

3

Pharmacovigilance et calendrier vaccinal

Grâce aux vaccins, les maladies infectieuses graves de l'enfance ont diminué, voire disparu comme la diphtérie ou la poliomyélite. Cette disparition a pour conséquence que les parents, ne craignant plus les maladies elles-mêmes, portent une attention plus grande aux réactions vaccinales. Au moment où les vaccins se multiplient, il est essentiel d'envisager une amélioration de l'information sur les effets secondaires des vaccinations et de rappeler comment se fait la surveillance des effets secondaires vaccinaux, en particulier en France.

Surveillance des effets secondaires postvaccinaux

La surveillance des effets secondaires postvaccinaux se fait en plusieurs étapes. Lors des essais vaccinaux, en phases II et III, la tolérance locale et générale est étudiée sur des séries limitées de sujets. Après la mise sur le marché, et lorsque l'utilisation du vaccin est généralisée, une surveillance continue est poursuivie pour déceler d'éventuels effets secondaires rares et déterminer leur imputabilité au vaccin.

Imputabilité au vaccin

La responsabilité d'un vaccin dans la survenue d'une manifestation inhabituelle est difficile à établir. L'imputabilité peut être retenue si cette réaction survient plus fréquemment chez les vaccinés que chez les non-vaccinés. L'imputabilité est une conclusion délicate qui doit reposer sur une analyse épidémiologique rigoureuse (Dittmann, 1996 ; Ellenberg et Chen, 1997).

La surveillance vaccinale peut se faire de deux façons : surveillance passive, par notification spontanée des effets secondaires, ou surveillance active, à la faveur d'enquêtes volontaires. Le défaut de la déclaration passive est son manque d'exhaustivité, car elle est irrégulière. Elle ne peut permettre de mesurer l'incidence exacte d'une réaction postvaccinale. Par conséquent, il est indispensable de recourir à des enquêtes épidémiologiques ciblées, non

exhaustives pour l'ensemble des sujets vaccinés, mais épidémiologiquement valables. Récemment, une étude épidémiologique a mis un terme à la crainte qu'un lien existe entre la maladie de Crohn et le vaccin contre la rougeole (Feeny et coll., 1997).

Systèmes de surveillance en Amérique du Nord et en Grande-Bretagne

Aux Etats-Unis une surveillance a été établie en 1978 sous l'égide des *Centers for Disease Control* (CDC), appelée système de contrôle des réactions secondaires aux vaccinations (*Monitoring system of adverse events following immunisation*, MSAEFI). En 1986, un programme national d'indemnisation des accidents vaccinaux a contribué à améliorer les connaissances sur les accidents postvaccinaux ; il a récemment été révisé (Evans, 1996 ; Glezen, 1996). En 1990, un nouveau système de déclaration des réactions vaccinales (*Vaccine adverse events reporting system*, VAERS) permettant à toute personne de faire une déclaration d'effet secondaire a été instauré. Il met à la disposition des médecins des formulaires de déclaration contenant une liste des événements devant être rapportés, ainsi qu'une ligne téléphonique gratuite pour les déclarants. Malgré cet ensemble de mesures à l'échelon des Etats-Unis, le système VAERS n'est guère plus performant que le précédent (Rosenthal et Chen, 1995).

Au Canada, un réseau de surveillance active a été établi en 1992 dans onze hôpitaux pédiatriques sentinelles où l'on repère, activement, tout événement pouvant être lié à une vaccination. Ce système actif et représentatif, dit IMPACT, concerne 80 % des admissions pédiatriques dans des hôpitaux universitaires. Il fonctionne bien mieux que le système institué aux Etats-Unis, mais il est très coûteux et difficile à organiser (Pless et Duclos, 1996).

En Grande-Bretagne, il existe un réseau informatique actif qui confronte toutes les admissions hospitalières pédiatriques et les vaccinations des nourrissons.

Pharmacovigilance des vaccins en France

Le vaccin est un médicament, et sa surveillance obéit aux principes de vigilance énoncés dans le Code de la Santé publique, article 5144-19 :

« Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu, susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article 5144-1, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au Centre régional de pharmacovigilance. De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable, grave ou inattendu, susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article 5144-1 qu'il a délivré, doit également le déclarer aussitôt au Centre

régional de pharmacovigilance. Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le Centre régional de pharmacovigilance ».

Cette vaccinovigilance est organisée en réseaux, reliant les centres nationaux de pharmacovigilance française et articulés avec les réseaux européens. Elle est renforcée par les informations venant des fabricants de vaccins qui recueillent également les déclarations des médecins.

Un effort important reste à faire pour améliorer la déclaration d'effets, soit graves soit inhabituels. A l'inverse, il est de l'initiative du Centre de pharmacovigilance nationale de déclencher des enquêtes actives sur tel ou tel effet secondaire, comme par exemple l'enquête sur les purpuras thrombopéniques du vaccin rougeole-rubéole-oreillons ou les enquêtes en cours sur le vaccin contre l'hépatite B et les affections neurologiques démyélinisantes.

Effets secondaires des vaccins et influence sur le calendrier vaccinal

En dehors d'effets indésirables généraux (fièvre, rash, œdème au point d'injection...) bien décrits dans les guides de vaccination, des effets spécifiques à certains vaccins ont parfois été rapportés dans la littérature, sans toutefois remettre en cause les stratégies vaccinales.

Des effets secondaires, c'est-à-dire des réactions imputables à certains vaccins peuvent, quand ils sont graves, entraîner une contre-indication s'ils surviennent sur des terrains à risque bien identifiés. De telles réactions ont également été à l'origine du retrait du vaccin incriminé ou d'une modification de la stratégie vaccinale. Des effets secondaires peuvent également entraîner une modification du calendrier vaccinal sans que leur imputabilité au vaccin soit démontrée.

Effets secondaires n'ayant pas entraîné de modifications

La survenue de purpura thrombopénique idiopathique (PTI) après vaccination contre rougeole-oreillons-rubéole est maintenant bien connue. En France, une étude récente a porté sur 60 cas déclarés et colligés en huit ans (Autret et coll., 1996). Le purpura thrombopénique postvaccinal est semblable point par point au PTI, avec une incidence de 0,95/100 000 vaccinations. Les médecins en sont avertis et doivent le déclarer à leur centre de pharmacovigilance. Mais aucune modification n'a été apportée à la pratique vaccinale contre rougeole-oreillons-rubéole dans aucun pays, l'événement demeurant exceptionnel.

De nombreuses études ont mis en évidence une association entre la vaccination antirubéolique et l'apparition de symptômes articulaires chez l'enfant et

chez l'adulte (Tingle et coll., 1997). Récemment, Weibel et Benor (1996) rapportent l'analyse de 124 cas d'arthropathie chronique associés à une vaccination contre la rubéole, et soumis au Programme américain d'indemnisation des accidents vaccinaux. Une relation de cause à effet a été retenue entre certains cas d'arthropathie chronique et la vaccination contre la rubéole, avec un délai d'apparition de 1 à 6 semaines après la vaccination. Dans une étude prospective randomisée menée sur 546 femmes, pendant 1 an, Tingle et coll. (1997) montrent chez les femmes vaccinées (souche RA 27/3) une augmentation significative des cas de manifestations articulaires aiguës (30 % contre 20 % dans le groupe placebo), et une augmentation faible des manifestations chroniques (Odd ratio 1,58 ; Intervalle de confiance : 1,0-2,45). Toutefois, une étude rétrospective revisitant la relation de cause à effet conclut à l'absence d'augmentation du risque d'arthropathies chroniques ou de pathologies neurologiques, au moins pendant la période de 1 an après vaccination (Ray et coll., 1997).

Da Silveira et coll. (1997) ont recherché une éventuelle augmentation des cas de syndrome de Guillain-Barré après une campagne de vaccination de masse contre la rougeole de 73 millions d'enfants aux Etats-Unis : 97 syndromes ont été observés sur une période de 72 jours, contre un nombre de cas attendus de 92. La différence est non significative et il n'existe pas, d'après les auteurs, de risque de syndrome de Guillain-Barré associé à la vaccination contre la rougeole.

Contre-indications vaccinales

Les facteurs de risque d'un certain nombre de réactions postvaccinales graves sont connus et ont entraîné une contre-indication vaccinale. Par exemple, les vaccins vivants sont contre-indiqués en cas d'immunodépression congénitale, ou acquise par maladie. Ces contre-indications font l'objet de listes précises afin d'être limitées aux risques réellement imputables aux vaccins (OMS-WHO, 1988). Elles ont été récemment modifiées aux Etats-Unis (CDC, 1996). En France, les contre-indications vaccinales sont détaillées dans une circulaire de la Direction générale de la santé du 8 avril 1997, stipulant que la précédente datant de décembre 1985 (DGS, 1986) est abrogée et que les RCP (Résumé des caractéristiques du produit) figurant dans le dictionnaire Vidal et le calendrier vaccinal constituent les références actualisées.

Les contre-indications excessives freinent la couverture vaccinale et risquent de faire échouer certains programmes de vaccination. C'est ainsi que l'ex-URSS doit faire face à une mise à jour difficile des listes de contre-indications vaccinales qui comportent actuellement une multitude de circonstances pathologiques sans conséquence sur la tolérance vaccinale et limitent considérablement la couverture vaccinale. Une des explications à ces contre-indications non justifiées en ex-URSS est l'absence de protection juridique du

médecin vaccinateur lorsque survient une réaction secondaire, l'Etat n'intervenant pas comme garant d'un accident imputable à un vaccin recommandé dans le calendrier vaccinal.

Modifications des programmes vaccinaux à la suite d'effets secondaires

Certains pays ont modifié leur politique vaccinale contre la coqueluche car le vaccin « germes entiers » était soupçonné d'avoir des effets secondaires graves. De même, la fréquence des effets secondaires liés à la vaccination contre les oreillons par la souche Urabe a induit, dans certains cas, des modifications de programmes vaccinaux.

Vaccin coquelucheux « germes entiers »

En Grande-Bretagne à la fin des années soixante-dix, en raison de la crainte du public et des médecins vis-à-vis des accidents graves, surtout cérébraux, imputés au vaccin coquelucheux, la couverture vaccinale était tombée à 31 %. En Suède, en 1979, le vaccin étant moins efficace et les réactions postvaccinales redoutées, la vaccination contre la coqueluche fut définitivement suspendue. Le Japon décida, à la fin des années soixante-dix, malgré de très bons résultats, de ne plus utiliser les vaccins coquelucheux « germes entiers » auxquels était imputée la responsabilité de chocs, de lésions cérébrales et de décès (Bégué et coll., 1995). A la même époque, d'autres pays d'Europe tels que l'Allemagne de l'Ouest ou l'Italie ont délaissé presque complètement le vaccin. Dans tous ces pays, les cas de coqueluche se sont multipliés rapidement dès l'arrêt de la vaccination. En Grande-Bretagne, deux épidémies de coqueluche, de 50 000 cas chacune, survinrent en 1978 et 1981.

Ces pays ont modulé leurs programmes vaccinaux, très différemment, preuve de l'influence de la crainte d'un effet secondaire vaccinal sur une politique de prévention.

La Grande-Bretagne a restauré une excellente couverture vaccinale avec le vaccin coquelucheux « germes entiers », tout en poursuivant une enquête nationale sur les encéphalopathies pendant plusieurs années. Cette enquête, après trois analyses, a montré que le vaccin coquelucheux « germes entiers » n'est pas responsable des effets secondaires qui lui étaient attribués (lésions d'encéphalopathie chronique définitive, hypsarythmie). En revanche, il peut induire des convulsions fébriles, dont le pronostic ne diffère pas des convulsions fébriles communes chez le nourrisson (Miller et coll., 1993b).

Le Japon n'a jamais réintroduit les vaccins « germes entiers » dans son programme. En revanche, il a intensifié la recherche sur les vaccins coquelucheux acellulaires, et depuis 1981 la coqueluche est de nouveau bien contrôlée avec l'utilisation de six vaccins acellulaires différents.

L'Allemagne a introduit la recommandation vaccinale contre la coqueluche en 1991, au moment de sa réunification, mais la couverture vaccinale est

restée limitée. La Suède, l'Allemagne (ex-Ouest) et l'Italie ont attendu la mise sur le marché des vaccins acellulaires pour promouvoir à nouveau, et seulement depuis 1996, la vaccination contre la coqueluche.

Actuellement, d'autres pays, le Danemark par exemple, envisagent d'utiliser les vaccins coquelucheux acellulaires en primovaccination pour des raisons de meilleure tolérance. Les Etats-Unis les ont introduits en 1995. La France et la Grande-Bretagne maintiennent actuellement le vaccin coquelucheux « germes entiers » pour la primovaccination. Ces deux derniers pays estiment qu'un certain nombre de points concernant les vaccins coquelucheux acellulaires n'ont pas encore été suffisamment éclaircis : efficacité réelle à long terme de ces vaccins par rapport à celle des vaccins « germes entiers », éventuelle interférence vaccinale avec le vaccin anti-*Haemophilus influenzae* de type b. Par ailleurs, le coût de ces vaccins acellulaires pourrait constituer un problème supplémentaire.

Vaccin contre les oreillons

Il existe plusieurs types de vaccins contre les oreillons. Les souches vaccinales les plus répandues sont les souches Jeryl-Lynn et Urabe.

Il était admis que la souche Urabe provoquait des réactions méningées à la fréquence de 1 cas sur 62 000 à 250 000 vaccinations (Furesz et Hockin, 1987 ; McDonald et coll., 1989). En 1992, la Grande-Bretagne observait une augmentation des cas de méningites chez les enfants vaccinés avec cette souche. La publication initiale de Colville et Pugh (1992) rapportait un risque de méningite de 1/4 000 doses de vaccin souche Urabe et l'analyse secondaire de Miller et coll. (1993a) estimait ce risque à 1/11 000, chiffres bien supérieurs au risque estimé antérieurement (4/million). Dès septembre 1992, la Grande-Bretagne abandonna le vaccin souche Urabe pour la souche Jeryl-Lynn qui ne semblait pas être à l'origine de méningites. D'autres pays supprimèrent d'emblée le vaccin Urabe et adoptèrent la souche Jeryl-Lynn. Une analyse américaine récente confirme qu'il n'y a pas d'augmentation du risque de méningites postvaccinales avec la souche Jeryl-Lynn (Black et coll., 1997).

En France, on ne disposait que du vaccin Urabe, et l'abandon de ce vaccin en pleine campagne vaccinale contre rougeole-oreillons-rubéole parut dommageable au programme vaccinal, d'autant plus que la surveillance française des méningites virales et des oreillons ne semblait pas indiquer une fréquence des réactions méningées (1/60 000 à 1/100 000) aussi élevée qu'en Grande-Bretagne. Depuis 1994, la France dispose d'un nouveau vaccin triple rougeole-oreillons-rubéole contenant le vaccin oreillons souche Jeryl-Lynn et a donc abandonné le vaccin souche Urabe, mais sans rupture de politique vaccinale.

Par ailleurs, le maintien d'un vaccin donné dans un programme peut être remis en question si son efficacité clinique est insuffisante pour empêcher le développement d'épidémies. La question est débattue pour le vaccin souche

Rubini utilisé au Portugal et en Suisse, où le nombre élevé de cas d'oreillons parmi les enfants vaccinés a attiré l'attention récemment (Germann et coll., 1996).

Vaccin contre l'hépatite B

En France, du fait des campagnes récentes pour la vaccination contre l'hépatite B, un très grand nombre de personnes ont été vaccinées, en particulier des adultes jeunes, dont une majorité de jeunes femmes. Dès 1994, des cas d'affections démyélinisantes du système nerveux central, potentiellement liés à la vaccination contre l'hépatite B ont été signalés, et une étude de pharmacovigilance a été initiée. En décembre 1996, pour 17,5 millions de sujets vaccinés en France depuis janvier 1989, 106 atteintes démyélinisantes centrales ont été notifiées (69 poussées de sclérose en plaques, 27 manifestations ophtalmologiques et 10 myélites). L'épidémiologie de la sclérose en plaques étant bien connue, on a pu établir que les fréquences observées chez les personnes vaccinées, compte tenu du sexe et de l'âge, n'étaient pas supérieures aux fréquences attendues dans la population générale (DGS, 1996). Une étude cas-témoins « pilote » menée à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière en 1996 n'a pas mis en évidence de risque significatif de poussée de sclérose en plaques lié au vaccin. A ce stade des connaissances, les programmes de vaccination ont été maintenus par les autorités en Santé Publique avec la recommandation de ne pas vacciner les sujets ayant un antécédent personnel ou familial de sclérose en plaques.

En 1998, deux autres études cas-témoins de grande ampleur menées en France et en Grande-Bretagne ne concluent pas non plus à l'existence d'une relation causale démontrée. Au 1^{er} octobre 1998, l'unité de pharmacovigilance de l'Agence du médicament estime à 26 millions le nombre de personnes vaccinées : 18,6 millions d'adultes et 7,3 millions d'enfants ou d'adolescents (= 15 ans), dont 1,2 millions de nourrissons. L'analyse des 249 cas retenus (dont 71 % survenus chez des femmes) d'atteintes démyélinisantes centrales (131 cas de scléroses en plaques dont 74 « premières poussées », 46 cas d'atteintes ophtalmiques, 23 myélites, et 49 cas de symptômes divers) ne fait pas apparaître directement un accroissement du risque et le nombre de cas observés reste voisin du nombre de cas attendus. Cependant, un phénomène de sous notification étant inévitable, une analyse a été réalisée en combinant les données du système national et celles fournies par un réseau associatif (Revahb). Cette analyse a permis d'estimer le facteur de sous-notification au système national entre 2 et 5. Compte tenu de l'ensemble de ces éléments ne permettant pas d'exclure formellement le lien entre la vaccination et la survenue d'accidents graves, la Direction générale de la santé a décidé de mettre en œuvre une stratégie vaccinale mieux ciblée, selon des modalités plus propices à une bonne appréciation du risque individuel à l'égard de l'hépatite B comme de l'éventuel risque vaccinal. Pour les adultes, la vaccination doit être limitée aux personnes à risque. Pour les nourrissons, chez qui l'incidence de la sclérose en plaques est connue pour être extrêmement faible

(Niu et coll., 1996), et au vu de l'absence totale de notification d'atteinte démyélinisante chez les enfants de moins de 5 ans, la recommandation vaccinale n'est pas remise en cause. Pour les préadolescents et adolescents, la vaccination systématique en milieu scolaire est suspendue et de nouvelles modalités doivent être définies pour personnaliser l'acte vaccinal en prenant mieux en compte les bénéfices et les risques individuels (DGS, 1998).

En conclusion, l'arrivée à moyen terme de nouveaux vaccins (pneumococques conjugués, antirotavirus, vaccins méningococciques conjugués) dans le calendrier vaccinal nécessite de renforcer la surveillance des effets secondaires. Un élargissement à l'échelon européen devrait permettre de déceler très tôt d'éventuels effets rares. Les difficultés demeurent dans la forme à donner à la déclaration, passive ou active.

Une autre dimension concerne l'information du public sur les vaccinations. A l'aube du XXI^e siècle, il est indispensable d'apporter un éclairage documenté sur le bénéfice d'une vaccination, sans omettre les effets secondaires éventuels d'un vaccin. Cela doit être fait par le médecin au moment de la vaccination, mais également au niveau du public, une bonne information étant prioritaire pour améliorer la couverture vaccinale.

BIBLIOGRAPHIE

AUTRET E, JOINVILLE-BERA AP, GABY-ERAUD C., HESSEL L. Purpura thrombocytopenique après vaccination isolée ou associée contre la rougeole, la rubéole et les oreillons. *Thérapie* 1996, **51** : 677-80

BEGUE P, BARON S, GRIMPREL E. Epidémiologie de la coqueluche en Europe en 1995. *Méd Malad Infect* 1995, **25** : 1263-1267

BLACK S, SHINIEFIELD H, RAY P, LEWIS E, CHEN R et coll. Risk of hospitalization because of aseptic meningitis after measles-mumps-rubella vaccination in one to two-year-old children : an analysis of the vaccine safety datalink (VSD) project. *Pediatr Infect Dis J* 1997, **16** : 500-503

CDC (Centers for Disease Control). Update : vaccine side effects, adverse reactions, contraindications and precautions – Recommendations of the advisory committee on immunisation practices. *MMWR (RR12)* 1996, **45** : 1-36

COLVILLE A, PUGH S. Mumps meningitis after measles, mumps, rubella vaccine in UK children. *Lancet* 1992, **340** : 786

DA SILVEIRA CM, SALISBURY DM, DE QUADROS CA. Measles vaccination and Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997, **349** : 14-16

DGS (Direction Générale de la Santé). Contre-indications aux vaccinations. Circulaire n° 706 du 27 décembre 1985. *Bull Epidémiol Hebd* 1986, **4** : 14-15

DGS (Direction Générale de la Santé). Agence du Médicament. Communiqué de presse du 13 décembre 1996

DGS (Direction Générale de la Santé). Conférence de presse du Secrétaire d'État à la Santé du 01/10/1998. Dossier de presse, 1998

DITTMANN S. Immunobiologicals preparations. In: Meyler's side effects of drugs, DUKES MNG Ed. Elsevier Science, 1996 : 918-961

ELLENBERG SS, CHEN RT. The complicated task of monitoring vaccine safety. *Publ Health Reports* 1997, **112** : 11-20

EVANS G. National childhood vaccine injury act : revision of the vaccine injury table. *Pediatrics* 1996, **98** : 1179-1181

FEENEY M, CIEGG A, WINWOOD P, SNOOK J. A case-control study for measles vaccination and inflammatory bowel disease. The East Dorset Gastroenterology Group. *Lancet* 1997, **350** : 764-766

FURESZ J, HOCKIN JC. A case of mumps meningitis : a post-immunization complication ? *Can Dis Wkly Rep* 1987, **13** : 155-157

GERMANN D, STROHLE A, EGGENBERGER K, STEINER C, MATTER L. An outbreak of mumps in a population partially vaccinated with the Rubini strain. *Scand J Infect Dis* 1996, **28** : 235-238

GLEZEN WP. Commentary on the revised vaccine injury table. *Pediatrics* 1996, **98** : 1200-1201

MCDONALD JC, MOORE DL, QUENNEC P. Clinical and epidemiologic features of mumps meningo-encephalitis and possible vaccine related disease. *Pediatr Infect Dis J* 1989, **8** : 751-755

MILLER E, GOLDACRE M, PUGH S, COLVILLE A, FARRINGTON P et coll. Risk of aseptic meningitis after measles, mumps, rubella vaccine in UK children. *Lancet* 1993a, **341** : 979-982

MILLER E, MADGE N, DIAMOND I, WADSWORTH J, ROOS E. Pertussis immunization and serious acute neurological illness in children. *Br Med J* 1993b, **307** : 1171-1176

NIU M, DAVIS D, ELLENBERG S. Recombinant hepatitis B vaccination of neonates and infants : emerging safety data from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pediatr Infect Dis J* 1996, **15** : 771-776

OMS-WHO. Programme élargi de vaccinations. Contre-indications aux vaccins utilisés dans le cadre du P.E.V. *Relevé Epidémiol Hebd de l'OMS* 1988, **37** : 279-81

PLESS R, DUCLOS P. Reinforcing surveillance for vaccine-associated adverse events : the Advisory Committee on Causality Assessment. *Can J Infect Dis* 1996, **7** : 98-99

RAY P, BLACK S, SHINEFIELD H, DILLON A, SCHWALBE J et coll. Risk of chronic arthropathy among women after rubella vaccination. *JAMA* 1997, **278** : 551-556

ROSENTHAL S, CHEN R. The reporting sensitivities of two passive surveillance systems for vaccine adverse events. *Am J Public Health* 1995, **85** : 1706-1709

TINGLE AJ, MITCHELL LA, GRACE M, MIDDLETON P, MATHIAS R et coll. Randomised double-blind placebo-controlled study on adverse effects of rubella immunisation in seronegative women. *Lancet* 1997, **349** : 1277-1281

WEIBEL RE, BENOR DE. Chronic arthropathy and musculoskeletal symptoms associated with rubella vaccines. A review of 124 claims submitted to the National Vaccine Injury Compensation Program. *Arthritis Rheum* 1996, **39** : 1529-1534