médecins, mais aussi par les firmes pharmaceutiques. Le suivi dès le démarrage est crucial : il permet d'identifier les effets indésirables très rares et inattendus par rapport à ceux relevés au cours des essais cliniques, menés sur un plus petit nombre de volontaires. En France, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Bordeaux et celui de Marseille sont chargés du suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin de Pfizer et mènent des investigations pour confirmer ou écarter la responsabilité du vaccin. Parmi les 135 cas d'effets indésirables, 12 sont dits d'intérêts particuliers, notamment 4 cas d'arythmie/tachycardie, toujours en cours d'investigation, car « *l'hypothèse d'un mécanisme sous-jacent et spécifique au vaccin à ARNm peut être évoquée.* »

Et à l'étranger ? Début décembre, deux cas de réactions allergiques sévères ont été signalés en Grande-Bretagne au vaccin de Pfizer-BioNTech. Quant aux États-Unis, on comptait **29 cas de réactions allergiques sévères** pour 5 millions de personnes vaccinées au 6 janvier, après injection des vaccins de Pfizer-BioNTech et Moderna. **D'après les autorités sanitaires américaines**, la majorité d'entre eux concernaient des personnes qui avaient des antécédents d'allergies, parfois même des réactions allergiques sévères (anaphylaxie).

Cet effet indésirable grave, qu'on appelle aussi **anaphylaxie**, survient peu de temps après l'injection, mais on sait heureusement le traiter, par une injection d'adrénaline en urgence, d'où la recommandation de surveiller de près ceux qui ont un antécédent.

Les réactions allergiques sévères observées pourraient être causées par l'un des composants du vaccin, le polyéthylène glycol (PEG), utilisé couramment dans les shampoings ou le dentifrice mais qui n'avait encore jamais été employé dans des vaccins. Certains allergologues **pensent** que des personnes précédemment exposées au PEG pourraient avoir un niveau élevé d'anticorps dirigés contre le PEG, ce qui leur ferait courir le risque d'avoir une réaction allergique sévère au vaccin.

Depuis, il est contre-indiqué de vacciner les personnes ayant des antécédents de réaction allergique sévère à une composante quelconque du vaccin. Mais « *il est possible de vacciner avec le vaccin Pfizer-BioNTech les patients qui présentent une allergie médicamenteuse ou alimentaire grave* », a souligné la Fédération française d'allergologie.

Au cours de l'essai clinique de Pfizer, quatre cas de paralysie faciale de Bell ont été signalés dans le groupe vacciné et aucun dans le groupe placebo. Cette atteinte généralement temporaire du nerf facial (qui contrôle les muscles du visage) a aussi été observée pour le vaccin de Moderna (trois cas dans le groupe vaccinal et un dans le groupe placebo). D'après l'agence américaine FDA, « *la fréquence observée de paralysies de Bell signalée avec le vaccin est conforme*

au taux prévu dans la population générale et il n'y a pas de base claire sur laquelle conclure une relation de causalité à ce moment ».

• **Norvège, Israël... : des décès en cours d'investigation**

S'agissant du pire, un décès, il est toujours compliqué d'établir un lien de cause à effet, surtout pour les personnes très âgées et à haut risque avec des facteurs de comorbidités, comme le prouve la situation **en Norvège**. Depuis le lancement de la campagne de vaccination par Oslo, 23 décès suspects ont été répertoriés et l'Agence norvégienne du médicament mène des investigations poussées sur 13 de ces personnes âgées résidant en Ehpad. « *Sur la base de ces rapports, nous ne pouvons pas exclure que les effets indésirables courants, tels que fièvre et nausées, puissent contribuer à une évolution plus grave et fatale chez certains patients fragiles atteints de maladies sous-jacentes sévères* », a déclaré Sigurd Hortemo, le médecin en chef de l'agence.

Pour l'heure, « *il n'y a pas de lien certain entre ces décès et le vaccin* », a, par ailleurs, déclaré Steinar Madsen, directeur médical de l'Agence norvégienne du médicament, le 15 janvier dans le **British Medical Journal**. « *C'est peut-être une coïncidence, mais nous n'en sommes pas sûrs.* » Les autorités norvégiennes ont toutefois recommandé, **le 19 janvier**, qu'une évaluation soit effectuée pour chaque personne fragile, « *pour déterminer si les avantages de la vaccination l'emportent sur les risques d'effets secondaires éventuels* ».

En Israël, un homme de 75 ans est mort d'une crise cardiaque seulement deux heures après avoir reçu le vaccin, déclenchant aussi une enquête : « *Les premiers éléments de l'enquête ne montrent pas de lien entre la mort de cet homme et la vaccination* », **d'après le directeur général du ministère de la santé**.

Aux États-Unis, une enquête est en cours depuis la mort d'un médecin, le 4 janvier, seize jours après l'injection. Cet homme âgé de 56 ans a développé un purpura thrombopénique immunologique, maladie sanguine rare qui se traduit par une baisse anormale du nombre de plaquettes et un risque accru de

saignements. Le lien entre la vaccination et cette maladie du système immunitaire n'est, pour l'instant, pas écarté.

• Essais cliniques : les modalités du suivi

Au cours de l'essai clinique de Pfizer, six morts avaient déjà fait du bruit. D'après l'**analyse** de l'agence américaine Food and Drug Administration (FDA), cependant, quatre n'avaient pas reçu le vaccin mais le placebo (sans principe actif). Et pour les deux autres, le décès ne serait pas lié au vaccin (crise cardiaque et athérosclérose préexistante).

En cas de risque, l'essai peut être suspendu. C'est ce qu'il s'est passé à la suite d'événements indésirables chez les volontaires pour le vaccin de **Oxford-AstraZeneca** et celui de Johnson & Johnson-Janssen. Après que l'absence de risque pour les participants a été démontrée, ces essais ont repris.

Après la phase préclinique, où l'on évalue le vaccin en laboratoire, sur des cellules en culture (in vitro) puis chez des rats ou des singes qu'on surexpose notamment au vaccin pour évaluer la toxicité, vient la **phase 1**, où l'on vérifie que le vaccin stimule bien le système immunitaire et qu'il est sans risque, sur un petit nombre de participants en bonne santé. On détermine à cette étape les effets indésirables fréquents et graves, ainsi que le bon dosage.

On teste ensuite l'efficacité du vaccin sur un plus grand nombre de volontaires en **phase 2**, en mesurant combien de personnes ont eu le Covid-19 parmi ceux qui ont reçu le vaccin. On affine le dosage et on mesure l'efficacité thérapeutique, en comparant avec un placebo (ressemble au produit à tester mais ne contient pas de principe actif). Les essais cliniques les plus probants sont randomisés (le volontaire est réparti dans un groupe de manière aléatoire) et en double-aveugle (ni le médecin ni le volontaire ne connaissent le groupe), pour être sûr que les observations sont dues au vaccin.

Dans un essai clinique, l'efficacité est souvent très élevée, car les volontaires sont généralement en bonne santé. Le suivi de la sécurité est donc très important au cours des campagnes de vaccination massive, pour identifier les effets indésirables très rares. D'autant

plus qu'il y a beaucoup de critères d'exclusion dans les essais, par exemple, les femmes enceintes ou qui allaitent, comme pour les vaccins de **Pfizer** et **Moderna**.

Actuellement en **phase 3**, ils sont utilisés depuis plusieurs semaines, dans de nombreux pays, car les résultats préliminaires étaient concluants. Les autorités sanitaires ont donc octroyé des autorisations d'utilisation d'urgence. Mais il reste encore de nombreuses études à mener pour considérer l'ensemble de la population, notamment les enfants, les personnes immunodéprimées, mais aussi mesurer les effets secondaires et l'efficacité du vaccin à long terme.

• Les autres vaccins en cours de développement

Au 15 janvier 2021, il y a 173 vaccins en développement préclinique et 64 vaccins en cours d'essai clinique (7 en phase 2/3 – en parallèle – et 15 en phase 3). La plupart (83 %) des vaccins candidats sont injectables. Parmi eux, ce sont surtout des vaccins à deux doses, avec généralement trois (comme celui de Pfizer) ou quatre semaines d'intervalles (Moderna). On parle beaucoup des vaccins à ARN messenger, car c'est une nouvelle technologie vaccinale et ce sont les premiers utilisés en Occident, mais ils ne représentent que 11 % des vaccins candidats.

Comment fonctionnent tous ces vaccins ? Ils contiennent des éléments du virus SARS-CoV-2, inactifs ou atténués, qui vont déclencher une réponse immunitaire : l'organisme s'active pour se débarrasser de ces corps étrangers, qui sont soit directement injectés (protéine virale), soit produits dans l'organisme à partir d'un schéma injecté (vecteur viral) et ainsi acquérir une immunité contre le virus. Il y a moins de formes graves chez les personnes vaccinées et, par conséquent, une baisse des hospitalisations.

Au principe actif du vaccin, il faut parfois ajouter des conservateurs ; des stabilisateurs, pour éviter les réactions chimiques ; des surfactants, pour avoir un mélange homogène de tous les composants ; un adjuvant, pour améliorer la réponse immunitaire, soit

en maintenant le vaccin au site d'injection, soit en activant les cellules immunitaires proches du site d'injection.

L'adjuvant revient souvent dans les inquiétudes des personnes opposées à la vaccination, notamment les sels d'aluminium (comme le phosphate d'aluminium, l'hydroxyde d'aluminium ou le sulfate d'aluminium et de potassium). Il a pourtant été **démonstré** que l'aluminium ne provoque pas de problèmes de santé à long terme.

La recette dépend du vaccin. Les vaccins à ARN messager produits par Pfizer-BioNTech et Moderna n'ont, par exemple, pas besoin d'adjuvant pour déclencher une réponse immunitaire.

Près d'un tiers des vaccins en cours de développement sont de type « protéine sous-unitaire ». Ils contiennent un fragment de SARS-CoV-2, notamment la protéine S, qui comme une clé permet au virus de pénétrer dans notre organisme. C'est la technologie utilisée pour le vaccin contre l'hépatite B.

On retrouve ensuite les vaccins de type « vecteur viral non répliquatif », c'est-à-dire un virus modifié génétiquement pour transporter le matériel génétique du virus. Cela permet ensuite l'expression de la protéine S, afin de simuler l'entrée du virus pour déclencher une réponse du système immunitaire. Quatre vaccins sont actuellement en phase 3, dont celui d'Oxford-AstraZeneca, qui est largement utilisé en Grande-Bretagne, et autorisé notamment au Mexique, en Argentine et en Inde. Il est en cours d'évaluation par l'Agence européenne des médicaments (EMA), comme celui de Johnson & Johnson-Janssen.

L'Europe mise aussi sur le vaccin CureVac-Bayer (ARNm ; en phase 3) et celui de Sanofi-Pasteur-GSK (protéine sous-unitaire), qui n'est qu'en phase 1/2 et accusera d'un retard de plusieurs mois à cause d'une erreur de sous-dosage de l'antigène. Mediapart suit le développement de ces six vaccins **ici**.

- **Le suivi des effets indésirables des vaccins russes et chinois**

Le vaccin utilisé **en Russie** (Gamaleya Sputnik V) est aussi de type vecteur viral non répliquatif. Le fabricant a annoncé une efficacité de 91,4 %, mais il n'y a pas eu de publication scientifique. Les résultats des phases 1/2 sur 78 volontaires ont été **publiés** fin septembre dans *The Lancet* et indiquent qu'il n'y a eu aucun effet indésirable grave. Les effets indésirables les plus fréquents étaient la douleur au site d'injection (58 %), l'hyperthermie (50 %), les maux de tête (42 %), la fatigue (28 %), « *caractéristiques d'autres vaccins, en particulier ceux basés sur des vecteurs viraux* ».

D'après l'agence de presse russe **TASS**, « *aucune réaction allergique au vaccin Sputnik V n'a été documentée au cours des essais cliniques – phases 1, 2 et 3* », ni pendant la campagne de vaccination (700 000 personnes vaccinées au 25 décembre). Sputnik V est aussi autorisé en Biélorussie et en Argentine.

En Chine, les vaccins candidats en phase 3 sont surtout des virus entiers inactivés (inoffensifs, mais capables de déclencher une réponse immunitaire). C'est une des méthodes les plus courantes en vaccination, notamment contre la grippe, la rougeole ou la rage. Parmi eux, le vaccin de Sinovac, dont l'efficacité annoncée à 78 % ne s'élèverait qu'à 50 %, d'après l'essai mené au **Brésil**, et serait de 91 % d'après l'essai mené en **Turquie**. Les résultats des études n'ont pas encore été publiés, mais, d'après les déclarations des chercheurs, il n'y aurait pas eu d'effets indésirables graves au Brésil. En Turquie non plus, où les chercheurs ont mentionné une réaction allergique et des effets indésirables communs (fièvre, douleur légère, petite fatigue).

Le 4 janvier, l'effet indésirable le plus courant lors de l'inoculation était une douleur au site d'injection. Les autorités sanitaires ont, par ailleurs, **signalé** « *deux cas par million [qui] ont rencontré des effets indésirables légèrement graves tels que l'anaphylaxie* », sans s'en inquiéter, puisque « *toutes les réactions sont contrôlables et ont été bien traitées en temps opportun* ».

Directeur de la publication : Edwy Plenel

Direction éditoriale : Carine Fouteau et Stéphane Alliès

Le journal MEDIAPART est édité par la Société Editrice de Mediapart (SAS).

Durée de la société : quatre-vingt-dix-neuf ans à compter du 24 octobre 2007.

Capital social : 24 864,88€.

Immatriculée sous le numéro 500 631 932 RCS PARIS. Numéro de Commission paritaire des publications et agences de presse : 1214Y90071 et 1219Y90071.

Conseil d'administration : François Bonnet, Michel Broué, Laurent Mauduit, Edwy Plenel (Président), Sébastien Sassolas, Marie-Hélène Smiéjan, François Vitrani. Actionnaires directs et indirects : Godefroy Beauvallet, François Bonnet, Laurent Mauduit, Edwy Plenel, Marie-Hélène Smiéjan ; Laurent Chemla, F. Vitrani ; Société Ecofinance, Société Doxa, Société des Amis de Mediapart, Société des salariés de Mediapart.

Rédaction et administration : 8 passage Brulon 75012 Paris

Courriel : contact@mediapart.fr

Téléphone : + 33 (0) 1 44 68 99 08

Télécopie : + 33 (0) 1 44 68 01 90

Propriétaire, éditeur, imprimeur : la Société Editrice de Mediapart, Société par actions simplifiée au capital de 24 864,88€, immatriculée sous le numéro 500 631 932 RCS PARIS, dont le siège social est situé au 8 passage Brulon, 75012 Paris.

Abonnement : pour toute information, question ou conseil, le service abonné de Mediapart peut être contacté par courriel à l'adresse : serviceabonnement@mediapart.fr. ou par courrier à l'adresse : Service abonnés Mediapart, 4, rue Saint Hilaire 86000 Poitiers. Vous pouvez également adresser vos courriers à Société Editrice de Mediapart, 8 passage Brulon, 75012 Paris.