



Contents

- 301 Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 12–13 June 2013

Sommaire

- 301 Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale, 12–13 juin 2013

Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 12–13 June 2013

The Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), an expert clinical and scientific advisory body, was established by WHO to provide independent scientifically rigorous advice on vaccine safety issues of potential global importance.¹ GACVS held its 28th meeting in Geneva, Switzerland, on 12–13 June 2013.² The committee reviewed 7 specific issues: (i) the experience of 4 Asian countries with the use of Hib-containing pentavalent vaccine; (ii) the safety profile of varicella vaccines; (iii) the safety of immunization during pregnancy; (iv) the monitoring of yellow fever vaccine safety during mass vaccination campaigns in Africa; (v) the safety profile of Japanese encephalitis vaccines; and (vi) updates on the risk of narcolepsy related to the use of the pandemic influenza vaccine Pandemrix® and (vii) recent data from the post-licensure monitoring of human papillomavirus vaccines.

Pentavalent vaccine in Asian countries

Since 2008, *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine has been introduced progressively into Asian countries' immunization programmes. Hib vaccine has usually been introduced as a component of a combination pentavalent vaccine, which has replaced the traditional diphtheria–tetanus–

Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale, 12–13 juin 2013

Le Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale (GACVS), composé d'experts cliniques et scientifiques, a été créé par l'OMS pour la conseiller, en toute indépendance et avec la rigueur scientifique voulue, sur des problèmes de sécurité vaccinale pouvant avoir une importance mondiale.¹ Le GACVS a tenu sa 28^e réunion à Genève (Suisse), les 12 et 13 juin 2013.² Il a examiné 7 questions spécifiques: 1) l'expérience de 4 pays d'Asie dans l'utilisation du vaccin pentavalent contenant la valence *Haemophilus influenzae* type b (Hib); 2) le profil d'innocuité des vaccins anti-varicelleux; 3) l'innocuité de la vaccination pendant la grossesse; 4) la surveillance de l'innocuité du vaccin anti-morbillon pendant les campagnes de vaccination de masse menées en Afrique; 5) le profil d'innocuité des vaccins contre l'encéphalite japonaise; 6) les mises à jour sur le risque de narcolepsie lié à l'utilisation du vaccin contre la grippe pandémique Pandemrix®; et 7) les données récentes sur la surveillance post-autorisation des vaccins anti-papillomavirus humain.

Utilisation du vaccin pentavalent dans des pays asiatiques

Depuis 2008, le vaccin contre *Haemophilus influenzae* type b (Hib) a été introduit progressivement dans les programmes de vaccination des pays asiatiques. Il a généralement été introduit sous la forme d'un vaccin pentavalent combiné, qui remplace les vaccins classiques antidiphthérique-antitétanique-antico-

WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 346.–

07.2013
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

¹ See No. 41, 1999, pp. 337–338.

² GACVS invited additional experts to present and discuss evidence related to particular topics. These experts included persons affiliated with: Bio-Manguinhos, Rio de Janeiro, Brazil; Center for Biologics Evaluation and Research (U.S. F.D.A.), Rockville MD, USA; Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta GA, USA; Center for Drug Evaluation of China; Chengdu Institute of Biological Products, Chengdu, China; Crucell Holland, Leiden, The Netherlands; GlaxoSmithKline Biological, Wavre, Belgium; Intercell, Vienna, Austria; Merck & Co, Upper Gwynedd PA, USA; Ministry of Health and Family Welfare, India; National Centre for Disease Control, Canberra, Australia; National Institute of Hygiene and Epidemiology, Hanoi, Viet Nam; University of Medical Sciences of Bhutan.

¹ Voir N° 41, 1999, pp. 337–338.

² GACVS a invité d'autres experts pour présenter et discuter les données relatives à des sujets particuliers. Il s'agissait notamment de personnes affiliées aux organismes suivants: Bio-Manguinhos, Rio de Janeiro, Brésil; Center for Biologics Evaluation and Research (U.S. F.D.A.), Rockville MD, États-Unis d'Amérique; Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta GA, États-Unis d'Amérique; Centre d'évaluation des médicaments de Chine; Institut des produits biologiques de Chengdu, Chengdu (Chine); Crucell Holland, Leiden, Pays-Bas; GlaxoSmithKline Biological, Wavre, Belgique; Intercell, Vienne, Autriche; Merck & Co, Upper Gwynedd PA, États-Unis d'Amérique; Ministère de la santé et du bien-être familial, Inde; National Centre for Disease Control, Canberra, Australie; Institut national d'hygiène et d'épidémiologie, Hanoï, Viet Nam; Université des sciences médicales du Bhoutan.

whole-cell pertussis (DTwP) or DTPwP-hepatitis B vaccines. As with the introduction of any new vaccine, there has been particular attention to adverse events following immunization (AEFI), which presented challenges in several countries in the WHO South-East Asia and Western Pacific Regions. Four countries that introduced pentavalent vaccines from 3 different manufacturers presented their experience:

(1) Sri Lanka introduced the pentavalent vaccine from Crucell in January 2008. Within 3 months, 4 reports of deaths and 24 reports of suspected hypotonic-hyporesponsive episodes prompted regulatory attention and precautionary suspension of the initial vaccine lot. A subsequent death that occurred with the next lot in April 2009 led the authorities to suspend pentavalent vaccine use and resume DTwP and hepatitis B vaccination.

(2) Bhutan introduced pentavalent vaccine from Panacea in September 2009. The identification of 5 cases with encephalopathy and/or meningoencephalitis shortly after pentavalent vaccination prompted the authorities to suspend vaccination on 23 October 2009. Subsequently, 4 additional serious cases related to vaccine administered prior to suspension were identified and investigated.

(3) India introduced pentavalent vaccine from the Serum Institute of India in the states of Tamil Nadu and Kerala in December 2011. This was followed by expansion of vaccine usage in the states of Goa, Pondicherry, Karnataka, Haryana, Jammu and Kashmir, Gujarat and Delhi during the second half of 2012 through the first quarter of 2013. To date, 83 AEFI cases, some of which were associated with mortality, have been reported after vaccine introduction from some states.

(4) Vietnam introduced pentavalent vaccine from Crucell in June 2010. Through May 2013, a total of 43 serious AEFI cases were investigated, including 27 with a fatal outcome. Following receipt of reports of 9 deaths following vaccination between December 2012 and March 2013, health authorities suspended use of the vaccine.

In each country the serious AEFIs were reviewed with independent national and international experts. Based on those reviews, none of the fatal cases could be classified as having a consistent causal association with immunization. In Sri Lanka, after a comprehensive investigation and review, the same pentavalent vaccine product was re-introduced in 2010. Since then and up to 2012, another 14 deaths were reported among infants who had received the Crucell pentavalent vaccine. In addition, 6 of 19 infant deaths were found at autopsy to have severe congenital heart disease. Following this finding, in Sri Lanka children with known severe congenital heart disease are now vaccinated under close medical supervision, and no additional deaths among children have since been reported in temporal association with pentavalent vaccine administration. In Bhutan, following a similar investigative process, the vaccine was reintroduced in 2011. Vietnam is currently reviewing clinical, epidemiological and vaccine quality issues.

queluqueux à cellules entières (DTCc) ou DTCc-hépatite B. Comme toujours lors de l'introduction d'un nouveau vaccin, une attention particulière a été accordée aux manifestations postvaccinales indésirables (MAPI) qui ont posé des problèmes importants dans plusieurs pays des régions OMS de l'Asie du Sud-Est et du Pacifique occidental. Quatre pays, ayant introduit l'un des vaccins pentavalents produits par 3 fabricants différents, ont présenté leur expérience.

(1) Le Sri Lanka a introduit le vaccin pentavalent fabriqué par Crucell en janvier 2008. En l'espace de 3 mois, 4 notifications de décès et 24 notifications d'épisode hypotonique-hyporéactif suspect ont attiré l'attention des autorités de réglementation et suscité la suspension par précaution du premier lot de vaccin. Un décès survenu ultérieurement avec le lot suivant, en avril 2009, a conduit les autorités à suspendre complètement l'utilisation du vaccin pentavalent et à reprendre la vaccination par le DTCc et contre l'hépatite B.

(2) Le Bhoutan a introduit le vaccin pentavalent produit par Panacea en septembre 2009. L'identification de 5 cas d'encéphalopathie et/ou de méningo-encéphalite peu de temps après l'administration de ce vaccin a incité les autorités à suspendre cette vaccination le 23 octobre 2009. Par la suite, 4 autres cas graves liés à l'administration du vaccin avant sa suspension ont été repérés et investigués.

(3) L'Inde a introduit le vaccin pentavalent fabriqué par l'Institut des sérums de l'Inde dans les États du Tamil Nadu et du Kerala en décembre 2011. L'utilisation de ce vaccin a ensuite été étendue aux États de Goa, Pondicherry, Karnataka, Haryana, Jammu et Kashmir, Gujarat et Delhi au cours de la deuxième moitié de l'année 2012 et du premier trimestre 2013. À ce jour, 83 cas de MAPI, dont certaines associées à des décès, ont été notifiés après l'introduction du vaccin dans certains États.

(4) Le Vietnam a introduit le vaccin pentavalent produit par Crucell en juin 2010. De cette période à mai 2013, 43 cas de MAPI grave, parmi lesquels 27 ont eu une issue fatale, ont été investigués. Après avoir enregistré la notification de 9 décès suite à cette vaccination entre décembre 2012 et mars 2013, les autorités sanitaires ont suspendu l'usage de ce vaccin.

Dans chacun de ces pays, les MAPI graves ont été examinées par des experts nationaux et internationaux indépendants. Sur la base de ces examens, aucun des cas mortels n'a pu être classé comme présentant un lien causal cohérent avec la vaccination. Au Sri Lanka, après des investigations et un bilan complets, le même vaccin pentavalent a été réintroduit en 2010. Depuis et jusqu'en 2012, 14 autres décès ont été signalés parmi les nourrissons ayant reçu le vaccin pentavalent de Crucell. En outre, on a constaté à l'autopsie que 6 nourrissons décédés sur 19 présentaient une maladie cardiaque congénitale sévère. Suite à cette constatation, les enfants que l'on sait atteints d'une maladie cardiaque congénitale sévère sont désormais vaccinés sous supervision médicale étroite au Sri Lanka et aucun décès supplémentaire n'a été notifié chez les enfants en association temporelle avec l'administration du vaccin pentavalent. Au Bhoutan, après un processus d'investigation similaire, le vaccin a été réintroduit en 2011. Le Vietnam est actuellement en train d'examiner des problèmes cliniques, épidémiologiques et de qualité vaccinale. Les 3 pays qui ont suspendu l'usage du vaccin

The 3 countries that suspended vaccine use also actively managed public communication about the observed events and their public health implications.

GACVS identified several common features among the countries that experienced significant vaccine safety concerns following pentavalent vaccine introduction. In all countries, the vaccination programme is well established and achieves high coverage (India introduced the vaccine in states with high vaccine coverage). Vaccine introduction was also accompanied by very thorough training of health-care staff about the benefits and risks of the vaccine. In Sri Lanka and Bhutan, discontinuation and resumption of pentavalent vaccine use did not significantly modify the pattern of serious AEFI reports following substitution of previously utilized vaccines. In addition, several limitations were noted in all 4 countries. Incomplete clinical information significantly complicated the causality assessment. For some cases, additional clinical information allowed another cause of death to be identified. For other cases, there remained insufficient clinical information to allow the cause of death to be ascertained, making it impossible to rule out sudden infant death syndrome (SIDS).

The diagnosis of SIDS requires clinical information and a thorough post-mortem examination (as described in the Brighton Collaboration case definition) that is not available in many settings. As peak incidence of SIDS occurs in early infancy, a close temporal relationship between SIDS and receipt of pentavalent vaccine is expected by simple chance. GACVS emphasized the need for thorough investigation of any reported serious AEFI and the importance of establishing standard investigation procedures. In the case of SIDS in particular, the possibility of conducting autopsies, or at least investigating and rapidly documenting the circumstances of death and collecting specimens and other clinical evidence, was highlighted.

New vaccine introductions associated with increased reports of deaths and other serious AEFI present a challenge to immunization programmes with respect to their ability to properly assess, manage and communicate about serious vaccine safety concerns. Identification of serious AEFI, including death, is to be expected in a temporal relationship with any infant vaccine even if no adverse events are causally associated with the vaccine.

The findings of investigations and expert review of deaths following pentavalent vaccine in the 4 countries are reassuring although not all cases could be fully assessed due to incomplete case information. The importance of thorough clinical investigation of AEFI (e.g. lumbar puncture and cerebro-spinal fluid examination for patients with suspected meningoencephalitis), and of adequate evaluation of deaths following vaccination including autopsy to identify underlying conditions and any potential alternative causes of death, was demonstrated by the experience of those countries.

pentavalent ont aussi activement géré la communication avec le public concernant les événements observés et leurs implications en termes de santé publique.

Le GACVS a identifié plusieurs caractéristiques communes aux pays ayant vécu des problèmes de sécurité vaccinale importants après l'introduction du vaccin pentavalent. Dans tous ces pays, le programme de vaccination est bien établi et permet d'atteindre une forte couverture (l'Inde a introduit le vaccin dans des États bénéficiant d'une bonne couverture vaccinale). L'introduction du vaccin a aussi été accompagnée d'une formation approfondie du personnel de santé sur les bénéfices et les risques du vaccin. Au Sri Lanka et au Bhoutan, l'arrêt et la reprise de la vaccination par le vaccin pentavalent n'ont pas significativement modifié la façon dont les notifications de MAPI graves se présentaient après le remplacement des vaccins précédemment employés. En outre, plusieurs limitations à l'exploitabilité de ces notifications ont été constatées dans les 4 pays. L'incomplétude des informations cliniques a notablement compliqué l'évaluation du lien de causalité. Dans certains cas, des informations cliniques supplémentaires ont permis d'identifier une autre cause de décès. Dans d'autres, les informations disponibles restaient insuffisantes pour déterminer de manière sûre la cause du décès, ce qui laissait la possibilité qu'il s'agisse d'un syndrome de mort subite du nourrisson (MSN).

Le diagnostic de MSN nécessite des informations cliniques et un examen post mortem approfondi (comme indiqué dans la définition de cas établie par la Brighton Collaboration), qui n'est pas réalisable dans de nombreux contextes. Comme le pic d'incidence de la MSN intervient dans la petite enfance, on s'attend à ce qu'une relation temporelle étroite entre ce syndrome et l'administration du vaccin pentavalent relève simplement du hasard. Le GACVS souligne la nécessité d'investiguer de manière approfondie toute MAPI grave notifiée et l'importance d'établir des procédures d'investigations standard. Dans le cas de la MSN en particulier, il insiste sur la possibilité de réaliser une autopsie, ou tout au moins d'enquêter et de rassembler rapidement des éléments sur les circonstances du décès, et de recueillir des échantillons et autres preuves cliniques.

L'association entre l'introduction d'un nouveau vaccin et une augmentation des notifications de décès et d'autres MAPI graves met à l'épreuve les capacités d'évaluation, de gestion et de communication au sujet des problèmes de sécurité vaccinale graves des programmes de vaccination. On s'attend à l'identification des MAPI graves, y compris des décès, en relation temporelle avec tout vaccin administré à des nourrissons, même si aucun effet indésirable n'est associé par un lien de causalité à ce vaccin.

Les résultats des investigations et de l'examen par des experts des décès faisant suite à l'administration du vaccin pentavalent dans les 4 pays sont rassurants, même si tous les cas n'ont pu être complètement évalués en raison de l'incomplétude des informations disponibles. L'importance d'une investigation clinique approfondie des MAPI (ponction lombaire et examen du liquide céphalorachidien par exemple pour les patients que l'on suspecte d'être porteurs d'une méningo-encéphalite) et d'une évaluation adéquate des décès survenus après la vaccination, y compris l'autopsie des corps pour identifier d'éventuelles pathologies sous-jacentes et toute autre cause potentielle du décès, a été démontrée grâce à l'expérience acquise dans ces pays.

In the context of evaluating a safety signal, it is important that countries understand their own infant mortality rates and underlying causes. If a particular serious AEFI is identified as a concern, additional epidemiological studies should be conducted to ascertain factors that can be used to evaluate the evidence for risk hypotheses. SIDS, among other causes of infant mortality, would benefit from detailed epidemiological studies. This is particularly important when new vaccines such as those against Hib, pneumococcus and rotavirus are introduced in resource-poor countries and where there is increasing attention to safety concerns. GACVS also emphasized the fact that in a context of decreasing risk related to the diseases prevented by vaccines and increasing attention to AEFI, the capacity of countries that introduce new vaccines to rapidly assess and communicate using a risk communication approach should be reviewed and enhanced accordingly.

In conclusion, pentavalent vaccine introduction in Asian countries has illustrated how legitimate increased attention to AEFI can pose new challenges to national decision-makers. The review of the experience of 4 countries, their willingness to openly discuss all case information with external experts, the consistent causality assessment conclusions reached in the countries, and the carefully managed reintroduction of pentavalent vaccines in Sri Lanka and Bhutan are valuable examples of the successful maturation of national vaccine safety systems. Pentavalent vaccines provide great public health benefits that accrue from the ability to protect against 5 major threats to health in a single injection. Currently, pentavalent vaccines from 5 different manufacturers are prequalified by WHO and considered to be safe, effective and of assured quality.

Zoster vaccine safety and varicella vaccine safety in immunocompromised populations

Zoster vaccine safety

In a follow-up to the December 2012 GACVS meeting at which a general summary of varicella vaccine safety was presented, experts from the US Food and Drug Administration (FDA) and Centers for Disease Control and Prevention (CDC) presented systematic post-licensure safety reviews of the zoster vaccine (Zostavax®) and safety of varicella vaccine in immunocompromised populations. The FDA completed a 7-year safety update of Zostavax® by summarizing key post-licensure observational studies conducted by CDC and Merck, a literature review from the date of licensure (May 2006) through February 2013, and analysis of reports from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) from May 2006 through February 2013. The CDC Vaccine Safety Datalink study on Zostavax®, together with 3 post-licensure studies conducted by Merck as FDA regulatory commitments, included a total of >190 000 vaccinated study subjects. No new safety signals were identified in these studies. More than 12 000 reports

S'ils veulent évaluer un signal de sécurité, il importe que les pays puissent interpréter leur propres taux de mortalité des nourrissons et comprendre les causes sous-jacentes de cette mortalité. Si une MAPI particulièrement grave est identifiée comme préoccupante, d'autres études épidémiologiques devront être menées afin de déterminer les facteurs utilisables pour évaluer les preuves à l'appui des hypothèses concernant les risques. Des études épidémiologiques détaillées devraient se révéler utiles pour mieux connaître et comprendre la MSN, parmi d'autres causes de mortalité du nourrisson. Cette démarche est particulièrement importante lorsqu'on introduit de nouveaux vaccins, tels que ceux visant le Hib, le pneumocoque et les rotavirus, dans des pays qui disposent de ressources limitées, mais accordent une attention grandissante aux problèmes de sécurité. Le GACVS souligne aussi qu'avec la diminution du risque de contracter les maladies évitables par la vaccination et la plus grande attention accordée aux MAPI, la capacité des pays qui introduisent de nouveaux vaccins à évaluer rapidement la situation et à communiquer à l'aide d'une stratégie de communication des risques doit être examinée et renforcée en conséquence.

En conclusion, l'introduction du vaccin pentavalent dans certains pays asiatiques illustre comment la façon dont le surcroît d'attention légitimement accordé aux MAPI peut poser de nouvelles difficultés aux décideurs nationaux. L'examen de l'expérience de ces 4 pays, leur volonté de discuter ouvertement de toutes les informations concernant les cas avec des experts externes, les conclusions cohérentes de l'évaluation de la causalité auxquelles ils sont parvenus et la réintroduction prudemment gérée des vaccins pentavalents au Sri Lanka et au Bhoutan sont des exemples utiles d'une progression vers la maturité réussie des systèmes de sécurité vaccinale nationaux. Les vaccins pentavalents apportent au public de d'importants bénéfices sur le plan de la santé publique, qui résultent de leur capacité à protéger les humains de 5 grandes menaces pour la santé par une simple injection. Actuellement, des vaccins pentavalents produits par 5 fabricants différents sont préqualifiés par l'OMS et considérés comme sûrs, efficaces et de qualité garantie.

Innocuité des vaccins contre le zona et la varicelle chez des populations immunodéprimées

Innocuité du vaccin contre le zona

Dans le cadre du suivi effectué après la réunion du GACVS de décembre 2012, qui avait donné lieu à la présentation d'un résumé général de l'innocuité du vaccin antivarielleux, des experts de la *Food and Drug Administration* (FDA) et des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) des Etats-Unis ont exposé des examens post-autorisation systématiques de l'innocuité du vaccin anti-zona (Zostavax®) et l'innocuité du vaccin antivarielleux chez des populations immunodéprimées. La FDA a achevé une mise à jour sur 7 ans des connaissances sur l'innocuité du Zostavax® en résumant les principales études d'observation post-autorisation menées par les CDC et Merck, une revue de la littérature depuis de la date d'autorisation du vaccin (mai 2006) jusqu'à février 2013 et l'analyse des rapports du Vaccine Adverse Event Reporting System (Système de notification des manifestations postvaccinales indésirables, VAERS) de mai 2006 à février 2013. Le projet d'étude Vaccine Safety Datalink, mené par les CDC sur le Zostavax®, combiné à 3 études post-autorisation réalisées par Merck dans le cadre de ses engagements réglementaires auprès de la FDA, a couvert au

were submitted globally for Zostavax® to VAERS from May 2006 through February 2013, of which 1057 were considered serious. The 3 most frequent terms for serious adverse events were herpes zoster, pain, and rash. FDA data mining using disproportionate analysis revealed adverse events predominantly associated with vaccine failure (i.e. herpes zoster despite vaccination), as well as accidental exposure and inappropriate vaccine administration (i.e. use of Zostavax® in subjects younger than the FDA approved age of ≥ 50 years). In summary, although safety data on the subpopulation of individuals aged ≥ 80 remains limited, no new safety risks have been identified or confirmed since initial licensure.

Safety of varicella vaccine in immunocompromised populations

Because diseases caused by wild type VZV are more severe and fatal in persons with defects in cell-mediated immunity, varicella vaccine has been studied for safety and efficacy in select immunocompromised populations. Studies of the safety and effectiveness of varicella vaccines were conducted in children with cancer, HIV, and post-organ transplant. All but one of the studies was conducted in developed countries. Compared to healthy children, varicella vaccine is associated with a higher risk of adverse reactions, some severe, in selected subpopulations of children with deficiencies in cell-mediated immunity. Varicella vaccine is contraindicated or should be used with caution, under strict protocol, in persons with leukaemia. Two doses of varicella vaccine are effective and safe in preventing varicella in children with HIV with CD4 T-cell count $\geq 15\%$. Case reports were identified describing other immunocompromised children primarily due to natural killer T-cell deficiency discovered after vaccination. In countries with routine childhood varicella vaccination programmes, children are likely to be vaccinated without knowledge of their immune deficiency states. The size of this group will depend largely on the prevalence of undetected and untreated HIV infection. This fact is an important consideration in introducing varicella vaccination, but should be balanced against the benefits of reducing more severe wild-type varicella disease in this subpopulation.

Immunization during pregnancy

Vaccine-preventable infectious diseases are responsible for significant maternal, neonatal, and young infant morbidity and mortality. Maternal immunization can protect the mother directly against vaccine-preventable infections, and provide a cocooning effect that can potentially protect the fetus. It can also provide further direct fetal/infant protection against infection via the transport of specific antibodies to the fetus prior to birth.

total $>190\ 000$ sujets vaccinés. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié dans ces études. Plus de 12 000 notifications ont été soumises à l'échelle mondiale au VAERS à propos du Zostavax® entre mai 2006 et février 2013, parmi lesquelles 1057 ont été considérées comme graves. Les 3 termes les plus fréquemment employés pour qualifier les manifestations indésirables graves étaient zona, douleur et éruption. L'exploration des données de la FDA par une analyse avec sondage non proportionnel a révélé que les manifestations indésirables étaient associées de manière prédominante à un échec vaccinal (apparition d'un zona malgré la vaccination), à une exposition accidentelle ou à une administration inappropriée du vaccin (utilisation du Zostavax® chez des sujets plus jeunes que l'âge approuvé par la FDA pour recevoir ce vaccin, soit ≥ 50 ans). En résumé, bien que les données d'innocuité concernant la sous-population des ≥ 80 ans restent limitées, aucun nouveau risque pouvant compromettre l'innocuité du vaccin anti-zona n'a été identifié ou confirmé depuis l'autorisation initiale.

Innocuité du vaccin antivaricelleux chez des populations immunodéprimées

Les maladies causées par le VZV de type sauvage étant plus sévères, voire fatales, chez les personnes présentant des défauts de l'immunité à médiation cellulaire, l'innocuité et l'efficacité du vaccin antivaricelleux ont été étudiées chez des populations immunodéprimées. Des études sur l'innocuité et l'efficacité des vaccins de ce type ont été menées chez des enfants cancéreux, porteurs du VIH ou ayant subi une transplantation d'organe. Toutes ces études sauf une ont été réalisées dans des pays développés. Par comparaison avec des enfants en bonne santé, le vaccin antivaricelleux est associé à un plus grand risque de réactions indésirables, pouvant parfois être sévères, chez les enfants appartenant à des sous-populations présentant des défauts de l'immunité à médiation cellulaire. Ce vaccin est contre-indiqué ou doit être utilisé avec précautions, en respectant un protocole strict, chez les personnes leucémiques. Deux doses de ce vaccin sont efficaces et sans risque pour prévenir la varicelle chez les enfants porteurs du VIH dont la numération des cellules T CD4 est $\geq 15\%$. On a repéré des notifications de cas décrivant d'autres enfants immunodéprimés en raison principalement d'un déficit en cellules T tueuses naturelles, découvert après la vaccination. Dans les pays dotés de programmes de vaccination systématique comprenant l'administration du vaccin antivaricelleux pendant l'enfance, il est probable que ces enfants seraient vaccinés sans que leur état d'immunodéficience soit connu. La taille de ce groupe dépendra dans une large mesure de la prévalence des infections à VIH non détectés et non traitées. L'existence de ce groupe est un élément important à prendre en compte dans l'introduction de la vaccination antivaricelleuse, mais doit être mis en balance avec les bénéfices apportés par la réduction de la morbidité plus sévère due au virus sauvage de la varicelle dans cette sous-population.

Vaccination pendant la grossesse

Les maladies infectieuses évitables par la vaccination sont responsables d'une charge de morbidité et de mortalité importante chez les mères, les nouveau-nés et les jeunes enfants. La vaccination maternelle peut protéger la mère directement de ces infections et fournir un effet «cocon» susceptible de protéger le fœtus. Elle peut en outre apporter une protection fœtale/infantile directe par le biais du transfert d'anticorps spécifiques au fœtus avant la naissance.

At its meeting in December 2011, the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) asked GACVS to provide support to the review of current evidence on the safety of vaccinations in pregnant and lactating women. This request related to uncertainties about the safety of vaccination – whether intended or inadvertent – of pregnant women during mass vaccination campaigns. Such evidence would be particularly important in situations where manufacturers do not recommend the vaccination of pregnant women on precautionary grounds.

Given the broad spectrum of vaccines currently available, GACVS prioritized vaccines for review based on 2 key criteria: their potential to reduce morbidity for the pregnant woman and her fetus; and their use (or projected use) in vaccination campaign settings, which have the potential for inadvertent vaccination of pregnant women. GACVS evaluated relevant data from interventional and non-interventional studies and spontaneous reporting systems on the safety of immunization of pregnant women for several viral, bacterial inactivated vaccines, toxoid and live attenuated vaccines.

Based on the reviewed data, GACVS concluded that there is no evidence of adverse pregnancy outcomes from the vaccination of pregnant women with inactivated virus, bacterial, or toxoid vaccine. Therefore, pregnancy should not preclude women from immunization with the assessed vaccines if medically indicated.

Live vaccines may pose a theoretical risk to the fetus. However, there is substantial literature available describing the safety of live attenuated vaccines including monovalent rubella vaccines, combined measles-mumps-rubella vaccines, and oral polio vaccines. No significant adverse effects to the fetus following these live attenuated vaccines have been reported. Thus, the contraindication of measles-mumps-rubella (MMR)-containing vaccines is considered a purely precautionary measure. Inadvertent vaccination of pregnant women with MMR-containing vaccines is not considered an indication for pregnancy termination.

The benefits of vaccinating pregnant women generally outweigh the potential risks of exposure to a particular infection to the mother or her fetus/newborn if the vaccine is unlikely to cause harm. The use of selected vaccines in pregnancy is an important aspect of prenatal care, which not only improves maternal health but also benefits the neonate.

Yellow fever vaccine safety during mass immunization campaigns in sub-Saharan Africa

The introduction of the yellow fever 17D vaccine in the 1930s provided an effective preventive measure resulting in a significant decline of the disease. However, there has been a resurgence of yellow fever resulting from changes in population dynamics, urbanization, defores-

Lors de sa réunion de décembre 2011, Le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) a demandé au GACVS d'aider à l'examen des données actuelles sur l'innocuité des vaccinations chez la femme enceinte ou allaitante. Cette demande était liée aux incertitudes quant à l'innocuité de la vaccination – qu'elle soit intentionnelle ou par pratiquée par inadvertance – des femmes enceintes pendant les campagnes de vaccination de masse. De telles données seraient particulièrement importantes dans les situations où les fabricants ne recommandent pas la vaccination des femmes enceintes pour des motifs de précaution.

Compte tenu de la large palette de vaccins actuellement disponibles, le GACVS classe ces produits selon la priorité de leur examen en fonction de 2 critères clés: leur capacité à réduire la morbidité chez les femmes enceintes et leur fœtus; et la possibilité que leur usage (ou usage prévu) dans le cadre des campagnes de vaccination puisse donner lieu à la vaccination par inadvertance de femmes enceintes. Le GACVS a évalué des données pertinentes provenant d'études d'intervention ou non-interventionnelles et des systèmes de notification spontanée sur l'innocuité de la vaccination des femmes enceintes par plusieurs vaccins viraux ou bactériens inactivés, contenant une toxine ou vivants atténués.

Sur la base des données examinées, le GACVS a conclu qu'il n'y avait pas de preuve d'une issue défavorable de la grossesse due à la vaccination des femmes enceintes par un virus inactivé, bactérien ou contenant une toxine. Par conséquent, la grossesse ne doit pas priver les femmes de la vaccination par les vaccins évalués si ceux-ci sont médicalement indiqués.

Les vaccins vivants peuvent comporter un risque théorique pour le fœtus. Néanmoins, il existe une abondante littérature décrivant l'innocuité des vaccins vivants atténués, et notamment des vaccins antirubéoleux monovalents, des vaccins combinés antirougeoleux-anti-ourliens-antirubéoleux et des vaccins antipoliomyélitiques oraux. Aucun effet indésirable notable pour le fœtus n'a été rapporté suite à l'administration à la mère de vaccins vivants atténués. Ainsi, la contre-indication des vaccins contenant les valences rougeole, oreillons et rubéole (ROR) est considérée comme une mesure relevant purement de la précaution. La vaccination par inadvertance de femmes enceintes avec des vaccins contenant les valences ROR n'est pas considérée comme une indication pour l'avortement thérapeutique.

Les bénéfices de la vaccination des femmes enceintes outrepassent généralement les risques potentiels de l'exposition à une infection particulière de la mère ou du fœtus/nouveau-né s'il est peu probable que le vaccin soit nocif. L'administration pendant la grossesse de vaccins sélectionnés est une composante importante des soins prénatals, qui non seulement améliore la santé de la mère, mais bénéficie également au nouveau-né.

Innocuité du vaccin anti-amaril dans le cadre des campagnes de vaccination de masse en Afrique sub-saharienne

L'introduction du vaccin 17D contre la fièvre jaune dans les années 1930 a constitué une mesure préventive efficace entraînant un déclin important de cette maladie. Cependant, on a ensuite assisté à une résurgence de celle-ci sous l'effet d'évolutions dans la dynamique des populations, de l'urbanisation, de

tation couplée avec d'autres activités agricoles et développementales, les changements climatiques et une diminution de l'immunité de la population. En 2006, l'Initiative contre la fièvre jaune menée par l'OMS en partenariat avec l'UNICEF et GAVI a été lancée pour réduire le risque d'épidémies en Afrique subsaharienne. Cette initiative a fait appel à une campagne de vaccination de masse à visées préventives, en complément des autres stratégies OMS-UNICEF de lutte contre la fièvre jaune.

Les campagnes préventives de vaccination anti-marielle menées récemment (de 2007 à 2010) dans des pays d'Afrique centrale et d'Afrique de l'Ouest ont offert une opportunité de surveiller les MAPI, permettant ainsi une caractérisation plus poussée de l'innocuité du vaccin. Neuf pays ont été impliqués (Bénin, Burkina Faso, Cameroun, Guinée, Libéria, Mali, Sénégal, Sierra Leone et Togo). Le GACVS a examiné les résultats dernièrement publiés de la surveillance des MAPI pendant ces campagnes. Globalement, 38 millions de doses de vaccin ont été administrées et 3116 MAPI ont été observées (2952 sans gravité et 164 graves). Sur l'ensemble des MAPI graves, 22 ont été classées comme liées à la vaccination anti-marielle et 142 comme sans lien avec elle; il s'agissait pour la première catégorie de 6 cas cliniques ressemblant à une maladie neurotrope aiguë (YEL-AND), de 5 cas cliniques ressemblant à une maladie viscéro-trope aiguë (YEL-AVD) et de 11 autres cas de réaction d'hypersensibilité. Cette étude a donné un taux d'atteinte pour 100 000 personnes vaccinées de 0,016 pour les YEL-AND, de 0,013 pour les YEL-AVD et de 0,029 pour les réactions d'hypersensibilité. Ces taux sont plus faibles que ceux observés chez des personnes recevant une première dose de vaccin anti-marielle dans des pays plus développés. On a relevé un délai médian d'apparition (en jours) de 8 pour les YEL-AND, de 4 pour les YEL-AVD et de 1,8 pour les réactions d'hypersensibilité respectivement. Néanmoins, on n'a pas réussi à identifier le virus vaccinal dans les cas aigus.

Les auteurs ont noté que les difficultés et les limites rencontrées par l'étude expliquaient la sensibilité et la spécificité relativement faibles de la recherche active des cas, dues entre autre à de nombreux cas coïncidents, à des problèmes opérationnels de collecte, de conservation et de transport des échantillons, aux faibles performances des installations d'analyse et d'investigation, aux pratiques culturelles s'opposant à l'examen post-mortem, aux erreurs de classification des cas et à la priorité inadéquate donnée à la pharmacovigilance. Malgré ces limites, les auteurs ont conclu que l'étude avait eu un impact sur les pays en fournissant un système de surveillance proactif et en renforçant le profil d'innocuité du vaccin anti-marielle dans le contexte considéré.

Le GACVS a aussi pris note des énormes difficultés que rencontre la conduite d'une étude de pharmacovigilance dans un contexte où les ressources sont limitées. Le Comité a suggéré qu'une surveillance renforcée de la sécurité vaccinale, y compris les moyens supplémentaires pour garantir des capacités et une expertise suffisantes, soit prévue lors de la planification des campagnes de vaccination. Il a observé que les critères de définition des cas étaient très stricts et difficiles à appliquer correctement dans un tel contexte. Il a donc suggéré également de proposer des critères plus opérationnels, qui seraient adaptés aux pratiques cliniques locales, ou de consacrer des efforts ciblés supplémentaires au respect des critères existants. Il est

la déforestation couplée à d'autres activités d'exploitation agricole ou de développement, du changement climatique et de la disparition progressive de l'immunité des populations. En 2006, l'Initiative contre la fièvre jaune, dirigée par l'OMS en partenariat avec l'UNICEF et l'Alliance GAVI, a été lancée pour endiguer cette récurrence et réduire le risque d'épidémie en Afrique subsaharienne. Cette initiative a fait appel à une campagne de vaccination de masse à visées préventives, ayant pour toile de fonds les autres stratégies OMS-UNICEF de lutte contre la fièvre jaune.

Les auteurs ont noté que les difficultés et les limites rencontrées par l'étude expliquaient la sensibilité et la spécificité relativement faibles de la recherche active des cas, dues entre autre à de nombreux cas coïncidents, à des problèmes opérationnels de collecte, de conservation et de transport des échantillons, aux faibles performances des installations d'analyse et d'investigation, aux pratiques culturelles s'opposant à l'examen post-mortem, aux erreurs de classification des cas et à la priorité inadéquate donnée à la pharmacovigilance. Malgré ces limites, les auteurs ont conclu que l'étude avait eu un impact sur les pays en fournissant un système de surveillance proactif et en renforçant le profil d'innocuité du vaccin anti-marielle dans le contexte considéré.

Le GACVS a aussi pris note des énormes difficultés que rencontre la conduite d'une étude de pharmacovigilance dans un contexte où les ressources sont limitées. Le Comité a suggéré qu'une surveillance renforcée de la sécurité vaccinale, y compris les moyens supplémentaires pour garantir des capacités et une expertise suffisantes, soit prévue lors de la planification des campagnes de vaccination. Il a observé que les critères de définition des cas étaient très stricts et difficiles à appliquer correctement dans un tel contexte. Il a donc suggéré également de proposer des critères plus opérationnels, qui seraient adaptés aux pratiques cliniques locales, ou de consacrer des efforts ciblés supplémentaires au respect des critères existants. Il est

ating procedures or tiered instructions in place to strengthen pharmacovigilance and address technical and logistic issues. GACVS also recommended that clinical and laboratory findings even if limited be more systematically correlated with post-mortem examinations.

Safety profile of Japanese encephalitis vaccines

GACVS considered recent data on the safety profiles of a cell culture based on live attenuated and 2 inactivated Japanese encephalitis (JE) vaccines. The live attenuated SA 14-14-2 JE vaccine manufactured by the Chengdu Institute of Biological Products was licensed 25 years ago and is now in routine use in several countries including China, where it is given routinely at 8 months and 2 years. Worldwide, >400 million doses of the vaccine have been administered. GACVS previously reviewed this vaccine and found it to be generally safe. The Committee recommended studies in special populations, on viraemia, and post-marketing surveillance.³ Subsequently, studies on a few hundred children in the Philippines and Sri Lanka examined the safety of the SA-14-14-2 and found that the vaccine produces only mild local and systemic reactions. A study in India on 19 adults previously unexposed to Japanese encephalitis found no evidence of viraemia up to 2 weeks after SA-14-14-2 administration.

Post-marketing surveillance carried out by the Chinese Centre for Drug Evaluation during 2009–2012 reported 6024 AEFI of which 70 were considered severe. The severe events included a range of disorders including febrile convulsions, thrombocytopenic purpura and encephalitic/meningitic illness. Of the 9 encephalitis cases, one was considered vaccine related while the others were classified as coincidental illnesses. There were 4 recorded deaths, none of which were considered related to vaccination on expert review. The GACVS reviewed these data and noted that although there was no evidence of a safety signal, the number of events recorded in the AEFI reporting system was low given that >70 million doses of vaccine have been administered.

Limited data demonstrating safety in HIV-infected individuals were available for the inactivated mouse-brain vaccine, which was marketed as either Biken® or JE-Vax®. The production and distribution of this vaccine has ceased, and the last lots of the vaccine expired in May 2011. GAVCS recommended that studies in immunocompromised populations, particularly individuals with HIV, should be carried out with the new inactivated vaccines, starting with those with CD4 T-cell counts >200. Additional data on the recently licensed inactivated vaccines, Ixiaro®, made by Intercell SA, and Jeev®, made by Biological E Ltd, in India were presented by the manufacturers. Those vaccines are based on

aussi nécessaire de mettre en place des modes opératoires normalisés ou des instructions par étapes pour renforcer la pharmacovigilance et répondre aux problèmes techniques et logistiques. Le GACVS a aussi recommandé que les résultats cliniques et analytiques soient plus systématiquement corrélés avec les examens post mortem, même s'ils sont limités.

Profil d'innocuité des vaccins contre l'encéphalite japonaise

Le GACVS a examiné les données récentes sur les profils d'innocuité d'un vaccin vivant atténué préparé sur culture cellulaire contre l'encéphalite japonaise (EJ) et de 2 vaccins inactivés contre cette maladie. Il y a 25 ans déjà que le vaccin vivant atténué SA 14-14-2 JE, fabriqué par l'Institut des produits biologiques de Chengdu, a été autorisé et ce vaccin est actuellement utilisé en routine dans plusieurs pays dont la Chine, où il est administré de manière systématique à 8 mois et 2 ans. À l'échelle mondiale, >400 millions de dose de ce vaccin ont été administrées. Le GACVS avait déjà procédé auparavant à un examen de ce vaccin et l'avait trouvé sûr d'une manière générale. Le Comité avait recommandé que l'on consacre des études à des populations spéciales, à la virémie et à la surveillance post-commercialisation.³ Par la suite, des études portant sur quelques centaines d'enfants philippins et sri-lankais ont examiné l'innocuité du vaccin SA-14-14-2 et ont constaté qu'il ne produisait que des réactions locales ou systémiques bénignes. Une étude menée en Inde sur 19 adultes auparavant non exposés à l'encéphalite japonaise n'a relevé aucune preuve de la présence d'une virémie jusqu'à 2 semaines après l'administration de ce vaccin.

La surveillance post-commercialisation effectuée par le Centre chinois pour l'évaluation des médicaments sur la période 2009–2012 a signalé 6024 MAPI, parmi lesquelles 70 ont été considérées comme sévères. Les manifestations jugées sévères incluaient une série de troubles, dont des convulsions fébriles, un purpura thrombocytopénique et des affections encéphalitiques/méningitiques. Sur les 9 cas d'encéphalite, un seul a été considéré comme lié à la vaccination, tandis que les autres étaient classés comme des maladies coïncidentes. Quatre décès ont été enregistrés, mais aucun d'eux n'a été considéré comme en lien avec la vaccination après examen des cas par des experts. Le GACVS a examiné ces données et constaté qu'en l'absence de preuve d'un signal de sécurité, le nombre d'événements enregistrés par le système de notification des MAPI était faible comparé aux 70 millions de doses et plus administrées.

On disposait de données limitées démontrant l'innocuité chez des personnes infectées par le VIH du vaccin inactivé préparé sur cellules cérébrales de souris et commercialisé sous les noms de Biken® ou JE-Vax®. La production et la distribution de ce vaccin ont cessé et les derniers lots ont atteint leur date de péremption en mai 2011. Le GACVS a recommandé de réaliser des études sur des populations immunodéprimées, en particulier sur des personnes porteuses du VIH, avec les nouveaux vaccins inactivés, en commençant avec les individus présentant une numération des cellules T CD4 >200. Des données supplémentaires sur les vaccins inactivés récemment autorisés, Ixiaro®, fabriqué par Intercell SA, et Jeev®, fabriqué par Biological E Ltd en Inde, ont été présentées par les fabricants. Ces

³ See No. 4, 2008, pp. 37–44.

³ Voir N° 4, 2008, pp. 37-44.

inactivation of the SA 14-14-2 strain. Both vaccines were licensed on the basis of serologic correlates and have not been evaluated against disease. Ixiaro® was evaluated in 1869 children from 2 months to 18 years in a Phase III trial in the Philippines, a JE-endemic area. Study participants received either full (6 µg) or half (3 µg) doses of Ixiaro® (2 doses 1 month apart), Havrix® hepatitis A vaccine for children > 1 year or Prevnar® 7-valent pneumococcal conjugate vaccine for children aged <1 year. The safety profile was generally comparable with the age-specific control vaccines. In children aged <1 year, the dominant local reaction was redness; in the older ages pain and tenderness were most common. The predominant systemic reaction was fever, mostly ≤39.3 °C. Immunogenicity and safety of Ixiaro® compared to JenceVac® (a mouse brain inactivated vaccine made by Korean Green Cross) were investigated in 60 healthy Indian children aged 1 to 3 years. No difference was seen in the safety profiles of these vaccines.

Overall, GAVCS noted that the live attenuated and the inactivated vaccines based on SA-14-14-2 appear to have an excellent safety profiles. The Committee emphasized the need for building post-marketing surveillance systems in countries where disease is endemic and vaccines are used, and currently only limited data are collected post-licensure. GACVS recommended more detailed study of the safety profile of those vaccines in pregnant women, on viral shedding of the live vaccine, and the implications for the efficacy and safety of the vaccine in infants with high maternal antibodies against JE virus.

Update on human papillomavirus vaccines

The Committee reviewed updated information about the safety of human papillomavirus vaccines (HPV) vaccines. The last review was conducted in June 2009,⁴ and GACVS noted at the time that accumulating evidence on the safety of HPV vaccines was reassuring and that studies on HPV immunization had been initiated, along with capacity-building for adverse events monitoring. GACVS continues to place a high priority on the ongoing collection of high-quality safety data in settings where the vaccine is being introduced.

In the past 4 years, safety data continued to accumulate as countries have initiated or expanded their immunization programmes. The GAVI Alliance has also begun taking steps to make HPV vaccine available to women in developing countries where the burden of cervical cancer is considerable. To date, some 175 million doses of HPV vaccines have been distributed. A review of adverse events reported to the US Vaccine Adverse Event Reporting System following the distribution of >23 mil-

2 vaccins sont préparés à partir de la souche SA 14-14-2 inactivée. Ils ont été autorisés sur la base de corrélats sérologiques et n'ont pas été évalués contre la maladie. Le vaccin Ixiaro® a été évalué chez 1869 enfants de 2 mois à 18 ans dans le cadre d'un essai de phase III aux Philippines, une zone d'endémie de l'encéphalite japonaise. Les participants à l'étude ont reçu soit une dose entière (6 µg) ou une demi-dose (3 µg) d'Ixiaro® (2 doses à 1 mois d'intervalle), soit le vaccin Havrix® contre l'hépatite A pour les enfants de >1 an ou le vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent Prevnar® 7, pour les enfants de <1 an. Le profil d'innocuité était en général comparable avec celui du vaccin témoin adapté à l'âge du bénéficiaire. Chez les enfants de <1 an, la réaction locale dominante était la présence de rougeurs, tandis qu'à un âge un peu plus avancé, la douleur et la sensibilité à la palpation étaient les effets les plus couramment observés. La réaction systémique prédominante était la fièvre, le plus souvent ≤39,3 °C. L'immunogénicité et l'innocuité du vaccin Ixiaro® par rapport à celles du vaccin JenceVac® (un vaccin inactivé préparé sur cellules cérébrales de souris par le fabricant coréen Green Cross) ont été étudiées chez 60 enfants indiens en bonne santé âgés de 1 à 3 ans. Aucune différence n'a été observée entre les profils d'innocuité de ces vaccins.

Globalement, le GAVCS a noté que les vaccins vivants atténués et les vaccins inactivés préparés à partir de la souche SA-14-14-2 semblaient avoir d'excellents profils d'innocuité. Il a insisté sur la nécessité de mettre en place des systèmes de surveillance post-commercialisation dans les pays où la maladie est endémique et qui utilisent des vaccins et sur le fait qu'on ne collecte actuellement que des données limitées dans la phase post-commercialisation. Il a recommandé des études plus détaillées sur le profil d'innocuité de ces vaccins chez les femmes enceintes, sur l'excrétion virale suite à l'administration du vaccin vivant et sur les conséquences sur l'efficacité et l'innocuité du vaccin de la présence chez les nourrissons de titres élevés d'anticorps maternels contre le virus de l'EJ.

Mise à jour sur les vaccins contre le papillomavirus humain

Le GACVS a examiné les données actualisées sur l'innocuité des vaccins contre le papillomavirus humain (PVH). Le dernier examen de ces vaccins avait été effectué en juin 2009,⁴ et le GACVS a constaté à ce jour que les données accumulées sur l'innocuité des vaccins contre le PVH étaient rassurantes et que des études sur la vaccination contre ce virus avaient été lancées, en parallèle avec la constitution de capacités pour la surveillance des manifestations indésirables. Le Comité continue d'accorder une forte priorité à la collecte en cours de données d'innocuité de grande qualité dans les pays ou les régions où le vaccin est en cours d'introduction.

Pendant les 4 dernières années, les données d'innocuité ont continué de s'accumuler à mesure que les pays lançaient et étendaient leurs programmes de vaccination. L'Alliance GAVI a aussi commencé à prendre des mesures pour mettre le vaccin anti-PVH à la disposition des femmes des pays en développement où le cancer du col de l'utérus représente un fardeau considérable. À ce jour, quelque 175 millions de doses de vaccin anti-PVH ont été distribuées. Un examen des événements indésirables signalés au Système de notification des manifestations

⁴ See No. 5, 2009, pp. 30–36.

⁴ Voir N° 5, 2009, pp. 30-36.

lion doses was published in 2009.⁵ Both manufacturers have developed pregnancy registries and are maintaining long term safety studies in conjunction with efficacy.

The Committee reviewed data from the United States, Australia, Japan and the manufacturers of Cervarix® (GlaxoSmithKline) and Gardasil® (Merck). Updates from the United States included an extension of the spontaneous reports to VAERS since the published review in 2009 as well as completed and planned studies from the Vaccine Safety Datalink. In Australia, a new programme targeting males started in February 2013 and data are starting to become available. Data from all sources continue to be reassuring about the safety of both vaccines.

The data from VAERS now includes >50 million doses distributed and the profile has not changed since the review in 2009. Reported adverse events not identified at the time of the first review, namely syncope and venous thromboembolism (VTE), were further investigated. Syncope continues to be reported but remains an event with a plausible relationship given the population and settings in which HPV vaccine is used. Adherence to a 15-minute observation period following vaccination has thus been strengthened as a recommendation. For VTE, while a rapid cycle analysis in the VSD did not find an increased risk, this is being further investigated with appropriate control for confounders such as oral contraceptive use, smoking and other risk factors in this population. Similarly, the VSD did not find any increased risk of Guillain-Barré syndrome or stroke. In Australia, safety surveillance has been enhanced and an expert group evaluated early reported events, including a signal regarding anaphylaxis. To date, with almost 7 million doses distributed, the previously investigated concern of increased anaphylaxis was not confirmed. Following the extension of the vaccination programme in males and enhanced surveillance since 1 February 2013, preliminary results show the safety profile of Gardasil® to be similar to the profile among females. Finally, there have been no further concerns regarding demyelinating disease or other chronic conditions also investigated earlier by the expert group.

Surveillance from the 2 manufacturers found no signals suggesting any necessary revisions to product labelling. Both have maintained surveillance of pregnancy outcomes following inadvertent vaccination during pregnancy. Detailed analyses of results have not found any new adverse outcomes related to HPV vaccination. For Gardasil®, long term follow-up has now extended to

postvaccinales indésirables des États-Unis après la distribution de >23 millions de doses a été publié en 2009.⁵ Les 2 fabricants ont mis en place des registres des grossesses et poursuivent des études d'innocuité à long terme en parallèle avec des études d'efficacité.

Le Comité a examiné des données provenant des États-Unis, d'Australie, du Japon et des fabricants du Cervarix® (GlaxoSmithKline) et du Gardasil® (Merck). Les mises à jour émanant des États-Unis incluaient une suite au bilan des notifications spontanées du VAERS depuis celui publié en 2009, ainsi que des études achevées ou prévues par le projet Vaccine Safety Datalink. En Australie, un nouveau programme ciblant les hommes a débuté en février 2013 et des données commencent à être disponibles. Les informations provenant de l'ensemble des sources continuent d'être rassurantes quant à l'innocuité des 2 vaccins.

Les données émanant du VAERS couvrent maintenant >50 millions de doses distribuées et le profil n'a pas évolué depuis l'examen de 2009. Les manifestations indésirables rapportées qui n'avaient pas été identifiées lors du premier examen, à savoir les syncopes et les thromboembolies veineuses (TEV), ont fait l'objet d'investigations plus poussées. Des syncopes continuent d'être signalées et restent un événement dont la relation avec la vaccination est plausible compte tenu de la population et des contextes dans lesquels le vaccin anti-PVH est employé. Une force plus grande a donc été affectée à la recommandation invitant à respecter une période de 15 minutes d'observation après la vaccination. Pour ce qui concerne la TEV, bien qu'une analyse à cycle rapide du Vaccine Safety Datalink (VSD) n'ait fait apparaître aucune augmentation du risque, elle fait l'objet d'études plus approfondies maîtrisant correctement les facteurs de confusion tels que la prise d'un contraceptif oral, le tabagisme et d'autres facteurs de risque présents dans la population concernée. De même, le VSD n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque d'apparition du syndrome de Guillain-Barré ou d'un AVC. En Australie, la surveillance de la sécurité vaccinale a été renforcée et un groupe d'experts a évalué les événements récemment signalés, y compris un signal relatif à l'anaphylaxie. Aujourd'hui, avec près de 7 millions de doses distribuées, la possibilité préoccupante d'une augmentation des réactions anaphylactiques antérieurement investiguée n'a pas été confirmée. Après l'extension du programme de vaccination aux hommes et le renforcement de la surveillance depuis le 1er février 2013, les résultats préliminaires montrent un profil d'innocuité du Gardasil® chez l'homme similaire à celui observé chez la femme. Enfin, il n'est pas apparu de préoccupation supplémentaire concernant la maladie démyélinisante ou d'autres affections chroniques ayant aussi fait l'objet d'investigations antérieures par le groupe d'experts.

Dans le cadre de la surveillance qu'ils exercent, les 2 fabricants n'ont relevé aucun signal laissant envisager la nécessité de réviser l'étiquetage du produit. Chaque fabricant a également maintenu une surveillance des issues de la grossesse après une vaccination par inadvertance au cours de celle-ci. Les analyses détaillées des résultats n'ont identifié aucune nouvelle issue défavorable de la grossesse en rapport avec la vaccination anti-

⁵ Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA*, 2009, 302(7):750-757. [doi: 10.1001/jama.2009.1201]

⁵ Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA*, 2009, 302(7):750-757. [doi: 10.1001/jama.2009.1201]

>8 years in the longest cohort, and no significant increase in newly diagnosed health events have been identified among those vaccinees. Updated analyses of the pregnancy registry have also been reassuring in that no adverse pregnancy outcomes have been observed beyond background expected rates. For Cervarix®, the data have been similarly reassuring regarding pregnancy outcomes and specific events of interest such as immune mediated diseases. Risk of syncope and anaphylaxis have been added to the label to warn of these potential events, the former being also possibly related to conditions around the vaccination experience itself.

Cases initially resembling complex regional pain syndrome (CPRS) were reported from Japan where >8 million doses of HPV vaccines have been distributed. CPRS is a painful condition that emerges in a limb usually following trauma. Cases have been reported following injury or surgical procedures. It remains of unknown etiology and may occur in the absence of any documented injury. CPRS following HPV vaccines has received media attention in Japan and the number of reported cases has risen to 24, only 7 of which were reported through usual post-marketing surveillance channels. Review by an expert advisory committee could not ascertain a causal relationship to vaccination given lack of sufficient case information and inability to reach a definitive diagnosis in many cases. While these are under investigation, Japan has continued to provide HPV vaccine in their national programme but is not actively recommending its use.

In summary, 4 years after the last review of HPV vaccine safety and with >175 million doses distributed worldwide and more countries offering the vaccine through national immunization programmes, the Committee continues to be reassured by the safety profile of the available products. Anaphylaxis and syncope, outcomes previously identified as concerns, have been addressed through further studies and appropriate revisions were made to the product labelling. Serious adverse events that have been reported as potential signals have been investigated in more detail, including Guillain-Barré syndrome, seizures, stroke, venous thromboembolism, anaphylaxis, and other allergic reactions – many using rapid cycle analysis in the VSD in the United States. Surveillance of pregnancy outcomes among women inadvertently vaccinated during pregnancy through spontaneous reports and registries have not detected any adverse outcomes above expected rates.

The cases of chronic pain being reported from Japan deserve specific mention. To date there is little reason to suspect the HPV vaccine, given its growing use worldwide, in the absence of a similar signal from elsewhere. Recognizing the public concerns voiced, the Committee urges careful documentation of each case and a thorough search for a definitive diagnosis by

PVH. Pour le Gardasil®, la durée du suivi à long terme a maintenant dépassé 8 ans pour la cohorte bénéficiant du plus long suivi et aucune augmentation significative des événements sanitaires nouvellement diagnostiqués n'a été repérée chez les personnes vaccinées. Les analyses actualisées des registres des naissances sont aussi rassurantes dans la mesure où aucune issue défavorable de la grossesse n'a été observée au-delà des taux de fonds attendus de ces issues. Concernant le Cervarix®, on obtient également des données rassurantes concernant les issues de la grossesse et des événements spécifiques considérés tels que les maladies à médiation immunitaire. Les risques de syncope et de réaction anaphylactique ont été ajoutés à la liste figurant sur l'étiquette pour avertir de la potentialité de ces réactions, la première pouvant aussi être liée aux conditions dans lesquelles la personne subit la vaccination.

Des cas ressemblant au départ à un syndrome douloureux régional complexe (SDRC) ont été signalés au Japon où >8 million de doses de vaccin anti-PVH ont été distribuées. Le SDRC est une affection douloureuse qui se manifeste dans un membre habituellement suite à un traumatisme. Des cas ont été rapportés après une blessure ou une opération chirurgicale. L'étiologie de ce syndrome reste inconnue et il peut apparaître en l'absence de tout traumatisme enregistré. La survenue d'un SDRC après l'administration d'un vaccin anti-VPH a attiré l'attention des médias au Japon et le nombre de cas signalés a atteint 24, parmi lesquels 7 seulement ont été notifiés par les canaux de surveillance post-commercialisation habituels. L'examen par un comité consultatif d'experts n'a pu déterminer une relation causale avec le vaccin compte tenu de l'insuffisance des informations concernant les cas et de l'impossibilité de parvenir à un diagnostic définitif pour nombre d'entre eux. Bien que ces cas soient encore en cours d'investigation, le Japon continue de délivrer le vaccin anti-PVH dans le cadre de son programme national, mais ne recommande pas activement son utilisation.

En résumé, 4 ans après le dernier examen de l'innocuité du vaccin anti-PVH, avec >175 millions de doses distribuées dans le monde et un nombre accru de pays proposant le vaccin par le biais de leur programme de vaccination national, le Comité continue d'être rassuré par le profil d'innocuité des produits disponibles. Les réactions anaphylactiques et les syncopes, manifestations antérieurement identifiées comme préoccupantes, ont été examinées dans le cadre d'études supplémentaires et l'étiquetage des produits a été revu en conséquence. Les manifestations indésirables graves rapportées comme des signaux potentiels ont été investiguées plus en détail, y compris le syndrome de Guillain-Barré, les convulsions, les AVC, les thromboembolies veineuses, les réactions anaphylactiques et autres réactions allergiques – dans nombre de cas par une analyse à cycle rapide pratiquée par le VSD aux Etats-Unis. La surveillance des issues de la grossesse chez les femmes vaccinées par inadvertance lorsqu'elles étaient enceintes par le biais des notifications spontanées et des registres n'a repéré aucune issue défavorable dont la fréquence serait supérieure aux taux attendus.

Les cas de douleur chronique rapportés au Japon méritent une attention spéciale. À ce jour, il y a peu de raisons de suspecter le vaccin anti-PVH, compte tenu de son usage de plus en plus répandu partout dans le monde et de l'absence de signal similaire émanant d'un autre lieu. Reconnaisant les préoccupations émises par la population, le Comité a incité à documenter avec soin chaque cas et à demander à des médecins spécialistes

medical specialists in order to best guide treatment. A timely clinical assessment and diagnosis of each case followed by appropriate treatment is therefore essential.

Update on pandemic influenza vaccine (Pandemrix®) and narcolepsy

The committee has previously reviewed data from studies on the use of the pandemic influenza vaccine (monovalent A(H1N1)pdm09 vaccine) in Finland, Sweden, Ireland, the UK and France which all demonstrated an increased risk of narcolepsy following Pandemrix® vaccination in children and adolescents. The studies in Sweden and France also found evidence of an increased risk in adults. The Committee reviewed newly available data from Finland about the safety of Pandemrix® vaccine in adults. The retrospective cohort study linked vaccination data of the whole adult population to incident cases of narcolepsy identified through the national care register during the follow-up period from 1 January 2009 to 31 December 2011. The comparison of incidence rates indicated a 3–5-fold (after sensitivity analysis 2–4-fold) risk of narcolepsy among vaccinated compared to unvaccinated adults. The increased risk was seen 8 months post vaccination; thereafter, no increased risk was observed. The reports from Sweden, France and Finland concur that young adults have an increased risk of narcolepsy after Pandemrix® vaccination. GACVS acknowledges this finding suggesting a possible risk of narcolepsy among adults, although it remains lower than that seen among children. Further follow-up research is required to confirm the strength of the observed association and size of the risk. Because of the continued threat of emergence of new pandemics and the expected need for new pandemic vaccines, the Committee reiterated the urgency of continued research to identify the underlying biological mechanisms of this association. ■

d'effectuer une étude approfondie pour poser un diagnostic définitif et ainsi mieux guider le traitement. Une évaluation et un diagnostic cliniques en temps utile de chaque cas, suivis d'un traitement approprié, sont donc essentiels.

Mise à jour sur le vaccin contre la grippe pandémique (Pandemrix®) et la narcolepsie

Le Comité a précédemment examiné des données tirées d'études sur l'utilisation du vaccin contre la grippe pandémique (vaccin monovalent anti-virus A(H1N1)pdm09) en Finlande, en France, en Irlande, au Royaume-Uni et en Suède, qui toutes mettent en évidence un risque accru de narcolepsie après l'administration du Pandemrix® à des enfants et des adolescents. Des études menées en Suède et en France ont aussi trouvé des preuves d'une augmentation de ce risque chez les adultes. Le Comité a aussi examiné de nouvelles données provenant de Finlande sur l'innocuité du Pandemrix® chez l'adulte. L'étude rétrospective de cohorte avait mis en relation les données de vaccination pour l'ensemble de la population adulte avec les cas incidents de narcolepsie identifiés par le registre national des soins sur la période de suivi allant du 1er janvier 2009 au 31 décembre 2011. La comparaison des taux d'incidence a fait apparaître une augmentation d'un facteur 3 à 5 (2 à 4 après l'analyse de sensibilité) du risque de narcolepsie chez les adultes vaccinés par rapport aux adultes non vaccinés. L'augmentation du risque a été observée 8 mois après la vaccination, après quoi aucun accroissement supplémentaire du risque n'a été relevé. Les rapports émanant de Finlande, de France et de Suède s'accordent sur une augmentation du risque de narcolepsie chez les jeunes adultes après une vaccination par le Pandemrix®. Le GACVS reconnaît que ce résultat amène à suspecter également un risque accru de narcolepsie chez les adultes, quoique plus faible que celui observé chez les enfants. D'autres travaux de recherche comprenant des phases de suivi sont nécessaires pour confirmer la force de l'association observée et l'ampleur du risque. En raison de la menace permanente d'une nouvelle pandémie et des besoins attendus en nouveaux vaccins pandémiques, le Comité a rappelé l'urgence de poursuivre les recherches pour identifier les mécanismes biologiques sous-jacents à cette association. ■

How to obtain the WER through the Internet

- (1) WHO WWW SERVER: Use WWW navigation software to connect to the WER pages at the following address: <http://www.who.int/wer/>
- (2) An e-mail subscription service exists, which provides by electronic mail the table of contents of the WER, together with other short epidemiological bulletins. To subscribe, send a message to listserv@who.int. The subject field should be left blank and the body of the message should contain only the line subscribe wer-reh. A request for confirmation will be sent in reply.

Comment accéder au REH sur Internet?

- 1) Par le serveur Web de l'OMS: A l'aide de votre logiciel de navigation WWW, connectez-vous à la page d'accueil du REH à l'adresse suivante: <http://www.who.int/wer/>
- 2) Il existe également un service d'abonnement permettant de recevoir chaque semaine par courrier électronique la table des matières du REH ainsi que d'autres bulletins épidémiologiques. Pour vous abonner, merci d'envoyer un message à listserv@who.int en laissant vide le champ du sujet. Le texte lui-même ne devra contenir que la phrase suivante: subscribe wer-reh.

WWW access • <http://www.who.int/wer/>

E-mail • send message **subscribe wer-reh** to listserv@who.int

Fax: (+4122) 791 48 21/791 42 85

Contact: wantzc@who.int or wer@who.int

Accès WWW • <http://www.who.int/wer/>

Courrier électronique • envoyer message **subscribe wer-reh** à listserv@who.int

Fax: +41-(0)22 791 48 21/791 42 85

Contact: wantzc@who.int ou wer@who.int