



Association entre les vaccins Covid-19 et la survenue du syndrome de Guillain-Barré – étude de série de cas autocontrôlée

4 octobre 2023

Stéphane Le Vu, Marion Bertrand, Jérémie Botton, Marie-Joelle Jabagi,
Jérôme Drouin, Laura Semenzato, Alain Weill, Rosemary Dray-Spira,
Mahmoud Zureik

EPI-PHARE - Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM

www.epi-phare.fr

Contact : Pr Mahmoud Zureik, Directeur - mahmoud.zureik@ansm.sante.fr



Déclarations d'intérêt

Les déclarations d'intérêt des auteurs, membres du GIS EPI-PHARE et tous salariés de l'Assurance maladie (CNAM) ou de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), sont consultables en ligne sur le site du Ministère des Solidarités et de la Santé - Consultation des déclarations publiques d'intérêts :
<https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/recherche/declarant>

Utilisation des données du SNDS

Le Système National des Données de Santé (SNDS) [dont le SNIIRAM est une composante] est un ensemble de bases de données pseudonymisées, comprenant toutes les données de remboursement de l'assurance maladie obligatoire, en particulier les données provenant du traitement des remboursements des soins de santé (feuille de soins électroniques ou papier) et des données provenant des établissements de santé (PMSI). Cette étude a été réalisée dans le cadre prévu par les articles L.1461-3 et R. 1461-11 et suivants du code de la santé publique modifiés par le décret n°2021-848 du 29 juin 2021 relatif au traitement de données à caractère personnel dénommé « système national des données de santé ».

EPI-PHARE accède aux données du Système National des Données de Santé (SNDS) via les accès réglementaires permanents ses organismes de tutelles que sont l'ANSM et la CNAM, en application des dispositions du décret n° 2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif aux traitements des données à caractère personnel dénommé " Système National des Données de Santé ", des articles de loi Art. R.1461-13 et R.1461-14 du Code de la Santé Publique et la délibération CNIL-2016-316 de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Conformément à l'accès réglementaire permanent accordé à EPI-PHARE via l'ANSM et la CNAM, ce travail n'a pas nécessité d'autorisation spécifique de la CNIL.

Cette étude a été déclarée préalablement à sa mise en œuvre sur le registre des études EPI-PHARE nécessitant l'utilisation du SNDS sous la référence T-2021-09-312.

Toutes les requêtes ont été réalisées par des personnes dûment habilitées en profil 30 ou 108.

Résumé

Contexte

Le syndrome de Guillain-Barré (SGB) est une maladie auto-immune rare pouvant entraîner des séquelles neurologiques graves. Il est considéré comme un effet indésirable potentiel des vaccins à vecteurs adénoviraux contre le Covid-19. L'objectif de cette étude était de quantifier le risque de SGB associé à l'administration des quatre principaux vaccins contre le Covid-19 – vaccins adénoviraux ChAdOx1-S (Oxford-AstraZeneca) et Ad.26.COV2.S (Janssen/Johnson & Johnson), et vaccins à ARN messager BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) et mRNA-1273 (Moderna) – parmi l'ensemble des personnes de 12 ans et plus en France.

Méthodes

En utilisant les données du Système National des Données de Santé chaînées aux données des systèmes nationaux d'information sur la vaccination contre le Covid-19 et sur les tests de dépistage du SARS-CoV-2, nous avons étudié toutes les personnes âgées de 12 ans ou plus admises pour un SGB entre le 27 décembre 2020 et le 20 mai 2022. L'incidence relative (IR) du SGB dans les 1 à 42 jours suivant la vaccination contre le Covid-19, par rapport aux périodes sans exposition au vaccin, a été estimée en utilisant un modèle de série de cas autocontrôlée. Nous avons ensuite calculé le nombre de cas en excès attribuables à la vaccination. Les analyses ont été ajustées pour tenir compte de la saisonnalité et stratifiées en fonction de la classe d'âge, du sexe et de la présence d'infections aiguës communes ou par le SARS-CoV-2.

Résultats

Sur 58 530 770 personnes âgées de 12 ans ou plus, 88,8 % avaient reçu au moins une dose de vaccin contre le Covid-19 et 2 229 avaient été hospitalisées pour un SGB durant la période d'étude. Les patients avaient un âge médian de 57 ans et étaient à 60 % des hommes. L'incidence relative du SGB entre 1 et 42 jours était de 2,5 (IC 95 %, 1,8 à 3,6) après la première dose de ChAdOx1-S et de 2,4 (IC 95 %, 1,2 à 5,0) après la dose unique de vaccin Ad26.COV2.S. Le nombre de cas excédentaires de SGB attribuable à la vaccination a été estimé à 6,5 cas par million de personnes ayant reçu une première dose de ChAdOx1-S et à 5,7 cas par million de personnes ayant reçu le vaccin Ad26.COV2.S. Hormis parmi les personnes de 12 à 49 ans exposées à la deuxième dose du vaccin mRNA-1273 (IR, 2,6 [IC 95 %, 1,2 à 5,5]), aucune estimation d'incidence relative n'était significativement augmentée pour les vaccins à ARNm. Les doses de rappel n'étaient pas associées à une augmentation d'incidence du SGB.

Par ailleurs, un risque élevé de syndrome de Guillain-Barré a été retrouvé dans les 42 jours suivant un test SARS-CoV-2 positif avec une incidence relative de 3,8 (IC 95 %, 2,8 à 5,1), une hospitalisation pour Covid-19 (IR, 7,9 [IC 95 %, 4,3 à 15]), une infection respiratoire (IR, 1,8 [IC 95 %, 1,4 à 2,3]) ou une infection gastro-intestinale (IR, 4,2 [IC 95 %, 3,1 à 5,7]).

Conclusion

En conclusion, cette étude retrouve un risque accru de SGB après la première administration des vaccins adénoviraux ChAdOx1-S et Ad26.COV2.S. Les analyses au niveau de la population française n'indiquent pas d'augmentation statistiquement significative après l'administration des vaccins à ARNm. Ces résultats sont rassurants quant à l'utilisation actuelle de vaccins à ARNm pour les rappels de vaccination.

Tables des matières

Déclarations d'intérêt	2
Utilisation des données du SNDS	2
Résumé.....	3
Tables des matières.....	5
Liste des tableaux	6
Liste des figures.....	6
Introduction	7
Méthodes	8
Sources des données	8
Population d'étude	8
Exposition et covariables	8
Analyses statistiques.....	9
Résultats	10
Caractéristiques de la population étudiée	10
Risque de syndrome de Guillain-Barré associé à l'exposition	10
Estimations par classe d'âge et par sexe.....	11
Excès de cas.....	11
Discussion.....	12
References.....	15
Tableaux	18
Figures	22

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des patients hospitalisés pour syndrome de Guillain-Barré.	18
Tableau 2 : Cas de syndromes de Guillain-Barré attribuables aux vaccins.	19
Tableau S1 : Incidence relative du syndrome de Guillain-Barré dans les 1-42 jours suivant l'exposition, en fonction de la classe d'âge.	20
Tableau S2 : Incidence relative du syndrome de Guillain-Barré dans les 1-42 jours suivant l'exposition, en fonction du sexe.	20
Tableau S3 : Analyses de sensibilité.	21
Tableau S4 : Nombre de doses de vaccins administrées, en millions.	21

Liste des figures

Figure 1: Incidence relative du syndrome de Guillain-Barré dans les 1-42 jours suivant l'exposition.	22
Figure 2: Incidence relative du syndrome de Guillain-Barré par intervalles de 14 jours suivant l'exposition.	23
Figure S1: Nombre mensuel de syndrome de Guillain-Barré en France.	24

Introduction

Le syndrome de Guillain-Barré est une maladie auto-immune rare qui provoque une faiblesse musculaire et une paralysie pouvant entraîner des séquelles neurologiques graves, une insuffisance respiratoire et la mort [1,2]. L'apparition des symptômes fait souvent suite à une maladie infectieuse dans les semaines précédentes. Les antécédents connus comprennent les infections respiratoires et gastro-intestinales courantes, l'infection par le virus Zika [3] ainsi que l'infection par le SARS-CoV-2 [4–6].

Une stimulation antigénique causée par la vaccination peut également augmenter le risque de syndrome de Guillain-Barré, comme révélé lors de l'utilisation du vaccin contre la grippe H1N1 de 1976 [7]. Suite à l'émergence de signalements de syndrome de Guillain-Barré en association avec la vaccination contre le Covid-19, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a recommandé d'ajouter une mise en garde aux notices des vaccins ChAdOx1-S (Oxford-AstraZeneca) [8] et Ad.26.COV2.S (Janssen/Johnson & Johnson) [9].

Plusieurs rapports de surveillance post-autorisation et études observationnelles semblent confirmer un risque légèrement accru de syndrome de Guillain-Barré avec les vaccins à adénovirus ChAdOx1-S et Ad.26.COV2.S [10–14]. Inversement, ces mêmes analyses n'indiquent pas d'association avec les vaccins à base d'ARN messager (ARNm), BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) et mRNA-1273 (Moderna). Cependant, certaines études ont conclu différemment. Parmi une population de 8,3 millions de personnes vaccinées au Royaume-Uni et en Espagne, aucune association n'a été retrouvée avec les quatre vaccins cités [15]. Une autre étude portant sur 16 millions de personnes vaccinées en Italie a révélé un risque accru après les vaccins mRNA-1273 et ChAdOx1-S, mais aucune association avec le vaccin Ad.26.COV2.S [16].

Bien que les risques absolus rapportés semblent faibles, ils pourraient conduire dans le cadre d'une vaccination de masse à un nombre substantiel de cas et de potentielles complications graves. Le programme de vaccination contre le Covid-19 en France a débuté le 27 décembre 2020 et, au 20 mai 2022, 139 millions de doses de quatre vaccins (BNT162b2 : 107 millions, mRNA-1273 : 23 millions, ChAdOx1-S : 7,7 millions, et Ad26.COV2.S : 1,0 million) ont été administrées.

Dans cette étude, nous avons utilisé le Système national des données de santé (SNDS), qui recueille avec une couverture nationale des informations sur les admissions à l'hôpital, la délivrance de médicaments, la vaccination Covid-19 et le dépistage du SARS-CoV-2 au niveau individuel. Nous avons estimé l'incidence relative du syndrome de Guillain-Barré au cours de la période à risque après la vaccination par rapport aux autres périodes en utilisant

un modèle de série de cas autocontrôlée. Nous avons ensuite calculé le nombre de cas excédentaires attribuables à chaque vaccin.

Méthodes

Sources des données

Les données ont été extraites du Système national des données de santé (SNDS). Les données de séjour hospitalier (PMSI) ont été couplées au niveau individuel avec les bases de données nationales sur la vaccination contre le Covid-19 (VAC-SI), les tests de diagnostic du SARS-CoV-2 (SI-DEP) et la prescription de médicaments (DCIR).

Population d'étude

La population de l'étude comprenait toutes les personnes âgées de 12 ans ou plus en France avec un syndrome de Guillain-Barré enregistré comme diagnostic principal ou relié à l'issue d'une hospitalisation entre le 27 décembre 2020 et le 20 mai 2022. Cette période correspondait à l'étendue maximale de disponibilité de données complètes pour caractériser les cas durant la période de vaccination contre le Covid-19.

Le syndrome de Guillain-Barré a été identifié par le code G61.0 de la Classification internationale des maladies, 10ème révision. La date index a été définie comme la date d'admission du séjour où le syndrome de Guillain-Barré a été diagnostiqué pour la première fois au cours de la période d'étude.

Exposition et covariables

La période d'exposition a été définie comme étant comprise entre 1 et 42 jours après la réception d'une dose de vaccin. Cet intervalle de 6 semaines est utilisé de manière consensuelle comme la période pendant laquelle le risque de syndrome de Guillain-Barré est présent après exposition [7].

Pour une caractérisation plus fine du risque, nous avons également considéré cette période subdivisée en trois intervalles de 14 jours (1-14, 15-28 et 29-42 jours). Les informations sur les vaccinations contre le Covid-19 comprenaient la dénomination du vaccin, et la date de chaque administration pour toutes les personnes vaccinées en France.

Nous avons caractérisé l'infection par le SARS-CoV-2 à partir d'une admission à l'hôpital pour Covid-19 ou d'un test positif pour le SARS-CoV-2, lui-même défini par un test PCR ou antigénique positif. Les épisodes d'infections respiratoires et gastro-intestinales courantes ont été identifiés par la prescription de médicaments évocateurs : antibactériens pour les voies respiratoires, médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires,

préparations contre la toux et le rhume, anti-diarrhéiques et agents anti-infectieux pour l'intestin, selon la même méthodologie employée dans une étude précédente [17].

Analyses statistiques

Nous avons mené une étude de type série de cas autocontrôlée (SCCS) afin de déterminer, parmi les cas de syndrome de Guillain-Barré, si le diagnostic survenait préférentiellement au cours de la période à risque suivant l'injection d'un vaccin contre le Covid-19 [18]. Cette méthode présente l'avantage d'exclure les biais potentiels dus aux différences entre les personnes vaccinées et les personnes non vaccinées, et de contrôler les facteurs de confusion invariants dans le temps au niveau individuel, tels que les comorbidités ou les susceptibilités génétiques.

Étant donné que l'évènement étudié (syndrome de Guillain-Barré) pouvait affecter une exposition ultérieure (vaccination Covid-19), la méthode SCCS standard n'a pas pu être employée et une adaptation prenant en compte une exposition dépendante de l'évènement a été utilisée [18,19].

Pour chaque combinaison de vaccin et de dose, nous avons estimé l'incidence du syndrome de Guillain-Barré pendant la période de risque de 6 semaines par rapport à la période non exposée. Nous avons pris en compte la deuxième dose de rappel (4^{ème} dose) dans le modèle afin de définir correctement la période non exposée. Toutefois, en raison du faible nombre de personnes ayant reçu ce deuxième rappel au cours de la période d'étude, les estimations d'incidence relative ont été obtenues jusqu'à la première dose de rappel (troisième dose). En outre, nous avons évalué l'incidence relative pour trois intervalles de 14 jours (1-14, 15-28 et 29-42 jours) qui subdivisent la période de risque initiale. Le modèle comprenait également une variable temporelle contrôlant la saisonnalité de survenue du syndrome de Guillain-Barré, indépendamment de la vaccination.

Dans des modèles distincts, nous avons également évalué le risque de syndrome de Guillain-Barré avec des antécédents d'infection par le SARS-CoV-2 ou d'infections aiguës courantes au cours des 42 jours précédents. Nous avons effectué des analyses stratifiées par groupe d'âge (12 à 49 ans vs 50 ans ou plus) et par sexe. Nous avons corrigé les estimations pour les tests multiples en utilisant la méthode de Benjamini et Hochberg, en fixant le taux de fausse découverte (FDR) à 5 % [20]. Parmi l'ensemble des estimations de l'incidence relative, nous avons donc considéré un changement d'incidence comme statistiquement significatif lorsque l'hypothèse nulle (c'est-à-dire aucun changement) restait rejetée après l'application de la procédure de contrôle du FDR.

Pour contextualiser le risque et sous l'hypothèse que les associations significativement positives dénotent une relation causale [18], nous avons calculé deux mesures : la fraction

attribuable, qui correspond à la proportion de syndromes de Guillain-Barré survenant dans les 42 jours après l'administration de vaccin qui peuvent être attribués à cette exposition, et le nombre d'événements excédentaires par million de personnes exposées à un vaccin contre le Covid-19.

Nous avons évalué la robustesse des résultats en répétant les analyses sur plusieurs sous-ensembles de la population. Tout d'abord, pour distinguer les événements incidents des événements potentiellement récurrents déclenchés par une nouvelle exposition, nous avons restreint l'échantillon de l'étude aux patients sans antécédents de syndrome de Guillain-Barré. Deuxièmement, pour exclure tout facteur de risque connu autre que l'exposition au vaccin, nous avons analysé un sous-ensemble de patients sans infection respiratoire ou gastro-intestinale, ainsi qu'un sous-ensemble de patients sans infection par le SARS-CoV-2 dans les 42 jours précédant l'apparition du syndrome de Guillain-Barré. Troisièmement, pour s'assurer qu'un effet résiduel potentiel d'une exposition à un vaccin particulier n'affecte pas la mesure de l'association avec un autre vaccin ultérieur, nous avons sélectionné les patients ayant reçu un seul type de vaccin dans le cadre de la primo-vaccination (schémas homologues).

Le recueil des données a été réalisé à l'aide du logiciel SAS Enterprise Guide version 4.3 (SAS Institute, Cary, Caroline du Nord). Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel R version 4.2.1 et du package SCCS version 1.6 [21,22].

Résultats

Caractéristiques de la population étudiée

Un total de 2 229 personnes ont été hospitalisées en France pour un syndrome de Guillain-Barré au cours de la période d'étude. Les caractéristiques de ces patients, parmi lesquels 1 838 (82%) ont reçu au moins une dose de vaccin contre le Covid-19, sont présentées dans le tableau 1. Les patients hospitalisés avaient un âge médian de 57 ans et étaient à 60 % des hommes. La durée médiane du séjour à l'hôpital de ces patients était de 12 jours, 16 % ont été admis dans une unité de soins intensifs, 6,6 % ont requis une intubation et 12 % une ventilation mécanique. Des immunoglobulines ont été administrées à 75 % des patients et 8,3 % ont subi une plasmaphérèse. Au total, 85 patients sont décédés, quelle que soit la cause, pendant leur séjour à l'hôpital (3 %) ou dans les 30 jours suivant leur sortie (0,9 %).

Risque de syndrome de Guillain-Barré associé à l'exposition

Nous avons observé un risque accru de syndrome de Guillain-Barré dans les 42 jours suivant un test SARS-CoV-2 positif avec une incidence relative de 3,8 (IC 95 %, 2,8 à 5,1),

une hospitalisation pour Covid-19 (IR, 7,9 [IC 95 %, 4,3 à 15]), une infection respiratoire (IR, 1,8 [IC 95 %, 1,4 à 2,3]) ou une infection gastro-intestinale (IR, 4,2 [IC 95 %, 3,1 à 5,7]).

Le risque de syndrome de Guillain-Barré après chaque vaccin et rang de dose est présenté en figure 1. L'incidence relative (IR) dans les 1 à 42 jours était de 2,5 (IC 95 %, 1,8 à 3,6) suivant la première dose de ChAdOx1-S et de 2,4 (IC 95 %, 1,2 à 5,0) après la dose unique du vaccin Ad26.COVS. Il n'y avait pas d'augmentation significative d'incidence du syndrome de Guillain-Barré dans les 1 à 42 jours après la seconde dose du vaccin ChAdOx1-S ni après aucune dose des vaccins BNT162b2 ou mRNA-1273.

Les analyses avec une période à risque post-vaccinale subdivisée en intervalles de 14 jours sont présentées en figure 2. L'incidence était la plus élevée dans les 15 à 28 jours suivant les premières doses du vaccin ChAdOx1-S (IR, 4,8 [IC 95 %, 3,2 à 7,3]) et du vaccin Ad26.COVS (IR, 4,3 [IC 95 %, 1,8 à 10]). Les incidences relatives étaient respectivement de 2,0 (IC 95 %, 0,98 à 3,9) et de 1,7 (IC 95 %, 0,92 à 3,2) entre 15 et 28 jours après la première dose et la deuxième dose du vaccin mRNA-1273, et de 1,4 (IC 95 %, 0,98 à 1,9) entre 15 et 28 jours après la première dose du vaccin BNT162b2. À noter que pour ces deux vaccins à ARNm, les estimations n'atteignent pas le seuil de signification statistique. L'incidence du syndrome de Guillain-Barré ne variait pas de manière significative après la deuxième dose du vaccin ChAdOx1-S ou la troisième dose des vaccins à ARNm.

Estimations par classe d'âge et par sexe

Les tableaux S1 et S2 présentent les résultats des analyses par catégories d'âge et par sexe respectivement. Une augmentation de l'incidence du syndrome de Guillain-Barré dans les 42 jours suivant la première dose du vaccin ChAdOx1-S est observée à la fois dans le groupe des 12-49 ans et dans celui des 50 ans et plus. L'augmentation du risque après l'administration du vaccin Ad26.COVS n'est observée que chez les personnes âgées de 50 ans ou plus (à noter que ce vaccin n'a été recommandé qu'à partir de 55 ans). Chez les personnes âgées de moins de 50 ans, seule la seconde dose du vaccin mRNA-1273 était significativement associée à une augmentation de l'incidence du syndrome de Guillain-Barré (IR, 2,6 [IC 95 %, 1,2 à 5,5]).

L'augmentation d'incidence après la première dose du vaccin ChAdOx1-S est observée chez les hommes (IR, 1,9 [IC 95 %, 1,2 à 3,2]) et les femmes (IR, 3,6 [IC 95 %, 2,2 à 5,8]). Le risque après le vaccin Ad26.COVS était significativement plus élevé chez les femmes (IR, 4,0 [IC 95 %, 1,4 à 11]) mais pas chez les hommes (IR, 1,6 [IC 95 %, 0,53 à 4,6]). L'analyse stratifiée par sexe ne met pas en évidence d'association entre le syndrome de Guillain-Barré et les vaccins à base d'ARNm.

Excès de cas

Pour les associations statistiquement significatives, nous avons estimé la fraction et le nombre d'événements en excès attribuables à l'exposition au vaccin (tableau 2). La fraction de cas de syndrome de Guillain-Barré attribuables à la vaccination a été estimée à 61 % (IC 95 %, 44 à 72) pour le vaccin ChAdOx1-S et à 58 % (IC 95 %, 14 à 80) pour le vaccin Ad26.COVID.2.S chez les personnes âgées de 12 ans ou plus, et à 61 % (IC 95 %, 16 à 82) pour le vaccin mRNA-1273 dans la tranche d'âge de 12 à 49 ans. Cela correspond à un excès de 6,5 et 5,7 cas de syndrome de Guillain-Barré par million de personnes ayant reçu une première dose de vaccin ChAdOx1-S ou Ad26.COVID.2.S, respectivement. Chez les personnes âgées de 12 à 49 ans ayant reçu une seconde dose du vaccin mRNA-1273, cela se traduit par un excès de 2,2 cas par million.

Les résultats des analyses de sensibilité sont présentés dans le tableau S3. Dans l'ensemble, les résultats de l'analyse principale n'ont pas été modifiés en restreignant la population aux patients sans antécédents de syndrome de Guillain-Barré au cours des deux dernières années, ni aux patients sans infection par le SARS-CoV-2 dans les 42 jours précédant le syndrome de Guillain-Barré, ni aux patients ayant un schéma homologue pour la primo-vaccination.

Discussion

Cette étude porte sur une population de 58,5 millions de personnes âgées de 12 ans ou plus en France ayant reçu 139 millions de doses de vaccins Covid-19 au 20 mai 2022.

Le risque de syndrome de Guillain-Barré dans les 42 jours suivant l'administration de la première dose du vaccin ChAdOx1-S ou du vaccin Ad26.COVID.2.S était significativement accru, avec un pic d'incidence entre 15 et 28 jours après l'administration. Nous estimons qu'environ 6 cas de syndrome de Guillain-Barré par million de personnes ayant reçu un vaccin à adénovirus sont survenus en excès.

Ces résultats s'ajoutent aux preuves existantes suggérant une association entre les vaccins Covid-19 à base d'adénovirus et le développement du syndrome de Guillain-Barré. Bien que les périodes à risque et les méthodes utilisées puissent différer, les taux estimés de syndrome de Guillain-Barré associés aux vaccins contre le Covid-19 dans la population française sont cohérents avec ceux rapportés dans les pays où ces vaccins ont été largement déployés. Les risques attribuables au vaccin ChAdOx1-S au Royaume-Uni allaient de 3,8 à 11 cas par million de personnes vaccinées [12,13,23], et les taux de déclaration concernant le vaccin Ad26.COVID.2.S utilisé aux États-Unis allaient de 4,1 à 19 cas par million de personnes vaccinées [10,11,14].

Malgré une utilisation bien plus importante dans la population des vaccins à base d'ARNm (Tableau S4), les incidences relatives n'étaient pas significativement augmentées après leur administration, hormis pour le groupe d'âge des 12-49 ans après la deuxième dose du vaccin mRNA-1273. Globalement nos résultats, confrontés à ceux de la littérature, n'indiquent pas de risque accru du syndrome de Guillain-Barré après la primo-vaccination par les vaccins à ARNm [10–12,15]. En outre, nous n'avons pas observé d'augmentation du risque après les vaccinations de rappel.

La robustesse de notre étude repose sur plusieurs caractéristiques qui renforcent ses conclusions. En premier lieu, cette étude comprend à notre connaissance le plus grand nombre de personnes ayant développé un syndrome de Guillain-Barré parmi une population ayant reçu des vaccins contre le Covid-19. Elle permet d'étudier à la fois les effets de la primo-vaccination et de la première dose de rappel avec les vaccins à base d'ARNm. Ces résultats concernant les vaccins utilisés pour les rappels sont importants dans la perspective du déploiement de cette technologie vaccinale. Deuxièmement, les informations concernant les séjours hospitaliers et les expositions aux vaccins ont été enregistrées de manière prospective, indépendamment l'une de l'autre et obtenues à partir de bases de données complètes et de qualité. Comme dans des études antérieures utilisant les mêmes sources de données, les caractéristiques des patients hospitalisés dans notre échantillon, notamment la durée du séjour, les niveaux de recours aux soins intensifs et les traitements, étaient typiques du syndrome de Guillain-Barré [17,24–26]. Troisièmement, la méthode de série de cas autocontrôlée a permis de s'affranchir de l'effet de facteurs de confusion individuels invariants dans le temps, y compris ceux non mesurés. Nous avons également ajusté la saisonnalité pour tenir compte des changements dans l'incidence de base du syndrome de Guillain-Barré. Enfin, les résultats principaux n'étaient pas modifiés dans les analyses de sensibilité. L'effet des vaccins à base d'adénovirus était systématiquement observé, chez les personnes exemptes de SARS-CoV-2 ou d'infections aiguës courantes, et quel que soit le sexe et la catégorie d'âge.

Notre étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, les cas inclus dans cette étude ont été identifiés uniquement parmi des personnes hospitalisées. Bien que la sévérité des syndromes de Guillain-Barré nécessite le plus souvent une prise en charge hospitalière, le nombre de cas après la vaccination pourrait être sous-estimé par un défaut de prise en compte de cas bénins. Cependant, cela ne fausserait les résultats que si l'association entre la vaccination et le syndrome de Guillain-Barré était substantiellement différente selon la gravité des symptômes, par exemple si les cas liés à la vaccination avaient une probabilité d'hospitalisation différente. En outre, nous observons une incidence du syndrome de Guillain-Barré (comme illustrée mensuellement pour la période pré-pandémique et notre

période d'étude dans la figure S1) dans la fourchette supérieure de l'incidence standardisée selon l'âge pour les pays occidentaux [27], ce qui rend improbable l'hypothèse d'un sous-diagnostic. Deuxièmement, nous avons indirectement défini les antécédents et les épisodes récents d'infections gastro-intestinales ou respiratoires à partir d'informations sur des traitements évocateurs. Bien que nous ayons trouvé un niveau attendu d'association entre ces infections et le développement du syndrome de Guillain-Barré [25], nous avons peut-être sous-estimé ou surestimé la présence de ces infections lors de l'évaluation de l'association avec la vaccination. De même, un certain nombre d'infections par le SARS-CoV-2 ont pu ne pas être comptabilisées parce qu'elles n'étaient pas diagnostiquées ou seulement détectées par un test à domicile sans confirmation en laboratoire. Toutefois, l'effet de confusion potentiel des infections non documentées ne devrait pas être important, étant donné que les associations entre vaccins et syndrome de Guillain-Barré n'étaient pas modifiées entre les analyses avec ou sans infections observées.

En conclusion, nous observons un risque accru de syndrome de Guillain-Barré après la première administration des vaccins ChAdOx1-S et Ad26.COVID.S. Pour les vaccins ARNm, un risque modéré après la première dose ne peut être exclu, mais nous ne mettons pas évidence d'association avec les doses de rappel. Nos résultats sont rassurants en ce qui concerne le risque de syndrome de Guillain-Barré associé à l'utilisation actuelle de vaccins à ARNm pour les rappels de vaccination.

En conclusion, cette étude retrouve un risque accru de SGB après la première administration des vaccins adénoviraux ChAdOx1-S et Ad26.COVID.S. Le taux de cas attribuables à ces vaccins, sous l'hypothèse d'une relation causale, est estimé à environ 6 cas par million de personnes vaccinées. Les analyses au niveau de la population française n'indiquent pas d'augmentation statistiquement significative après l'administration des vaccins à ARNm. Ces résultats sont rassurants quant à l'utilisation actuelle de vaccins à ARNm pour les rappels de vaccination.

Références

1. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *The Lancet*. 2021 Mar 27;397(10280):1214–28.
2. Yuki N, Hartung HP. Guillain–Barré Syndrome. *N Engl J Med*. 2012 Jun 14;366(24):2294–304.
3. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *The Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1531–9.
4. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain–Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020 Jun 25;382(26):2574–6.
5. Trujillo Gittermann LM, Valenzuela Feris SN, von Oetinger Giacomani A. Relation between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome in adults: a systematic review. *Neurol Engl Ed*. 2020 Nov 1;35(9):646–54.
6. Xu E, Xie Y, Al-Aly Z. Long-term neurologic outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022 Nov;28(11):2406–15.
7. Safranek TJ, Lawrence DN, Kurland LT, Culver DH, Wiederholt WC, Hayner NS, et al. Reassessment of the association between Guillain-Barré syndrome and receipt of swine influenza vaccine in 1976-1977: results of a two-state study. *Expert Neurology Group. Am J Epidemiol*. 1991 May 1;133(9):940–51.
8. EMA. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 29 November - 2 December 2021 [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cited 2022 Feb 4]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-29-november-2-december-2021>
9. EMA. COVID-19 Vaccine Janssen: Guillain-Barré syndrome listed as a very rare side effect [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cited 2023 Jan 26]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-guillain-barre-syndrome-listed-very-rare-side-effect>
10. Abara WE, Gee J, Marquez P, Woo J, Myers TR, DeSantis A, et al. Reports of Guillain-Barré Syndrome After COVID-19 Vaccination in the United States. *JAMA Netw Open*. 2023 Feb 1;6(2):e2253845.
11. Hanson KE, Goddard K, Lewis N, Fireman B, Myers TR, Bakshi N, et al. Incidence of Guillain-Barré Syndrome After COVID-19 Vaccination in the Vaccine Safety Datalink. *JAMA Netw Open*. 2022 Apr 26;5(4):e228879.
12. Patone M, Handunnetthi L, Saatci D, Pan J, Katikireddi SV, Razvi S, et al. Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2021 Dec;27(12):2144–53.
13. Walker JL, Schultze A, Tazare J, Tamborska A, Singh B, Donegan K, et al. Safety of COVID-19 vaccination and acute neurological events: A self-controlled case series in England using the OpenSAFELY platform. *Vaccine*. 2022 Jul 30;40(32):4479–87.

14. Woo EJ, Mba-Jonas A, Dimova RB, Alimchandani M, Zinderman CE, Nair N. Association of Receipt of the Ad26.COVID-19 Vaccine With Presumptive Guillain-Barré Syndrome, February-July 2021. *JAMA*. 2021 Oct 7;326(16):1606–13.
15. Li X, Raventós B, Roel E, Pistillo A, Martinez-Hernandez E, Delmestri A, et al. Association between covid-19 vaccination, SARS-CoV-2 infection, and risk of immune mediated neurological events: population based cohort and self-controlled case series analysis. *BMJ*. 2022 Mar 16;376:e068373.
16. Morciano C, Alegiani SS, Ippoliti FM, Belleudi V, Trifirò G, Zanoni G, et al. Post-marketing active surveillance of Guillan Barré Syndrome following vaccination with anti-COVID-19 vaccines in persons aged ≥ 12 years in Italy: a multi-database self-controlled case series study [Internet]. *Epidemiology*; 2023 Jan [cited 2023 Jan 24]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2023.01.17.23284585>
17. Rudant J, Dupont A, Mikaeloff Y, Bolgert F, Coste J, Weill A. Surgery and risk of Guillain-Barré syndrome: A French nationwide epidemiologic study. *Neurology*. 2018 Sep 25;91(13):e1220–7.
18. Farrington P, Whitaker H, Weldeselassie YG. *Self-Controlled Case Series Studies: A Modelling Guide with R*. 2nd ed. Boca Raton: Chapman and Hall/CRC; 2018. 376 p.
19. Ghebremichael-Weldeselassie Y, Jabagi MJ, Botton J, Bertrand M, Baricault B, Drouin J, et al. A modified self-controlled case series method for event-dependent exposures and high event-related mortality, with application to COVID-19 vaccine safety. *Stat Med*. 2022;41(10):1735–50.
20. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J R Stat Soc Ser B Methodol*. 1995 Jan;57(1):289–300.
21. R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing* [Internet]. Vienna, Austria; 2022. Available from: <https://www.R-project.org/>
22. Weldeselassie YG, Whitaker H, Farrington P. *SCCS: The Self-Controlled Case Series Method* [Internet]. 2022 [cited 2023 Feb 15]. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=SCCS>
23. Keh RYS, Scanlon S, Datta-Nemdharry P, Donegan K, Cavanagh S, Foster M, et al. COVID-19 vaccination and Guillain-Barré syndrome: analyses using the National Immunoglobulin Database. *Brain*. 2023 Feb 1;146(2):739–48.
24. Delannoy A, Rudant J, Chaignot C, Bolgert F, Mikaeloff Y, Weill A. Guillain-Barré syndrome in France: a nationwide epidemiological analysis based on hospital discharge data (2008-2013). *J Peripher Nerv Syst*. 2017 Mar;22(1):51–8.
25. Grave C, Boucheron P, Rudant J, Mikaeloff Y, Tubert-Bitter P, Escolano S, et al. Seasonal influenza vaccine and Guillain-Barré syndrome: A self-controlled case series study. *Neurology*. 2020 May 19;94(20):e2168–79.
26. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2019 Nov;15(11):671–83.

27. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2011;36(2):123–33.

Tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des patients hospitalisés pour syndrome de Guillain-Barré.

	Non vaccinés (N=391)	ChAdOx1 (N=231)	Ad26.COV2.S (N= 45)	mRNA-1273 (N=180)	BNT162b2 (N=1 382)	Total (N=2 229)
Sexe						
Homme	259 (66)	132 (57)	27 (60)	102 (57)	815 (59)	1 335 (60)
Femme	132 (34)	99 (43)	18 (40)	78 (43)	567 (41)	894 (40)
Age						
Moyenne (ET)	48 (21)	64 (9,5)	65 (9,5)	55 (19)	53 (20)	54 (19)
Médiane (IIQ)	48 (30-66)	64 (58-69)	63 (58-67)	58 (42-68)	55 (37-69)	57 (39-68)
Groupe d'âge						
12-17	30 (7,7)	0 (0)	0 (0)	3 (1,7)	50 (3,6)	83 (3,7)
18-49	173 (44)	12 (5,2)	1 (2,2)	58 (32)	512 (37)	756 (34)
50-69	115 (29)	162 (70)	33 (73)	75 (42)	497 (36)	882 (40)
70+	73 (19)	57 (25)	11 (24)	44 (24)	323 (23)	508 (23)
Antécédent de SGB ^a	27 (6,9)	13 (5,6)	3 (6,7)	18 (10)	119 (8,6)	180 (8,1)
Infection respiratoire ^b	58 (15)	59 (26)	3 (6,7)	29 (16)	231 (17)	380 (17)
Infection gastrointestinale ^b	16 (4,1)	17 (7,4)	4 (8,9)	13 (7,2)	91 (6,6)	141 (6,3)
Séjour en réanimation	72 (18)	48 (21)	5 (11)	30 (17)	194 (14)	349 (16)
Immunoglobulines	284 (73)	185 (80)	30 (67)	133 (74)	1 047 (76)	1 679 (75)
Plasmaphérèse	42 (11)	22 (9,5)	6 (13)	17 (9,4)	97 (7,0)	184 (8,3)
Intubation	32 (8,2)	20 (8,7)	2 (4,4)	11 (6,1)	81 (5,9)	146 (6,6)
Ventilation mécanique	52 (13)	34 (15)	4 (8,9)	24 (13)	144 (10)	258 (12)
Durée de séjour hospitalier						
Moyenne (ET)	20 (24)	24 (30)	18 (17)	18 (23)	19 (26)	19 (26)
Médiane (IIQ)	13 (7,0-24)	14 (7,0-26)	14 (9,0-21)	12 (7,0-20)	12 (6,0-21)	12 (7,0-22)
Décès						
Durant séjour hospitalier	20 (5,1)	6 (2,6)	2 (4,4)	10 (5,6)	28 (2,0)	66 (3,0)
Dans les 30 jours après sortie	10 (2,6)	2 (0,87)	0 (0)	1 (0,56)	6 (0,43)	19 (0,85)

Les caractéristiques des patients à la date index (date d'admission du premier séjour de la période d'étude où un syndrome de Guillain-Barré a été diagnostiqué) sont présentées selon le premier vaccin reçu le cas échéant. Hormis pour les variables temporelles où moyenne (écart-type [ET]) et médiane (intervalle interquartile [IIQ]) sont présentés, les nombres correspondent à des effectifs suivis de pourcentage entre parenthèses. ^a Syndrome de Guillain-Barré diagnostiqué dans les 2 ans précédant la date index. ^b Traitement spécifique remboursé dans les 42 jours précédant la date index.

Tableau 2 : Cas de syndromes de Guillain-Barré attribuables aux vaccins.

Population	Vaccin	Dose	Million reçues	Cas dans les 42 jours	Fraction attribuable (%)	Excès de cas par million
Total	ChAdOx1-S	1	4,3	46	61 (44-72)	6,5
	Ad26.COVS2.S	1	1,0	10	58 (14-80)	5,7
Sexe						
Homme	ChAdOx1-S	1	2,2	22	48 (16-68)	4,9
Femme	ChAdOx1-S	1	2,2	24	72 (54-83)	8,0
	Ad26.COVS2.S	1	0,50	6	75 (30-91)	9,1
Classe d'âge						
12 à 49 ans	ChAdOx1-S	1	0,40	4	82 (36-95)	8,2
	mRNA-1273	2	3,3	12	61 (16-82)	2,2
50 ans et plus	ChAdOx1-S	1	3,9	42	53 (32-67)	5,6
	Ad26.COVS2.S	1	0,92	10	61 (19-81)	6,6

Seules les relations significativement positives entre exposition à une dose de vaccin et syndrome de Guillain-Barré sont présentées.

Tableau S1 : Incidence relative du syndrome de Guillain-Barré dans les 1-42 jours suivant l'exposition, en fonction de la classe d'âge.

Classe d'âge		12 à 49 ans		50 ans et plus	
Exposition	Dose	N	IR (IC95%)	N	IR (IC95%)
ChAdOx1-S	1	4	5,7 (1,6-21)	42	2,1 (1,5-3,0)
	2	0	0 (-)	12	0,88 (0,48-1,6)
Ad26.COV2.S	1	0	0 (-)	10	2,6 (1,2-5,3)
mRNA-1273	1	5	1,3 (0,50-3,5)	9	1,1 (0,52-2,1)
	2	12	2,6 (1,2-5,5)	13	0,90 (0,51-1,6)
	3	13	0,79 (0,39-1,6)	22	1,1 (0,64-1,9)
BNT162b2	1	43	1,1 (0,77-1,5)	50	1,1 (0,78-1,4)
	2	46	0,93 (0,66-1,3)	61	1,0 (0,76-1,3)
	3	20	1,1 (0,61-1,9)	58	0,89 (0,65-1,2)

Tableau S2 : Incidence relative du syndrome de Guillain-Barré dans les 1-42 jours suivant l'exposition, en fonction du sexe.

Sexe		Homme		Femme	
Exposition	Dose	N	IR (IC95%)	N	IR (IC95%)
ChAdOx1-S	1	22	1,9 (1,2-3,2)	24	3,6 (2,2-5,8)
	2	6	0,74 (0,32-1,8)	6	1,0 (0,44-2,5)
Ad26.COV2.S	1	4	1,6 (0,53-4,6)	6	4,0 (1,4-11)
mRNA-1273	1	7	0,98 (0,45-2,1)	7	1,5 (0,69-3,3)
	2	11	1,1 (0,57-2,2)	14	1,5 (0,86-2,8)
	3	22	0,98 (0,57-1,7)	13	0,99 (0,49-2,0)
BNT162b2	1	52	1,1 (0,81-1,5)	41	1,2 (0,86-1,7)
	2	61	0,98 (0,74-1,3)	46	1,1 (0,79-1,5)
	3	42	0,88 (0,62-1,3)	36	0,95 (0,64-1,4)

Tableau S3 : Analyses de sensibilité.

Exposition	Dose	Patients sans antécédent de SGB ^a		Patients sans infection saisonnière ^b		Patients sans test SARS-CoV-2 positif ^b		Patients avec schéma de primo-vaccination homologue	
		N	IR (IC95%)	N	IR (IC95%)	N	IR (IC95%)	N	IR (IC95%)
ChAdOx1-S	1	45	2,7 (1,9-3,9)	34	2,8 (1,9-4,2)	42	2,4 (1,7-3,4)	23	1,8 (1,1-2,8)
	2	10	0,73 (0,38-1,4)	6	0,73 (0,31-1,7)	12	0,89 (0,48-1,6)	12	0,90 (0,49-1,7)
Ad26.COV2.S	1	10	2,5 (1,2-5,3)	7	1,8 (0,77-4,2)	10	2,4 (1,2-5,1)	9	6,4 (2,5-16)
mRNA-1273	1	13	1,2 (0,67-2,1)	9	0,95 (0,47-1,9)	13	1,2 (0,66-2,0)	12	1,2 (0,68-2,2)
	2	23	1,3 (0,83-2,1)	19	1,3 (0,76-2,1)	24	1,3 (0,85-2,1)	17	1,4 (0,83-2,3)
	3	35	0,99 (0,64-1,5)	26	1,0 (0,62-1,7)	35	1,1 (0,71-1,7)	35	1,0 (0,65-1,6)
BNT162b2	1	88	1,2 (0,93-1,5)	71	1,1 (0,88-1,5)	91	1,2 (0,93-1,5)	89	1,2 (0,93-1,5)
	2	102	1,1 (0,84-1,3)	87	1,1 (0,86-1,4)	107	1,1 (0,88-1,4)	103	1,1 (0,84-1,3)
	3	73	0,90 (0,69-1,2)	50	0,89 (0,64-1,2)	77	0,97 (0,73-1,3)	76	0,91 (0,69-1,2)

^a Syndrome de Guillain-Barré diagnostiqué dans les 2 ans précédant la date index. ^b dans les 42 jours précédant la date index.

Tableau S4 : Nombre de doses de vaccins administrées, en millions.

Vaccin	dose 1	dose 2	dose 3	dose 4	Total
ChAdOx1	4,33	3,37	0	0	7,70
Ad26.COV2.S	1,02	0,01	0	0	1,03
mRNA-1273	5,87	6,63	10,44	0,13	23,07
BNT162b2	40,77	40,02	25,39	1,30	107,48

Parmi les personnes de 12 ou plus, du 27 décembre 2020 au 20 mai 2022

Figures

Figure 1: Incidence relative du syndrome de Guillain-Barré dans les 1-42 jours suivant l'exposition.

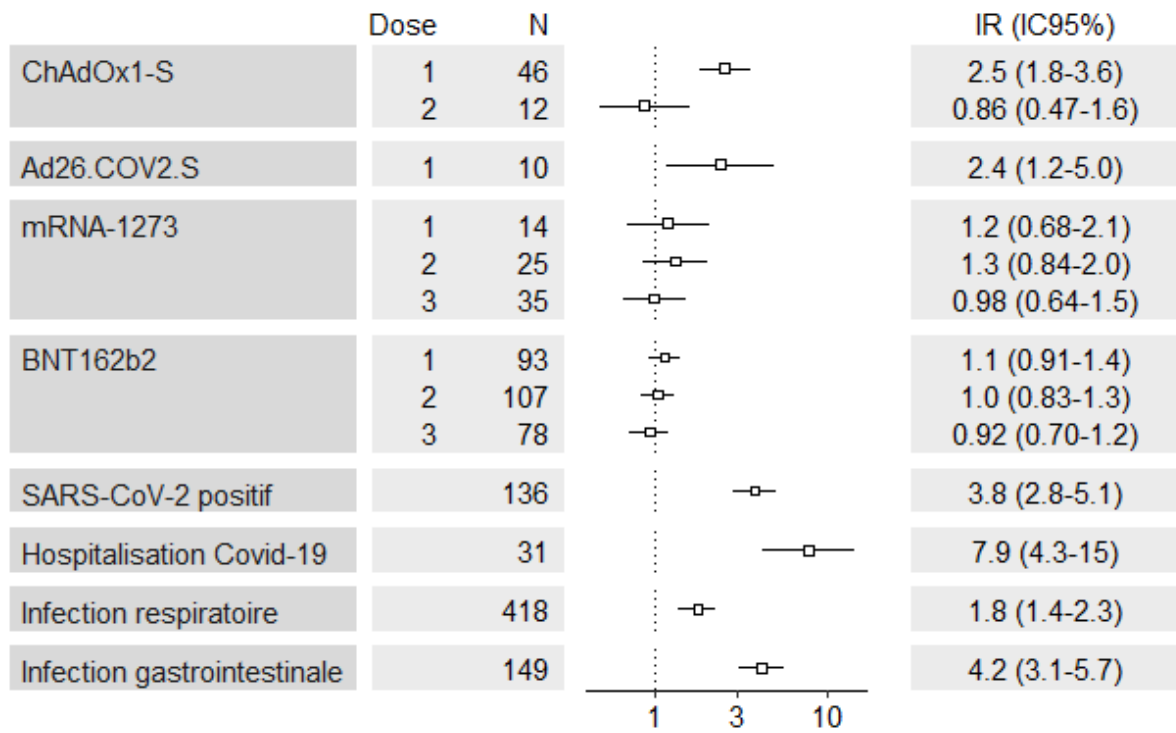


Figure 2: Incidence relative du syndrome de Guillain-Barré par intervalles de 14 jours suivant l'exposition.

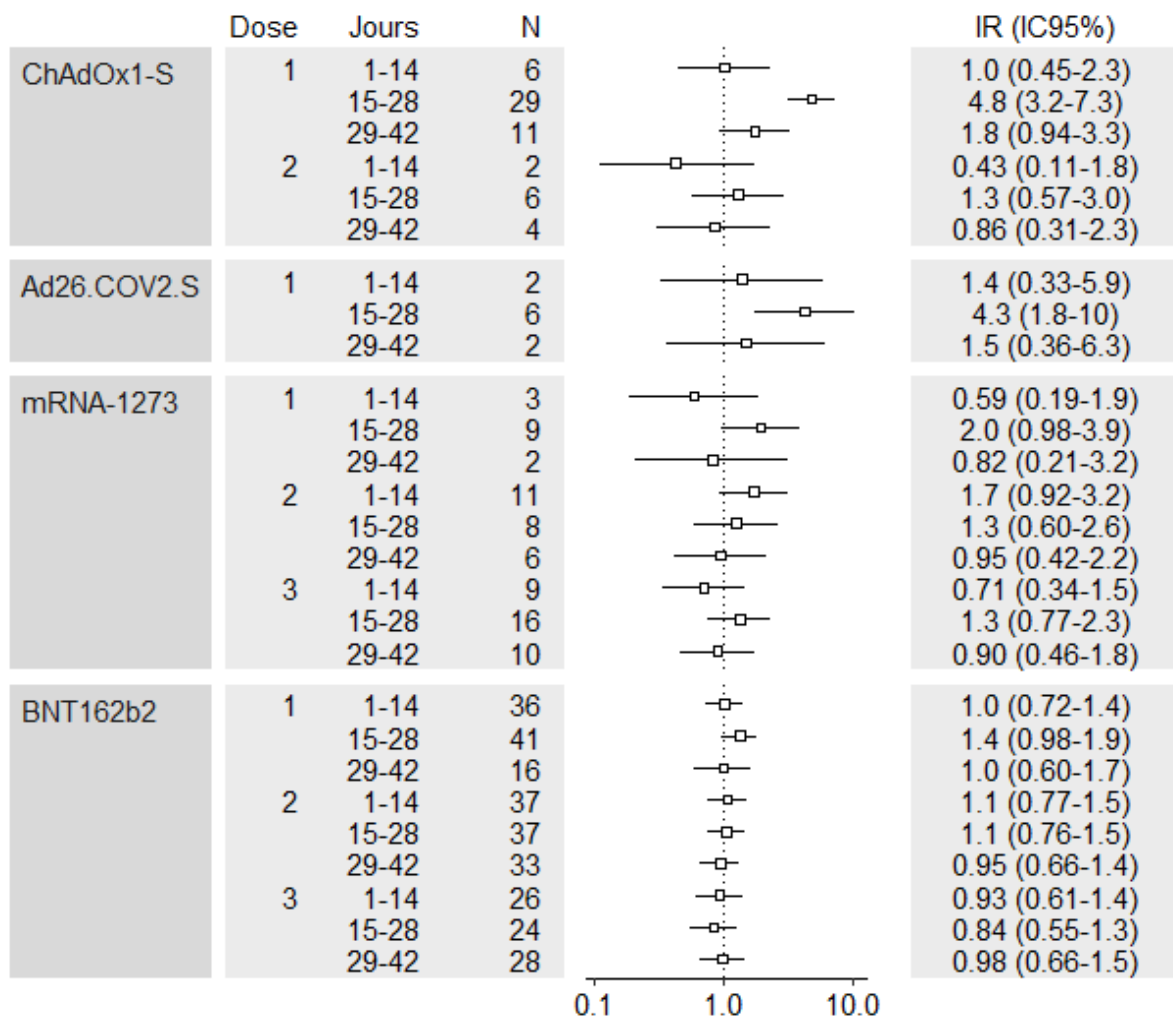
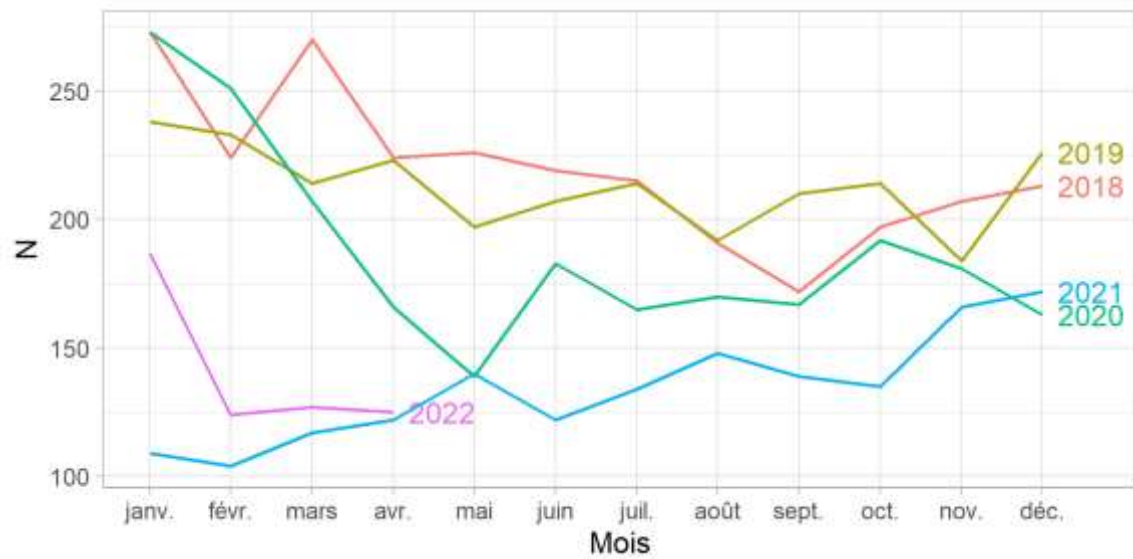


Figure S1: Nombre mensuel de syndrome de Guillain-Barré en France.



Du 1er Janvier 2018 au 30 Avril 2022.