Annexe 5 : Effets indésirables de la vaccination après une vaccination contre le COVID-19

Comme tout nouveau vaccin, les vaccins contre le COVID-19 ont été soumis à des investigations poussées avec plusieurs milliers de personnes (études réalisées en vue de l'autorisation de mise sur le marché) avant d'être approuvés par Swissmedic. Cette procédure d'autorisation de mise sur le marché garantit leur efficacité, leur haute qualité et leur sécurité. Malgré cela, il peut arriver que de très rares effets indésirables de la vaccination (EIV) ne puissent être détectés avant l'autorisation de mise sur le marché. Par conséquent, la sécurité des vaccins fait l'objet d'une surveillance continue, même après leur introduction. Les EIV doivent être déclarés à l'autorité compétente, conformément aux explications figurant au chapitre suivant.

Annexe 5.1 Déclaration des EIV à Swissmedic

Les professionnels de la santé concernés sont tenus de déclarer à Swissmedic les EIV observés ou suspectés des vaccins COVID-19. L'art. 59 de la loi sur les produits thérapeutiques (LPTh) prévoit une obligation de déclarer en particulier les EIV sévères et/ou jusque-là inconnus.

Les déclarations peuvent être effectuées via l'outil en ligne EIViS (système électronique de déclarations de pharmacovigilance). Après un enregistrement unique, on peut aisément ajouter électroniquement, outre les données requises, des documents complémentaires tels que des rapports de laboratoire ou des rapports de sortie d'hôpital.

Sur son site www.swissmedic.ch, Swissmedic publie les déclarations d'effets indésirables présumés de vaccins contre le COVID-19.

Annexe 5.2 Sécurité des vaccins à ARNm

Dans les études réalisées en vue de l'autorisation de mise sur le marché pour les vaccins à ARNm monovalents Comirnaty® et Spikevax®, les EIV présentés dans le **tableau 1** ont été documentés très fréquents (> 10% selon la définition).

Les EIV observés sont comparables à ceux d'autres vaccins (p. ex. le vaccin contre la grippe saisonnière) en termes d'intensité, de probabilité de survenue et de durée. Les EIV ne duraient généralement que peu de temps et étaient pour la plupart légers à modérés.

D'une manière générale, les EIV locaux sont très similaires entre la première et la deuxième dose – des EIV systémiques ont été signalés plus souvent après la deuxième dose qu'après la première. La fréquence des EIV locaux et systémiques rapportés après une vaccination de rappel est comparable à celle constatée après la deuxième dose. Les effets secondaires sont généralement plus rares chez les personnes plus âgées (> 65 ans) et les enfants que chez les adultes plus jeunes.

Chez les personnes qui étaient séropositives au SARS-CoV-2 au début de l'étude, aucune différence significative de réactogénicité n'a été constatée par rapport aux participants qui n'avaient pas encore été exposés au SARS-CoV-2.

Dans une étude observationnelle menée aux États-Unis, une réaction allergique grave après la vaccination a été observée dans de très rares cas (env. 1 pour 100 000 personnes vaccinées). Dans 71 % des cas, cela s'est produit dans les 15 minutes suivant la vaccination et 81 % des personnes concernées avaient déjà eu des réactions allergiques documentées (données pour Comirnaty® [1]).

Des informations concernant les myocardites/péricardites figurent à l'annexe 5.3.

Dans le cadre de l'étude d'autorisation de mise sur le marché pour le vaccin à ARNm bivalent adapté de Moderna (Spikevax Bivalent Original/Omicron), les effets secondaires observés ont été de fréquence

similaire ou inférieure à ceux de de la première vaccination de rappel ou de la deuxième dose de primovaccination avec le vaccin monovalent.

Tableau 1 EIV très fréquents documentés dans les études réalisées en vue de l'autorisation de mise sur le marché pour les vaccins à ARNm monovalents Comirnaty® et Spikevax® :

	Comirnaty®			**Spikevax®**		
	≥16 ans	12-15 ans	Enfants 5–11 ans	≥18 ans	12-17 ans	Enfants 6–11 ans
Douleurs locales	84,3%	90,5%	84,3%	92%	97%	98,4%
Fatigue	64,7%	77,5%	51,7%	70%	75%	73%
Maux de tête	57,1%	75,5%	38,2%	64,7%	78%	62%
Douleurs musculaires	40,2%	42,2%	17,5%	61,5%	54%	35,2%
Douleurs articulaires	25,0%	20,2%	7,6%	46,4%	35%	21,2%
Frissons	34,7%	49,2%	12,4%	45,4%	49%	34,6%
Fièvre	15,2%	24,3%	8,3%	15,5%	14%	25,9%
Œdème local	11,1%	1-10%	20,4%	14,7%	28%	22,5%
Nausées/vomissements	[1]	[1]	[1]	23%	29%	29,2%
Œdème/sensibilité des ganglions lymphatiques axillaires	[1]	[1]	[1]	19,8%	35%	26,9%
Rougeur locale	9,9%	8,5%	26,4%	10%	26%	24,3%
Diarrhée (observée après l'autorisation de mise sur le marché)	15,4%	12,5%	9,6%	[1]	[1]	[1]

Annexe 5.3 Cas de myocardites/péricardites en lien avec une infection au SARS-CoV-2 et un vaccin à ARNm

Annexe 5.3.1 Contexte

Une myocardite est une inflammation du muscle cardiaque, tandis qu'une péricardite est une inflammation du péricarde. Les deux maladies peuvent survenir en même temps ou séparément. Les symptômes typiques d'une myocardite ou d'une péricardite sont des douleurs à la poitrine, des troubles du rythme cardiaque (se manifestant par des palpitations) ainsi qu'un essoufflement. Des séquelles cardiaques permanentes ou une insuffisance cardiaque aiguë sont possibles mais extrêmement rares. En générale, les myocardites sont dues à des virus, mais elles peuvent aussi être causées par divers médicaments ou substances.

Une infection au SARS-CoV-2 peut entraîner une myocardite ([2, 3]; MMWR Report 08.04.22)[2]. En outre, après une vaccination avec les vaccins à ARNm monovalents contre le COVID-19, de très rares cas de myocardite et/ou de péricardite ont été observés ([4, 5] ; Swissmedic UIE Update 01.07.22). L'apparition d'une myocardite/péricardite, effet secondaire très rare, figure dans l'information

[1] Ne figurent pas dans la liste des effets secondaires très fréquents dans l'information professionnelle.
[2] Les données relatives au risque de myocardite ou de syndrome inflammatoire multisystémique chez l'enfant (*Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome*, PIMS) après une infection au SARS-CoV-2 avec le variant Omicron ne sont pas encore disponibles. Le PIMS est une complication rare d'une infection au SARS-CoV-2 chez les enfants et les adolescents. En cas de PIMS, les symptômes cardiaques sont prédominants (cf. annexe 5.3.3.1).

professionnelle (pour tous les vaccins à ARNm, y c. le vaccin bivalent). Les données montrent toutefois que le risque d'hospitalisation pour myocardite après une vaccination avec un vaccin à ARNm (toutes doses considérées) est plus faible qu'après une infection au SARS-CoV-2 [4] (cf. également les annexes 5.3.2 et 5.3.3).

Annexe 5.3.2 Épidémiologie et évolution des cas de myocardites et de péricardites associés à une vaccination avec un vaccin à ARNm

Des études scientifiques ont montré à plusieurs reprises que l'incidence relative de la myocardite était légèrement plus élevée après une vaccination contre le COVID-19 avec des vaccins à ARNm monovalents que dans les groupes témoins non vaccinés. En valeurs absolues, ces myocardites associées à la vaccination sont toutefois rares : en fonction du dénominateur commun étudié, du système de déclaration et de la définition des cas, l'incidence est de l'ordre de 0,5 à 6 cas supplémentaires pour 100 000 doses administrées ([5–8] ; RKI ; Public Health Ontario). Les myocardites associées à la vaccination sont survenues le plus fréquemment après la deuxième dose d'un vaccin à ARNm [3, 6, 9, 10] et leur incidence était la plus élevée dans le groupe des hommes de 16 à 24 ans, avec 10 à 20 cas pour 100 000 doses administrées ([7, 9, 11] ; RKI ; Public Health Ontario). D'après ces études, le risque de développer une myocardite associée à la vaccination est plus rare chez les femmes que chez les hommes. L'évolution clinique des myocardites consécutives à une vaccination contre le COVID-19 est généralement bénigne [12].

De nombreuses études et analyses de déclarations dans le monde entier indiquent que des myocardites sont légèrement plus souvent constatées après la 2e dose de Spikevax® qu'avec Comirnaty®, mais toujours à un faible niveau (cf. texte ci-dessus) ([11] ; RKI ; CDC ; VAERS-Report du 04.02.22 ; EPI-PHARE ; Public Health Ontario).

En revanche, aucune différence en termes d'incidence n'a été constatée entre les deux vaccins après la vaccination de rappel ([13, 14], VAERS-Report du 05.01.22, SMC Vigilance News, 28.05.22). Sur le plan physiopathologique, il est possible que l'intervalle de temps plus long entre la primovaccination et la vaccination de rappel (intervalle de temps recommandé : 4 mois) influe sur la réduction du risque [15]. Le dosage réduit de 50 µg utilisé pour la vaccination de rappel avec Spikevax® (primovaccination : 100 µg) constitue un autre facteur possible.

À l'heure actuelle, il n'existe encore aucune donnée concernant les myocardites/péricardites pour le vaccin bivalent Spikevax Bivalent Original/Omicron.

Annexe 5.3.2.1 Enfants et adolescents

Chez les enfants (5-11 ans) et adolescents (12-17 ans) également, de très rares cas de myocardites ont été observés ([16][12], CDC, Cruz et al., prépublication). Des données internationales montrent que l'incidence des myocardites chez les enfants de 5 à 11 ans est généralement plus faible que chez les 12-16 ans et les jeunes adultes (MMWR Report 31.12.21).

Étant donné que les données disponibles concernant l'utilisation de Spikevax® dans ce groupe d'âge sont limitées, il est recommandé de privilégier la vaccination avec Comirnaty® pour les enfants et adolescents de < 16 ans (cf. annexe 5.3.4).

Annexe 5.3.3 Cas de péricardites et de myocardites après une infection au SARS-CoV-2 et prévention par la vaccination

Outre le risque de myocardites et de péricardites consécutives à une vaccination, il importe de prendre en compte les complications cardiaques liées à une infection au COVID-19, que la vaccination permet d'éviter.

Selon une étude menée aux États-Unis, une infection au COVID-19 est associée à un risque relatif de myocardite 16 fois plus élevé dans tous les groupes d'âge, mais reste à un faible niveau en valeurs absolues (différence absolue : 0,13 % par rapport à des personnes non infectées, quel que soit le statut vaccinal) ([17] ; MMWR Report 03.09.21). Une étude de cohorte rétrospective menée auprès de vétérans américains a mis en évidence un risque cardiovasculaire significativement plus élevé après un an chez les personnes ayant contracté le SARS-CoV-2, en comparaison avec les personnes non infectées. Si le risque augmente en fonction du degré de gravité de l'infection initiale, il est plus élevé après une infection à SARS-CoV-2 même chez les personnes qui n'ont pas été hospitalisées [18].

On a constaté que chez les personnes de plus de 16 ans infectées par le SARS-CoV-2 le risque de myocardite était environ trois fois supérieur à celui des personnes vaccinées avec Comirnaty® [3], et même jusqu'à six fois plus élevé chez les jeunes hommes de 12 à 17 ans (Singer et al., prépublication). Ces données montrent que le risque de développer une myocardite après une infection au SARS-CoV-2 est plus élevé qu'après une vaccination avec un vaccin à ARNm.

Annexe 5.3.3.1 Enfants et adolescents

Des myocardites associées au COVID-19 restent très rares chez les enfants et les adolescents de moins de 16 ans et n'ont été observées aux États-Unis que dans 0,02 à 0,08 % des cas de COVID-19 pédiatriques. Une infection au COVID-19 est associée à un risque relatif de myocardite > 30 fois plus élevé que chez les enfants et adolescents qui n'ont pas contracté la maladie ([17] ; MMWR Report 03.09.21). En cas de PIMS, les symptômes cardiaques sont prédominants (80 % des cas de PIMS) [19] : Chez les 5-9 ans, des myocardites ont été observées dans 16 % des cas de PIMS ; cette proportion était comprise entre 20 et 30 % chez les groupes de patients plus âgés [20].

Annexe 5.3.4 Recommandation relative à l'utilisation de vaccins à ARNm chez les personnes de moins de 30 ans

En résumé, les myocardites associées à la vaccination avec un vaccin à ARNm constituent un effet indésirable très rare, toutes catégories d'âge confondues. Le bénéfice d'une vaccination contre le COVID-19 l'emporte sur les risques potentiels [21], étant donné que le risque de myocardite est en général plus élevé après une infection au SARS-CoV-2 qu'après la vaccination avec un vaccin à ARNm et que la vaccination protège également contre d'autres possibles complications d'une infection. Swissmedic autorise l'utilisation de vaccins monovalents à ARNm pour la primovaccination dès l'âge de 5 ans (Comirnaty®) ou 6 ans (Spikevax®).

Sur la base des connaissances actuelles, les recommandations de vaccination, lorsque celle-ci est indiquée, sont les suivantes : il est recommandé de privilégier le vaccin à ARNm Comirnaty® pour la vaccination des enfants et adolescents de < 16 ans, étant donné que les données disponibles sur l'utilisation de Spikevax® pour ce groupe d'âge sont limitées. Pour les personnes de 16 à 30 ans, il convient de privilégier, pour les deux premières doses, le Comirnaty® plutôt que les 100 µg de Spikevax (monovalent ou bivalent) (cf. schéma vaccinal correspondant dans la recommandation de vaccination). Dans tous les autres cas, les vaccins disponibles (Comirnaty®, Spikevax® et Spikevax Bivalent Original/Omicron, Nuvaxovid®) conviennent, tous autant les uns que les autres, pour les personnes de ≥ 16 ans [14] (cf. annexe 5.3.2).

Les nouvelles données publiées sont analysées en permanence et, si nécessaire, la CFV et l'OFSP adapteront les recommandations de vaccination pour les vaccins à ARNm contre le COVID-19.

Annexe 5.4 Sécurité du vaccin à base de protéines Nuvaxovid®

Le chapitre 3.6 de la recommandation de vaccination pour le Nuvaxovid® fournit des explications complémentaires sur les effets indésirables après une vaccination avec le Nuvaxovid®.

Annexe 5.5 Indemnisation et réparation morale en cas de dommages consécutifs à une vaccination

Les questions juridiques concernant la responsabilité en cas de dommages consécutifs à une vaccination sont décrites de manière détaillée dans la stratégie de vaccination. Des informations relatives à la demande d'indemnisation et de réparation morale en cas de dommages consécutifs à une vaccination sont disponibles sur le site www.bag.admin.ch.

Littérature

1 CDC COVID-19 Response Team, Food and Drug Administration. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 14–23, 2020. MMWR 2021.
2 Das BB. SARS-CoV-2 Myocarditis in a High School Athlete after COVID-19 and Its Implications for Clearance for Sports. Children (Basel, Switzerland) 2021;8(6). 10.3390/children8060427.
3 Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. The New England journal of medicine 2021;385(12):1078–90. 10.1056/NEJMoa2110475.
4 Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F, Shankar-Hari M et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. Nature medicine 2022;28(2):410–22. 10.1038/s41591-021-01630-0.
5 Straus W, Urdaneta V, Esposito DB, Mansi JA, Rodriguez CS, Burton P et al. Analysis of Myocarditis Among 252 Million mRNA-1273 Recipients Worldwide. Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2022. 10.1093/cid/ciac446.
6 Diaz GA, Parsons GT, Gering SK, Meier AR, Hutchinson IV, Robicsek A. Myocarditis and Pericarditis After Vaccination for COVID-19. JAMA 2021. 10.1001/jama.2021.13443.
7 Witberg G, Barda N, Hoss S, Richter I, Wiessman M, Aviv Y et al. Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. New England Journal of Medicine 2021. 10.1056/NEJMoa2110737.
8 Lai FTT, Li X, Peng K, Huang L, Ip P, Tong X et al. Carditis After COVID-19 Vaccination With a Messenger RNA Vaccine and an Inactivated Virus Vaccine. Annals of Internal Medicine 2022. 10.7326/M21-3700.
9 Mevorach D, Anis E, Cedar N, Bromberg M, Haas EJ, Nadir E et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. New England Journal of Medicine 2021. 10.1056/NEJMoa2109730.
10 Simone A, Herald J, Chen A, Gulati N, Shen AY-J, Lewin B et al. Acute Myocarditis Following COVID-19 mRNA Vaccination in Adults Aged 18 Years or Older. JAMA internal medicine 2021;181(12):1668–70. 10.1001/jamainternmed.2021.5511.
11 Karlstad Ø, Hovi P, Husby A, Härkänen T, Selmer RM, Pihlström N et al. SARS-CoV-2 Vaccination and Myocarditis in a Nordic Cohort Study of 23 Million Residents. JAMA Cardiol 2022. 10.1001/jamacardio.2022.0583.
12 Pillay J, Gaudet L, Wingert A, Bialy L, Mackie AS, Paterson DI et al. Incidence, risk factors, natural history, and hypothesised mechanisms of myocarditis and pericarditis following covid-19 vaccination: living evidence syntheses and review. BMJ (Clinical research ed.) 2022;378:e069445. 10.1136/bmj-2021-069445.
13 Kuehn BM. Myocarditis Adverse Event Less Common After COVID-19 Vaccine Booster. JAMA 2022;327(14):1324. 10.1001/jama.2022.4582.
14 Goddard K, Lewis N, Fireman B, Weintraub E, Shimabukuro T, Zerbo O et al. Risk of myocarditis and pericarditis following BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccination. Vaccine 2022;40(35):5153–9. 10.1016/j.vaccine.2022.07.007.
15 Le Vu S, Bertrand M, Jabagi M-J, Botton J, Weill A, Dray-Spira R et al. Risk of Myocarditis after Covid-19 mRNA Vaccination: Impact of Booster Dose and Dosing Interval, 19; 2022.
16 Nygaard U, Holm M, Bohnstedt C, Chai Q, Schmidt LS, Hartling UB et al. Population-based Incidence of Myopericarditis After COVID-19 Vaccination in Danish Adolescents. The Pediatric infectious disease journal 2022;41(1):e25-e28. 10.1097/INF.0000000000003389.
17 Boehmer TK, Kompaniyets L, Lavery AM, Hsu J, Ko JY, Yusuf H et al. Association Between COVID-19 and Myocarditis Using Hospital-Based Administrative Data - United States, March 2020-January 2021. MMWR. Morbidity and mortality weekly report 2021;70(35):1228–32. 10.15585/mmwr.mm7035e5.
18 Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. Nature medicine 2022. 10.1038/s41591-022-01689-3.

19 Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. New England Journal of Medicine 2020;383(4):334–46. 10.1056/NEJMoa2021680.
20 Belay ED, Abrams J, Oster ME, Giovanni J, Pierce T, Meng L et al. Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children With Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic. JAMA pediatrics 2021;175(8):837–45. 10.1001/jamapediatrics.2021.0630.
21 Gurdasani D, Bhatt S, Costello A, Denaxas S, Flaxman S, Greenhalgh T et al. Vaccinating adolescents against SARS-CoV-2 in England: a risk-benefit analysis. Journal of the Royal Society of Medicine 2021;114(11):513–24. 10.1177/01410768211052589.