

Mémoire original

Suivi de pharmacovigilance du vaccin Prevenar[®]

Post licensure safety surveillance for Prevenar[®]

L. Bensouda-Grimaldi^{a,b}, A.-P. Jonville-Béra^a, E. Autret-Leca^{a,b,*}

^a Service de pharmacologie, centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, CHRU de Tours, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 09, France

^b Service de pharmacologie, centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, université François-Rabelais Tours, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 09, France

Reçu le 10 octobre 2006 ; accepté le 26 janvier 2007

Disponible sur internet le 17 avril 2007

Résumé

Objectif. – Afin de détecter, le plus précocement possible, un effet indésirable (EI) rare mais grave de la vaccination par le Prevenar[®], un suivi de pharmacovigilance a été confié par l'Afssaps au centre régional de pharmacovigilance de Tours.

Méthode. – Deux approches, l'une de notification systématique, l'autre de notification spontanée des EI ont été utilisées. Seuls les EI graves et/ou inattendus ont été retenus.

Résultats. – Après 19 mois de notification systématique, 24 EI (8,7 [5–12,7]/100 000 actes) déclarés par les 349 pédiatres ayant participé ont été analysés. Prevenar[®] était le seul médicament reçu par l'enfant dans 67 % des cas. Les EI étaient graves 19 fois et non graves mais inattendus 5 fois. Il s'agissait de fièvres supérieures à 39 °C 10 fois, de manifestations cutanées 6 fois, neurologiques 5 fois, de diarrhées–vomissements 2 fois, et de 1 otite purulente. En 3,5 ans de notification spontanée, 130 EI (6 [5–7]/100 000 actes) ont été déclarés et analysés. Ces EI étaient graves 107 fois et non graves mais inattendus 23 fois. Il s'agissait principalement de fièvres supérieures à 39 °C 17 fois, de manifestations cutanées 39 fois, neurologiques 34 fois, hématologiques 3 fois et de diarrhées–vomissements 5 fois. Des EI locaux isolés gênant la marche ont été signalés 5 fois. Enfin, 17 infections à pneumocoques, dont 8 invasives, après vaccination complète ont été déclarées, mais non classées dans les EI car de sérotype non vaccinal ou inconnu.

Discussion. – Nos résultats sont proches en termes d'incidence, de type d'EI et de gravité des données nord-américaines. Les cris anormaux, l'hypertonie des membres et les purpuras vasculaires actuellement non mentionnés dans le résumé des caractéristiques du Prevenar[®] mériteraient d'y figurer.

Conclusion. – Au vu de ces nouvelles données, le rapport bénéfice/risque du Prevenar[®] reste favorable pour la prévention des infections pneumococciques invasives chez les nourrissons.

© 2007 Publié par Elsevier Masson SAS.

Abstract

Objective. – The aim was to detect as soon as possible a rare but severe or unexpected adverse effect (AE) of Prevenar[®] vaccine. A pharmacovigilance survey was required by the French drug agency (Afssaps) to the regional pharmacovigilance centre of Tours (France).

Method. – Two approaches were used. One based upon systematic reports and the other upon spontaneous reports. Only severe and /or unexpected AEs were recorded.

Results. – During the 19 months of intensive follow up, 24 AEs (8.7 [5–12.7]/100 000 vaccinations) reported by 349 participating paediatricians have been analyzed. Prevenar[®] was the only drug taken in 67% of children. AEs were severe (19 cases) or non severe but unexpected (5 cases). AEs were fever above 39 °C (10 cases), cutaneous manifestations (6 cases), neurologic manifestations (5 cases), diarrhoea–vomiting (2 cases), and purulent otitis media (1 case). During the 3.5 years of spontaneous reporting, 130 AEs (6 [5–7]/100 000 vaccinations) have been reported and analyzed. AEs were severe (107 cases) or non severe but unexpected (23 cases). AEs were mainly: fever above 39 °C (17 cases),

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : autret-leca@med.univ-tours.fr (E. Autret-Leca).

cutaneous (39 cases), neurologic (34 cases) and haematological (3 cases) manifestations and diarrhoea–vomiting (5 cases). In 3 children local AE limited the walk (5 cases).

Discussion. – Our results are not far from north American data (VAERS) regarding incidence, kind of AEs and severity. Abnormal crying, members hypertonia and vasculitis not yet mentioned in Prevenar[®] SPC need to be added.

Conclusion. – Regarding these new data, benefice-risk balance of Prevenar[®] vaccine remains favourable for active immunisation against invasive infections due to pneumococcus in children.

© 2007 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Vaccin ; Effet indésirable ; Pharmacovigilance

Keywords: Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine; Prevenar; Vaccines, conjugate; Adverse effects; Product surveillance, post-marketing; Child

Le vaccin conjugué pneumococcique heptavalent Prevenar[®], enregistré en Europe le 28 février 2001, a été commercialisé en France le 2 avril 2001. Il est recommandé chez des groupes à risque définis parmi les enfants âgés de moins de 2 ans. Le schéma vaccinal est de 3 injections avant l'âge de 6 mois et de 1 rappel au cours de la deuxième année de vie [1]. En août 2002, aucun problème de tolérance nouveau n'avait été signalé en particulier aux États-Unis où le vaccin était commercialisé depuis février 2000 [2–6]. Toutefois, ce d'autant que l'élargissement de la vaccination était envisagé en France, afin de détecter le plus précocement possible un éventuel effet indésirable nouveau et grave, un suivi de pharmacovigilance a été demandé par l'Afssaps.

1. Méthode

Nous rapportons les résultats de 2 approches, l'une de notification systématique des effets indésirables (EI) du Prevenar[®] « suivi intensif », l'autre de notification spontanée, entreprises par le centre régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Tours.

1.1. Suivi intensif

Le Directeur général de l'Afssaps a envoyé à tous les pédiatres libéraux un courrier leur demandant leur accord pour déclarer de façon systématique, au CRPV de Tours, tous les EI graves et/ou inattendus observés, au décours de la vaccination par Prevenar[®]. Après 3 mois d'étude, un courrier de relance a été adressé par le CRPV de Tours aux pédiatres ayant accepté de participer mais n'ayant notifié aucun EI, afin qu'ils confirment ou non la réalité de l'absence d'EI observé. L'étude s'est déroulée du 28 février 2003, date de la mise en place de la campagne vaccinale, au 30 septembre 2004, soit pendant 19 mois. Un bilan de l'état d'avancement de l'étude a été adressé tous les 3 mois aux pédiatres y participant. Nous avons demandé aux pédiatres en même temps que leur participation à l'étude, leur prévision du nombre d'actes vaccinaux quotidiens. L'incidence des EI a été estimée par rapport au nombre d'actes vaccinaux effectués par les pédiatres participant à l'étude. Ce dernier a été calculé à partir des éléments estimés suivants : nombre quotidien prévu de vaccinations par Prevenar[®] multiplié par le nombre de jours travaillés et par le nombre de pédiatres participants.

1.2. Notification spontanée

Tous les EI graves et/ou inattendus associés au Prevenar[®] notifiés entre la date de sa commercialisation (2 avril 2001) et le 30 septembre 2004 (soit 3,5 ans) aux 31 CRPV ou au fabricant (Wyeth Pharmaceutical France) ont été sélectionnés. Les doublons notifiés à la fois à un CRPV et au fabricant ont été attribués à la structure l'ayant reçu la première. De même ont été exclus les doublons notifiés par le biais du suivi intensif national. Le taux d'incidence des notifications a été calculé par rapport aux chiffres de ventes de Prevenar[®] fournis par les données Doréma (1 dose vendue = 1 acte vaccinal).

1.3. Méthode commune au suivi intensif et à la notification spontanée

Parmi les manifestations déclarées, celles dont la symptomatologie immédiate ou le diagnostic ultérieur rendait très peu probable le rôle du vaccin (ex. infection urinaire à colibacille...) ont été exclues. Tous les autres effets indésirables ont été analysés selon la méthode française de Pharmacovigilance [7]. Ont été considérés comme probablement secondaires au vaccin ceux qui correspondaient à une imputabilité intrinsèque qualifiée de « très vraisemblable », « vraisemblable », « plausible » ou « douteuse ». Les EI étaient définis comme « graves » s'ils avaient entraîné ou prolongé l'hospitalisation, entraîné des séquelles ou le décès, menacé le pronostic vital. Les EI inattendus étaient définis comme ceux ne figurant pas dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Lorsque plusieurs EI étaient associés chez un même enfant, ils ont été classés de façon exclusive et hiérarchisée dans la gravité la plus élevée. Par exemple une fièvre supérieure à 40 °C associée à une toux a été classée dans les fièvres. En revanche, des crises intenses associées à une fièvre ont été classés dans les crises intenses. Les infections à pneumocoque ont été traitées à part. Les infections non invasives contre lesquelles le Prevenar[®] n'est pas protecteur ont été considérées comme « sans lien avec le vaccin » quel que soit le sérotype. Les infections invasives de sérotype vaccinal survenues alors que la vaccination était inachevée ont été considérées comme « sans lien avec le vaccin » et celles survenues au moins 15 jours après la fin du schéma vaccinal complet comme un « échec » du vaccin et donc comme un EI. Les infections invasives à pneumocoque de sérotype non vaccinal quel que soit le délai de survenue par

rapport au vaccin, ont été considérées comme « sans lien avec le vaccin ». Toutes ces infections sans lien avec le vaccin ont été exclues de l'analyse.

2. Résultats

2.1. Suivi intensif

L'étude a été proposée à 2462 pédiatres libéraux et acceptée par 349 d'entre eux (14 %). Après 19 mois d'étude, 32 manifestations ont été déclarées réparties en 6 événements sans lien avec le vaccin, 2 infections à pneumocoque et 24 EI probablement secondaires au vaccin et qui répondaient aux critères de gravité et/ou de nouveauté. Ils ont été les seuls retenus dans l'analyse. Le Prevenar[®] était le seul médicament pris par l'enfant dans 67 % des cas et dans les autres cas il était associé à un autre vaccin. L'âge médian des enfants était de 13 mois [2–28]. Il s'agissait de garçons dans 54 % des cas. Ces effets étaient graves 19 fois (8 hospitalisations) et non graves mais inattendus 5 fois [fièvre peu élevée associée à une perte d'appétit (1), à des œdèmes (1), à un rash cutané (1), érythrose palmoplantaire (2)]. L'effet indésirable est survenu après la première dose vaccinale (P1) 16 fois (67 %), après P2 5 fois (21 %), après P3 2 fois (9 %) et après le rappel 1 fois (3 %).

Les 24 EI étaient une fièvre supérieure à 39 °C (10 fois), des manifestations dermatologiques (6 fois), des manifestations neurologiques (5 fois), des diarrhées–vomissements (2 fois) et 1 otite purulente. Les 10 fièvres sont survenues 6 fois avec Prevenar[®] seul. Elles étaient isolées 3 fois et associées à un œdème aigu hémorragique (3), une perte d'appétit (2), une toux (1) et à un œdème important au lieu d'injection (1). Les manifestations dermatologiques étaient une éruption maculopapuleuse (1), une urticaire (2), une poussée d'eczéma (1) et une érythrose palmoplantaire (2). Les 5 manifestations neurologiques sont survenues 3 fois avec Prevenar[®] seul. Il s'agissait de convulsions avec fièvre (2), de cris anormaux (1), d'hyperexcitabilité (1), d'hypertonie (1). Les 2 infections à pneumocoque étaient une bactériémie avec otite moyenne aiguë de sérotype 3 (non vaccinal) et une pneumonie de sérotype inconnu, toutes 2 survenues après la première dose vaccinale.

Trois cent dix-neuf pédiatres (13 %) ont fourni l'évaluation du nombre d'actes vaccinaux qu'ils envisageaient de faire. Cela a permis d'estimer le taux d'incidence [IC95 %] des EI probablement secondaires au Prevenar[®] à 8,7 [5–12,7]/100 000 actes pour les EI graves ou inattendus et à 7 [4–10,5]/100 000 actes pour les EI graves.

2.2. Notification spontanée

En 3,5 ans, 493 observations ont été spontanément notifiées aux CRPV ou à la firme, dont 130 effets indésirables ont été retenus dans l'analyse car graves et/ou inattendus et probablement secondaires au vaccin. Parmi ces 130 EI, le Prevenar[®] était seul dans 98 fois et associé à un autre vaccin 32 fois. Ces EI étaient graves 107 fois (dont 68 inattendus) et 23 fois non graves mais inattendus. L'hospitalisation a été nécessaire dans 58 cas. L'âge médian des enfants était de 8 mois (1–28).

Il s'agissait de garçons dans 55 % des cas. Prevenar[®] était le seul vaccin administré chez 75 % des enfants. L'EI est survenu (cas renseignés 83 fois) après P1 40 fois (48 %), après P2 23 fois (28 %), après P3 15 fois (18 %) et 5 enfants ont eu le même EI (dont 3 graves) à l'administration suivante de Prevenar[®] [convulsions (1), eczéma (1), fièvre élevée (1), muguet (1), diarrhée importante (1)].

Les EI étaient une fièvre supérieure à 39 °C 17 fois, une mort subite du nourrisson 2 fois, une maladie de Kawasaki 1 fois, une autre manifestation générale 6 fois, des manifestations dermatologiques 39 fois, des manifestations neurologiques 34 fois, des diarrhées et vomissements 5 fois, des manifestations infectieuses 18 fois, des manifestations hématologiques 3 fois [purpura thrombopénique (2), pancytopenie (1)] et des effets locaux isolés gênant la marche 5 fois. Les 17 fièvres supérieures à 39 °C étaient isolées (6) ou associées à une toux (6), une perte d'appétit (2), des signes locaux (3). Les 2 morts subites sont survenues l'une à 4,5 mois, 2 jours après la première dose de Prevenar[®] et la deuxième injection de Pentavac[®] faites le même jour (autopsie négative), et l'autre à 4 mois, 12 h après la première dose de Prevenar[®] (aucune information sur une éventuelle autopsie). Les 39 manifestations dermatologiques étaient un rash (12), une urticaire (7), un érythème polymorphe (6), un œdème angio-neurotique–Quincke (4), un eczéma (2), un purpura vasculaire (3) ou diverses (5). Les 34 manifestations neurologiques étaient des convulsions avec fièvre (10), des convulsions sans fièvre (2), une hypotonie (9), une hypertonie (5), des cris anormaux (2), ou diverses (6). Les 18 manifestations infectieuses étaient une cellulite (2), une bronchiolite (6), une otite (2), ou diverses (8).

Les 17 infections à pneumocoque (Tableau 1) étaient 3 infections non invasives et 14 infections invasives [méningite (6), pneumonie (3), sepsis (2), arthrite septique (2), mastoïdite (1)]. Les infections invasives sont survenues 8 fois après vaccination complète, 5 fois après vaccination incomplète et dans 1 cas cette information n'était pas disponible. Les 8 infections invasives après vaccination complète étaient dues à un sérotype non vaccinal (3 fois) et à un sérotype inconnu (5 fois). Ainsi, aucune infection invasive ne peut être attribuée à un échec vaccinal, mais pour les 5 cas dont le sérotype est inconnu, un échec ne peut être exclu.

Le taux d'incidence [IC 95 %] des EI graves ou inattendus probablement secondaires au Prevenar[®] est estimé à 6 [5–7]/100 000 actes (2 172 646 doses vendues) et celui des EI graves à 3,9 [3,4,7]/100 000 actes.

Le taux d'incidence des EI probablement secondaires au Prevenar[®] recueillis par le suivi intensif et par la notification spontanée ont été comparés aux fréquences du résumé des caractéristiques du produit (RCP) en 2004 (Tableau 2).

3. Discussion

Pendant les 19 mois de « Suivi intensif », 24 EI graves ou inattendus ont été retenus, alors que pendant les 3,5 années de la notification spontanée 130 EI ont été déclarés. Malgré la différence de la méthodologie du recueil, les taux d'incidence calculés ne sont pas très différents avec ces 2 approches alors

Tableau 1
Infections à pneumocoque

Infection	Sérotype	Âge	Sexe	Rang (mois)	Délai d'injection	Vaccin	Évolution associée
<i>Suivi</i>							
Pneumonie	NP	17	M	P1	19 j	Aucun	Guérison
OMA et bactériémie	3 (nv)	2	M	P1	8 j	Aucun	Guérison
<i>Notification spontanée</i>							
Méningite	14 (v)	4	M	P2	28 j	Aucun	Guérison
Méningite	NP	6	M	P3	14 j	Infanrix Hib	Guérison
Méningite	6B (v)	8	NP	P2	NP	Aucun	Séquelle
Méningite	19A (nv)	9	NP	P3	1 an	Aucun	Guérison
Méningite	NP	14	M	P2	6 m	Aucun	Guérison
Méningite	NP	4	M	NP	7 j	Aucun	Guérison
Pneumonie	NP	6	M	P3	2 m	Pentavac	Guérison
Pneumonie et pleurésie	NP	13	M	P3	15 j	Aucun	Guérison
Pneumonie	NP	18	M	P3	11 m	DTP	NP
Sepsis et pneumonie	NP	15	M	P3	11 m	DTP Hib	Guérison
Sepsis et arthrite et OMA	19A (nv)	18	NP	P3	6 m	Aucun	NP
Arthrite	6B (v)	18	NP	P1	NP	Aucun	Guérison
Arthrite	19A (nv)	10	NP	P3	NP	Aucun	NP
Mastoïdite	NP	4	F	P2	8 j	Aucun	Guérison
Angine	NP	13	F	P1	40 j	Aucun	Guérison
OMA	NP	2	F	NP	17 j	Aucun	NP
Infection urinaire	NP	8	F	P2	15	Aucun	Guérison

nv : sérotype non vaccinal ; v : sérotype vaccinal ; NP : non précisé ; M : masculin ; F : féminin ; m : mois ; j : jour ; OMA : otite moyenne aiguë.

Tableau 2

Comparaison des taux d'incidence (I) estimés grâce au suivi intensif et à la notification spontanée et des fréquences (F) annoncées dans le RCP des EI du Prevenar®

Effets indésirables	Suivi	Notification spontanée	RCP
	I/100 000 actes	I/100 000 actes	F/100 000
Convulsions, y compris convulsions avec fièvre	1,1 [0,2–3,2]	0,5 [0,3–1]	10 ≤ et < 100
Perte d'appétit, vomissement, diarrhée	1,1 [0,2–3,2]	0,2 [0,07–0,5]	≥ 10 000
Rash–urticaire	1,1 [0,2–3,2]	0,8 [0,5–1,3]	100 ≤ et < 1000
Érythème polymorphe	0 [0–1,3]	0,3 [0,1–0,6]	< 10
Réactions au site d'injection (par exemple érythème, induration–tuméfaction, douleur–sensibilité) ; fièvre ≥ 38 °C, irritabilité, somnolence, sommeil agité	1,1 [0,2–3,2]	0,2 [0,07–0,5]	≥ 10 000
Tuméfaction–induration au site d'injection et érythème > 2,4 cm, sensibilité gênant les mouvements, fièvre > 39 °C	2,2 [0,8–4,7]	0,2 [0,05–0,5]	1000 ≤ et < 10000
Lymphadénopathie au site d'injection	0 [0–1,3]	0 [0–0,1]	< 10
Hypotonie–hyporéactivité	0 [0–1,3]	0,05 [0,001–0,26]	10 ≤ et < 100
Réactions d'hypersensibilité au site d'injection (dermite, prurit, urticaire)	0 [0–1,3]	0 [0–0,1]	10 ≤ et < 100
Réaction d'hypersensibilité comprenant œdème facial, œdème de Quincke, dyspnée, bronchospasme, réaction anaphylactique–anaphylactoïde (choc)	0,4 [0,01–2,0]	0,2 [0,05–0,5]	10 ≤ et < 100

Très fréquent : ≥ 10 000 ; fréquent : 1000 ≤ et < 10 000 ; peu fréquent : 100 ≤ et < 1000 ; rare : 10 ≤ et < 100 ; très rare : < 10/100 000.

que l'on s'attendait à un taux d'incidence beaucoup plus bas par la notification spontanée que par le suivi eu égard à la sous-notification spontanée dont il est établi qu'habituellement elle concerne 90 % des effets graves [8]. Les 2 hypothèses à envisager sont une notification spontanée meilleure qu'habituellement du fait de la nouveauté de ce vaccin et une mauvaise adhésion au caractère systématique du recueil demandée dans le « suivi intensif ». En effet, nous avons constaté à l'occasion du questionnaire de fin du « suivi intensif » que certains pédiatres, déclaraient essentiellement les manifestations qui soulevaient la question de la pertinence de poursuivre la vaccination.

Les données de la notification spontanée peuvent être comparées aux données nord-américaines du VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) de méthodologie voisine car basées sur les notifications spontanées [9]. Le VAERS fait état entre février 2000 et février 2002 de 608 EI graves sur 4154 notifications soit un taux d'incidence de l'ensemble des notifications de 13,2/100 000 et d'EI graves de 1,9/100 000. Ce der-

nier taux est plus faible que dans la notification spontanée française (3,9 [3,4,7]/100 000) [9]. La proportion d'EI graves (21,7 %) est proche de celle recueillie par le VAERS (14,6 %) [9]. La répartition des EI graves du VAERS est proche de la nôtre puisqu'il s'agit essentiellement de fièvres élevées quelquefois associées à des signes locaux au point d'injection (induration, œdème important diminuant la mobilité de la jambe), à des troubles digestifs ou à des convulsions associées ou non à de la fièvre. Dans une étude australienne, sur 41 EI rapportés avec Prevenar® dont 23 avec ce seul vaccin, la fièvre était la plus fréquente ($n = 8$), suivie de réactions au site d'injection ($n = 8$), de vomissements ($n = 5$) et de 2 inefficacités vaccinales [10].

La fièvre élevée (> 39 °C), isolée ou associée à des signes locaux et digestifs, est l'effet indésirable le plus fréquent dans notre étude où son incidence est concordante avec celle du RCP, caractérisée au même titre que certains signes locaux (tuméfaction–induration au site d'injection et éry-

thème > 2,4 cm), sensibilité gênant les mouvements, comme « fréquente » c'est-à-dire supérieurs à 1 % et inférieurs à 10 %.

L'incidence des convulsions le plus souvent avec fièvre, de l'érythème polymorphe et des réactions d'hypersensibilité de type 1 (rash-urticaire, œdème de Quincke)... est inférieure à celle annoncée dans le RCP, dans notre étude, tant dans le suivi que dans la notification spontanée. Il en est de même pour les hypotonies (9 cas dans « la notification spontanée » dont 7 avec Prevenar® seul) assimilées au syndrome d'hypotonie-hyporéactivité rapporté dans les données américaines de pharmacovigilance 8 fois après Prevenar® seul sur les 31,5 millions de doses [9].

Les 3 infections non invasives, toutes de sérotype inconnu et survenues au cours d'une vaccination inachevée, ont été considérées comme « sans lien avec le vaccin ». Les infections invasives à pneumocoque considérées comme sans lien avec le vaccin étaient celles survenues alors que la vaccination était inachevée, que le sérotype soit vaccinal ($n = 3$) ou inconnu ($n = 4$) ou encore dues à pneumocoque d'un sérotype non vaccinal ($n = 4$). Aucune infection invasive n'a pu être attribuée à un « chec » du vaccin et considérée comme un EI puisqu'aucune de sérotype vaccinal n'est survenue au moins 15 jours après la fin du schéma vaccinal complet. En revanche, un échec ne peut être exclu dans les 5 infections invasives de sérotype inconnu survenues au moins 15 jours après la fin du schéma vaccinal complet.

Le rôle du vaccin ne peut être ni exclu ni affirmé dans les 2 morts subites. Le nombre de cas de morts subites ne semble pas inattendu mais ne dispense pas de poursuivre cette surveillance à la demande de l'Afssaps avec la firme et notre équipe.

Certains EI observés dans notre étude (cris anormaux, hypertonie des membres, œdème aigu hémorragique et purpura vasculaire) ne figurent pas dans le RCP. Les 3 œdèmes aigus hémorragiques du « suivi intensif » ne justifient pas leur insertion dans le RCP. En effet, 2 sur 3 ont été observés après association Prevenar®-vaccin Hib et cet EI n'a pas à notre connaissance été décrit ailleurs [9]. En revanche, les cris anormaux, l'hypertonie des membres et le purpura vasculaire mériteraient d'être mentionnés dans le RCP. En effet, si dans 4 des 5 cas de cris anormaux de notre étude le Prevenar® était associé au vaccin anticoquelucheux, cet EI a été rapporté, aux EU, 18 fois après Prevenar® seul sur 31,5 millions de doses [9]. L'hypertonie des membres sans convulsion (5 cas dans « la notification spontanée » dont 4 avec Prevenar® seul), n'a, à notre connaissance, pas été rapportée [9]. Le rôle du Prevenar® ne peut pas être exclu dans 2 des 3 purpuras vasculaires de notre étude, ce d'autant que dans les données du VAERS [9], 7 vascularites étaient associées au Prevenar® seul.

Certains EI non mentionnés dans le RCP mais décrits dans les données du VAERS (ataxie, maladie sérique, diabète) [9], n'ont pas été observés dans nos 2 études. Cependant, compte tenu des 274 511 actes vaccinaux réalisés dans le suivi intensif, seuls les EI survenant avec une incidence supérieure à 1,1/100 000 pouvaient être détectés (IC 95 % de la fréquence de survenue d'un EI encore non observé [0–1,1 10⁻⁵]). Depuis la clôture de notre étude, l'hypothèse d'un signal concernant un

risque potentiel de maladie de Kawasaki postvaccinale avait été émise devant 3 cas survenus en France et 4 dans d'autres pays. Les 3 cas français sont survenus dans des délais de 3,8 et 10 jours après la vaccination chez des enfants âgés respectivement de 4,8 et 22 mois. Cependant, la responsabilité du vaccin n'a jamais été évoquée à l'origine de cette maladie en dehors de 1 cas publié avec le vaccin antihépatite B [11]. L'analyse par la commission de pharmacovigilance des données d'une étude postmarketing américaine n'a pas plaidé en faveur d'une éventuelle association entre le risque de maladie de Kawasaki et l'administration du Prevenar® [12].

4. Conclusion

Aucun EI grave et inattendu pouvant déclencher une alerte n'a été détecté sur 2 172 646 doses vendues en France. Au vu de ces nouvelles données, le rapport bénéfice/risque du Prevenar® reste favorable pour la prévention des infections pneumococcales invasives chez les nourrissons.

Remerciements

Remerciements aux Laboratoire Wyeth Pharmaceutical France (Drs Eric Bonnet et Anne Elisabeth Collignon) et au réseau des Centres régionaux de pharmacovigilance pour nous avoir fourni leurs données.

Références

- [1] Calendrier vaccinal 2003. Avis du conseil supérieur d'hygiène publique de France. Bull Epidemiol Hebdomadaire 2003;6:33–40.
- [2] Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med 2003;348:1737–46.
- [3] Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Pediatr Infect Dis J 2000;19:187–95.
- [4] Darkes MJ, Plosker GL. Pneumococcal conjugate vaccine (Prevenar; PNCRM7). A review of its use in the prevention of streptococcus pneumoniae infection. Pediatr Drugs 2002;4:609–30.
- [5] Black S, Shinefield H, Baxter R, et al. Post licensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. Pediatr Infect Dis J 2004;23:485–9.
- [6] Poehling KA, Lafleur BJ, Szilagyi PG, et al. Population based impact of pneumococcal conjugate vaccine in young children. Pediatrics 2004;114:755–61.
- [7] Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, et al. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Therapie 1985;40:111–8.
- [8] Moride Y, Haramburu F, Requejo AA, et al. Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. Br J Clin Pharmacol 1997;43:177–81.
- [9] Wise RP, Iskander J, Pratt RD, et al. Postlicensure safety surveillance for 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. JAMA 2004;292:1702–10.
- [10] Topliss D, Kotsirilos V, Isaacs D, et al. Australian experience with pneumococcal conjugate vaccine. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 2004;23:18. Available from: <http://www.tga.health.gov.au>.
- [11] Miron D, Fink D, Hashkes PJ. Kawasaki disease in an infant following immunisation with hepatitis B vaccine. Clin Rheumatol 2003;22:461–3.
- [12] Commission nationale de pharmacovigilance de l'Afssaps. Vaccin Prevenar® et risque potentiel de maladie de Kawasaki : des données rassurantes. Addendum au compte rendu de la séance du 29 novembre 2005. Available from: <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/1/pharmaco/cr060301-add1.pdf>.