



Travail de fin d'étude

Effets secondaires de la vaccination COVID-19
dans la population générale mondiale : Revue de
la littérature et mise au point

Neu Antoine

Promotrice : Dr Caroline Woestyn

3^e année du Master de spécialisation en médecine générale

Année académique 2022-2023

Remerciements

Une page se tourne après ce travail, qui vient ponctuer un chemin académique et étudiantin de 9 ans. Plus que pour ce TFE, je tiens à remercier ici tout ceux qui ont façonné et écrit une partie de ma vie durant mes études.

Merci à ma famille, notamment mes parents, qui ont toujours été là dans mes moments de doute, de joie, de détresse (surtout) et de partage. Vous faites partie intégrante de cette réussite. Par votre éducation, vos valeurs et votre soutien indéfectible, je pense être devenu un meilleur médecin et une meilleure personne. Cette victoire est la vôtre également. Je vous aime.

Merci à mes frères, qui par leur soutien moral, humour et ambition, n'ont eu cesse de me tirer vers le haut.

Merci à l'Unamur, pour m'avoir lancé dans cette belle voie qu'est la médecine, au travers d'une université familiale et soucieuse du bien-être étudiant.

Merci à L'UCLouvain pour m'avoir appris la rigueur, la précision et le perfectionnisme.

Merci au Cercle de Médecine, à la Régionale Luxembourgeoise, à la Revue, aux Kots-à-projets (Kap Azimut) d'avoir montré que la réussite n'est pas qu'académique mais aussi sociale, culturelle, sportive et du dépassement de soi-même.

Merci à mes compagnons de médecine, de stage et d'assistanat, d'avoir instauré un climat bienveillant, de collaboration et de profondes amitiés. Merci au cabinet médical de Fauvillers, au CHR de Soignies et à la clinique St Jean pour ces beaux moments.

Merci à ma promotrice, le Dr Caroline Woestyn, pour m'avoir pris sous son aile et de m'avoir donné de son précieux temps. Merci pour ses relectures attentives et sa gentillesse.

Merci à mes sœurs de cœurs, loin des yeux, mais près du cœur.

Et enfin, merci à toi Mamy, je pense chaque jour à toi.

Liste des abréviations

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

TFE : Travail de fin d'étude

MG : Médecine générale

PTI : Purpura thrombocytopénique immun

TTIV : Thrombose thrombocytopénique induite par le vaccin

IVIG : Immunoglobulines intraveineuses

TVP : thrombose veineuse profonde

EP : Embolie pulmonaire

HIT : Heparin Induced Thrombocytopenia

ES : effets secondaires

Table des matières

Remerciements	2
Liste des abréviations	3
Abstract	5
1. Introduction.....	6
1.1 Un peu d'histoire... ..	6
1.2 Aspect médical du Sars-Cov 2.....	7
1.3 Une problématique mondiale	8
1.4 Vaccination	9
1.5 Pourquoi ce TFE ? Motivations personnelles	10
2. Méthodologie	12
2.1 Préambule.....	12
2.2 Recherche bibliographique.....	14
2.3 Résultats de la recherche	16
2.3 Qualité méthodologique des articles	17
3. Résultats	19
3.1 Effets secondaires dermatologiques	19
3.2 Effets secondaires endocriniens.....	22
3.3 Effets secondaires neurologiques.....	24
3.4 Effets secondaires thrombo-emboliques	26
3.5 Effets secondaires cardiologiques	28
4. Discussion	32
4.1 Analyse critique des résultats.....	32
4.2 Limitations et biais.....	36
5. Conclusion	41
Bibliographie	42
ANNEXES.....	47
Annexe 1 : checklist JBI (inclusion des revues systématiques)	47
Annexe 2 : tableau synthétique des revues systématiques	48
Annexe 3 : évaluation JBI des revues systématiques	53

Abstract

Introduction : La pandémie au Sars-CoV2 de ces dernières années a bouleversé toutes nos habitudes médicales et engendré d'innombrables questions. Parmi celles-ci, la question des vaccins, rapidement arrivés sur le marché, a beaucoup fait débat, notamment quant à leur sécurité et profil d'effets secondaires. Le but de ce travail est de rendre compte des effets secondaires observés des différents vaccins COVID-19 proposés.

Méthode : Réalisation d'une revue de la littérature, non systématique, de type revue parapluie. Une équation de recherche avec les mots-clés appropriés a été conduite dans les bases de données Embase, Pubmed et Cochrane durant le mois de janvier 2023. L'évaluation de la qualité et des possibles biais des revues systématiques a été réalisée.

Résultats : Par cette recherche, après application des critères d'inclusion et d'exclusion, je récolte un total de 77 revues systématiques, parmi lesquelles je sélectionne 20 revues pour l'élaboration de ce travail. Des manifestations pathologiques ont été observées à de nombreuses reprises après une vaccination COVID-19, au travers de nombreuses revues. Les systèmes dermatologiques, endocriniens, neurologiques, thrombo-emboliques et cardiaques sont analysés ici, de par leur implication plus grande dans les effets secondaires observés.

Conclusion : Les effets secondaires observés après une vaccination contre le Sars-CoV2 sont nombreux et touchent de nombreux systèmes. Certains sont plus fréquents et graves mais restent heureusement très rares. Le risque infectieux surpasse la plupart du temps le risque vaccinal et la balance bénéfice-risque reste pour le moment nettement en faveur du vaccin. Il reste néanmoins de nombreuses recherches et études à faire pour stratifier, préciser et confirmer ces tendances observées. La surveillance des effets secondaires potentiels par un système de pharmacovigilance efficace, ainsi qu'une actualisation de travaux similaires sont nécessaires d'un point de vue de santé publique.

Mots-clés : Sars-Cov2, COVID-19, Coronavirus, vaccins, vaccination, effets secondaires, réactions post-vaccinales

Indexation : QT33 ; QT52 ; QT53 ; A85 ; QP1 ; 49.001 ; QC14 ; QC15

1. Introduction

1.1 Un peu d'histoire...

Novembre 2019. Nous sommes à l'aube d'une nouvelle décennie. L'histoire du COVID-19, autrement appelé le Sars-Cov-2, prend racine en Chine, plus précisément dans la ville de Wuhan, capitale du Hubei. Là-bas, un média local fait état du cas d'un patient qui aurait contracté une infection respiratoire nouvelle, de la famille des coronavirus, bien connus du monde scientifique, notamment à cause du Sras. Mais cette souche-là est encore inconnue. Peu à peu, des cas similaires, de par leurs symptômes, et de par leur nombre, commencent à apparaître en décembre. Un foyer commun aux patients, est évoqué : un marché d'animaux situé à Wuhan. Les autorités sanitaires chinoises commencent dès lors à s'interroger. L'Organisation Mondiale de la Santé s'empare du sujet et parle fin décembre, de cas de pneumonie atypique en Chine, dont l'agent pathogène n'était pas connu.

La communauté internationale, initialement peu préoccupée, commence à s'alerter quant à l'apparition de cas sporadiques similaires, hors des frontières chinoises. Nous sommes en janvier 2020. Rapidement, tout s'emballe, les cas se multiplient, principalement en Chine, mais aussi partout dans le monde. Des clusters se développent aux quatre coins de la planète. La Chine procède à une série de mesures d'isolement et de quarantaines massives inédites, jusqu'à bloquer des villes entières, notamment Wuhan, tandis que l'OMS déclare fin janvier l'état d'urgence internationale. Entre janvier et mars 2020, c'est la flambée des cas au niveau mondial. Le virus, baptisé « Sars – Cov2 », communément appelé COVID-19 fait trembler le monde. Les services sanitaires de tous les pays découvrent cette infection, et font face à l'inconnu. Personne n'est prêt. Le 11 mars 2020, l'OMS déclare la maladie comme pandémie. La majeure partie des pays commence à être en niveau d'alerte maximale. Les établissements de soins sont sursaturés dans de nombreux pays et donnent lieu à des images et décisions effroyables, à l'image de la situation catastrophique en Italie, notamment à Bergame, où le COVID a frappé de plein fouet. Des confinements et mesures d'hygiène sanitaire strictes sont déclarés partout et entraînent une paralysie

mondiale inédite dans l'histoire, tant économique que scolaire, de mobilité et sanitaire.

Progressivement, grâce aux restrictions sanitaires, aux avancées scientifiques et au temps, la vague d'infections au nouveau COVID-19 régresse à l'aube de l'été 2020. Malheureusement, l'accalmie n'est que temporaire et, à l'automne 2020, une deuxième vague d'infection reprend de manière similaire, moins inattendue, mais pas moins virulente. Les variants viraux s'enchaînent, chacun avec leurs particularités propres. S'en suivront au fur et à mesure des prochains mois, de multiples autres vagues d'infections, rythmées par les saisons et variants, de mieux en mieux contrôlées et attendues.

1.2 Aspect médical du Sars-Cov 2

La présentation du COVID-19 a d'abord été décrite comme une infection respiratoire, contagieuse, pouvant toucher les voies supérieures et inférieures. Progressivement, avec la multitude de cas, des symptômes cliniques et caractéristiques de transmission se sont précisés.

Le Sars-Cov2, est un virus à ARN monocaténaire, assez similaire au virus bien connu Sars-CoV, dont il partage une grosse partie de son génome (1), dont la fameuse protéine Spike. Liée à la protéine ACE2, elle permet la pénétration cellulaire et est à l'origine de son haut potentiel de contagiosité.

Généralement, l'incubation du virus peut durer jusqu'à 14 jours post-exposition, mais survient le plus souvent dans les 3-5 jours, avec des variabilités selon les types de variants (2). Le vecteur de transmission est principalement aérien, par les micro-gouttelettes respiratoires, et aussi par contact direct (toucher, salive) ou indirect.

Les symptômes les plus fréquemment observés ont été les suivants : fièvre, toux, myalgies, céphalées, congestion nasale, asthénie, maux de gorge, dyspnée,(3) ... Moins souvent, des troubles gastro-intestinaux variés, des éruptions cutanées et même des

troubles de l'odorat (anosmie, parosmies, cacosmie) ont été observées, ces dernières étant particulièrement spécifiques au COVID.

Plus rarement, des complications sévères peuvent survenir. Des détresses respiratoires aiguës, troubles neurologiques variés, SIRS, cardiopathies et maladies thromboemboliques ont été observées (4–7).

1.3 Une problématique mondiale

Evidemment, l'impact planétaire de la pandémie fait que cette pathologie est encore à l'heure actuelle dans toutes les têtes et source de multitudes de questions. Rappelons un peu la dimension ubiquitaire que revêt ce virus, tant au niveau maladie qu'implications thérapeutiques.

Selon l'OMS, à l'heure actuelle (20 janvier 2023) dans le monde, le nombre de cas confirmés de COVID-19 s'élève à plus de 660 000 000 de personnes, dont plus de 6 700 000 en seraient décédés. Niveau vaccination, les chiffres donnent le tournis : plus de 13,1 milliards de doses ont été administrées. Près de 5,4 milliards de personnes ont en effet reçu au moins une dose du vaccin.

A l'heure actuelle (20 janvier 2023), selon l'institut de santé publique Sciensano, depuis le début de la pandémie à Sars-Cov2 en mars 2020, plus de 4 600 000 cas (confirmés) auraient été recensés en Belgique. On peut légitimement suspecter que, dans les faits, de nombreux cas n'ont pas été détectés et que ce chiffre peut être revu bien à la hausse. Plus de 146 000 belges ont dû être admis à l'hôpital et plus de 33 000 personnes en sont décédées officiellement. A l'heure actuelle, bien que les cas soient en diminution, les cas de COVID-19 continuent à occuper des centaines de lits sur le royaume. Par ailleurs, concernant la vaccination, plus de 29 000 000 de doses de vaccins ont été administrées en Belgique. Plus de 7 220 000 personnes (62%) ont eu un schéma complet avec une dose de rappel, et 3 800 000 (33%) personnes ont eu une deuxième dose de rappel.

Ces chiffres mettent bien en lumière l'importance de cette pathologie et que cela est dorénavant un problème de santé publique majeur. La vaccination éclairée et massive qu'elle a engendrée est également aussi à garder à l'esprit, tant dans son aspect d'efficacité que de tolérance. Une surveillance pharmacologique continue des populations vaccinées s'impose donc pour le monde médical.

1.4 Vaccination

Rapidement, après la première envolée de cas au niveau international, la riposte scientifique a débuté. D'abord évidemment, par des mesures thérapeutiques contre la COVID-19, avec une multitude de traitements, prometteurs ou non, testés dans des études rapidement élaborées, voire parfois directement sur le terrain (8).

Ensuite, bien évidemment, les recherches en vue d'un éventuel vaccin, comme moyen préventif, ont été initiées. Véritable course contre la montre, tant médicale, qu'économique, la communauté internationale a déployé les grands moyens pour permettre l'arrivée la plus rapide possible de ces vaccins. Budget, personnel, accélération administrative, recrutement éclair, tout est mis en œuvre dans cette optique. De grandes entreprises pharmaceutiques se démarquent et finalement, à l'aube de l'année 2021, moins d'un an après le début de la pandémie, les premiers vaccins font leur apparition. Initialement, trois vaccins sont rendus disponibles en Europe. Les vaccins « Comirnaty » (Pfizer-BioNtech) et « Spikevax » (Moderna) sont les plus répandus. Vient ensuite la version de AstraZeneca.

Dotée d'une efficacité clinique significative (9,10), la campagne de vaccination bat son plein début 2021 et, partout dans les pays industrialisés, l'accent est mis sur celle-ci. Cependant, dans les semaines suivantes, des cas de thromboses, cérébrales notamment, sont rapportés, en particulier celui de AstraZeneca (11). Par la suite, des effets secondaires autres (cardiaques, dysimmunitaires) ont été évoqués et rapportés. Dès lors, compte tenu de la rapidité des essais cliniques, d'effets secondaires indésirables, du tapage médiatique, de mouvements anti-vaccins et du principe de

prudence, une méfiance s'est installée, et le débat concernant la sécurité des vaccins a fait rage.

1.5 Pourquoi ce TFE ? Motivations personnelles

En tant que jeune assistant MG, ayant débuté sa pratique en octobre 2020, comment passer à côté de ce qui a probablement été la plus grande crise sanitaire de ce dernier siècle. Décembre 2019, le Sars-Cov2 (Coronavirus) fait irruption en Chine et déclenche une panique à l'échelle mondiale en quelques semaines seulement. Nouveau virus, hôpitaux surchargés, population inquiète, politiques médusés, médecins face à l'inconnu... Tout le monde est impacté. D'innombrables questions se posent et la planète entière tente d'y trouver des réponses. Traitements, complications, prévention, vaccins, ... L'intérêt est général. Et une question qui revient sans cesse à l'heure actuelle, et sera sur le bout des lèvres de chacun pendant encore un bon moment : quid de l'efficacité, de la sécurité, du nombre de doses à administrer et de l'impartialité des fabricants des vaccins COVID ? La question est abordée partout : entre amis, collègues, médecins, politiques, scientifiques. Au vu de l'intérêt mondial que cela représente, et vu son caractère plus que récent, j'ai eu l'idée de m'intéresser plus en profondeur à ces fameux vaccins.

Etant plutôt dans le camp des "pro-vaccins", mais assez EBM et cartésien dans l'âme, j'ai à cœur de pouvoir me faire mes propres analyses et conclusions concernant cette vaccination recommandée. Je veux pouvoir être intègre, et en accord avec mes convictions. Ma prise de position personnelle doit être basée sur une vraie réflexion et un minimum d'évidences scientifiques.

Face à des patients contre la vaccination, la discussion peut être parfois animée et virulente. Débat tantôt platonique, tantôt stimulant, il faut pouvoir être au fait des données actuelles concernant la sécurité des vaccins pour entretenir un débat de société constructif et dans le respect de chacun.

La médecine générale est, plus que n'importe quelle spécialité, au cœur de telles questions de société. Nous connaissons nos patients, et ceux-ci viennent nous poser toutes sortes de questions de la vie quotidienne. Ces contacts réguliers nous imposent

d'avoir un avis éclairé quant à ces problématiques sociétales. Nombre de patients viennent en consultation avec des plaintes qu'ils attribuent à la vaccination. C'est donc pleinement du ressort de la médecine générale d'être sensibilisé à ce sujet et de pouvoir démêler le vrai du faux.

Il y a également de l'entrain de la part de mes collègues, avec qui nous discutons régulièrement de l'impact de cette vaccination et ses potentiels effets secondaires. Nous nous devons d'être prudents dans nos conclusions, tant pour le côté "pour" que "contre". Une actualisation des connaissances serait la bienvenue pour appuyer ou infirmer nos dires actuels. Et nous nous devons de rester ouvert à de nouvelles découvertes dans les mois à venir.

Finalement, il s'agit d'un sujet de société universel. Qui n'a pas encore eu ce fameux débat concernant les vaccins COVID autour d'une table entre amis ? En tant que professionnel de la santé et même citoyen, il est sain et importun de s'y intéresser afin de participer au débat général.

2. Méthodologie

2.1 Préambule

La question que j'ai donc voulue me poser suite à ces réflexions précédentes est la suivante : qu'en est-il de nos connaissances actuelles concernant la sécurité, et l'apparition d'éventuels effets indésirables après administration de ces vaccins dans la population ?

Comme expliqué, l'intérêt est multiple, que ce soit pour notre pratique quotidienne, pour la recherche, ou pour rassurer nos patients. Evidemment, je ne suis probablement pas le premier à m'intéresser à cette problématique, car le sujet a engendré un intérêt mondial et l'élaboration de ces vaccins éclairés impose une surveillance accrue dans les années à venir. Ce que je propose dans ce travail, est donc de résumer les connaissances que nous avons actuellement à ce sujet, qui arrivent encore au compte-goutte, et pouvoir avoir un aperçu des effets secondaires observés de manière objective et statistiquement significative. De nouveau, notre rôle de première ligne exige de nous une certaine connaissance des principales affections post vaccinales observées. Il est donc d'un intérêt évident pour notre pratique de médecins généralistes.

L'objectif de ce travail est donc d'identifier les effets secondaires possiblement liés à la vaccination COVID-19, idéalement de la manière la plus exhaustive et rigoureuse possible. Mon intention initiale était dès lors d'effectuer une revue systématique de la littérature. Or, je me suis heurté à un obstacle :

Entre mars 2022 et décembre 2023, un nombre considérable d'articles ont été publiés sur cette thématique, avec des reports d'effets secondaires de plus en plus ciblés et spécialisés. La masse d'informations à traiter est devenue beaucoup trop importante pour moi, et cela même en appliquant des filtres très restrictifs. La notion de « systématique » rend dès lors ce travail bien trop laborieux, voire irréaliste. Rappelons que celui-ci a pour but de rendre compte d'un problème, une thématique, qui touche les médecins généralistes et se doit d'être large sans être trop pointu. Je suis également seul dans ce travail. Je ne prétends donc pas rassembler l'ensemble de ce qui a été observé au niveau mondial.

Je pense dès lors que réaliser une revue de la littérature NON systématique, un travail de « Mise au point » (cfr. vademecum du TFE) est mieux adapté à ma question de recherche. Rappelons qu'on choisit une méthodologie selon sa question de recherche, et non l'inverse. Et dans ce cas, celle-ci est plus adaptée.

Comme le précise le Vademecum du TFE, un travail de mise au point, bien que proche de celui d'une revue systématique, diffère par son caractère non exhaustif des articles collectés. Le but étant de pouvoir rendre compte d'une situation, réaliser une synthèse pratique sur un sujet, dont la description par l'intégralité des connaissances disponibles n'est pas nécessaire. La méthode de rédaction d'un tel travail est libre, de manière que celle-ci puisse épouser au mieux le sujet étudié et répondre à ses objectifs.

J'aurais pu affiner ma question de recherche, sur une population plus restreinte ou affiner mon outcome mais cela perd de son intérêt général et de l'aspect plus « global » de la question.

J'ai donc choisi de réaliser un travail de Mise au Point, pour témoigner et rendre compte des dernières observations concernant cette thématique. Ce travail aura comme inspiration première une revue de la littérature, non systématique, comme expliqué précédemment. Plus précisément, étant donné que ma recherche va porter uniquement sur des revues systématiques et méta-analyses, on parle donc d'une « revue parapluie ». La revue parapluie (ou umbrella review), apparue dans les années 2000, est une forme de revue systématique, une méta-revue, qui compile les preuves d'autres revues systématiques. C'est en quelque sorte une revue des revues (overview of reviews).

Le plan de rédaction d'une revue de « mise au point » est libre, non codifié. M'inspirant néanmoins de la revue parapluie, elle-même assez récente, je m'appuierai sur certaines recommandations de rédaction, écrites notamment par la JBI, pour donner une structure à ce travail. La différence principale tiendra au fait que, au vu du nombre de revues systématiques, je sélectionnerai un nombre restreint d'articles parmi ceux éligibles, selon certains critères de pertinence et validité. C'est à nouveau le côté non systématique de cette mise au point, qui n'a pas pour but de synthétiser toute la littérature disponible sur le sujet.

2.2 Recherche bibliographique

Mon sujet de TFE étant donc le suivant :

- Quels sont les effets secondaires inattendus des vaccins COVID-19 observés à l'échelle mondiale dans une population adulte sans comorbidité significative ? Revue de la littérature et mise au point.

Ma question de recherche répond à un objectif **SMART**

- **Spécifique** : la question est spécifique (effets secondaires d'un vaccin précis, population précise)
- **Mesurable** : par des chiffres (méta-analyses) et des reports (revues) via une recherche de littérature
- **Aceptable** : la question répond à un objectif digne d'intérêt pour la pratique et est atteignable en terme de recherches
- **Réaliste** : revue non systématique d'un tel sujet : adaptée à un TFE de MGE en terme d'objectif
- **Temps** : revue non systématique d'un tel sujet : adaptée à un TFE de MGE en terme de temps

Je formule ma question sous le format **PICO** :

- **P** : Population adulte de > 18 ans, non-enceinte, non oncologique
- **I** : Administration d'une ou plusieurs doses de vaccin contre le Sars-CoV-2
- **C** : Population générale non vaccinée
- **O** : Augmentation de l'incidence de symptômes/pathologies (effets secondaires) inattendus

A l'aide d'une fiche plan-concept, je tente d'élaborer des mots clés qui seront utiles à la construction d'une équation de recherche. Vu le phénomène, les bases de données ont développé leurs propres mots-clés. Je définis donc des équations de recherche spécifiques à

chacune.

J'effectue des recherches dans les bases de données suivantes en janvier 2023 :

- Pubmed

Mots clés :

- "COVID-19 Vaccines/adverse effects
- "COVID 19
- "Sars-CoV-2
- "Vaccination/adverse effects

Je formule l'équation de recherche suivante à l'aide d'opérateurs booléens :

("COVID-19 Vaccines/adverse effects"[Mesh]) OR (("COVID-19"[Mesh] OR "SARS-CoV-2"[Mesh]) AND "Vaccination/adverse effects"[Mesh])

- Embase

Mots clés :

- 'SARS-CoV-2 vaccine
- 'Adverse event
- 'Side effect
- 'Adverse drug reaction

Je formule l'équation de recherche suivante à l'aide d'opérateurs booléens :

('sars-cov-2 vaccine'/exp OR 'sars-cov-2 vaccine') AND ('adverse event'/exp OR 'adverse event' OR 'side effect'/exp OR 'side effect' OR 'adverse drug reaction'/exp OR 'adverse drug reaction')

- Cochrane

Mots clés :

- COVID-19 Vaccines/adverse effects
- SARS Co-V
- SARS coronavirus
- side effects
- adverse effect
- vaccination

Je formule l'équation de recherche suivante à l'aide d'opérateurs booléens :

(MeSH descriptor: [COVID-19 Vaccines] explode all trees and with qualifier(s): [adverse effects - AE]) OR (("SARS Co-V" OR "SARS coronavirus"):kw AND ("side effects" OR "adverse effect"):kw AND ("vaccination"):kw AND (sars):kw)

Les critères d'inclusion des articles sont :

- Articles en français ou en anglais
- Articles disposant du full text
- Articles de type revue systématique et méta-analyses
- Articles ayant comme population cible des adultes sans comorbidité importante

Les critères d'exclusion :

- Population de femmes enceintes
- Articles dont l'outcome primaire n'était pas la survenue d'effets secondaires post vaccinaux COVID-19 autres que les réactions secondaires attendues (type grippal)

2.3 Résultats de la recherche

De ces recherches, après application des équations de recherche dans les bases de données susmentionnées, je récolte un total de 12 264 articles. Puis suite à la restriction par les critères d'inclusion et exclusion, j'obtiens un échantillon plus réduit de 209 articles, corrigé à 188 après exclusion des doublons. La lecture des abstracts ainsi que des textes intégraux me permet d'avoir 77 articles qui sont pertinents pour la question de recherche. Cette démarche est résumée dans le diagramme de flux à la page suivante. Précisons bien que je n'ai pas pris en

compte les articles qui abordaient la question des effets secondaires connus tels que les symptômes grippaux. Ceux-ci étant annoncés, étudiés, et connus, ils ne font pas partie de l'objectif de ce TFE, qui est de synthétiser les effets secondaires plus graves, méconnus des études initiales.

Comme annoncé précédemment, ce travail se veut être une revue parapluie qui ne soit pas systématique. J'ai recherché le plus d'articles possibles concernant cette thématique, mais je ne peux légitimement pas aborder et analyser les 77 articles compilés. Tant en terme de faisabilité que d'intérêt pour la pratique de médecine générale. Le but ici est de donner un aperçu global des effets secondaires observés.

J'ai donc, parmi ces 77 articles, choisi de manière subjective ceux qui relevaient du plus grand intérêt pour construire ce travail de mise au point. Les critères utilisés pour sélectionner ceux-ci ont été :

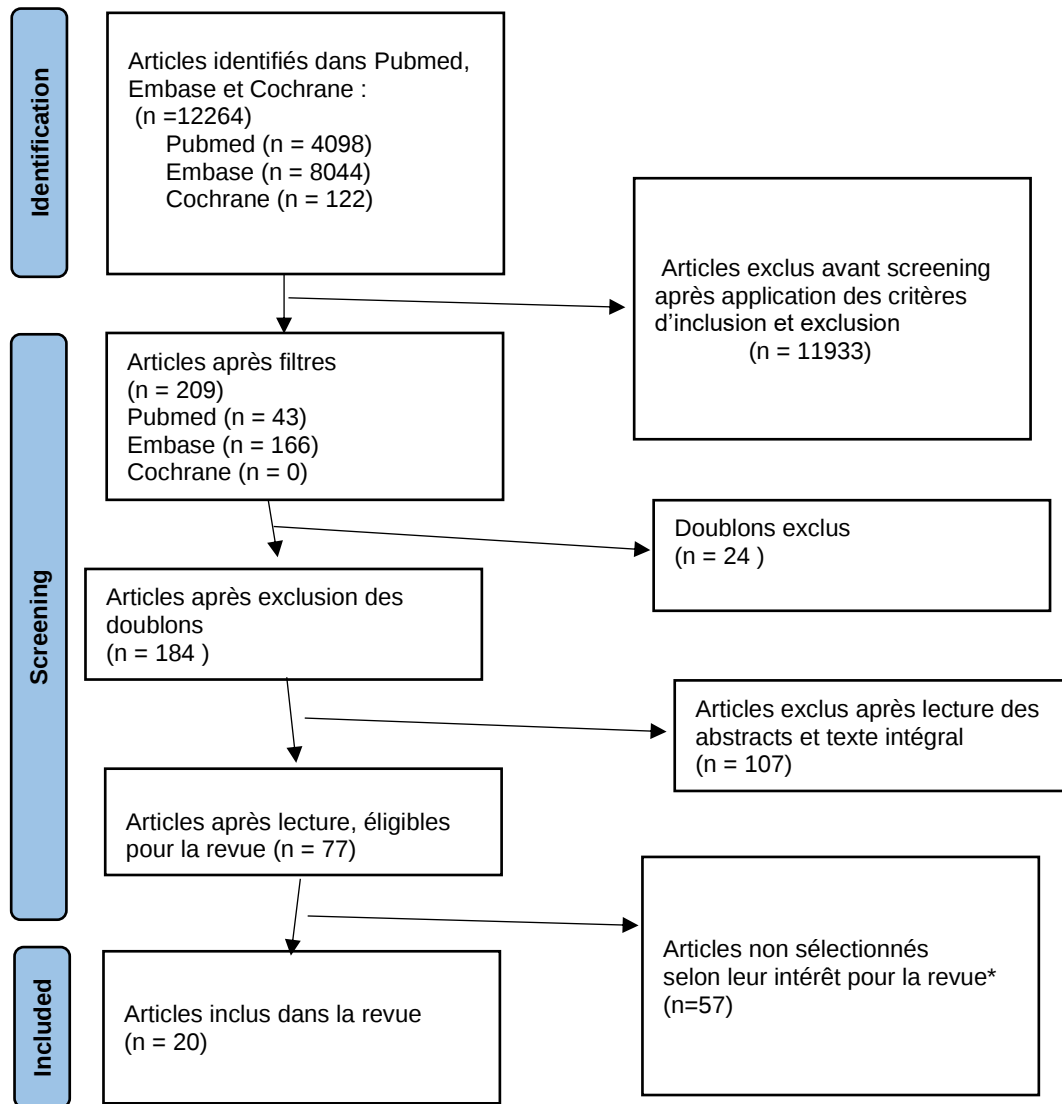
- ES les plus fréquents
- ES les plus graves
- Revues avec un bon niveau de qualité méthodologique (cfr JBI)
- Publication dans des revues renommées
- Nombre d'études incluses dans la revue
- Caractère récent des études

De ce tri, afin d'avoir une vue d'ensemble de différents systèmes médicaux et d'avoir une charge d'analyse respectable, je sélectionne 20 articles, qui seront utilisés pour mon travail. Ceux-ci sont synthétisés ci-dessous dans un tableau.

2.3 Qualité méthodologique des articles

Les revues systématiques sélectionnées ont été incluses dans le présent travail après analyse de leur qualité méthodologique. Pour ce faire, j'ai utilisé la grille d'évaluation de la Joanna Briggs Institute (JBI) pour leur évaluation. Cette organisation de recherche internationale fournit une checklist d'items, devant être évalués et validés, afin de garantir une qualité méthodologique bien menée de la part des auteurs. Cette grille est présentée en annexe 1.

Les études ont toutes satisfait un niveau de qualité méthodologique correct, avec des scores compris entre 9 et 11 /11. Les évaluations sont précisées en annexe 3.



From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Figure 1 : Flow-chart des articles sélectionnés selon PRISMA 2020

3. Résultats

Comme expliqué précédemment, les revues systématiques sélectionnées l'ont été selon certains critères, explicités. L'objectif du travail étant de rendre compte des effets secondaires inhabituels observés, du point de vue le plus large et adapté à la médecine générale. J'ai volontairement cherché à présenter les résultats selon les différents systèmes et spécialités médicales. Ceux-ci sont décrits successivement comme suit.

3.1 Effets secondaires dermatologiques

Tout comme n'importe quel vaccin ou injection topique, les vaccins COVID19 n'échappent pas à de nombreux effets secondaires dermatologiques. Une large revue systématique reprenant plus de 180 études en tous genres a été réalisée et publiée en 2022 par les équipes de Serafianpour F. et al. (12)

Issus des 65 case reports, 116 cas d'ES ont été décrits, dont l'âge médian était de 47 ans, avec une proportion majoritaire chez les femmes (67%). Un total de 73 cas (63%) ont développé ces ES lors de la première dose, 19 (16%) à la 2^e dose et 15 (13%) aux 2 doses.

Des réactions locales au site d'injection ont été observées dans 12 de ces cas, incluant des réactions d'érythème, gonflements, urticaires et papules, apparues en moyenne 6 jours après l'injection et rapidement favorables sous dermocorticoïdes. Des réactions cutanées à distance du site d'injection ont également été décrites, au nombre de 104 dans ces case reports. Parmi ces 104 cas, on dénombre 14 réactions d'hypersensibilités de type 1 (5 urticaires, 3 flush, 3 angio-oedemes et 3 anaphylaxies à réaction systémique). Des éruptions généralisées aspécifiques ont été également été décrites (n=21), dont certaines plutôt rares méritent d'être soulignées (1 Stevens-Johnson, 1 syndrome de Rowell, 2 érythèmes multiformes, 2 érythèmes fixés). Outre celles-ci, notons également des cas de Pityriasis rosé de Gilbert (n=9), varicelle (n=8), PTI (n=14), vasculite purpurique (n=2). Certaines dermatoses inflammatoires auto-immunes ont aussi été la cible de poussées inhabituelles (n=27).

Des 10 séries analysées, 314 cas viennent s'ajouter aux éruptions décrites ci-dessous. 5% concernent des réactions locales classiques (érythème, urticaire, gonflement, induration, ...), 10,5% des éruptions généralisées aspécifiques, 10,2% des réactions d'hypersensibilité retardée, 21% des cas d'anaphylaxie systémiques, 40,1% avec une réaction allergique non anaphylactique (moins sévère), 5,8% varicelle et 5,8% de PTI.

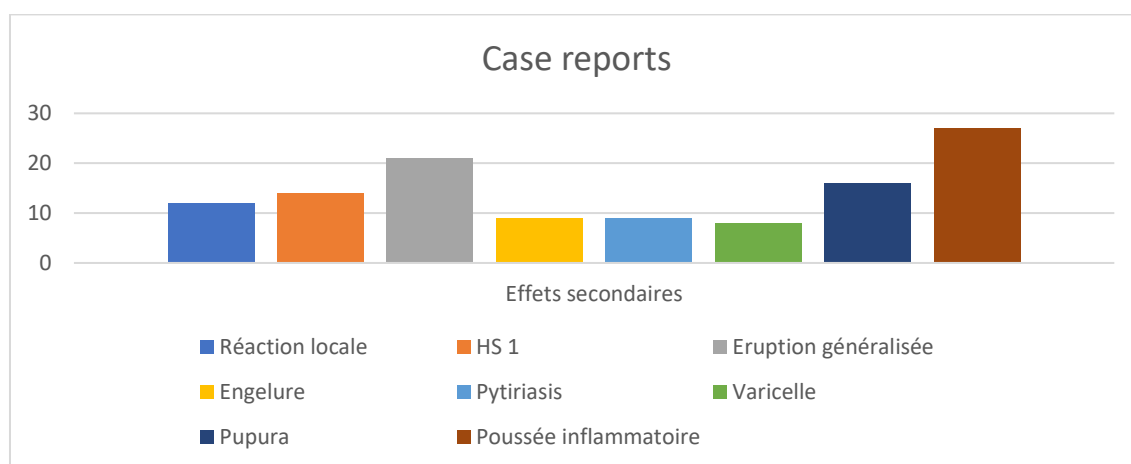


Figure 2 : effets secondaires répertoriés dans les case reports

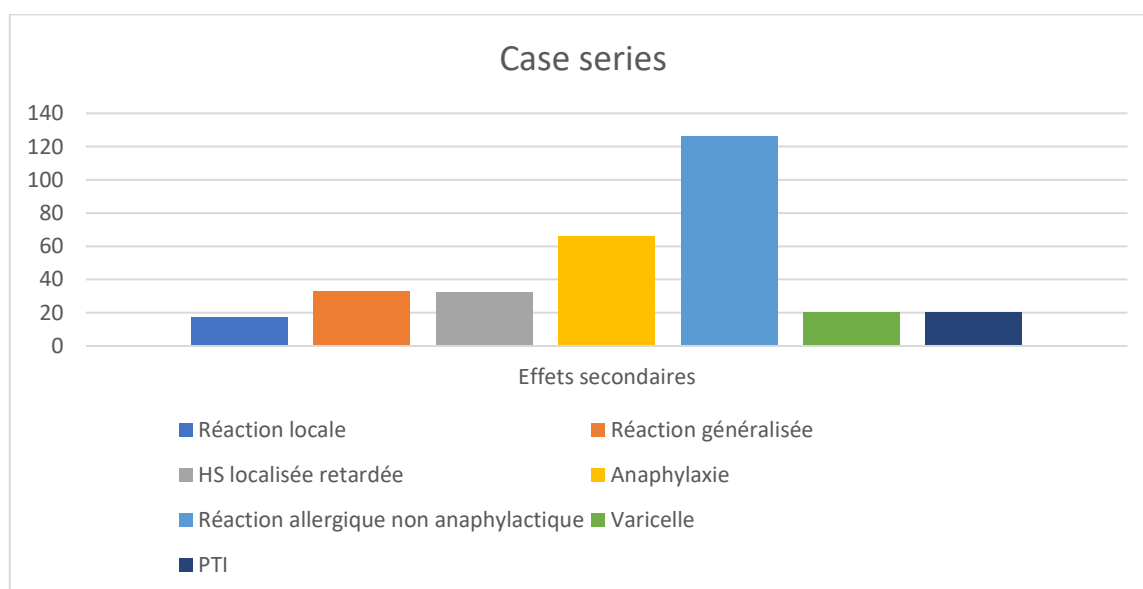


Figure 3 : effets secondaires cutanés répertoriés dans les series reports

Outre ces nombreux case et series reports, la revue a analysé 41 RCT's, regroupant 160 404 participants, dont 51,3% étaient des femmes, ainsi que 27 études observationnelles avec plus de 467 000 patients (12). Parmi toutes celles-ci, la réaction secondaire la plus fréquente était la douleur au site d'injection (>95% des études), avec de nombreuses éruptions locales telles qu'érythème, gonflement, induration, prurit et chaleur, mais aussi du prurit et rash généralisé, avec des lymphadénopathies (axillaires). Plus rarement, étaient rapportées des réactions secondaires muco-cutanées diverses et variées : rash maculo-papuleux, pustules, alopecie, décoloration, dermatite de contact, dermatite acnéiforme, rosacée, psoriasis, vitiligo, cellulite, dyshidrose, herpes labial, affections vulvo-vaginales, atteintes uvéales et ou conjonctivales, pityriasis rosés, erythromélalgie, poussées de varicelles ou herpes, chéiliite, sensibilité gingivales, ... Ces réactions étaient parfois plus fréquentes parmi les groupes d'âge jeunes.

La revue de Wu P. et al. (13) qui a englobé 43 articles, aborde également cette tendance de poussées de dermatoses inflammatoires chez certains patients, typiquement dans le psoriasis. Elle recense des articles s'intéressant soit aux poussées de psoriasis (n=32), soit à des apparitions de novo psoriasiques (n=7), soit les deux (n=4). (13)

Le groupe « de novo » concerne 35 patients, de 23 à 79 ans, ayant eu une première apparition de psoriasis. Celui-ci se révélait être la plupart du temps de type « en plaques » (n=17), suivi de la forme « en gouttes » (n=10). Le groupe « poussées » concerne 279 patients, de 20 à 84 ans, qui ont également présenté majoritairement des formes en plaques, suivis d'en gouttes, dans des délais de 1 à 90 jours. Dans ces séries, la plupart ne mentionnaient pas le genre des patients, mais parmi les rares l'abordant, les femmes surpassaient légèrement les hommes.

L'équipe de Qaderi K., dans leur revue ayant compilé 17 études, recense les cas de 944 patients, ayant eu des manifestations dermatologiques (14). Celles-ci se composent essentiellement de érythèmes localisés (n=389, 39%), des démangeaisons (n=279, 28%), un rash urticarien (n=172, 17%), une éruption morbilliforme (n=64, 6.5%) et des pityriasis rosés de Gilbert (n=30, 3%). Ces éruptions survenaient le plus souvent après la première dose, et plus spécifiquement avec les vaccins ARNm. A nouveau, ces réactions secondaires étaient plus fréquentes chez les femmes (84% des cas observés).

Parmi les réactions cutanées observées, on retrouve donc souvent les réactions locales au niveau du site d'injection. Un terme descriptif de cette affection revient dans plusieurs articles, notamment, la revue de Agustin M. et al.(15), qui s'intéresse particulièrement à cette dernière. Elle est surnommée « le bras COVID » (COVID arm), qui est une réaction cutanée locale, transitoire, retardée, au site d'injection, observée après le vaccin Moderna mRNA-1273. Les 18 études analysées ont pu comptabiliser 1129 cas de la sorte dans différentes séries de cas, case reports, études croisées, ... Près de 65% des personnes concernées étaient à nouveau des femmes. L'âge moyen se situait aux alentours de 44 ans. Ces réactions apparaissaient aussi la plupart du temps après la première dose de vaccin (997 cas, 88,3%). 5,8 % des cas concernaient la seconde dose, et quand c'était le cas, le délai d'apparition était bien plus court. L'éruption apparaissait en moyenne après 7 jours et disparaissait plus ou moins en 5 jours.

Ces 4 revues, parmi d'autres, rendent assez bien compte de la présence de multiples effets secondaires cutanés, pouvant être de tout types, mais dont les principaux se recoupent dans de nombreux articles.

3.2 Effets secondaires endocriniens

Tout comme certains virus ou autres vaccins peuvent donner des réactions auto-immunes, notamment au niveau thyroïdien, les vaccins COVID19 n'échappent pas à la règle. Plusieurs revues se sont penchées sur le cas, où des dysthyroïdies ont été décrites.

C'est notamment le cas de la revue de Caironi V. et al. (16), qui a regroupé 45 articles dont 24 case reports et 16 case series, pour un total de 99 patients ayant été victimes d'un trouble thyroïdien. Parmi les manifestations observées, 59 étaient des thyroïdites subaiguës, 29 maladies de Basedow et 6 thyroïdites aiguës douloureuses. Les autres rares manifestations étaient des entités plus rares, non développées ici. Les symptômes typiques étaient retrouvés, notons les douleurs cervicales, transpiration, palpitations, fièvre, asthénie, goitre et perte de poids pour les thyroïdites subaiguës, les Basedow's se présentaient de manière assez similaire, exception faite des goitres et douleurs cervicales. Dans la plupart des cas, ces ES apparaissaient dans les 0 à 15 jours, avec une moyenne à 10,9 jours. Enfin, le vaccin le plus

incriminé dans ces réactions était le Comirnaty, de Pfizer (49,49%). Notons que la plupart des patients étaient des femmes (74,75%), et que plus de 54% des cas n'avaient jamais présenté de troubles thyroïdiens dans leur historique médical.

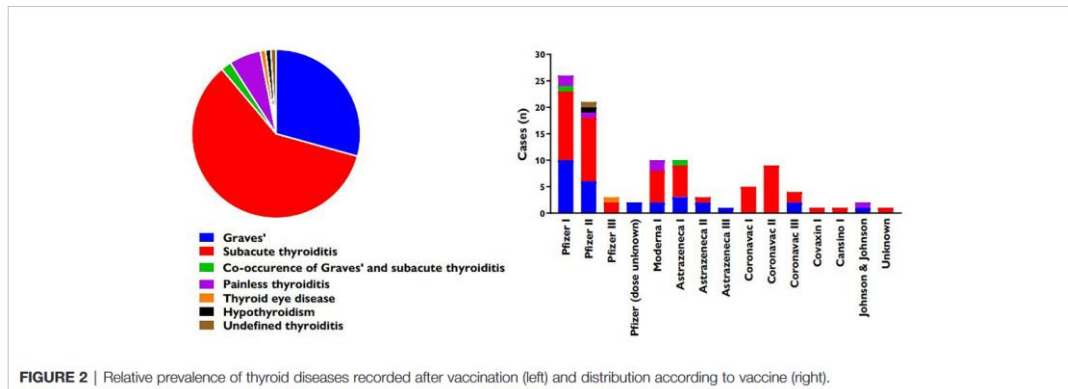


Figure 4 : répartition des troubles thyroïdiens observés après une vaccination COVID-19 selon Caironi V et al. (16)

Ces 2 grandes entités, thyroïdite subaiguë et maladie de Basedow, sont confirmées et retrouvées dans d'autres revues, comme étant possiblement des ES post-vaccinaux. Citons celle de Ippolito S. et al. (17) qui dénombre également 51 cas de thyroïdites subaiguës après un vaccin COVID19. Le profil des intéressés est de nouveau assez similaire, c'est-à-dire majoritairement des femmes (74,5%), d'âge moyen, ayant reçu surtout un vaccin de type ARNm (66%).

La maladie de Basedow post-vaccinale COVID19 a également été le sujet d'une revue systématique anglaise, publiée en 2022 (18). L'équipe de Triantafyllidis et al. a compilé le cas de 57 patients ayant été victimes de cette réaction. A nouveau, les femmes étaient les plus représentées (75%), la plupart d'âge moyen de 44 ans. Le délai d'apparition était le plus souvent dans les 15 premiers jours, avec un timing médian de 10 jours.

3.3 Effets secondaires neurologiques

Le champ des effets secondaires neurologiques a également sa place dans ce travail. De nombreux patients en ont également été effrayés et cela a été une source d'angoisse, qui pouvait démotiver certains à se faire vacciner. Une large revue de la littérature concernant ces effets secondaires neurologiques, en tout genre, a été conduite par Castillo R.A et Castrillo J.C.M en 2022 (19). Par leurs recherches, ils ont trouvé 86 articles différents, qui recensaient au total ensemble 13 809 patients qui auraient présenté un trouble neurologique, peu après une vaccination COVID-19. Sur la totalité des cas, 63,89% concernaient des femmes, et l'âge médian était de 50 ans.

La revue a compilé de nombreux effets secondaires neurologiques différents, classifiés entre leur origine centrale ou périphérique.

A l'avant plan de leurs constatations, les accidents vasculaires cérébraux, veineux ou artériels, à l'avant plan médiatique dès les premières semaines de campagne vaccinale, ont été recensés plus de 2400 fois. Ce point sera développé plus bas.

Dans la suite des ES centraux rapportés, plus de 250 cas de démyélinisation centrale ont été répertoriés, avec notamment 15 cas de sclérose multiple, 11 myélites transverses, 6 neuronites optiques, 5 encéphalites aiguës disséminées (ADEM) et 3 neuromyérites optiques. Outre ces phénomènes de démyélinisation, plusieurs cas de crises d'épilepsie ont été rapportés peu après une vaccination COVID. Enfin, de rares cas de méningites et encéphalites post-vaccinales (5 de part et d'autre) ont été décrites.

Intéressons-nous au versant périphérique du système nerveux, qui lui également, ne sort pas indemne de reports d'ES. Premièrement, de nombreux cas de syndromes de Guillain-Barré ont été décrits, notamment près de 868 cas (6,28%) dans la revue de Castrillo J.C.M. Le pourcentage d'hommes (55%) était légèrement supérieur à celui des femmes. Ils ont remarqué des formes classiques de Guillain-Barré, mais également une proportion non négligeable de formes atypiques avec des associations de diplégie faciale, paralysie faciale unilatérale, tétraparésie, etc. La plupart avaient eu lieu peu de temps après une vaccination

COVID, environ 12 jours après, et se révélaient plus souvent après une dose du vaccin de AstraZeneca (507 cas), le vaccin de Pfizer arrivant en seconde position (212 cas). La revue de Abolmaali M.(20) et al. s'est également intéressée à ces cas de Guillain-Barré post vaccinaux, en relevant au travers de 41 articles, les cas de 88 patients ayant souffert du même syndrome. Ils confirmaient cette tendance observée d'une légère majorité d'hommes (62,5% dans leur séries), avec un temps moyen d'apparition plus ou moins similaire (14 jours), souvent dès la 1^{ère} dose (79,5%). Les vaccins AstraZeneca étaient également plus impliqués dans cette observation, avec 52/88 (59%) des cas, devant Pfizer (20/88, 22%). A nouveau, outre la présentation syndromique habituelle, d'autres formes plus atypiques furent observées. Les traitements par immunoglobulines intra-veineuses principalement, et éventuellement par plasmaphérèse, étaient privilégiés. Finalement, la grande majorité des patients évoluaient de manière favorable (56%), certains avec des séquelles modérées (22%) à sévères (12%). Un décès a été recensé.

Il est par ailleurs, difficile de passer à côté d'un autre grand effet secondaire observé en nombre dans la revue de Castrillo J.C.M. (19) : la paralysie de Bell, qui a été le trouble neurologique le plus observé en post vaccinal. Cette paralysie périphérique du nerf facial, a été recensée à hauteur de 4936 cas dans leur revue dont 60% étaient des femmes. Les vaccins ARNm Comirnaty (2538) et Spikevax (1136) étaient surtout concernés, mais aussi AstraZeneca (1107). Cette affection s'est heureusement, le plus souvent, soldée par une récupération complète. Des précisions concernant cette affection sont également amenées par une méta-analyse menée par une équipe iranienne, notamment Rafati et al. (21). Ayant rassemblé 17 études, différentes observations ont pu être faites via celles-ci. La première concerne la comparaison de cas de paralysie de Bell entre des groupes de vaccinés (77 525 doses) versus des groupes ayant reçu un placebo (66 682). Finalement, les études compilées montrent un risque significativement majoré de paralysie comparativement au placebo, avec un OR de 3.00 (95% CI 1,10 – 8,18). Ils précisent cependant que, si on prend les 2 sous-groupes analysés, le groupe à vaccin ARNm a pu montrer cette différence significative (OR 3.57, 95% CI 1.09 – 11.67), alors que le groupe à vaccin à vecteur viral ne l'a pas pu (1.80%, 95% CI 0.26 – 12.35). Cette différence entre vaccin ARNm et vecteur viral est-elle réelle ? Pas selon la seconde partie de la méta-analyse, qui n'a pas vu de différence de risque entre les vaccins de Pfizer et ceux de AstraZeneca, malgré un échantillon de plus de 22 000 doses de part et d'autre, montrant

un OR à 0.97 (95% CI 0.82 – 1.15). Les études compilées montrent par ailleurs un risque bien plus significatif en faveur de l'infection au COVID comparativement au vaccin. Un RR à 4.3 (95% CI 1.78-9.12) pousse en ce sens, avec des échantillons assez conséquents (plus de 2,6 millions d'infectés et presque 37 millions de vaccinés analysés).

Outre ces deux grands syndromes observés, l'équipe de Castrillo J.C.M (19) a également recensé plusieurs autres troubles neurologiques périphériques. Citons notamment des troubles de type myasthénie (n = 194), des troubles neurologiques fonctionnels (n = 398), des syndromes de Parsonage-Turner (n = 60), des compressions nerveuses crânielles (n = 12), des cas de réactivation de Herpes Zooster (n = 7), quelques cas d'anosmie et/ou agueusie (n = 6). Notons de nombreux cas de céphalées post-vaccinales (n = 4067), qui peuvent être considérées comme des ES neurologiques, mais fréquemment attendus comme effets secondaires post-vaccinaux classiques. Ces types d'ES sont également retrouvés dans une plus petite revue de cas, menée par Shafiq et al. (22) Au travers de 61 cas analysés, ils recensent également quelques cas de paralysie de Bell, des Guillain-Barré, des réactions de Herpes Zooster, quelques myélinopathies et autres neuropathies.

3.4 Effets secondaires thrombo-emboliques

Enfin, comment ne pas aborder le sujet des accidents vasculaires cérébraux. Hypermédiatisés dès leur survenue en début de campagne de vaccination, ils ont été un des premiers freins à son bon déroulement. Qu'ils soient d'origine artérielle ou veineuse, le phénomène est largement relayé. Observés à grande échelle dans notre revue de Castrillo (19), qui en a recensé plus de 2400 cas, de fortes tendances épidémiologiques, physiopathologiques et pronostiques se répètent au travers de multiples revues ayant étudié ce phénomène.

C'est notamment le cas de Mani A. et al. (23), qui ont repris 20 études rétrospectives de 2021, la plupart étant des case reports/series s'étant intéressées aux différents phénomènes thrombo-emboliques observés après une vaccination COVID-19. Avec un total de 286 patients, ils ont observé certaines tendances. Les personnes atteintes représentaient une majorité de femmes (67%), d'âge moyen de 48,5 ans. La durée moyenne d'apparition post-vaccinale était de 10,8 jours (+7 jours). De cette série de 286 patients, plus de 93% avaient reçu une dose de

vaccin AstraZeneca, tandis que de rares cas ont été liés à un vaccin Johnson and Johnson (5,7%) ou au vaccin Pfizer (0,7%). Parmi ces événements thrombo-emboliques, les thromboses veineuses étaient plus largement représentées (74,8%) que les artérielles. Les thromboses veineuses cérébrales ont notamment été les plus observées dans le pan des complications veineuses, suivies par les thromboses veineuses profondes (19,2%), les embolies pulmonaires (15,7%) et les thromboses splanchniques (13,6%). Dans le pan artériel, les infarctus du myocarde (20,1%) étaient les plus fréquents, suivis des AVC ischémiques (8,02%) et des thromboses artérielles périphériques (1,4%). Une tendance biologique commune parmi ces cas était de retrouver une thrombocytopénie (49%) ainsi que des anticorps anti PF4 (78%). Pour finir, ces manifestations n'étaient pas anodines en termes de mortalité puisque près de 30% des cas se sont soldés par un décès durant le séjour hospitalier.

Le vaccin AstraZeneca avait été fortement mis en cause, de par sa proportion nette dans ces événements thrombo-emboliques (93,7%), dont les sites électifs thrombotiques étaient les sinus veineux cérébraux, les coronaires, les TVP et embolies pulmonaires (23). C'est également ce qu'ont observé Kohlachi Z. et al. dans leur revue de 43 patients ayant subi un événement thrombo-embolique (24). 21 de ces patients (67,7%) avaient reçu un vaccin AstraZeneca. Ils rapportent aussi ces sites thrombotiques atypiques tels que les sinus veineux cérébraux, la circulation splanchnique et pulmonaire. Ils se sont également intéressés au phénomène de thrombose thrombocytopénique induite par le vaccin (TTIV), similaire au phénomène HIT (Heparin Induced Thrombocytopenia) de par leur liaison activatrice au PF4 plaquettaire, retrouvé dans plus de 67% des cas (21). Cette affection était d'ailleurs à nouveau plus fréquemment observée chez les femmes de moins de 60 ans.

Parue en 2022 dans le *Journal of Neurology*, une revue systématique avec méta-analyse menée par Palaiodimou L. et al. (25) apporte quelques précisions sur ce phénomène. Ils ont voulu observer quelle était la proportion de TTIV versus non-TTIV parmi les thromboses veineuses cérébrales (TVC) post-vaccinales, et dans quelle mesure elle pouvait affecter le pronostic des patients. Au travers de leur méta-analyse de 2 études, ils ont recensé 212 patients avec une TVC post vaccinale. Plus de 70% de celles-ci étaient associées à une TTIV. Il est intéressant de noter que les vaccins à vecteur viral avaient beaucoup plus de chance de donner une TCV de type TTIV que non-TTIV (OR: 52.34; 95% CI 9.58–285.98). A l'inverse, les autres vaccins avaient tendance à donner plus de TVC de type non-TTIV. L'importance de cette

analyse consiste surtout dans le fait que les TVC de type TTIV sont associées à un risque d'évolution nettement plus défavorable. En effet, comparativement aux TVC non-TTIC, les patients atteints sont plus jeunes, sans facteurs de risques thrombotiques, avec une présentation des symptômes plus précoces après l'exposition au vaccin. Enfin, la morbidité et la mortalité hospitalière sont plus importantes, associées à des risques de transformation hémorragique et autres thromboses concomitantes plus importantes.

3.5 Effets secondaires cardiologiques

Il a été reporté parmi les effets secondaires notables des vaccins COVID-19, certaines manifestations cardiologiques. A nouveau, de nombreux articles et revues sont parus sur le sujet.

Myocardites

En premier lieu, et pas des moindres, les possibles myocardites ont rapidement fait parler d'elles. De nombreux case reports et series ont été publiés, et notamment compilés dans la revue de Fazlollahi A. et al. qui a repris 69 articles (43 case reports et 26 case series) (26). Leur but était avant tout de décrire le cadre, les observations cliniques et biologiques ainsi que l'évolution de ces patients. Parmi les 243 cas de complications cardiaques post-vaccinales, 227 (93,4%) concernaient des cas myocardite. La très grande majorité de ceux-ci concernaient des hommes (92,1%) jeunes d'un âge médian de 21 ans. Les vaccins concernés étaient ceux à ARNm, dont celui de Pfizer comptabilisait 74,4% des cas, alors que le Moderna comprenait les 26,6% restants. La plupart des cas (87,7%) survenaient seulement après la seconde dose de vaccin. Le temps médian d'apparition était de 3 jours. Parmi les symptômes retrouvés, citons par ordre décroissant de fréquence : les douleurs thoraciques (96,1%), la fièvre (38,2%), les céphalées (18,8%), myalgies (18,8%), fatigue (15,5%), frissons (12,6%) et dyspnée (10,1%). Pour aller dans le détail, chez ces personnes, les analyses biologiques montraient la plupart du temps une hausse des marqueurs cardiaques (CK-MB = 100%, troponine = 99,5%, NT-pro-BNP = 78,3%) et inflammatoires (CRP = 90,1%). Les analyses électrocardiographiques étaient par ailleurs souvent altérées.

Une très grosse revue systématique et méta-analyse, récemment parue en 2023 par les équipes chinoises de Chang Y. et al., regroupant 42 études, aborde la question de ces multiples effets secondaires cardiologiques, notamment la myocardite (27). Un total de 1,6 milliards de patients et 2,5 milliards de doses étaient incluses pour surveillance. De celles-ci, 16 978 cas de myocardites ont été recensés, soit une incidence de 14,8 cas par million de personnes ou 8,84 cas par million de dose. Les données recueillies confirment les tendances décrites ci-dessus, à savoir, un risque accru pour les hommes par rapport aux femmes (14,8 vs 8,84/million, RR 3,44) de moins de 40 ans (RR 2,20), avec un délai médian d'apparition d'effectivement 3 jours (0,6 – 5,8) après toute dose, 2 jours après la 2^e dose (1 – 4). Le risque de myocardite était effectivement le plus important lors de la deuxième dose. Le risque de myocardite dans la population vaccinée est supérieur à celui des non-vaccinés (11.55[5.59–17.52]/ million de personnes, RR 1,39), mais inférieur au risque de myocardite post infection au COVID-19 (107.88[61.80–153.96]/million de personnes, RR 8,53). Enfin, il n'y avait effectivement pas d'évidence de risque concernant une vaccination non ARNm telle que les vaccins AstraZeneca ou CoronaVac, dits à vecteur viral.

Tout ceci est également confirmé par une dernière grosse revue anglaise, qui a analysé les 18 204 myo/péricardites des 3 grandes bases de données de surveillance d'ES, aux USA, Royaume-Uni et Europe, ainsi que recensé dans la littérature plus de 13 000 myocardites et péricardites, issues de 32 études observationnelles (28). Celle-ci abonde dans le même sens concernant les précédentes observations de myocardites, nuanciant seulement la disparité plus large de l'âge en Europe (18 -64 ans = 79,2%). Elle précise les taux de mortalité de ces deux affections combinées, observées dans les systèmes de surveillance : 62 aux USA (1,3%), 4 en UK (0,25%) et 56 en Europe (0,6%). Parmi la revue de littérature, 30 des 13 571 cas (0,22%) avaient une issue fatale. Elle donne également une estimation de l'incidence de myocardite aux USA selon le vaccin : 14,7 / million de patients entièrement vacciné pour Comirnaty et 12,35 / million pour SpikeVax.

Péricardite

La revue de Lane S. précédemment décrite (28), donne les taux d'incidence de péricardite aux USA selon le vaccin : 9,36 / million de personnes complètement vacciné, tant pour le

Comirnaty que pour SpikeVax. Les taux de mortalité confondus pré-cités restent d'application. A nouveau, c'est à la deuxième dose de vaccin (Comirnaty/Spikevax) que survenaient le plus souvent les cas de péricardite (45 et 43%). On observe néanmoins, une proportion d'hommes moins prépondérante aux USA, et encore plus en Europe (59,4 et 50,4%), avec des distributions d'âge beaucoup plus larges.

Parmi les 243 patients de Fazlollahi et al. (26)., seuls 7 ont été diagnostiqués d'une péricardite post-vaccinale. Il s'agissait surtout d'hommes (5), de 21 à 80 ans, atteints à leur 2^e dose (3/7), après 1 à 11 jours (médiane = 4).

Infarctus du myocarde

Le risque d'infarctus myocardique a également été analysé (27). Parmi plus de 610 millions d'individus vaccinés surveillés, le taux d'incidence a été mesuré à 1,73 / 10 000 personnes et 1,62 / 10 000 doses. Aucune association entre risque d'infarctus myocardique et vaccin COVID n'a pu être démontré, tant lors de la première dose (RR, 0.97; 95% CI: 0.86–1.09), que la deuxième dose (RR, 1.06; 95% CI: 0.99–1.14). Par contre, le taux d'infarctus lié à une infection par le COVID-19 (9,81 / 10 000 personnes) était bien supérieur à celui des vaccinés, avec un RR de 2.59 (95% CI: 2.38–2.79).

Arythmies cardiaques

Qu'en est-il d'un éventuel risque d'arythmie cardiaque post-vaccinale ? Chang et al. (27), via un total de presque 60 millions de personnes et 372,8 millions de doses, n'observent aucune association entre les deux (RR, 0.98; 95% CI: 0.84–1.12) dont l'incidence est calculée à 9,62 / 10 000 personnes et 5,09 / 10 000 doses. Le risque est par contre significativement augmenté lors d'une infection au COVID-19, selon 3 de leurs études combinées (RR, 4.47; 95% CI: 3.32–5.63).

Ces résultats sont appuyés par une autre vaste méta-analyse, très récemment sortie en janvier 2023(29). Via 17 études observationnelles regroupant plus de 500 millions de personnes, ils ont quant à eux analysé les risques d'arythmies post-vaccinales COVID-19, classés par vaccins. C'est ainsi que les incidences suivantes ont été calculées : Pfizer : 0.22%, 95% CI: (0.07% to 0.66%), Moderna : 0.76%, 95% CI: (0.04% to 12.08%), AstraZeneca : 0.04%, 95% CI: (0.00% to 0.98%), CoronaVac : 0.01%, 95% CI: (0.00% to 0.03%) et SinoPharm : 0.03%, 95% CI: (0.00% to 18.48%). L'incidence poolée est de 0,22%, 95% CI (0,07-0,66) Comparativement à CoronaVac,

on observe donc un ratio d'incidence (IRR) nettement supérieur des autres vaccins, respectivement 22x (Pfizer), 76x (Moderna), 4x (AstraZeneca) et 3x (Sinopharm). Les vaccins à ARNm étaient donc les vaccins avec le plus haut taux d'incidence, comparativement aux vaccins à vecteur viral. Les vaccins inactivés présentaient eux le plus faible taux. Malgré ces chiffres, les risques relatifs calculés entre les différents vaccins n'étaient statistiquement pas significatifs, n'indiquant donc pas de différence statistique entre ceux-ci. Ceci concerne les risques relatifs entre Pfizer – Moderna/AstraZeneca/CoronaVac ainsi que Moderna/AstraZeneca. Le RR entre Moderna et CoronaVac n'a pas été calculé. A noter qu'une sous-analyse a montré un taux d'incidence particulièrement haut aux USA (11,95%, 95% CI (4,92 -18,98)), comparativement à l'Europe (0,136%), Asie (0,006%) et Moyen Orient (0,022%).

Autres rares complications cardiologiques

D'autres rares effets secondaires cardiologiques ont été décrits, tels que de très rares cas de cardiomyopathies de Tako-Tsubo (26). Une revue de la littérature menée par Ahmed et al. a recensé un petit nombre de cas (10) ayant présenté une forme de Tako-Tsubo peu après une vaccination COVID-19 (30). Sur ces 10 patients, 9 étaient des femmes, d'un âge moyen de 63 ans, qui avaient reçu, dans 8 cas sur 10, un vaccin à ARNm. Tous les cas ont évolué favorablement.

4. Discussion

4.1 Analyse critique des résultats

A travers les résultats de ces multiples revues systématiques et méta-analyses, il a été dressé un panel d'effets secondaires observés après une ou plusieurs vaccinations COVID-19. Ces manifestations, ici classées par systèmes, se corrélaient grandement entre elles à travers les différentes revues. Chaque effet secondaire est caractérisé par des tendances communes, que ce soit au niveau du délai d'apparition, de la sévérité des lésions, du profil des patients incriminés, de leur évolution, leurs caractéristiques radiologiques, cliniques et biologiques.

Les effets secondaires dermatologiques recensés dans cette revue sont donc de multiples lésions cutanées, soit localisées, soit à distance, généralisées. Dans l'extrême majorité des études et reports analysés, les réactions secondaires consistaient en des éruptions locales au site d'injection, se traduisant par une rougeur, gonflement, induration, prurit et douleur/chaleur. Mais dans des cas plus rares, les centaines de milliers de suivis dans les études ont mis en évidence d'innombrables dermatoses de tous types, déjà connues en tant que telles, mais non associées au vaccin COVID-19... Ce qui est intéressant à retenir, c'est que dans l'immense majorité des cas, ces réactions étaient bénignes, spontanément résolutives (ou via une médication topique/per os limitée) et limitées dans le temps. Les graves réactions étaient heureusement très rares, mais restent à connaître et surveiller. Selon le type de réaction, elles pouvaient consister en des réactions immédiates (hypersensibilité de type 1-2) ou retardées (type 3 ou 4). A savoir que certains des constituants des vaccins, tel que le PEG-2000 (Poly Ethylen Glycol – 2000) soient suspectés de jouer un rôle dans ces réactions allergiques (31,32). Des poussées de dermatoses connues telles que du psoriasis, voire des apparitions de novo ont également été décrites (13). Il est intéressant d'observer que les femmes avaient tendance à être plus représentées dans ces échantillons. Bien qu'inexpliqué, on suspecte plusieurs raisons potentielles à cela. Une plus grande réactogénécité aux

immunisations (33), une tendance à plus rapporter les problèmes de santé ou des problèmes de peau (34) , leur majorité numérique dans les services de santé prioritaires,...

Concernant le fameux « COVID arm », décrit donc dans ces quelques études et reports, à la suite d'une vaccination Moderna, il était déjà annoncé et observé dans leur première étude, juste avant sa mise sur le marché. Décrite comme une réaction érythémateuse, maculo-papuleuse, survenant souvent après la première dose (> 80%), retardée d'environ 7 jours, à résolution rapide (5 jours) spontanément ou sous médication (15), présente les mêmes caractéristiques et proportions que celles observées dans cette grosse étude antérieure de Moderna en 2021 dans le *NEJM* (9).



Figure 5 : "COVID arm"

Concernant les troubles endocriniens post-vaccinaux décrits, les recherches se sont concentrées sur les dysthyroïdies, plus particulièrement présentes. Deux grandes entités se démarquent : les thyroïdites subaiguës et les maladies de Basedow (16). De manière générale, le vaccin Comirnaty était plus largement impliqué. Les femmes, étaient à nouveau plus largement représentées que les hommes, et le délai d'apparition médian était de 10 jours. Pour les cas de thyroïdites subaiguës, la présentation clinique ne différait pas tellement de sa forme classique, déjà connue (goitre, douleur cervicale, fièvre, asthénie, palpitations) (17,35). Une abstention thérapeutique, voire un traitement par AINS, corticoïdes oraux voire bêtabloquants si nécessaire, était utilisés efficacement, de manière similaire aux thyroïdites post-virales. La maladie de Basedow, quant à elle, présentait des caractéristiques assez similaires, tant sur la proportion majoritaire de femmes, d'âge moyen, sous 15 jours après une administration d'un vaccin, qui était plus fréquemment le vaccin Pfizer, avec une présentation clinique classique (perte de poids, tremblement, palpitations, fatigue et faiblesse) (18). Enfin, de rares cas de thyroïdites douloureuses ont été reportés. Ces phénomènes auto-immuns et inflammatoires seraient, en partie, peut-être liés à des phénomènes de mimétisme moléculaire entre particules vaccinales et antigènes thyroïdiens, suractivation antigénique du système immunitaire inné, et l'utilisation d'adjuvants vaccinaux, provoquant un Autoimmune/Anti-inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA) (36–38). Finalement, il est important de souligner que, malgré la

plus que probable sous-estimation des cas rapportés, le nombre total de ces effets secondaires reste extrêmement faible par rapport aux milliards de doses administrées, et pousse encore dans le sens de la balance bénéfice-risque plus que favorable pour la vaccination générale.

Neurologiquement parlant, certaines manifestations sont également importantes à souligner. Des cas de Guillain-Barré notamment, observés sous sa forme classique de paraparésie/esthésie ascendante ou des formes atypiques (crâniennes Miller-Fischer, bulbaires, sensibles ou motrices pures). Avec une très légère tendance masculine, les symptômes apparaissent dans un timing de 1 à 3 semaines environ (19,20). Le vaccin AstraZeneca d'abord, Pfizer ensuite, étaient particulièrement concernés, bien que d'autres vaccins ne soient pas innocents, notamment l'autre vaccin à vecteur viral J&J (39). L'évolution, souvent favorable (surtout sous thérapie adaptée, notamment IVIG) pouvait néanmoins parfois être plus grave (20). A côté de cela, mentionnons aussi les cas de paralysie faciale de Bell, complication neurologique la plus observée. Touchant un peu plus les femmes, il survenait surtout après des vaccination Pfizer, Moderna et AstraZeneca, sans prépondérance de l'un ou l'autre actuellement. Le risque lié au vaccin est effectivement augmenté de manière statistique (RR: 3.57 (95% CI 1.09-11.67)), tout comme le risque lié à l'infection (RR: 4.03 (95% CI 1.78-9.12))(21). Les phénomènes de Guillain-Barré et paralysie de Bell, déjà observés suite à d'autres vaccinations (40–42), sont probablement liés à des phénomènes de réactivité croisée et surstimulation immunologique (43). Divers autres troubles neurologiques variés ont été observés : beaucoup de céphalées, des réactivations cutanées d'Herpes Zooster, des myasthénies, divers troubles neurologiques fonctionnels, des syndromes de Parsonage-Turner, compressions nerveuses et anosmies/agueusies. Au niveau central, il s'agit surtout de neuropathies démyélinisantes, épilepsies, ainsi que de rares cas de neuronites optiques, myélites méningites et encéphalites. Ces cas restent heureusement de l'ordre de la rareté.

Finissons cette gamme des ES neurologiques par l'épineuse question des thromboses post-vaccinales. Rapidement après le début de la campagne de vaccination, des alertes quant à des thromboses, notamment cérébrales, après le vaccin Vaxzevria de AstraZeneca, sont apparues. Rapidement, l'opinion publique s'emballe et prend peur. L'Agence Européenne du Médicament s'empare du sujet et, après analyse, confirme l'existence d'un risque potentiel, bien que très rare (44). Des études confirmeront par la suite encore ces observations (45). A

travers cette revue, on observe que les vaccins à vecteur viral, AstraZeneca surtout, Johnson&Johnson dans une moindre mesure, sont les plus impliqués (19,23,24). Les femmes d'âge moyen, sans grand passif médical, seraient plus touchées que les hommes. Les thromboses, survenant souvent endéans les 2 semaines, pouvaient être majoritairement veineuses ou artérielles. Les thromboses veineuses étaient surtout localisées au niveau des sinus cérébraux, mais également dans les membres (TVP), dans la circulation pulmonaire (EP) et splanchnique. Les thromboses artérielles touchaient plutôt les artères coronaires, les artères cérébrales et périphériques(23,24). Fait intéressant, une notion de thrombose thrombocytopénique induite par le vaccin a rapidement été mise au jour et confirmée. Cette réaction, apparentée au phénomène de liaison d'anticorps au facteur plaquettaire 4 (PF4) par l'héparine (HIT), a énormément été associée au vaccin AstraZeneca, à l'inverse du vaccin Pfizer, moins impliqué dans ce type de phénomène (19,23,25). Cela a une implication pratique directe puisque le risque de morbi-mortalité général, non négligeable, était encore majoré lors de cette présentation atypique, notamment chez des patients jeunes sans facteurs de risque (25). Pour une énième fois, le risque thrombo-embolique de ces vaccinations était inférieur à celui lié à l'infection au COVID-19 (45).

Venons-en à la problématique des myocardites, sujet vastement analysé au travers des nombreuses études synthétisées dans les revues susmentionnées (26–28). De ces observations, il ressort très clairement les tendances suivantes. Les cas de myocardites, observés partout dans le monde, concernent plus souvent des hommes, jeunes, avec une apparition lors de la 2^e dose minimum, des vaccins à ARNm tels que Comirnaty (Pfizer) et Spikevax (Moderna). Les symptômes, légers à modérés, apparaissaient souvent dans les 5 premiers jours après la vaccination. Ces analyses, tirées des organismes de surveillance d'ES d'Europe, Royaume-Uni et USA ainsi que de la littérature, soulignent assez bien le risque plus que minime de développer cette affection, encore plus rarement mortelle (1%) (28), après un vaccin ARNm, bien que légèrement supérieur à celui des non vaccinés. Par ailleurs, il est toujours bon de rappeler que l'infection au COVID-19 a, elle, montré un risque nettement supérieur au vaccin de développer une myocardite (27). La cause de ce phénomène, déjà observé suite à des vaccins comme la grippe ou la variole (46) reste encore imprécise, mais des phénomènes auto-immuns réactionnels sont encore suspectés (47). La culpabilité des

vaccins ARNm paraît assez claire, mais les études comparant Moderna et Pfizer restent encore controversées (48). Les vaccins inactivés, par contre, ont montré le meilleur profil de sécurité cardiovasculaire (49,50). Parallèlement, les péricardites suivent les mêmes grandes lignes directrices, si ce n'est une plus large disparité dans le genre et les âges atteints. Le risque d'infarctus du myocarde était similaire à celui de la population générale, les vaccins n'ayant pas montré d'implication majorée dans leur survenue. A nouveau, l'infection COVID-19 menait, elle, à un plus grand risque (27).

Revenons sur les cas d'arythmies cardiaques post-vaccinales, qui ont montré des différences d'incidence variables selon les vaccins. Le taux d'incidence aux USA paraissait anormalement haut par rapport aux autres continents. Cela doit être remis en perspective quand on sait que la population américaine est nettement plus à risque d'arythmie que les autres citées (51) et que les cas rapportés spontanément étaient bien plus hauts que les diagnostics cliniques. Par ailleurs, la revue n'avait pas comparé elle-même le risque d'arythmie entre les vaccinés et les non-vaccinés. C'est par contre ce qu'avait fait une grosse étude parue dans le *New England Journal of Medicine* en 2021, par Barda et al. (52). Ils ont surveillé plus de 1,7 millions de patients ayant reçu une dose de vaccin Pfizer. Parmi leur nombreuses variables observées, les arythmies y figuraient. Ils ont pu observer que, comparativement aux non-vaccinés, le vaccin Pfizer était associé à un risque relatif de 0,89 (donc tendance protectrice) mais qui n'était pas statistiquement significatif (95% CI, 0,74 – 1,94). Par contre, ils ont démontré que la vaccination COVID-19 était associée avec un risque d'arythmie substantiellement inférieur comparativement à la population infectée par le COVID-19, qui montrait un risque relatif significativement supérieur (RR=3,83, 95% CI :3,07-4,95).

4.2 Limitations et biais

Ce travail présente bien évidemment certaines limitations. Certaines sont inhérentes à la méthodologie choisie, bien qu'adaptée à son objectif primaire qui est de rendre compte des ES observés à l'échelle mondiale. D'autres sont liées aux études et reports utilisés dans les articles sélectionnés, ou encore liés au contexte actuel pandémique, inédit, et récent, qui complexifie les données à analyser.

Tout d'abord, ce travail de mise au point, comme explicitement annoncé au préalable, ne prétend pas être exhaustif. Afin de présenter des résultats aussi vastes que possible, tout en étant pratiquement faisable à mon échelle, et digeste pour les lecteurs, j'ai donc volontairement choisi les articles à incorporer. Certes, selon des critères précis, annoncés dans la méthodologie, mais finalement laissés à ma seule et unique appréciation. J'ai essayé de regrouper les revues les plus complètes, sérieuses et récentes afin de donner un aperçu correct des grandes observations faites. Cette sélection subjective, basée sur des critères objectifs, laisse donc de côté certaines revues systématiques, qui pourraient somme toute figurer dans ce travail. Mais « choisir, c'est aussi renoncer ». Une sélection restreinte mais bien menée permet malgré tout à un lecteur, souhaitant une vision globale et digeste, de se faire une idée du phénomène, tout en étant conscient des limites occasionnées.

Outre cet aspect de non-exhaustivité, je dois revenir aussi sur le principe de revue parapluie, dont je m'inspire. Ce type de revue systématique, assez récent, qui s'inspire lui-même d'autres revues systématiques, est soumis à la qualité de celles-ci et notamment de leurs biais. Un des principaux problèmes est donc qu'elle risque d'amplifier les inexactitudes des revues choisies. Cela donne une hétérogénéité majorée sur le plan clinique, statistique et méthodologique. Il est toujours possible de réaliser des évaluations complexes de la qualité (ASMTAR 2), du risque de biais (ROBIS) et du niveau de recommandation (GRADE) des revues incluses mais cela ne permet pas de corriger le problème, qui rend la revue friable. Malgré cela, cette technique de synthèse des connaissances actuelles, rapide, et large, reste très utile afin de rendre compte d'un problème étudié.

Il est également important de mettre en perspective les articles utilisés dans les différentes revues. Il s'agit dans de nombreux cas de revues se basant sur des case reports et case series. Malgré des méthodologies correctement menées dans leur rédaction, ces reports ne donnent qu'une description des pathologies observées en post-vaccinal. Il n'y a donc pas toujours de suivi de cohorte, d'étude avec randomisation, de taux d'incidence et des risques chiffrés dans ces reports. On observe uniquement les cas répertoriés, parmi une masse non définie de gens vaccinés dans une population. L'idéal aurait été de réaliser des RCT's ou des études rétrospectives précises, standardisées, afin d'avoir un échantillon homogène, comparé à des groupes contrôles, afin de définir s'il existe un risque statistiquement majoré.

De plus, certaines études/ reports ne précisent pas toujours le vaccin impliqué dans la survenue d'un effet secondaire. Quand cela est clair, il est bien sur mentionné, mais certains articles manquent de précision.

Ajoutons évidemment le contexte planétaire de cette vaccination éclair, qui ne facilite pas les choses. D'une part, les premiers vaccins disponibles ont été les vaccins Pfizer et Moderna, qui ont été distribués en masse dès leur autorisation de mise sur le marché. Ceci peut amener de nombreux biais. Il est légitime de croire que ces derniers sont largement plus représentés dans les cases/series reports et pointés du doigt. Leur large nombre implique de plus grandes chances d'observer des réactions secondaires. Les vaccins moins utilisés souffrent probablement moins de cette notoriété, représentant un échantillon plus faible, permettant une analyse statistique plus laborieuse. D'autre part, il est probable que de nombreux cas de réactions secondaires soient passés à la trappe, soit par banalisation (tant du patient que du soignant), soit par non-publication. Les différents ES présentés revêtent parfois de symptômes aspécifiques, n'ayant pas alarmé les concernés. Le nombre d'ES est probablement nettement minimisé.

Inutile de rappeler également la notion financière et industrielle, inhérente à une telle situation majeure, dont les enjeux économiques sont considérables pour les grands acteurs pharmaceutiques impliqués dans la course aux vaccins. Les budgets investis dans la recherche ont été colossaux et les recettes potentielles le sont encore plus. Il va sans dire que la question du profil de sécurité des vaccins étudiés est un sujet tabou, très épineux pour ces acteurs industriels. On peut légitimement supposer que ces derniers veulent minimiser les désagréments observés avec leur vaccin respectif, et qu'ils ont leur mot à dire dans certaines décisions politiques ou études financées par des collaborateurs, etc. Sans aller jusqu'à la notion de « corruption », il est bon de toujours rester critique envers ces sujets médicaux, qui sont finalement bel et bien liés au monde commercial, où des jeux d'influence invisibles sont monnaie courante.

Par ailleurs, notons que peu de ces études et revues affirment le lien de causalité entre la manifestation observée et le vaccin COVID-19. D'ailleurs, les nombreux titres mentionnant les termes « effets secondaires » (dont ce travail), ne sont-ils pas déjà trop avancés ? Il n'existe pour l'heure que des présomptions, basées avant tout sur une proximité temporelle entre vaccination et réaction atypique.

Mais entendons-nous, ces explorations découlent habituellement de descriptions de cas observés, atypiques, qui mènent ensuite à des études plus poussées, elles-mêmes compilées dans des méta-analyses et revues, afin d'édicter des guidelines et recommandations avec des niveaux de preuve. Nous sommes encore au début de ce long travail, mais force est de constater que les travaux en la matière ne manquent pas et que les recherches sont déjà bien avancées. Et c'est justement là l'objectif de ce travail, qui a pour but de présenter les premiers effets secondaires observés, un an après le début d'une campagne de vaccination sans précédent.

Ce travail se veut aussi initiateur de futures recherches. Avec celui-ci, s'ouvrent de nouvelles portes et de nouvelles questions. Le champ d'investigation est encore large et peu exploré : qu'en est-il des effets secondaires observés chez les enfants ? Ou chez les femmes enceintes ? Ou encore des populations avec comorbidités spécifiques (immunodépression, oncologique, autres maladies chroniques, ...) ?

Les cas décrits doivent faire l'objet de recherches plus poussées, tant dans l'aspect méthodologique que dans l'aspect scientifique. Il s'agit notamment de déterminer un lien de causalité plus clair, de préciser les caractéristiques spécifiques des pathologies décrites, en s'y intéressant à chacune. Chaque spécialité médicale peut être concernée par des réactions atypiques rarement observées, qui n'ont pas fait l'objet de quelques lignes ici. Des case reports fleurissent chaque jour sur d'innombrables sujets. Citons parmi tant d'autres une hémophilie post-vaccinale (53), ou encore un cas d'apoplexie hypophysaire post-vaccinale (54).

A côté de ces quelques cas isolés, d'autres tendances émergent également et auraient mérité une place dans cette revue, mais manquent encore de données. C'est le cas des troubles menstruels observés chez de nombreuses patientes ayant été vaccinées par un vaccin tel que Comirnaty (Pfizer) ou Spikevax (Moderna). Relayés de toute part, par le bouche-à-oreille, les médias, les réseaux sociaux, ou encore les professionnels de la santé, nombreuses sont celles qui ont remarqué des métr/o/ménorragies inhabituelles ou des changements de durée de cycle. Plusieurs études ont étudié ce phénomène (55–57) dont une importante parue dans le *BMJ* en septembre 2022 par Edelman A. et al. ayant montré « *des changements menstruels après la vaccination contre le Covid-19. Ces changements sont faibles par rapport à la variation normale et se résorbent au cours du cycle après la vaccination* »(58). C'est d'ailleurs

ainsi que le 28 octobre 2022, le comité européen de pharmacovigilance (Prac) «*a conclu que les saignements menstruels abondants peuvent être considérés comme un effet indésirable potentiel des vaccins Comirnaty [Pfizer] et Spikevax [Moderna]*», selon l'Agence nationale de sécurité du Médicament(59). Une revue systématique de la littérature publiée dans *Vacunas* en juillet 2022, regroupant 14 études et plus de 70 000 femmes vaccinées, a montré que 52,05% ont rapporté des troubles menstruels, dont les ménorragies figuraient en tête de liste. Malheureusement, peu de précisions de ces troubles étaient disponibles dans la revue, dont les proportions variaient entre 0,83% et 90,9% selon les études, n'amenant que peu de plus-value dans cette synthèse. A l'heure d'écrire ces lignes, preuve que les évidences scientifiques ne cessent d'avancer, une méta-analyse de mars 2023 vient de sortir dans le *Journal of Infection and Public Health*, regroupant des dizaines de milliers de patientes à travers 16 études (60). Elle donne des taux de prévalence poolés assez impressionnants : 24,4% (ménorragie), 16,2% (polyménorragie), 6,6% (variation de la longueur du cycle), 22,7% (oligoménorrhée). Sans oublier que le COVID-19 en lui-même est suspecté de pouvoir ce type d'ES (61). Il semble donc que de nombreux liens soit actuellement reconnus, mais doivent encore faire leurs preuves au niveau scientifique.

Comme évoqué ci-dessus, des tendances émergent mais doivent encore faire leur chemin avant de pouvoir figurer dans un tel travail de recensement des plus grands effets secondaires observés. Citons ces revues publiées qui présentent des réactions post-vaccinales telles que des arthrites de novo (62,63), des hépatites auto-immunes (64–66), des vasculites (67,68), des cas d'anaphylaxies(69,70), et encore d'autres.

Encore une fois, la réalisation de ce travail permet de s'ouvrir l'esprit, en intégrant les effets secondaires cardinaux observés, intéressants du point de vue du généraliste. Celui-ci, en première ligne, doit pouvoir connaître les grandes entités décrites, et être alerte quant à une éventuelle nouvelle entité pathologique. L'intérêt pour de nouvelles recherches suivant cette synthèse est grand : tant dans l'approfondissement d'une branche médicale voire d'une pathologie précise post-vaccinale, que dans l'actualisation d'une telle synthèse d'ici quelques années, avec toutes les nouvelles publications qui émergent encore à ce jour.

5. Conclusion

A l'heure de faire le point sur les enseignements tirés de ce travail, nombreuses sont les réponses, mais également les questions qui en découlent. Au travers de cette recherche dans la littérature, nous avons pu mettre en évidence les nombreux mais rares effets secondaires observés après les différents vaccins contre le Sars-CoV2 sur le marché. La plupart ne relèvent encore que d'observations, décrivant les profils, évolutions et tendances retrouvés les plus fréquemment, et non d'études rigoureuses multiples. Néanmoins, elles nous permettent d'avoir un aperçu des grands effets secondaires observés, qu'ils soient dermatologiques, endocrinologiques, neurologiques, thrombo-emboliques ou cardiologiques. Myocardites, thromboses, syndromes neurologiques, éruptions, ... Nombre de ces manifestations rapportées dans la vie courante ont effectivement une véracité scientifique, statistique, mais dans une mesure plus qu'acceptable, tant d'un point de vue quantitatif que de sévérité. Les vaccins ne sont pas tout équivalents dans leur efficacité ou dans leur profil d'innocuité. Tous ont leurs caractéristiques propres, différant selon leur mécanisme d'action, occasionnant des réactions différentes chez des personnes différentes.

A la lumière de ces premières observations, nul doute que les vaccins contre le COVID-19 font la preuve de leur sécurité relative, sans être exempts de tout reproche. Appuyée par ces analyses, la fameuse balance bénéfice-risque penche en tout cas encore un peu plus du bon côté. Les recommandations vaccinales émanant des hautes instances scientifiques prouvent donc actuellement leur bon sens. Il est évident qu'il faudra encore de nombreuses recherches sur le sujet pour continuer à surveiller cette vaccination, dans une pandémie qui est encore somme toute active, afin de continuer à prodiguer les meilleurs soins selon les dernières évidences connues.

Nous avançons dans ce brouillard médical, inédit par son ampleur et sa fulgurance, comme un chalutier dans la tempête : avec prudence et méthode, mais toujours face à l'inconnu et l'incertitude. Loin d'être une marque de faiblesse, mais plutôt de vaillance, nous devons continuer à avancer en y mettant toutes nos forces afin d'amener la chaloupe à bon port.

Bibliographie

1. Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha MM. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*. 2021;49(2):199-213. DOI : 10.1007/s15010-020-01516-2
2. Wu Y, Kang L, Guo Z, Liu J, Liu M, Liang W. Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 1 août 2022;5(8):e2228008. DOI : 10.1001/jamanetworkopen.2022.28008
3. CDC. Healthcare Workers [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cité 23 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/clinical-considerations-index.html>
4. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 17 mars 2020;323(11):1061-9. DOI : 10.1001/jama.2020.1585
5. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 1 juin 2020;77(6):683-90. DOI : 10.1001/jamaneurol.2020.1127
6. Liotta EM, Batra A, Clark JR et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol*. nov 2020;7(11):2221-30. DOI : 10.1007/s15010-020-01516-2
7. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl*. 15 févr 2020;395(10223):497-506. DOI : 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
8. Lamontagne F, Agarwal A, Rochwerg B, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*. 4 sept 2020;370:m3379. DOI : 10.1136/bmj.m3379
9. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 4 févr 2021;384(5):403-16. DOI : 10.1056/NEJMoa2035389
10. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 31 déc 2020;383(27):2603-15. DOI : 10.1056/NEJMoa2034577
11. Whiteley WN, Ip S, Cooper JA, et al. Association of COVID-19 vaccines ChAdOx1 and BNT162b2 with major venous, arterial, or thrombocytopenic events: A population-based cohort study of 46 million adults in England. *PLoS Med*. févr 2022;19(2):e1003926. DOI : 10.1371/journal.pmed.1003926
12. Seirafianpour F, Pourriyahi H, Gholizadeh Mesgarha M, et al. A systematic review on mucocutaneous presentations after COVID-19 vaccination and expert recommendations about vaccination of important immune-mediated dermatologic disorders. *Dermatol Ther*. 2022;35(6):e15461. DOI : 10.1111/dth.15461

13. Wu PC, Huang IH, Wang CW, et al. New Onset and Exacerbations of Psoriasis Following COVID-19 Vaccines: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23(6):775-99. DOI : 10.1007/s40257-022-00721-z
14. Qaderi K, Golezar MH, Mardani A, et al. Cutaneous adverse reactions of COVID-19 vaccines: A systematic review. *Dermatol Ther.* mai 2022;35(5):e15391. DOI : 10.1111/dth.15391
15. Agustin M, Trifitriana M, Danarti R. COVID arm as a common cutaneous manifestation after mRNA-1273 vaccination: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 6 janv 2023;23:7. DOI : 10.1186/s12879-022-07973-4
16. Caironi V, Pitoia F, Trimboli P. Thyroid Inconveniences With Vaccination Against SARS-CoV-2: The Size of the Matter. A Systematic Review. *Front Endocrinol.* 2022;13:900-964.
17. Ippolito S, Gallo D, Rossini A, et al. SARS-CoV-2 vaccine-associated subacute thyroiditis: insights from a systematic review. *J Endocrinol Invest.* juin 2022;45(6):1189-200. DOI : 10.1007/s40618-022-01747-0
18. Triantafyllidis KK, Giannos P, Stathi D, et al. Graves' disease following vaccination against SARS-CoV-2: A systematic review of the reported cases. *Front Endocrinol.* 2022;13:938001. DOI : 10.3389/fendo.2022.938001
19. Alonso Castillo, R., & Martínez Castrillo, J. C. (2022). Neurological manifestations associated with COVID-19 vaccine. *Neurologia*, S2173-5808(22)00141-9. . <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2022.09.007>.
20. Abolmaali M, Rezaei F, Behnagh AK, et al. Guillain-Barré syndrome in association with COVID-19 vaccination: a systematic review. *Immunol Res.* déc 2022;70(6):752-64. DOI : 10.1007/s12026-022-09316-6
21. Rafati A, Pasebani Y, Jameie M, et al. Bell's Palsy Following SARS-CoV-2 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *medRxiv [Internet].* 2022;((Rafati A.; Pasebani Y.) School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran). Disponible sur: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2021043980&from=export>
22. Shafiq A, Salameh MA, Laswi I et al. Neurological Immune-Related Adverse Events After COVID-19 Vaccination: A Systematic Review. *J Clin Pharmacol.* 2022;62(3):291-303. DOI : 10.1002/jcph.2017
23. Mani A, Ojha V. Thromboembolism after COVID-19 Vaccination: A Systematic Review of Such Events in 286 Patients. *Ann Vasc Surg.* août 2022;84:12-20.e1. DOI : 10.1016/j.avsg.2022.05.001
24. Kolahchi Z, Khanmirzaei M, Mowla A. Acute ischemic stroke and vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia post COVID-19 vaccination; a systematic review. *J Neurol Sci.* 15 août 2022;439:120327. DOI : 10.1016/j.jns.2022.120327
25. Palaiodimou L, Stefanou MI, de Sousa DA et al. Cerebral venous sinus thrombosis in the setting of COVID-19 vaccination: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2022;269(7):3413-9. DOI : 10.1007/s00415-022-11101-2
26. Fazlollahi A, Zahmatyar M, Noori M, et al. Cardiac complications following mRNA COVID-19 vaccines: A systematic review of case reports and case series. *Rev Med Virol.* juill 2022;32(4):e2318. DOI : 10.1002/rmv.2318

27. Chang Y, Lv G, Liu C et al. Cardiovascular safety of COVID-19 vaccines in real-world studies: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines*. 31 déc 2023;22(1):25-34. DOI : 10.1080/14760584.2023.2150169
28. Lane S, Yeomans A, Shakir S. Reports of myocarditis and pericarditis following mRNA COVID-19 vaccination: a systematic review of spontaneously reported data from the UK, Europe and the USA and of the scientific literature. *BMJ Open*. 25 mai 2022;12(5):e059223. DOI : 10.1136/bmjopen-2021-059223
29. Abutaleb MH, Makeen HA, Meraya AM et al. Risks of Cardiac Arrhythmia Associated with COVID-19 Vaccination: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines*. 3 janv 2023;11(1):112. DOI : 10.3390/vaccines11010112
30. Ahmed SK, Mohamed MG, Essa RA, Dabou EAAR, Abdulqadir SO, Omar RM. Global reports of takotsubo (stress) cardiomyopathy following COVID-19 vaccination: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv [Internet]*. 2022
31. Blumenthal KG, Freeman EE, Saff RR et al. Delayed Large Local Reactions to mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. avr 2021;384(13):1273-7.
32. Fisher AA. Immediate and delayed allergic contact reactions to polyethylene glycol. *Contact Dermatitis*. 1978;4(3):135-8.
33. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*. oct 2016;16(10):626-38.
34. Newson L, Manyonda I, Lewis R et al. Sensitive to Infection but Strong in Defense—Female Sex and the Power of Oestradiol in the COVID-19 Pandemic. *Front Glob Womens Health*. 11 mai 2021;2:651752.
35. Fatourechi V, Aniszewski JP, Fatourechi GZE et al. Clinical Features and Outcome of Subacute Thyroiditis in an Incidence Cohort: Olmsted County, Minnesota, Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 mai 2003;88(5):2100-5.
36. Vojdani A, Vojdani E, Kharrazian D. Reaction of Human Monoclonal Antibodies to SARS-CoV-2 Proteins With Tissue Antigens: Implications for Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2021;11.
37. Wraith DC, Goldman M, Lambert PH. Vaccination and Autoimmune Disease: What is the Evidence? *Lancet* (2003) 362(9396):1659–66. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14802-7
38. Liang Z, Zhu H, Wang X, Jing B, Li Z, Xia X, et al. Adjuvants for Coronavirus Vaccines. *Front Immunol* (2020) 11:589833. doi: 10.3389/fimmu.2020.589833
39. Hanson KE, Goddard K, Lewis N, Fireman B, Myers TR, Bakshi N, et al. Guillain-Barré Syndrome after COVID-19 Vaccination in the Vaccine Safety Datalink [Internet]. *medRxiv*; 2021 [cité 8 avr 2023]. p. 2021.12.03.21266419. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.03.21266419v1>
40. Martín Arias LH, Sanz R, Sáinz M et al. Guillain-Barré syndrome and influenza vaccines: A meta-analysis. *Vaccine*. 17 juill 2015;33(31):3773-8.
41. Tseng HF, Sy LS, Ackerson BK et al. Safety of Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine in 11- to 21-Year-Olds. *Pediatrics*. janv 2017;139(1):e20162084.

42. Bardage C, Persson I, Örtqvist Å et al. Neurological and autoimmune disorders after vaccination against pandemic influenza A (H1N1) with a monovalent adjuvanted vaccine: population based cohort study in Stockholm, Sweden. *BMJ*. 12 oct 2011;343:d5956.
43. Ozonoff A, Nanishi E, Levy O. Bell's palsy and SARS-CoV-2 vaccines. *Lancet Infect Dis*. avr 2021;21(4):450-2.
44. EMA. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low platelets [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 9 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
45. Hippisley-Cox J, Patone M, Mei XW et al. Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. *The BMJ*. 26 août 2021;374:n1931.
46. Ling RR, Ramanathan K, Tan FL et al. Myopericarditis following COVID-19 vaccination and non-COVID-19 vaccination: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. juill 2022;10(7):679-88.
47. Chamling B, Vehof V, Drakos S et al. Occurrence of acute infarct-like myocarditis following COVID-19 vaccination: just an accidental co-incidence or rather vaccination-associated autoimmune myocarditis? *Clin Res Cardiol*. 2021;110(11):1850-4.
48. Wong HL, Hu M, Zhou CK et al. Risk of myocarditis and pericarditis after the COVID-19 mRNA vaccination in the USA: a cohort study in claims databases. *Lancet Lond Engl*. 11 juin 2022;399(10342):2191-9.
49. Chen M, Yuan Y, Zhou Y et al. Safety of SARS-CoV-2 vaccines: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Infect Dis Poverty*. 5 juill 2021;10(1):94.
50. Ling Y, Zhong J, Luo J. Safety and effectiveness of SARS-CoV-2 vaccines: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. déc 2021;93(12):6486-95.
51. Dai H, Zhang Q, Much AA et al. Global, regional, and national prevalence, incidence, mortality, and risk factors for atrial fibrillation, 1990–2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Eur Heart J - Qual Care Clin Outcomes*. 1 déc 2021;7(6):574-82.
52. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med*. 16 sept 2021;385(12):1078-90.
53. Radwi M, Farsi S. A case report of acquired hemophilia following COVID-19 vaccine. *J Thromb Haemost JTH*. juin 2021;19(6):1515-8.
54. Piñar-Gutiérrez A, Remón-Ruiz P, Soto-Moreno A. Case report: Pituitary apoplexy after COVID-19 vaccination. *Med Clin (Barc)*. 27 mai 2022;158(10):498-9.
55. Rodríguez Quejada L, Toro Wills MF, Martínez-Ávila MC, Patiño-Aldana AF. Menstrual cycle disturbances after COVID-19 vaccination. *Womens Health Lond Engl*. 2022;18:17455057221109376.
56. Laganà AS, Veronesi G, Ghezzi F et al. Evaluation of menstrual irregularities after COVID-19 vaccination: Results of the MECOVAC survey. *Open Med Wars Pol*. 2022;17(1):475-84.

57. Edelman A, Boniface ER, Benhar E et al. Association Between Menstrual Cycle Length and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination: A U.S. Cohort. *Obstet Gynecol.* avr 2022;139(4):481.
58. Edelman A, Boniface ER, Male V, et al Association between menstrual cycle length and covid-19 vaccination: global, retrospective cohort study of prospectively collected data. *BMJ Medicine* 2022;1:e000297. doi: 10.1136/bmjmed-2022-000297
59. Actualité - Point de situation sur la surveillance des vaccins contre le Covid-19 - Période du 30/09/2022 au 20/10/2022 - ANSM [Internet]. [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-le-covid-19-periode-du-30-09-2022-au-20-10-2022>
60. Al Kadri HM, Al Sudairy AA, Alangari AS et al. COVID-19 vaccination and menstrual disorders among women: Findings from a meta-analysis study. *J Infect Public Health.* 2 mars 2023;16(5):697-704.
61. Lebar V, Laganà AS, Chiantera V et al. The Effect of COVID-19 on the Menstrual Cycle: A Systematic Review. *J Clin Med.* 30 juin 2022;11(13):3800.
62. Chen CC, Chen CJ. New-onset inflammatory arthritis after COVID-19 vaccination: A systematic review. *Int J Rheum Dis. International Journal of Rheumatic Diseases* 2023 26:2 (267-277)
63. Winichakoon P, Chanloun W, Nantsupawat T, Louthrenoo W. Adult-Onset Still's Disease-like Syndrome following COVID-19 Vaccination: A Case Report and Review of the Literature. *Vaccines.* 2022;10(7).
64. Chow KW, Pham NV, Ibrahim BM et al. Autoimmune Hepatitis-Like Syndrome Following COVID-19 Vaccination: A Systematic Review of the Literature. *Dig Dis Sci.* 2022;67(9):4574-80.
65. Chow KW, Pham NV, Ibrahim BM et al. AUTOIMMUNE HEPATITIS FOLLOWING COVID-19 VACCINATION: A SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE. *Gastroenterology.* 2022;162(7):S-1247.
66. Roy A, Verma N, Singh S et al. Immune-mediated liver injury following COVID-19 vaccination: A systematic review. *Hepatol Commun.* sept 2022;6(9):2513-22.
67. Tang X, Liu F, Li Q, Fu H, Wang J, Mao J. De novo vasculitis after COVID-19 vaccination. *Curr Rheumatol Rev. Current Rheumatology Reviews* 2023 19:2 (151-158)
68. Prabhahar A, Naidu GSRSNK, Chauhan P et al. ANCA-associated vasculitis following ChAdOx1 nCoV19 vaccination: case-based review. *Rheumatol Int.* 2022;42(4):749-58.
69. Paul P, Janjua E, AlSubaie M et al. Anaphylaxis and Related Events Following COVID-19 Vaccination: A Systematic Review. *J Clin Pharmacol.* 2022;62(11):1335-49.
70. Snow TT, Lee AS, Shah M et al. Clinically documented allergy and anaphylaxis to mRNA COVID-19 vaccines after 6 weeks of community vaccination. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2021;76(SUPPL 110):89-90.

ANNEXES

Annexe 1 : checklist JBI (inclusion des revues systématiques)

JBI Critical Appraisal Checklist for
systematic reviews and research syntheses

Reviewer_____

Date_____

Author_____Year_____Record Number_____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Is the review question clearly and explicitly stated?	☐	☐	☐	☐
2. Were the inclusion criteria appropriate for the review question?	☐	☐	☐	☐
3. Was the search strategy appropriate?	☐	☐	☐	☐
4. Were the sources and resources used to search for studies adequate?	☐	☐	☐	☐
5. Were the criteria for appraising studies appropriate?	☐	☐	☐	☐
6. Was critical appraisal conducted by two or more reviewers independently?	☐	☐	☐	☐
7. Were there methods to minimize errors in data extraction?	☐	☐	☐	☐
8. Were the methods used to combine studies appropriate?	☐	☐	☐	☐
9. Was the likelihood of publication bias assessed?	☐	☐	☐	☐
10. Were recommendations for policy and/or practice supported by the reported data?	☐	☐	☐	☐
11. Were the specific directives for new research appropriate?	☐	☐	☐	☐

Aromataris E, Fernandez R, Godfrey C, Holly C, Kahlil H, Tungpunkom P. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an Umbrella review approach. Int J Evid Based Healthc. 2015;13(3):132-40.

Annexe 2 : tableau synthétique des revues systématiques

Titre	Auteurs	Année	Pays	Types et nombre d'études incluses	Evaluation JBI	Revue	Conclusion
A systematic review on mucocutaneous presentations after COVID-19 vaccination and expert recommendations about vaccination of important immune-mediated dermatologic disorders	Seirafianpour F. et al.	2022	Iran	(180 études) 65 case reports 10 case series 41 RCT 27 études analytiques 37 recommandations	8/9	Dermatologic therapy	Nombreuses manifestations cutanées post vaccinales. La plupart sont non-significatives, spontanément résolutives. Les rares plus sévères font l'objet de guidelines de management, qui permettent de limiter leur dangerosité.
New Onset and Exacerbations of Psoriasis Following COVID-19 Vaccines: A Systematic Review	Wu P. et al.	2022	Taiwan	43 études	9/9	American Journal of Clinical Dermatology	Tant des poussées que des psoriasis de novo, ont été observés comme effets secondaires post-vaccinaux COVID-19. Un suivi dermatologique de ces patients est nécessaire.
Cutaneous adverse reactions of COVID-19 vaccines: A systematic review	Qaderi K. et al.	2022	Iran	(17 études) 7 case reports 7 case series 3 études croisées	9/9	Dermatologic therapy	Les réactions cutanées aux vaccins COVID-19 surviennent préférentiellement chez les femmes, d'âge moyen, après une première dose, dans un délai d'environ 3 semaines. La plupart sont spontanément résolutifs, sans implication thérapeutique majeure.
COVID arm as a common	Maulidina A. et al.	2023	Indonésie	(18 études) 2 études croisées	9/10	BMC Infectious disease	Le « bras COVID » est une réaction cutanée secondaire possible au

cutaneous manifestation after mRNA-1273 vaccination: a systematic review				2 études cohorte retrospectives 9 case series 3 case reports 1 étude registry based			vaccin COVID-19 Moderna, plus fréquemment retrouvé chez les femmes d'âge moyen.
Guillain-Barré syndrome in association with COVID-19 vaccination: a systematic review	Abolmaali M. et al.	2022	Iran	(41 études)	9/9	Immunologic Research	Le syndrome de Guillain-Barré est une complication neurologique rare du vaccin COVID-19. Des profils-types et évolutions similaires sont observés mais demandent d'autres études complémentaires.
Neurological manifestations associated with COVID-19 vaccine	Alonso Castillo R. et al.	2022	Espagne	86 études (13809 patients)	9/10	Neurologia	De nombreuses complications neurologiques ont été observées après une ou plusieurs vaccinations COVID-19, dont les plus fréquents sont la paralysie de Bell, les AVC, céphalées, syndrome de Guillain-Barré, démyélinisation et troubles fonctionnels.
Bell's Palsy Following SARS-CoV-2 Vaccines: A Systematic Review and MetaAnalysis	Rafati A. et al.	2022	Iran	50 études	11/11	Otolaryngology	Incidence de Guillain-Barré significativement augmentée chez les vaccinés versus COVID-19 versus placebo. Pas de différence significative entre les vaccins Pfizer et AstraZeneca. Risque majoré de Guillain-Barré lors d'une infection COVID-19 versus vaccin.

Neurological Immune-Related Adverse Events After COVID-19 Vaccination: A Systematic Review	Shafiq A. et al.	2022	Iran	(18 études) 2 case series 12 case reports 1 étude observationnelle 3 RCT	9/9	The Journal of Clinical Pharmacology	Des effets secondaires neurologiques tels que paralysie de Bell, Guillain-Barré, myélinopathies ont été observées, à faible échelle dans cette revue. La plupart étant limités et spontanément résolutifs.
Graves' disease following vaccination against SARS-CoV2: A systematic review of the reported cases	Triantafyllidis K. et al.	2022	Royaume-Uni	(21 études) 9 case reports 12 case series	10/10	Frontiers in Endocrinology	Des cas de dysthyroïdies post-vaccinales, tels que des syndromes de Basedow ont été décrits à de multiples reprises, bien qu'assez rares.
SARS-CoV-2 vaccine-associated subacute thyroiditis: insights from a systematic review	Ippolito S. et al.	2022	Italie	(30 études)	9/9	Journal of Endocrinological Investigation	Des cas de thyroidites subaigues ont été décrits après des vaccins COVID-19. La plupart étant de sévérité légère à modérée, sans implication thérapeutique majeure.
Thyroid Inconveniences With Vaccination Against SARS-CoV-2: The Size of the Matter. A Systematic Review	Cairono V. et al.	2022	Italie	(45 études) 24 case reports 16 cas series 5 lettres éditeurs	9/9	Frontiers in Endocrinology	Des dysthyroïdies post-vaccinales COVID-19, telles que des thyroidites subaigues et syndromes de Basedow, peuvent survenir, la plupart du temps dans les 2 mois.
Global reports of takotsubo (stress) cardiomyopathy following COVID-19 vaccination: a systematic review and meta-analysis	Ahmed S.K. et al.	2022	Iraq	10 case reports	9/11	IJC Heart and Vasculature	Des complications cardiomyopathiques de type Tako-tsubo post-vaccinales COVID-19 existent. Elles restent rares mais peuvent potentiellement être mortelles.
Cardiovascular safety of COVID-19 vaccines in	Chang Y. et al.	2023	Chine	42 études	11/11	Expert Review of Vaccines	Il existe un risque majoré de myocardite post-vaccinale COVID-

real-world studies: a systematic review and meta-analysis							19, surtout après les 2 ^e et 3 ^e doses de Pfizer et Moderna. Aucun risque majoré d'infarctus myocardique ou d'arythmie n'a été démontré.
Cardiac complications following mRNA COVID-19 vaccines: A systematic review of case reports and case series	Fazlohalli A. et al.	2021	Iran	(69 études) 43 case reports 26 case series	8/9	Reviews in Medical Virology	De nombreux cas de myocardites chez des hommes jeunes ont été décrits, particulièrement après la 2 ^e dose du vaccin. D'autres manifestations cardiologiques (infarctus, Tako-tsubo, ...) ont été observées, dans une proportion nettement moindre.
Reports of myocarditis and pericarditis following mRNA COVID-19 vaccination: a systematic review of spontaneously reported data from the UK, Europe and the USA and of the scientific literature	Lane S. et al.	2022	Royaume - Uni	32 études observationnelles	9/11	BMJ Open	De nombreux cas de myocardites post-vaccinales COVID-19 ont été recensées, notamment aux USA/UK/EU. Les hommes jeunes étaient plus souvent atteints. L'atteinte était souvent légère et se résolvait souvent complètement.
Risks of Cardiac Arrhythmia Associated with COVID-19 Vaccination: A Systematic Review and Meta-Analysis	Abutaleb M.H et al.	2023	Arabie Saoudite	(17 études) 3 études de cohorte 3 études croisées 8 études rétrospectives 2 case series 1 étude analytique d'un sous-groupe	11/11	Vaccines	Taux d'incidence d'arythmie post-vaccinale COVID-19 est faible mais présent. Pas de risque majoré par rapport aux patients non vaccinés, mais nettement inférieur comparativement aux infectés. Les vaccins à ARNm sont plus impliqués que ceux à vecteur viral ou inactivés.

Cerebral venous sinus thrombosis in the setting of COVID-19 vaccination: a systematic review and meta-analysis	Palaiodimou M. et al.	2022	Grèce	2 études	11/11	Journal of Neurology	Des cas de thromboses veineuses cérébrales associées aux vaccins COVID-19 ont été décrits. Des sous-types, associés ou non à un syndrome thrombotique thrombocytopénique, peuvent conditionner le pronostic. Les vaccins à vecteur viral sont associés à ce syndrome, atteignent des patients plus jeunes, et péjorent fortement le pronostic.
Thromboembolism after COVID-19 Vaccination: A Systematic Review of Such Events in 286 Patients	Mani A. et al.	2022	Inde	20 études rétrospectives	9/9	Annals of Vascular Surgery	Il existe des cas rapportés de phénomènes thrombo-emboliques post-vaccinaux COVID-19, notamment chez les femmes d'âge moyen. Les thromboses sont plus souvent veineuses qu'artérielles. On retrouve les sinus cérébraux, les TVP, EP et la circulation splanchniques comme sites électifs veineux, myocardiques et cérébraux comme sites artériels.
Acute ischemic stroke and vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia post COVID-19 vaccination; a systematic review	Kohlachi Z. et al.	2022	Iran	(29 études) Case series et case reports	9/9	Journal of the Neurological Sciences	Les accidents vasculaires cérébraux sont des complications rares du vaccin COVID-19. Une proportion plus grande était liée au vaccin AstraZeneca, avec assez souvent, un syndrome thrombotique thrombocytopénique associé.

Annexe 3 : évaluation JBI des revues systématiques

/	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	
New Onset and Exacerbations of Psoriasis Following COVID-19 Vaccines: A Systematic Review	OUI	OUI	OUI	OUI	NA	OUI	OUI	OUI	NA	OUI	OUI	9/9
A systematic review on mucocutaneous presentations after COVID-19 vaccination and expert recommendations about vaccination of important immune-mediated dermatologic disorders	OUI	OUI	OUI	OUI	NA	OUI	OUI	OUI	NA	OUI	OUI	9/9
Cutaneous adverse reactions of COVID-19 vaccines: A systematic review	OUI	OUI	OUI	OUI	NA	OUI	OUI	NA	NA	OUI	OUI	9/9

COVID arm as a common cutaneous manifestation after mRNA-1273 vaccination: a systematic review	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	Pas clair	NA	OUI	OUI	9/10
Guillain-Barré syndrome in association with COVID-19 vaccination: a systematic review	OUI	OUI	OUI	OUI	NA	OUI	OUI	OUI	NA	OUI	OUI	9/9
Neurological manifestations associated with COVID-19 vaccine	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	Pas clair	NA	OUI	OUI	9/10
Bell's Palsy Following SARS-CoV-2 Vaccines: A Systematic Review and MetaAnalysis	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	11/11
Neurological Immune-Related Adverse Events After COVID-19 Vaccination: A Systematic Review	OUI	OUI	OUI	OUI	NA	OUI	OUI	OUI	NA	OUI	OUI	9/9
Graves' disease following vaccination	OUI	OUI	OUI	OUI	NA	OUI	OUI	OUI	NA	OUI	OUI	9/9

against SARS-CoV2: A systematic review of the reported cases												
SARS-CoV-2 vaccine-associated subacute thyroiditis: insights from a systematic review	OUI	OUI	OUI	OUI	NA	OUI	OUI	NA	OUI	OUI	OUI	9/9
Thyroid Inconveniences With Vaccination Against SARS-CoV-2: The Size of the Matter. A Systematic Review	OUI	OUI	OUI	OUI	NA	OUI	OUI	NA	OUI	OUI	OUI	9/9
Global reports of takotsubo (stress) cardiomyopathy following COVID-19 vaccination: a systematic review and meta-analysis	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	NON	NON	OUI	OUI	9/11
Cardiovascular safety of COVID-19 vaccines in real-world studies: a systematic review and meta-analysis	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	11/11
Cardiac complications	OUI	NON	OUI	OUI	NA	OUI	OUI	NA	OUI	OUI	OUI	8/9

following mRNA COVID-19 vaccines: A systematic review of case reports and case series												
Reports of myocarditis and pericarditis following mRNA COVID-19 vaccination: a systematic review of spontaneously reported data from the UK, Europe and the USA and of the scientific literature	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	NA	NON	OUI	OUI	10/11
Risks of Cardiac Arrhythmia Associated with COVID-19 Vaccination: A Systematic Review and Meta-Analysis	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	11/11
Cerebral venous sinus thrombosis in the setting of COVID-19 vaccination: a systematic review and meta-analysis	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	11/11

Thromboembolism after COVID-19 Vaccination: A Systematic Review of Such Events in 286 Patients	OUI	OUI	OUI	OUI	NA	OUI	OUI	OUI	NA	OUI	OUI	9/9
Acute ischemic stroke and vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia post COVID-19 vaccination; a systematic review	OUI	OUI	OUI	OUI	NA	OUI	OUI	OUI	NA	OUI	OUI	9/9
New-onset inflammatory arthritis after COVID-19 vaccination: A systematic review	OUI	OUI	OUI	OUI	NA	OUI	OUI	OUI	NA	OUI	OUI	9/9