

Article

Rapports d'effets indésirables suspectés dépendants du lot du vaccin à ARNm BNT162b2 contre la COVID-19 : comparaison des résultats obtenus au Danemark et en Suède

Vibeke Manniche¹, Max Schmeling² , Jonathan D. Gilthorpe³  et Peter Riis Hansen^{4,5,*} ¹ LIVIA, Rosenvængets Allé 6A, DK-2100 Copenhague, Danemark ; vibeke@vibekemanniche.dk² Innometric, Bavnehøjvej 5, Høllum, DK-9520 Skørping, Danemark ; max@schmeling.dk³ Département de biologie médicale et translationnelle, Université d'Umeå, 901 87 Umeå, Suède ; jonathan.gilthorpe@umu.se⁴ Département de cardiologie, Hôpital universitaire de Copenhague—Herlev et Gentofte, Gentofte Hospitalsvej 1, DK-2900 Hellerup, Danemark⁵ Département de médecine clinique, Faculté des sciences de la santé et des sciences médicales, Université de Copenhague, Blegdamsvej 3B, DK-2200 Copenhague, Danemark* Correspondance: peter.riis.hansen@regionh.dk ; T é l . : + 4 5 - 3 1 - 3 1 - 1 8 - 3 1

Résumé : *Contexte et objectif :* Un signal d'innocuité inattendu dépendant du lot pour le vaccin à ARNm BNT162b2 contre la COVID-19 a récemment été identifié dans une étude nationale menée au Danemark, mais la généralisabilité de ce résultat est inconnue. Par conséquent, nous avons comparé les taux d'événements indésirables suspectés (EIG) rapportés aux autorités nationales au Danemark et en Suède. *Matériels et méthodes :* Des données sur les EIG et les lots de vaccins ont été reçues des autorités nationales du Danemark et de la Suède, et des analyses de l'hétérogénéité de la relation entre le nombre de doses de vaccin et les EIG par lot ont été effectuées, ainsi qu'une comparaison des taux d'EIG et de la gravité des lots partagés entre les deux pays. *Résultats :* Une hétérogénéité significative dépendante des lots a été observée dans le nombre d'EIG pour 1000 doses pour les deux pays, les lots associés à des taux élevés d'EIG ayant été détectés dans la phase précoce de la campagne de vaccination et des corrélations positives observées entre les deux pays pour la gravité des EIG provenant des lots de vaccins qu'ils partageaient. Les effets indésirables bénins prédominaient dans les lots utilisés au début du déploiement de la vaccination, où des taux nettement plus élevés d'effets indésirables graves pour 1000 doses au Danemark pour les lots partagés entre les deux pays suggéraient qu'une grande proportion de ces effets indésirables graves étaient sous-déclarés en Suède. *Conclusions :* Le signal d'innocuité dépendant du lot observé au Danemark et maintenant confirmé en Suède suggère que les premiers lots commerciaux de BNT162b2 pourraient avoir différé de ceux utilisés ultérieurement, et ces résultats préliminaires et générateurs d'hypothèses justifient une étude plus approfondie.

Mots-clés : COVID-19 ; BNT162b2 ; Vaccin; sécurité; Indésirables

Référence : Manniche, V. ; Schmeling, M. ; Gilthorpe, J.D. ; Hansen, P.R. Rapports d'événements indésirables suspectés dépendants des lots du vaccin à ARNm BNT162b2 contre la COVID-19 : comparaison des résultats du Danemark et de la Suède. *Medicina* 2024, 60, 1343. <https://doi.org/10.3390/medicina60081343>

Éditeur académique : Edgaras

Stankevicius

Reçu : 17 juillet 2024

Révisé : 13 août 2024

Accepté : 14 août 2024

Publication : 19 août 2024



Copyright : © 2024 par les auteurs. Licencié MDPI, Bâle, Suisse. Cet article est un article en libre accès distribué selon les termes et conditions de la licence Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

L'évaluation critique des données du programme mondial de vaccination d'urgence contre la COVID-19 a permis de cerner des préoccupations concernant les risques associés à la plateforme vaccinale prédominante de nanoparticules d'ARNm et de lipides de la COVID-19 [1,2]. Par exemple, les analyses secondaires des essais pivots randomisés contrôlés par placebo ont indiqué un excès d'événements indésirables graves et des irrégularités dans l'intégrité des données et la surveillance réglementaire des essais sur les vaccins BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer-BioNTech) [3,4]. De plus, les données de Pfizer ont montré que des modifications de fabrication ont été apportées lors de la mise à l'échelle des lots de vaccins cliniques aux lots commerciaux, et des documents divulgués de l'Agence européenne des médicaments (EMA) ont suggéré que les premiers lots commerciaux du vaccin BNT162b2 contenaient des quantités étonnamment faibles d'ARNm intact [1,2,5]. Dans cette optique, le premier rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) pour le vaccin BNT162b2 soumis à l'EMA par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (BioNTech) le

Le 19 août 2021 a suggéré une variation considérable du nombre d'EIG entre les différents lots de BNT162b2 administrés au cours de la campagne de vaccination précoce [6].

Nous avons récemment rapporté les résultats d'une étude nationale menée au Danemark indiquant un signal d'innocuité dépendant du lot pour le vaccin BNT162b2, avec une hétérogénéité inattendue dans la relation entre les taux d'événements indésirables suspects (EIG) signalés pour 1000 doses et le nombre de doses dans les lots de vaccins individuels [7]. Trois grappes distinctes de lots de vaccins BNT162b2 ont été identifiées, avec des taux de déclaration d'EIG très variables. De plus, une réduction temporelle des taux d'EIG dépendante des lots a été constatée, parallèlement à la séquence temporelle du déploiement des lots de vaccins, les lots administrés au début de la campagne de vaccination affichant des taux d'EIG disproportionnellement élevés [7,8]. Il est intéressant de noter que les lots ayant les taux d'EIG les plus élevés figuraient également parmi ceux signalés comme ayant un nombre élevé d'EIG dans le PSUR du titulaire de l'autorisation de mise en marché [6]. Cependant, ces résultats porteurs d'hypothèses nécessitaient une validation, de préférence dans un pays à la démographie comparable et où les lots de vaccins présentaient un chevauchement avec ceux distribués au Danemark. La Suède et le Danemark sont des pays scandinaves proches qui ont partagé plusieurs lots de vaccins BNT162b2, bien qu'ils aient par ailleurs montré des réponses quelque peu différentes à la pandémie de COVID-19, avec une utilisation intensive d'instruments réglementaires faisant autorité et guidés par la politique au Danemark par rapport à la Suède, qui a fait preuve d'une gestion dirigée par des experts et s'est abstenue d'imposer un confinement national [9]. Par conséquent, nous avons comparé les taux d'EIG dépendants des lots de BNT162b2 au Danemark et en Suède, en incluant également dans ces analyses des données récemment obtenues du Danemark qui n'avaient pas été traitées par les autorités réglementaires danoises au moment de notre précédent rapport [7].

2. Matériel et méthodes

Sources des données

Les données danoises BNT162b2 couvrant une période allant du début de la campagne de vaccination (27 décembre 2020) au 5 octobre 2023 ont été reçues à la demande de l'Agence médicale danoise (DKMA) le 6 octobre 2023. Notamment, les données actuelles de la DKMA différaient de notre étude danoise précédemment publiée en incluant un arriéré d'un total de 49 749 SAE qui n'avaient pas été traités par la DKMA au moment de notre rapport précédent [7]. Le système de déclaration des EIG géré par la DKMA est un système de surveillance passive spontanée qui reçoit des déclarations d'EIG de n'importe quelle source, par exemple des patients, des travailleurs de la santé et d'autres membres du public [10]. Des données démographiques sommaires (sexe, âge et statut de citoyen privé ou de travailleur de la santé) des inscrits SAE ont été obtenues. Les données ont été classifiées par la DKMA en fonction de la gravité des EIG (légère, grave [hospitalisation, maladie potentiellement mortelle, invalidité permanente ou malformation congénitale] ou décès lié à l'EIG, respectivement) et comprenaient 34 410 déclarations enregistrées et traitées, avec un total de 93 245 EIG ou 2,71 EIG par déclaration. Les codes d'étiquette des lots de vaccins, qui étaient généralement composés de deux lettres majuscules suivies de quatre chiffres, p. ex. « FE2090 », et qui affichaient une progression alphanumérique dépendante du temps tout au long du déploiement du vaccin, étaient incomplets ou manquants pour 19,2 % des EIG signalés, et ces lots n'ont pas été utilisés dans les analyses. Le nombre de doses par lot de vaccin expédiées par l'Institut national danois du sérum (SSI) jusqu'au 28 mars 2023 a été obtenu sur demande à cette date, date à laquelle 72 lots distincts de BNT162b2 avaient été distribués par le SSI. Étant donné que les données sur le nombre de doses administrées par lot individuel au cours de la dernière partie de la période examinée n'ont pas été mises à notre disposition par le SSI malgré des demandes répétées, nous avons limité la comparaison directe actuelle avec les données de la Suède aux 52 lots (y compris les lots partagés entre les deux pays) utilisés au cours de la période du 27 décembre 2020 au 11 janvier 2022, pour lesquels nous avons précédemment constaté une différence de <0,15 % entre le nombre de doses expédiées et administrées au Danemark [7,8]. Au cours de cette période, 30 646 déclarations ont été enregistrées et traitées au Danemark, avec un total de 83 667 SAE, soit 2,73 SAE par rapport.

En ce qui concerne les données suédoises BNT162b2, les EIG déclarés et le nombre de doses administrées par lot de vaccin depuis le début de la campagne de vaccination le 27 décembre 2020 jusqu'au 19 janvier 2024 ont été reçus à la demande de l'Agence suédoise des produits médicaux (SMPA ; Läkemedelsverket). Le nombre de doses administrées par lot de vaccin a été obtenu à partir de

l'Agence de santé publique de Suède (Folkhälsmyndigheten) le 29 janvier 2024. Le système de déclaration et de saisie des données SAE géré par la SMPA est un système de déclaration de surveillance passive semblable au système géré par la DKMA [11]. Les données suédoises sur les EIG comprenaient 56 784 déclarations enregistrées et traitées, pour un total de 219 731 EIG, soit 3,87 EIG par rapport. Au moment de l'extraction des données, seules les déclarations 401 de la période consultée n'avaient pas été traitées et 4,4 % des enregistrements d'EIG ne comprenaient pas de détails sur le lot de vaccins, et ces dossiers incomplets n'ont pas été utilisés dans les analyses par grappes. Au cours de la période, des doses provenant de 112 lots distincts de vaccin BNT162b2 ont été utilisées, et sur un total de 22 333 887 doses administrées, 10 780 (0,05 %) n'avaient pas de code d'étiquette de lot valide et n'ont pas été incluses dans les analyses. La période allant du 27 décembre 2020 au 11 janvier 2022 a inclus 48 172 déclarations enregistrées et traitées, avec un total de 186 672 EAG, soit 3,88 EAG par rapport.

3. Analyse statistique

Toutes les données ont été reçues sous forme de tableaux et enregistrées au niveau de l'EAG. Chaque EIG a été enregistré séparément, et dans le cas où plusieurs EIG ont été déclarés par une personne, ceux-ci ont été enregistrés sur des lignes d'EIG distinctes. Le code de l'étiquette de lot d'une dose de vaccin avec les EIG déclarés a été enregistré sur les lignes d'EIG respectives, de sorte que les données ont été organisées pour permettre la détermination des EIG à l'échelle du lot. Le taux d'EIG pour 1000 doses pour chaque lot individuel a été calculé en divisant le nombre total d'EIG enregistrés par le nombre de doses administrées dans les lots respectifs. L'analyse de l'hétérogénéité de la relation entre le nombre de doses et le nombre d'EIG par lot a été effectuée en normalisant les taux d'EIG par lot par transformation logarithmique, suivie d'abord d'une analyse hiérarchique par grappes pour déterminer le nombre approprié de grappes, puis d'une analyse par grappes non hiérarchiques, après quoi les grappes de lots résultantes ont été testées pour des différences significatives à l'aide de l'ANOVA (modèle linéaire général [GLM]), comme entrepris précédemment [7,8]. Cette approche a été choisie parce que toutes les relations modélisées (lignes de tendance) entre les EIG et le nombre de doses ont été supposées être linéaires et passées par le point d'origine graphique (0,0), car il y avait invariablement 0 EIG avec 0 dose de vaccin. L'hétérogénéité a ainsi été réduite à une seule dimension (le taux d'EAG), qui a été segmentée à l'aide d'une analyse par grappes non hiérarchique. Pour les analyses en grappes, les données du 27 décembre 2020 au 11 janvier 2022 et du 27 décembre au 19 janvier 2024 ont été utilisées pour le Danemark et la Suède, respectivement. À des fins de comparaison des EIG pour les lots utilisés au cours de la période du 27 décembre 2020 au 11 janvier 2022 dans les deux pays, les lots ont été organisés selon la progression alphanumérique des codes d'étiquetage des lots, à l'exception des quelques lots qui n'étaient pas conformes à l'étiquette du code alphanumérique et qui ont donc été placés en fonction du mois du nombre maximal de doses administrées par les lots respectifs. Par la suite, des analyses de corrélation ont été effectuées entre les taux d'EIG légers, d'EIG graves et de décès liés à l'EIG, respectivement, dans les deux pays pour les 12 lots utilisés au Danemark et en Suède.

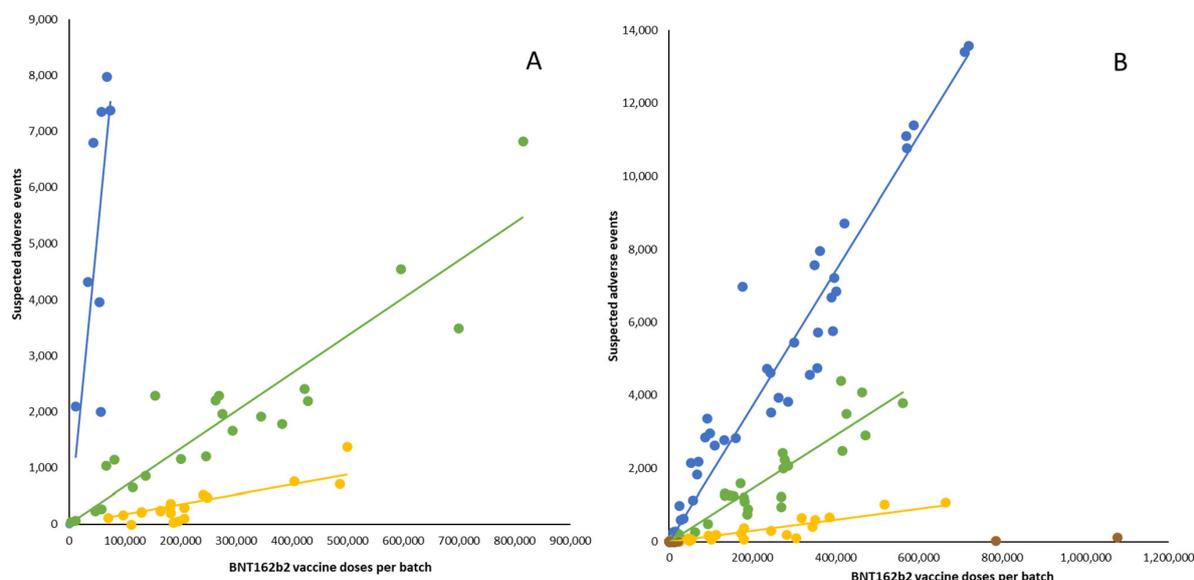
Cette étude s'est appuyée exclusivement sur des données anonymes accessibles au public et n'a donc pas été soumise à l'examen d'un comité d'éthique de la recherche.

4. Résultats

La plupart des EIG signalés concernaient des femmes, qui représentaient environ 70 % et 75 % de toutes les déclarations d'EIG au Danemark et en Suède, respectivement, au cours de la période d'étude. Dans les deux pays, les femmes représentaient de 85 à 90 % des déclarations d'EIG au cours de la phase précoce du déploiement du vaccin BNT162b2, où des lots à taux élevé d'EIG étaient apparents (voir ci-dessous). Au Danemark, environ 40 % de tous les rapports d'EIG provenaient de travailleurs de la santé, et cette proportion était plus faible en Suède, où les travailleurs de la santé ont soumis environ 15 % des rapports. Cependant, au Danemark et en Suède, les pourcentages de déclarations d'EIG par les travailleurs de la santé étaient plus élevés (environ 50 % et 30 %, respectivement) pour les lots de vaccins administrés tôt par rapport à ceux administrés plus tard. Dans les deux pays, la majorité des personnes (jusqu'à 90 %) ayant déclaré des effets indésirables graves avec les lots de vaccins à taux élevé précoce d'effets graves graves étaient âgées de < 70 ans, tandis que la proportion de personnes âgées ayant déclaré des effets indésirables graves avait fortement augmenté par la suite.

4.1. Analyses en grappes de l'hétérogénéité des taux d'EIG entre les lots BNT162b2

Les données sur les EAG du Danemark au cours de la période du 25 décembre 2020 au 11 janvier 2022, avec l'inclusion d'un arriéré d'EAG qui n'avaient pas été traités au moment de notre rapport précédent [7], ont mis en évidence trois groupes de lots distincts avec des différences très significatives dans les lignes de tendance des taux d'EAG délimitant des lots à taux élevé, modéré et faible, respectivement (Figure 1A). La séquence temporelle de ces grappes de lots était globalement en accord avec le déroulement du déploiement du vaccin déterminé par la progression alphanumérique des codes d'étiquetage des lots. L'analyse hiérarchique initiale des données suédoises de la période d'extraction des données a également été séparée en trois groupes de lots prédominants comprenant respectivement 40, 33 et 18 lots. Cependant, en raison de l'influence statistique non négligeable de deux grappes plus petites supplémentaires, un modèle à quatre grappes a été jugé le plus approprié et a montré des différences très significatives entre les lignes de tendance des grappes de lots (figure 1B). En conséquence, les quatre derniers groupes comprenaient 40, 33, 23 et 16 lots de vaccins, le quatrième groupe composé de 16 lots comprenant principalement des lots avec peu de doses administrées au cours de la dernière partie de la période d'étude. Outre l'hétérogénéité accrue entre les grappes observée pour les données suédoises, l'évolution temporelle des grappes de lots n'a pas été tout à fait uniforme dans les deux pays. En effet, au Danemark, des lots sont passés d'un taux élevé d'EIG (figure 1, courbe de tendance bleue) à un taux modéré d'EIG (figure 1, courbe de tendance verte) et à un taux modéré d'EIG à un faible taux d'EIG (figure 1, courbe de tendance jaune), respectivement, avec les codes d'étiquette de lot « EM »-« EP » et « FE »-« FG », respectivement, tandis qu'en Suède, ces transitions ont été observées plus tard. c'est-à-dire autour des codes d'étiquette de lot « FG »-« FH », « FN-FP » et (pour la transition des lots de la ligne de tendance jaune au brun) « GJ-GL », respectivement.

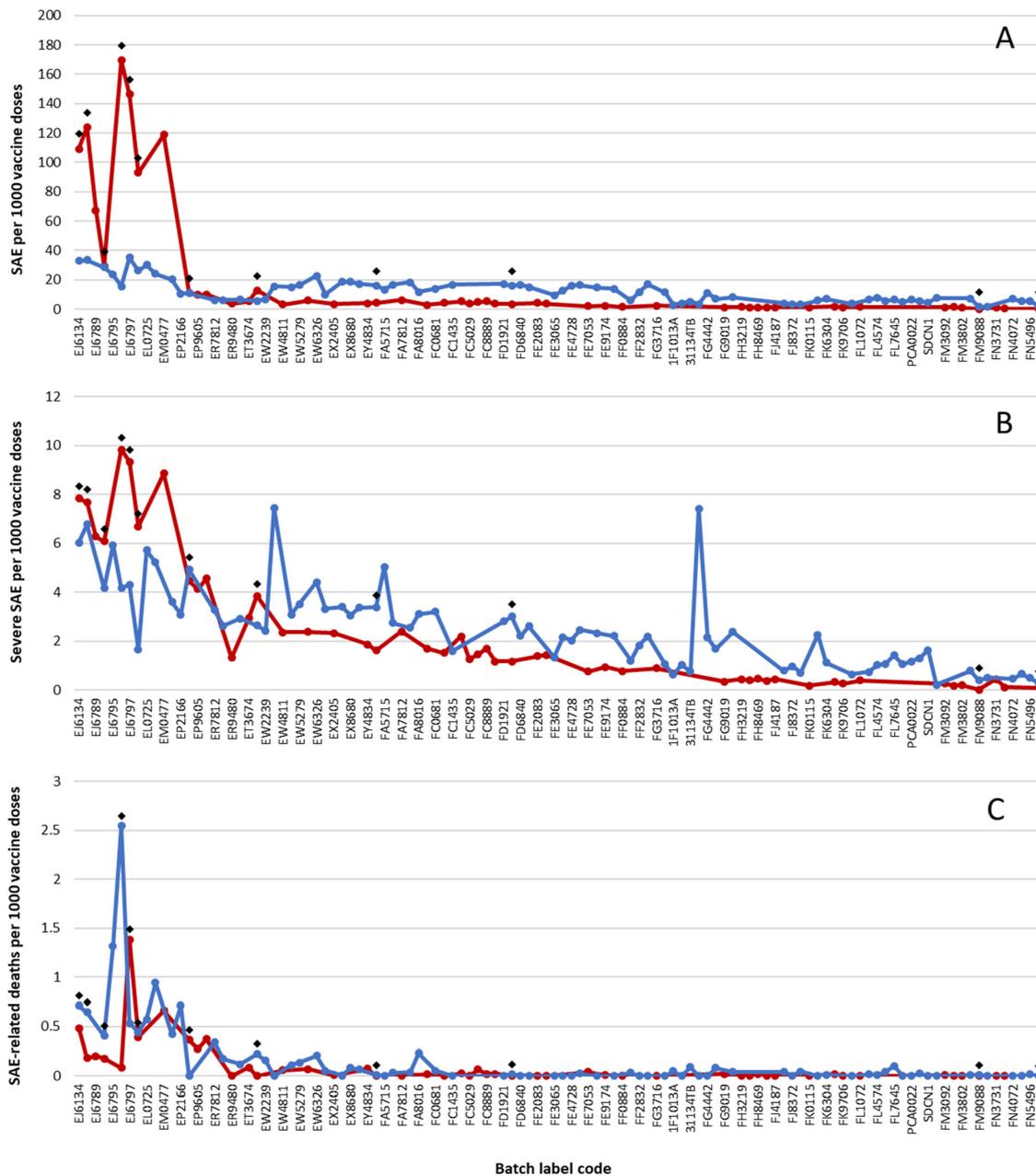


Graphique 1. Nombre d'événements indésirables suspectés après la vaccination à ARNm BNT162b2 au Danemark au cours de la période allant du 27 décembre 2020 au 11 janvier 2022 (A) et en Suède au cours de la période allant du 27 décembre 2020 au 19 janvier 2024 (B) en fonction du nombre de doses par lot. Chaque point représente un seul lot de vaccins. Les courbes de tendance sont des lignes de régression linéaires issues d'analyses de grappes. (A) : bleu : $R^2 = 0,90$, $\beta = 0,1021$ (intervalle de confiance [IC] 0,0710-0,1332) ; vert : $R^2 = 0,94$, $\beta = 0,0066$ (IC 0,0058-0,0074) ; jaune : $R^2 = 0,86$, $\beta = 0,0018$ (IC 0,0014-0,0021). (B) : bleu : $R^2 = 0,97$, $\beta = 0,0186$ (IC 0,0175 à 0,0196) ; vert : $R^2 = 0,94$, $\beta = 0,0073$ (IC 0,0067-0,0079) ; jaune : $R^2 = 0,90$, $\beta = 0,0015$ (IC 0,0013-0,0017).

4.2. Taux d'EIG dépendant des lots de vaccins partagés entre le Danemark et la Suède

Les taux d'EIG pour des lots consécutifs ont été comparés en faisant correspondre l'ordre des lots (reflétant leur déploiement dans le temps) entre les deux pays, par exemple, les lots danois « FE2083 » et « FE2090 » ont été placés entre les lots suédois « FD9309 » et « FE3065 » (figure 2A à C). Cette organisation des données a révélé que les taux d'EIG légers dépendants des lots étaient

nettement plus élevé au Danemark pour les lots de vaccins utilisés au début de la période d'étude. Cette tendance était moins prononcée pour les EIG graves, et pour les décès liés aux EIG, les données dépendantes des lots étaient comparables entre les deux pays.



Graphique 2. Effets indésirables suspects (EIG) pour 1000 doses des lots individuels de BNT162b2 administrés au Danemark (rouge) et en Suède (bleu) selon la gravité des EIG signalés pour les lots de vaccins consécutifs lors du déploiement du vaccin du 27 décembre 2020 au 11 janvier 2022. Notez une multiplication par dix des échelles de l'axe des y en (A-C). Les lots ont été disposés consécutivement en fonction de la progression alphanumérique des codes d'étiquetage des lots et/ou (pour les lots qui n'étaient pas conformes au schéma d'étiquetage standard à deux lettres et quatre chiffres, par exemple, « 1F1013A ») du mois où le nombre maximal de doses a été administré à partir des lots respectifs. En raison de contraintes d'espace, tous les codes des étiquettes de lot ne sont pas identifiés sur l'abscisse. Les diamants noirs représentent des lots qui ont été partagés entre les deux pays.

Douze lots de vaccins ont été administrés dans les deux pays, et pour le Danemark par rapport à la Suède, ces lots partagés représentaient respectivement 6 lots contre 9 lots à taux élevé d'ÉG, 4 contre 1 lots à taux modéré d'ÉAS et 2 contre 2 lots à faible taux d'ÉG. Les coefficients de corrélation entre les lots partagés des deux pays étaient de 0,682 pour les EIG légers, de 0,685 pour les EIG graves et de 0,078 pour les décès liés aux EIG, ce qui indique une association modérée à forte pour les EIG légers et graves, mais une très faible corrélation pour les décès liés aux EIG. La grande variation (0-2,55) des décès liés aux EIG signalés pour 1000 doses pour les lots partagés a probablement contribué à la très faible corrélation observée de ces EIG entre les deux pays, tandis que la forte baisse des taux d'EIG par lot au fil du temps pour les lots subséquents a probablement ajouté à la corrélation considérablement plus forte entre les lots pour les EIG légers et sévères. respectivement.

5. Discussion

La présente étude prolonge notre rapport précédent sur l'hétérogénéité significative des taux d'EIG dépendants du lot BNT162b2 pour le vaccin BNT162b2 au Danemark en démontrant un signal d'innocuité dépendant du lot similaire dans les données nationales provenant de Suède. Les deux pays ont enregistré des lots à taux élevé d'EIG au cours de la phase initiale du déploiement du vaccin, suivie d'une baisse des taux d'EIG dépendants des lots au fil du temps, et les données démographiques sommaires n'ont pas fourni d'explication évidente à ces observations. De plus, une corrélation positive a été observée entre les deux pays en ce qui concerne la gravité des EAG provenant des lots qu'ils partageaient. Il convient toutefois de noter que les taux danois d'EIG dépendants des lots pour 1000 doses présentaient une hétérogénéité un peu plus prononcée que les données suédoises, en particulier dans la phase précoce de la campagne de vaccination et en ce qui concerne les EIG bénins, où des taux d'EIG nettement plus faibles ont été signalés en Suède pour les lots partagés entre les deux pays.

Des analyses rétrospectives et indépendantes ont permis de réévaluer le rapport risque/bénéfice des vaccins à ARNm contre la COVID-19, qui fait l'objet d'un débat de plus en plus important. Par exemple, un risque excessif d'événements indésirables dans les essais cliniques sur BNT162b2 a été suggéré, et des modifications du produit vaccinal lors de la mise à l'échelle du processus de fabrication ont pu se produire [1–6]. De nombreuses sources de biais influençant l'efficacité estimée des vaccins contre la COVID-19 ont également été identifiées, ce qui limite l'interprétation des résultats des études observationnelles non randomisées ultérieures [12,13]. Dans cette optique, le système établi de contrôle de la qualité des vaccins a été remis en question, renforçant les appels en faveur d'une pharmacovigilance sans contrainte, précise et opportune des vaccins, du point de production au point de soins, y compris des mesures réactives et préventives avec l'utilisation des données SAE sur les doses individuelles [14,15].

Les résultats actuels d'un signal d'innocuité dépendant du lot, tant au Danemark qu'en Suède, sont corroborés par la corrélation observée entre les EIG légers et sévères dépendants du lot pour les lots de vaccins administrés dans les deux pays. La grande majorité des EIG signalés concernaient des femmes, et il convient de noter qu'en octobre 2022, l'EMA a demandé que les informations sur le produit des vaccins à ARNm BNT162b2 et mRNA-1273 (Spikevax, Moderna) soient mises à jour avec des informations sur les saignements menstruels abondants comme effet secondaire, et qu'un risque accru de saignements vaginaux inattendus chez les femmes non menstruées ait été signalé [16, 17]. Bien que nous n'ayons pas eu accès à la description clinique des EIG, il semble toutefois peu probable que les saignements vaginaux irréguliers expliquent à eux seuls le pourcentage plus élevé de déclarations concernant les femmes, et d'autres études sont nécessaires pour comprendre pourquoi les femmes peuvent signaler plus fréquemment et/ou être affectées par les effets indésirables du vaccin à ARNm.

Un vaccin commercial devrait être identique dans tous les lots, y compris ceux partagés entre les pays, et on suppose que les personnes vaccinées au Danemark et en Suède ont objectivement rencontré les mêmes taux d'EIG et ont eu les mêmes moyens et possibilités de les signaler. Par conséquent, nos données suggèrent que les effets indésirables bénins ont été nettement sous-déclarés en Suède au cours de la phase précoce du déploiement du vaccin. Les facteurs qui modulent la déclaration spontanée des EIG à l'échelle de la population sont multifactoriels, mais il est

Il convient de noter que la réponse gouvernementale à la pandémie de COVID-19 a été considérablement différente au Danemark et en Suède, avec une gouvernance hiérarchique élevée au Danemark (y compris le confinement sociétal et l'engagement sélectif avec l'expertise en soins de santé) et une approche en réseau avec une large autonomie régionale et locale en Suède [9]. Par exemple, en juin 2021, c'est-à-dire pendant la période d'administration des lots de taux d'EAG modérés « verts », la DKMA a demandé au public de ne pas déclarer les EIG simples et transitoires, alors qu'à notre connaissance, des appels réglementaires similaires n'ont pas été émis en Suède. Dans l'ensemble, les différentes dispositions de gouvernance des contrôles au Danemark et en Suède auraient donc pu suggérer que, contrairement à nos conclusions, la sous-déclaration des EIG dans la phase précoce de la campagne de vaccination serait plus probable au Danemark qu'en Suède. Cependant, nous avons également observé qu'au cours de la période d'étude, un pourcentage considérablement plus élevé de déclarations d'EAG (40 contre 15 %) provenaient de travailleurs de la santé plutôt que de particuliers au Danemark par rapport à la Suède. Il est intéressant de noter que les rapports annuels périodiques de la SMPA résumant les rapports d'EIG pour tous les produits pharmaceutiques commercialisés en Suède ont montré un net changement dans les ratios de rapports d'EIG de la part des travailleurs de la santé /du public en 2021, avec des ratios de 72/28 % en 2020 et de 53/47 % en 2021, respectivement, ce changement étant principalement déterminé par des changements dans les ratios de déclaration pour les vacances COVID-19 [18, 19]. La question de savoir si les travailleurs de la santé en Suède étaient moins enclins à signaler les effets indésirables du vaccin BNT162b2 en Suède nécessite des études plus approfondies, notamment pour déterminer le rôle potentiel du risque perçu que de tels rapports puissent être liés à des mesures répressives de la part des autorités sanitaires gouvernementales et régionales [20]. Notamment, l'importance du respect politique pour la déclaration des EIG liés aux vaccins COVID-19 a récemment été suggérée dans une étude du Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) des États-Unis, un système de surveillance passive semblable aux systèmes de notification gérés par la DKMA et la SMPA, qui a montré que plus il était probable que les États américains votent républicain, plus ces États étaient susceptibles de déclarer les EIG liés au vaccin [21]. Quoi qu'il en soit, la sous-déclaration des données qui représentent le mieux les taux objectifs d'EIG peut avoir d'importantes conséquences sur la santé publique, par exemple en empêchant le suivi à long terme des sujets atteints d'EIG et en réduisant la probabilité de remonter à la suite des événements cliniques en EIG. De plus, il semble plausible que si les EIG à court et à moyen terme sont sous-déclarés, les EIG à long terme sont encore moins susceptibles d'être déclarés.

La validation actuelle par les données suédoises du signal d'innocuité dépendant du lot signalé au Danemark ajoute du poids à l'hypothèse selon laquelle les premiers lots commerciaux du vaccin BNT162b2 auraient pu différer de ces derniers lots et que la surveillance de la qualité du produit et la pharmacovigilance au niveau des lots auraient pu être sous-optimales lors du déploiement du vaccin BNT162b2. Cependant, nous soulignons que nos résultats sont préliminaires et hypothétiques, compte tenu des limites inhérentes aux systèmes de déclaration spontanée des EIG comme la DKMA et la SMPA. Notamment, ces systèmes de déclaration passive peuvent capturer <15 % des EIG [22]. De plus, les données actuelles étaient incomplètes et sujettes à des informations de qualité variables, et des facteurs tels que l'efficacité du vaccin, l'immunité préexistante et les calendriers de rappel, ainsi que les détails cliniques et les effets à long terme des EIG signalés n'ont pas été examinés.

6. Conclusions

Le signal d'innocuité dépendant du lot observé au Danemark et maintenant confirmé en Suède peut suggérer que les premiers lots commerciaux de BNT162b2 ont pu différer de ceux utilisés plus tard, et ces résultats préliminaires et générateurs d'hypothèses appellent à des études plus approfondies de leurs causes et conséquences.

Contributions de l'auteur : Conceptualisation : V.M., M.S. et P.R.H. ; Méthodologie : M.S., V.M. et P.R.H. ; Enquête : M.S., V.M. et J.D.G. ; Conservation des données : M.S. et J.D.G. ; Analyse formelle : M.S. et P.R.H. ; Rédaction—Préparation de l'ébauche originale : P.R.H., M.S. et V.M. ; Rédaction—Révision et édition ; V.M., M.S., J.D.G. et P.R.H. ; Administration du projet : V.M. ; Financement Acquisition : V.M. Tous les auteurs ont lu et accepté la version publiée du manuscrit.

Financement : Cette étude a été financée par un financement participatif basé sur des dons (ministère danois de la Justice, ministère des Affaires civiles, numéro de revue 23-700-06725).

Déclaration de l'Institutional Review Board : L'examen éthique et l'approbation ont été annulés puisque l'étude s'appuyait exclusivement sur des données anonymes accessibles au public.

Déclaration de consentement éclairé : Sans objet.

Déclaration de disponibilité des données : Les données brutes à l'appui des conclusions de cet article seront mises à disposition par les auteurs sur demande.

Conflits d'intérêts : Les auteurs déclarent qu'ils n'ont aucun conflit d'intérêts.

Références

1. Rhodes, P. ; Parry, P. Vaccins COVID-19 basés sur les gènes : perspectives australiennes dans un contexte d'entreprise et mondial. *Pathol. Res. Pract.* **2024**, *253*, 155030. [CrossRef] [PubMed (en anglais)]
2. Igyártó, B.Z. ; Qin, Z. Les vaccins à ARNm-LNP : le bon, le mauvais et le laid ? *Devant. Immunol.* **2024**, *15*, 1336906. [CrossRef] [PubMed (en anglais)]
3. Fraiman, J. ; Erviti, J. ; Jones, M. ; Groenland, S. ; Whelan, P. ; Kaplan, R.M. ; Doshi, P. Événements indésirables graves d'intérêt particulier à la suite de la vaccination à ARNm contre la COVID-19 dans les essais randomisés chez les adultes. *Vaccin* **2022**, *40*, 5798–5805. [CrossRef] [PubMed (en anglais)]
4. Thacker, P.D. COVID-19 : Un chercheur dénonce les problèmes d'intégrité des données dans l'essai du vaccin de Pfizer. *BMJ* **2021**, *375*, n° 2635. [CrossRef] [PubMed (en anglais)]
5. Tinari, S. La fuite de données COVID-19 de l'EMA et ce qu'elle nous apprend sur l'instabilité de l'ARNm. *BMJ* **2021**, *372*, n627. [CrossRef]
6. Rapport périodique de mise à jour sur l'innocuité #1 du vaccin à ARNm contre la COVID-19 (nucléosidisme modifié) (BNT162b2). Soumis à l'Agence européenne des médicaments le 19 août 2021, rendu public en réponse à une demande d'un lecteur anonyme en vertu de la loi sur la liberté de l'information (FOIA) et publié par le blog scientifique et politique autrichien, TKP. Disponible en ligne : <https://tkp.at/2023/01/17/les-médecins-portent-la-responsabilité-des-dommages-de-la-vaccination-et-de-leur-notification> (consulté le 1er avril 2024).
7. Schmeling, M. ; Manniche, V. ; Hansen, P.R. Innocuité dépendante du lot du vaccin à ARNm BNT162b2 contre la COVID-19. *Eur. J. Clin. Enquête.* **2023**, *53*, E13998. [CrossRef]
8. Schmeling, M. ; Manniche, V. ; Hansen, P.R. Innocuité dépendante du lot du vaccin à ARNm BNT162b2 contre la COVID-19. *Eur. J. Clin. Enquête.* **2023**, *53*, E14102. [CrossRef] [PubMed (en anglais)]
9. Christensen, T. ; Jensen, M.D. ; Kluth, M. ; Kristinsson, G.H. ; Lynggaard, K. ; Lægreid, P. ; Niemikari, R. ; Pierre, J. ; Raunio, T. ; Adolf Skúlason, G. Les réponses des gouvernements nordiques à la pandémie de COVID-19 : une étude comparative de la variation des dispositifs de gouvernance et des instruments réglementaires. *Réguler. Gov.* **2023**, *17*, 658–676. [CrossRef] [PubMed (en anglais)]
10. Aagaard, L. ; Stenver, D.I. ; Hansen, E.H. Structures et processus dans les systèmes de déclaration spontanée des effets indésirables : une étude comparative de l'Australie et du Danemark. *Pharm. World Sci.* **2008**, *30*, 563–570. [CrossRef]
11. Kälkner, K.M. ; Sundström, A. ; Nurminen, M.L. ; Larsson, M. ; Ljung, R. ; Arthurson, V. Optimisation de la surveillance de la sécurité des vaccins COVID-19 à l'Agence suédoise des produits médicaux. *Drogue Saf.* **2023**, *46*, 319–321. [CrossRef] [PubMed (en anglais)]
12. Ioannidis, J.P.A. Facteurs influençant l'efficacité estimée des vaccins COVID-19 dans les études non randomisées. *BMJ Evid. Basé Med.* **2022**, *27*, 324–329. [CrossRef] [PubMed (en anglais)]
13. Fung, K. ; Jones, M. ; Doshi, P. Sources de biais dans les études observationnelles sur l'efficacité du vaccin COVID-19. *J. Eval. Clin. Pratique.* **2024**, *30*, 30 à 36. [PubMed]
14. Bruce Yu, B. ; Taraban, M.B. ; Briggs, K.T. Tous les flacons ne sont pas identiques : rôle potentiel de la qualité du vaccin dans les effets indésirables des vaccins. *Vaccin* **2021**, *39*, 6565–6569. [CrossRef] [PubMed (en anglais)]
15. Bruce Yu, B. ; Briggs, K.T. ; Taraban, M.B. Pharmacovigilance préventive : Prévention rapide et précise des événements indésirables grâce au dépistage des patients au niveau de la personne et à la surveillance du produit au niveau de la dose. *Pharm. Res.* **2023**, *40*, 2103–2106.
16. Faits marquants de la réunion du Comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) : 24-27 octobre 2022. Disponible en ligne : <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-24-27-octobre-2022> (consulté le 1er avril 2024).
17. Blix, K. ; Laake, I. ; Juvet, L. ; Robertson, A.H. ; Caspersen, I.H. ; Mjaaland, S. ; Skodvin, S.N. ; Magnus, P. ; Feiring, B. ; Trogstad, L. Saignements vaginaux inattendus et vaccination COVID-19 chez les femmes non menstruées. *Sci. Adv.* **2023**, *9*, EADG1391. [CrossRef] [PubMed (en anglais)]
18. Agence des produits médicaux. Rapport annuel sur les effets secondaires soupçonnés 2020 – Entité pour la sécurité des médicaments]. Disponible en ligne : <https://www.lakemedelsverket.se/4992f0/globalassets/dokument/publikationer/ Déclarations d'effets indésirables/biverkningsrapporter-2020.pdf> (consulté le 1er avril 2024).
19. Agence des produits médicaux. Rapport annuel sur les effets secondaires soupçonnés 2021 – Entité pour la sécurité des médicaments]. Disponible en ligne : <https://www.lakemedelsverket.se/49e130/globalassets/dokument/publikationer/ Déclarations d'effets indésirables/arsrapport-for-biverkningar-2021.pdf> (consulté le 1er avril 2024).
20. Shir-Raz, Y. ; Élisée, E. ; Martin, B. ; Ronel, N. ; Guetzkow, J. Censure et suppression de l'hétérodoxie COVID-19 : tactiques et contre-tactiques. *Minerve* **2023**, *61*, 407–433. [CrossRef] [PubMed (en anglais)]

21. Asch, D.A. ; Luo, C. ; Chen, Y. Rapports sur les événements indésirables du vaccin COVID-19 dans les États majoritairement républicains par rapport aux États démocrates. *JAMA Netw. Ouvrir* **2024**, *7*, E244177. [[CrossRef](#)]
22. Hazell, L. ; Shakir, S.A. Sous-déclaration des effets indésirables des médicaments : une revue systématique. *Drogue Saf.* **2006**, *29*, 385–396. [[CrossRef](#)]

Avis de non-responsabilité/Note de l'éditeur : Les déclarations, opinions et données contenues dans toutes les publications sont uniquement celles de l'auteur ou des contributeurs individuels et non de MDPI et/ou du ou des éditeurs. MDPI et/ou le(s) éditeur(s) déclinent toute responsabilité pour tout préjudice aux personnes ou aux biens résultant d'idées, de méthodes, d'instructions ou de produits auxquels il est fait référence dans le contenu.