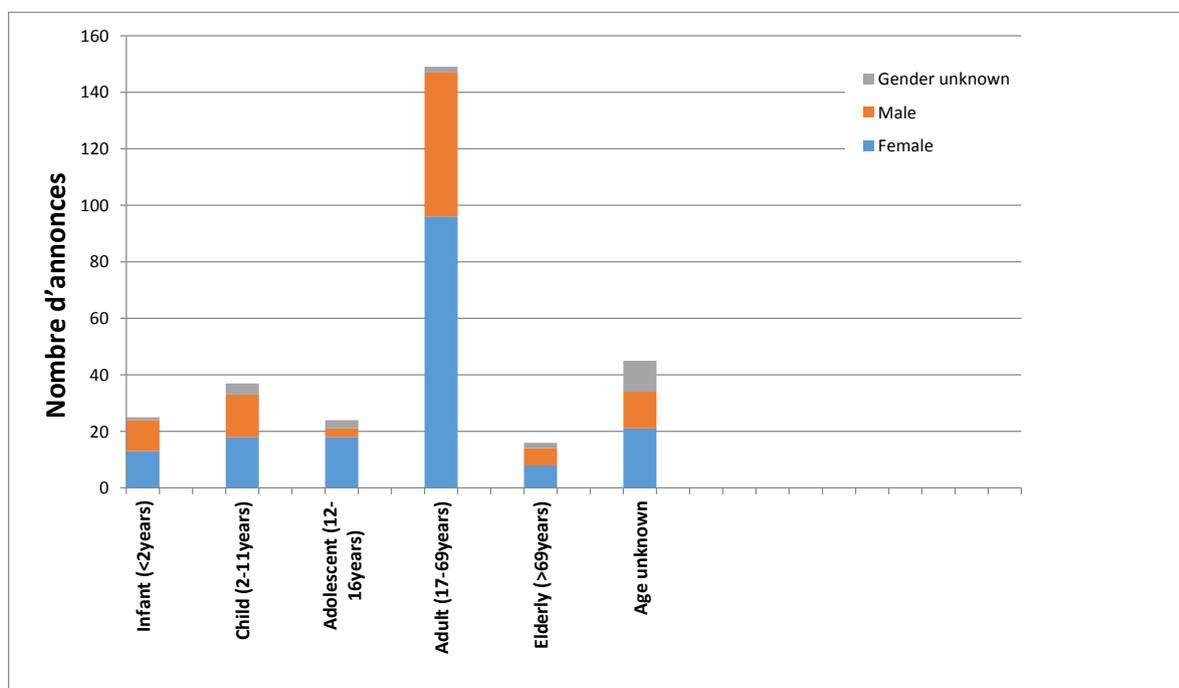


Synthèse des effets indésirables liés à une vaccination annoncés en Suisse en 2014

Synthèse

En 2014, Swissmedic a reçu 296 annonces d'effets indésirables présumés liés à une vaccination (AEFI, *adverse events following immunization*) survenus en Suisse, un chiffre en nette augmentation par rapport à 2013 (138 annonces). Ce chiffre peut refléter une hausse de l'incidence des réactions indésirables liées à une vaccination ou du taux d'annonces d'AEFI. Néanmoins, sachant que l'on ne dispose pas de données précises concernant le nombre total de vaccins/doses administrés en 2014, on ne peut en tirer aucune conclusion claire. Un nombre significatif d'annonces de cas d'AEFI survenus au cours des années précédentes (106 annonces) a notamment été soumis rétrospectivement à Swissmedic en 2014 et est donc pris en considération dans cette évaluation. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été émis à la suite de ces annonces rétrospectives. Swissmedic continue à encourager la soumission d'annonces spontanées d'AEFI de qualité optimale, car elles permettent de détecter précocement les nouveaux signaux de sécurité. Depuis 2010, des questions importantes liées à la sécurité des vaccins sont débattues et évaluées par les experts du HMEC (*Human Medicines Expert Committee*) de Swissmedic. Une augmentation du taux d'annonces d'AEFI suivie d'une évaluation scientifique des cas pertinents peut donner lieu, si nécessaire, à la prise de mesures visant à minimiser les risques afin de garantir la sécurité de la vaccination.

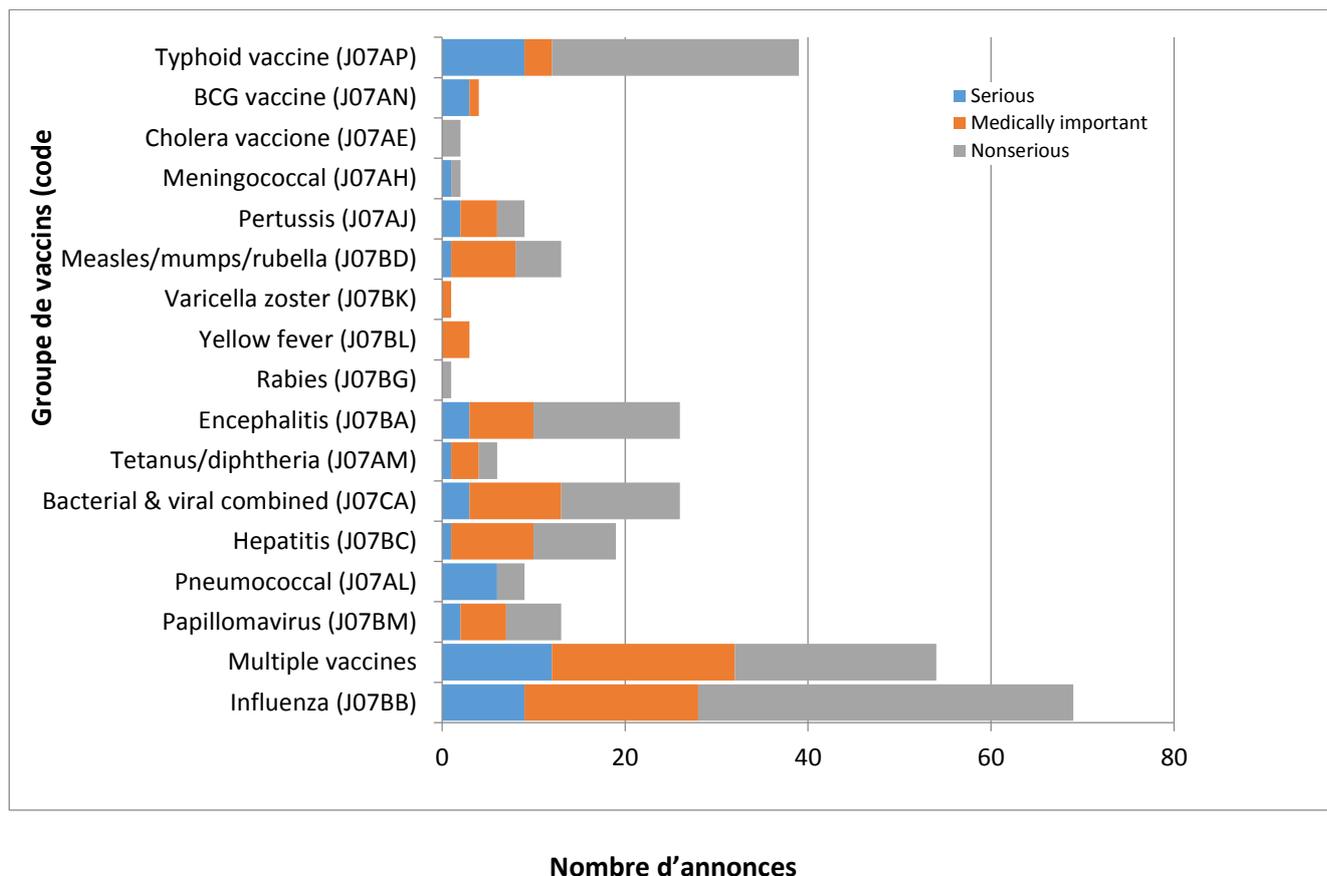
Figure 1. Nombre d'annonces d'AEFI reçues en 2014, réparties par groupe d'âge et par sexe



La figure 1 compare le nombre d'annonces selon le groupe d'âge et le sexe. Ce sont les adultes qui ont fait l'objet du plus grand nombre d'annonces d'AEFI (149 annonces), suivis par les enfants (37 annonces) et les nourrissons (25 annonces). Tout au long de l'année, le

nombre d'annonces concernant des femmes (174 annonces) a été supérieur à celui se rapportant à des hommes (99 annonces). Le sexe n'était pas indiqué dans 23 annonces. C'est dans le groupe des adultes (96 annonces concernant des femmes et 51 concernant des hommes) que l'écart entre les deux sexes était le plus marqué. Enfin, l'âge du patient n'était pas indiqué dans 45 cas (annonces).

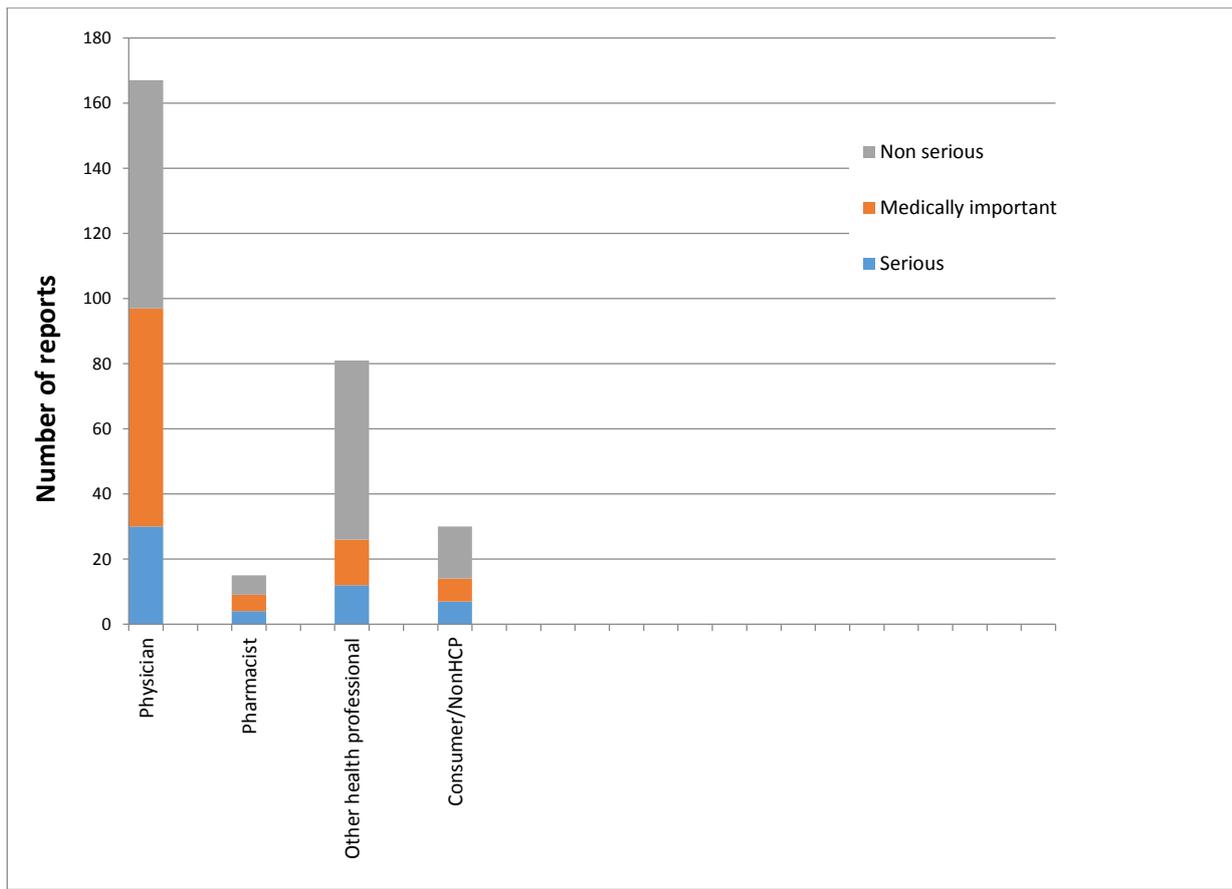
Figure 2. Nombre d'annonces reçues en 2014, classées par groupe de vaccins (code ATC) et par gravité



La figure 2 illustre le nombre d'annonces spontanées d'AEFI classées par groupe de vaccins (code ATC) et par degré de gravité. On ne dispose d'aucune donnée concernant le nombre de doses administrées dans chaque groupe de vaccins. Par conséquent, le graphique n'indique pas quel groupe de vaccins est associé à un plus grand nombre d'AEFI (pour 100 000 doses). En règle générale, une annonce est classée comme « grave » dès lors qu'elle concerne un événement indésirable à l'origine d'un décès, d'une hospitalisation nouvelle ou prolongée, d'une mise en du pronostic vital, d'une incapacité persistante ou significative du patient ou d'une anomalie congénitale. Par ailleurs, est qualifiée de « médicalement importante » toute annonce qui ne peut être considérée comme « grave », mais qui implique un événement jugé médicalement significatif. Enfin, toutes les autres annonces sont considérées comme « non graves » (par exemple, effets indésirables évoluant spontanément vers la guérison, avec bonne récupération). Sur les 296 annonces spontanées reçues en 2014, 92 (31,1 %) signalaient des événements non graves, 151 (51 %) des événements médicalement

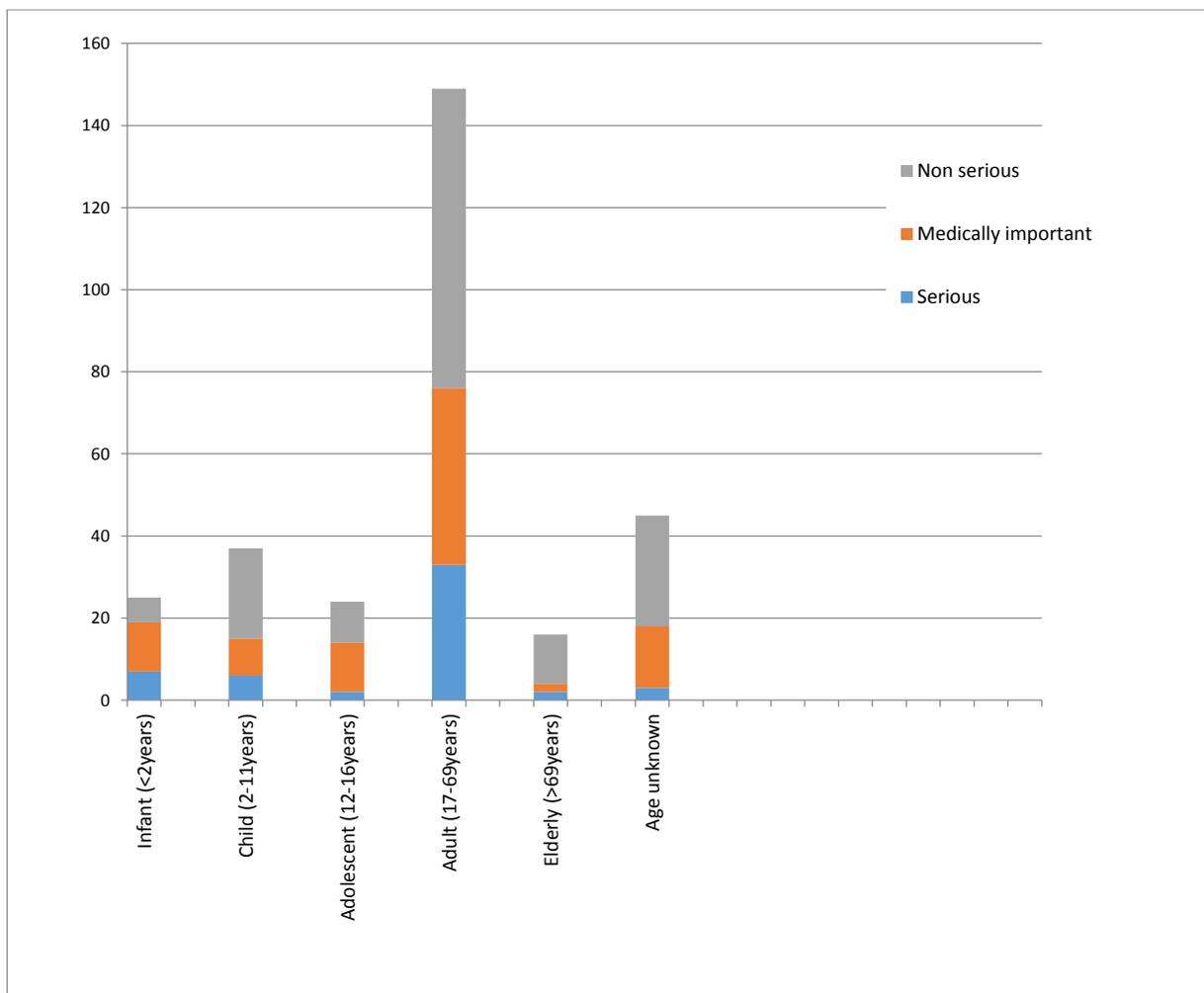
importants et 53 (17,9 %) des AEFI ayant des conséquences graves. Les fréquences relatives (pourcentages) d'annonces d'AEFI médicalement importants et graves étaient proches de celles enregistrées en 2013.

Figure 3. Nombre d'annonces d'AEFI reçues en 2014, réparties par type d'annonceurs et par degré de gravité



La figure 3 illustre le nombre d'annonces d'AEFI en Suisse en 2014 classées par annonceur primaire et par degré de gravité. Dans la plupart des cas (167 annonces sur 296), l'annonceur primaire était un médecin, avec un nombre supérieur d'annonces évaluées comme graves ou médicalement importantes (97 annonces sur 167). La grande majorité des annonces avait pour annonceur primaire un professionnel de santé, fournissant le plus souvent des données médicalement attestées et dont les annonces individuelles d'AEFI étaient de bonne qualité.

Figure 4. Nombre d'annonces d'AEFI reçues en 2014, réparties par groupe d'âge et par degré de gravité



La figure 4 illustre le nombre d'annonces spontanées d'AEFI classées par groupe d'âge et par degré de gravité. Il ressort de ce graphique que l'on a recensé moins d'annonces d'événements graves chez les adolescents (2 annonces sur 24) et les personnes âgées (2 annonces sur 16) et que la majorité des cas graves rapportés concernaient l'adulte (33 cas graves sur 149 annonces).

La figure 5 offre une vue d'ensemble des annonces d'AEFI reçues en 2014 et réparties en fonction des principales classes de systèmes/organes (*System Organ Classes, SOC*) concernées (par le principal AEFI de chaque annonce) selon le système de classification MedDRA. Les cinq classes de systèmes/organes les plus fréquemment concernées par des AEFI après une vaccination étaient les suivantes : troubles généraux et anomalies au site d'administration (130 annonces, 44 %) ; troubles du système nerveux (87 annonces, 29 %) ; affections de la peau et des tissus sous-cutanés (58 annonces, 28 %) ; lésions, intoxications et complications liées aux procédures (57 annonces, 19 %) ; affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif (53 annonces, 18 %).

Figure 5. Nombre d'annonces d'AEFI en Suisse en 2014, réparties par classe de systèmes/organes

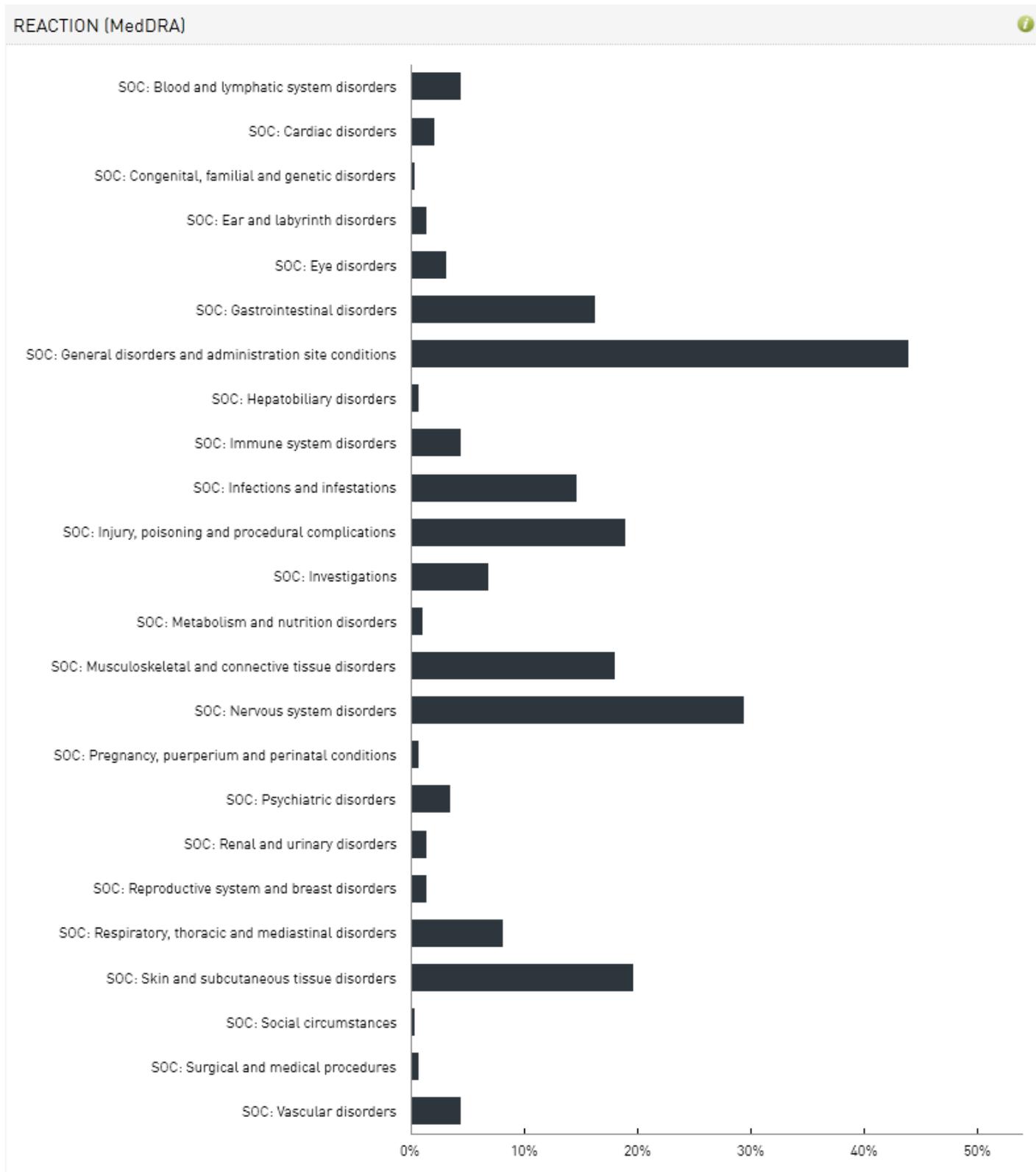
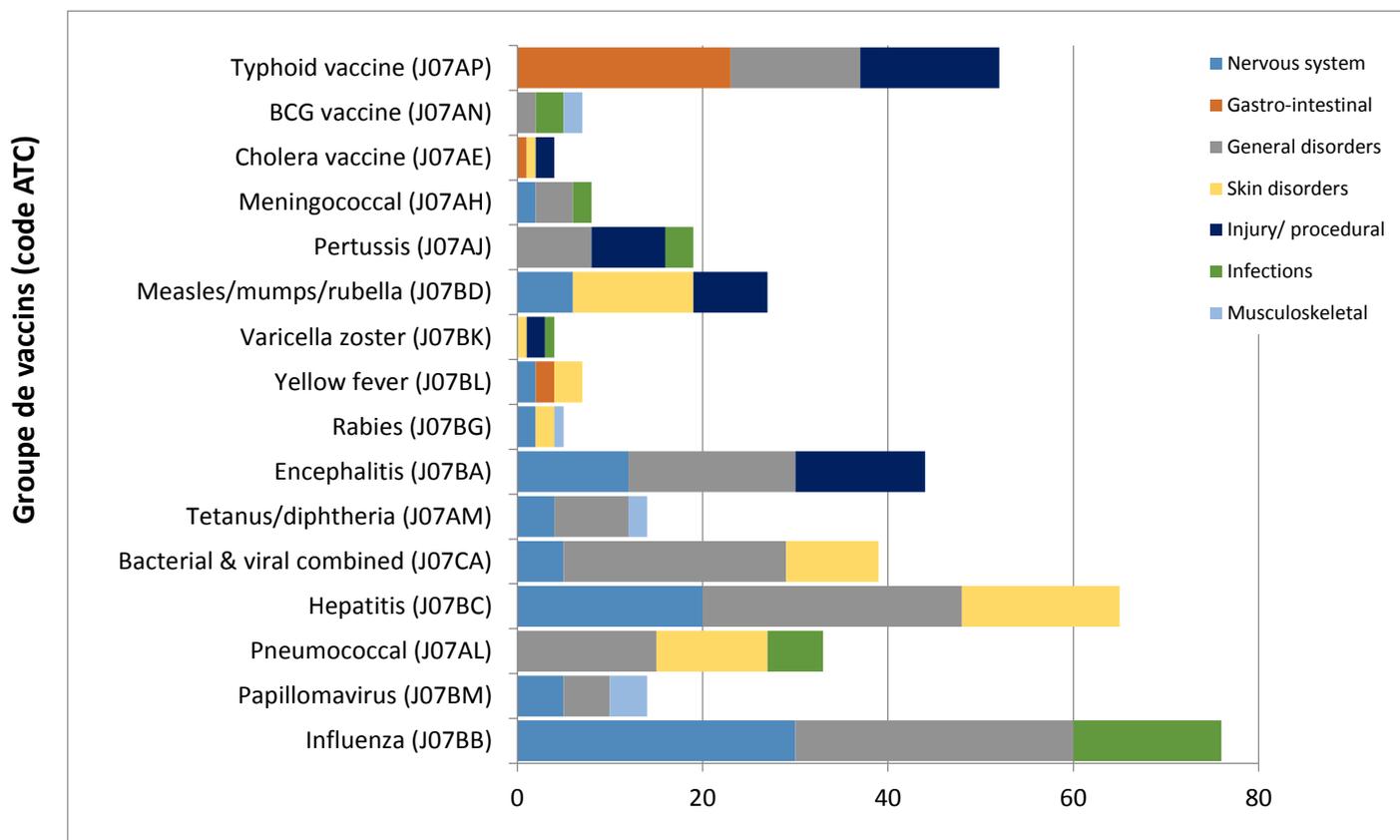


Figure 6. Annonces d'AEFI réparties par groupe de vaccins (code ATC) et pour les 3 principales classes de systèmes/organes concernées en 2014



Nombre d'annonces pour les 3 principales classes de systèmes/organes

La figure 6 présente les annonces d'AEFI classées par groupe de vaccins (code ATC) et pour les trois principales classes de systèmes/organes MedDRA concernées. Les effets indésirables fréquemment rapportés avec la plupart des vaccins se rangent notamment dans les classes de systèmes/organes suivantes : troubles généraux et anomalies au site d'administration ; lésions, intoxications et complications liées aux procédures ; affections de la peau et des tissus sous-cutanés.

Tableau 1. Vue d'ensemble des AEFI les plus fréquemment annoncés en 2014

Effet indésirable	Classe de systèmes/organes	Nombre d'annonces
Réactions au site d'injection	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	96
Fièvre	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	53
Érythème / éruption cutanée / urticaire	Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	42
Céphalées	Troubles du système nerveux	38
Nausées / vomissements	Troubles gastro-intestinaux	32
Asthénie / fatigue	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	25
Erreurs d'administration	Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	21
Diarrhée	Troubles gastro-intestinaux	18
Myalgie	Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	16
Douleurs abdominales	Troubles gastro-intestinaux	14
Malaise	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	12
Prurit	Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	11

Le tableau 1 illustre les AEFI les plus fréquemment rapportés en 2014 (> 10 annonces) : réactions au site d'injection ; fièvre ; exanthème / éruption cutanée / urticaire ; céphalées ; nausées / vomissements ; asthénie / fatigue ; erreurs lors de l'administration du vaccin ; diarrhée ; myalgie ; douleurs abdominales ; malaise ; prurit.

Tableau 2. AEFI les plus fréquents classés dans la catégorie « graves » ou « médicalement importants » en 2014

Effet indésirable	Classe de systèmes/organes	Nombre d'annonces
Réactions au site d'injection	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	25
Fièvre	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	25
Céphalées	Troubles du système nerveux	22
Érythème / éruption cutanée / urticaire	Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	22
Nausées / vomissements	Troubles gastro-intestinaux	10
Médicament inefficace / échec de la vaccination	Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	9
Hypoesthésie	Troubles du système nerveux	7
Exposition pendant la grossesse	Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	7
Douleurs abdominales	Troubles gastro-intestinaux	6
Douleurs des extrémités	Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	6

Le tableau 2 résume les AEFI les plus fréquents qui ont été considérés comme « graves » ou « médicalement importants » (> 5 annonces). Les deux tableaux (tableaux 1 et 2) une répartition similaire des AEFI annoncés. De plus, le tableau répertoriant les AEFI graves fait état de sept annonces d'hypoesthésie et de sept annonces d'exposition à un vaccin pendant la grossesse – un événement que les annonceurs primaires ont estimé médicalement important dans ces cas.

Parmi les autres AEFI graves ou médicalement importants annoncés en 2014, on peut également citer neuf cas d'inefficacité ou d'échec de la vaccination avec les vaccins suivants : vaccin antipneumococcique (2 cas) ; vaccin contre la coqueluche (2 cas) ; vaccin contre la typhoïde (1 cas) ; vaccin ROR (1 cas) ; vaccin contre le virus varicelle-zona (1 cas) ; vaccin contre la grippe (1 cas) ; vaccin antidiphthérique (1 cas).

Les AEFI neurologiques considérés comme graves concernaient :

- 1 cas d'épisode d'hypotonie-hyporéactivité avec récupération chez un nourrisson de 4 mois de sexe masculin après l'administration de plusieurs vaccins différents : vaccin antitétanique / vaccin antidiphthérique / vaccin contre l'hépatite B / vaccin contre la coqueluche / vaccin contre la poliomyélite / vaccin contre le virus *Haemophilus influenzae b* et vaccin antipneumococcique.
- 3 annonces de sclérose en plaques concernaient : 1 cas après l'administration d'un vaccin contre l'hépatite A (avec issue inconnue selon l'annonce) ; 1 cas après l'administration d'un vaccin contre d'hépatite B (avec récupération/guérison avec séquelle selon l'annonce) ; 1 cas après vaccination contre l'hépatite A et l'hépatite B (sans récupération selon l'annonce).

- 2 cas de narcolepsie après l'administration d'un vaccin contre le virus de la grippe A (H1N1) : un cas chez une jeune femme de 23 ans (issue inconnue à la date de l'annonce) et le cas d'une adolescente de 15 ans (avec issue également inconnue selon l'annonce) reçu sous forme de publication (référence 1).
- 3 cas de syndrome de Guillain-Barré : un chez une femme de 48 ans après une vaccination contre l'hépatite A et la fièvre jaune (issue inconnue), un chez une femme d'âge inconnu après une vaccination contre la grippe (issue inconnue) et un chez une femme de 67 ans après une vaccination contre la grippe (issue également inconnue selon l'annonce).
- 2 cas d'encéphalite : un chez un sujet de 21 ans (sexe non indiqué dans l'annonce) après une vaccination contre la grippe et dont l'issue était inconnue à la date de l'annonce, et un avec récupération chez un homme de 33 ans après une vaccination contre l'encéphalite à tiques.

Annonces d'AEFI à l'issue fatale en 2014 :

- Un cas rapporté dans une publication (référence 2) décrivant une encéphalite zostérienne chez un patient masculin âgé de 55 ans au moment de l'événement, qui avait reçu à titre prophylactique des vaccins non spécifiés contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la méningite, le pneumocoque, le virus *Haemophilus influenzae b* et les hépatites A et B, ainsi que des vaccins inactivés contre la poliomyélite. Le sujet présentait des antécédents médicaux de varicelle pendant l'enfance, sans exposition au virus identifiée avant l'événement. Il n'avait pas été vacciné contre la rougeole ou le virus du zona. Il avait également des antécédents de leucémie myéloïde aiguë qui avait été traitée par une transplantation hématopoïétique allogénique. À une date inconnue, correspondant à 244 jours après l'administration des vaccins susmentionnés, le patient a présenté une encéphalite zostérienne et une réaction leucémoïde céphalo-rachidienne. Les événements ont eu une issue fatale malgré le traitement par des agents antiviraux et des soins de soutien. Des analyses du liquide céphalo-rachidien et de sang (réaction en chaîne par polymérase) ont mis en évidence une infection au virus varicelle-zona. Dans leurs commentaires, les auteurs de la publication ont indiqué que « l'infection disséminée à virus varicelle-zona est l'infection tardive la plus fréquente lors de transplantations hématopoïétiques allogéniques ». Par conséquent, une relation de causalité entre les vaccins reçus par le sujet et les événements à l'issue fatale qui ont été rapportés semble être improbable dans le contexte clinique de ce patient.
- Un autre cas à l'issue fatale a été rapporté chez un patient de 23 mois de sexe masculin ayant reçu la troisième dose d'un vaccin conjugué antipneumococcique 13-valent à l'âge de 12 mois. L'annonce précisait que la deuxième dose avait été administrée en retard (c'est-à-dire pas exactement à la date définie dans le calendrier vaccinal recommandé). Le patient était né prématurément (à 33 semaines, 2/7 ; poids de naissance : 1930 g) et ne présentait aucun déficit immunitaire. Aucun traitement médicamenteux concomitant n'a été signalé. À une date non précisée, le patient a

développé une méningite à pneumocoque, une septicémie à pneumocoque et une otite moyenne avec perforation du tympan. Des analyses de laboratoire ont permis d'identifier le sérotype pneumococcique 3. Le patient a été hospitalisé, mais est décédé six heures après son admission malgré un traitement intensif. Le rapport n'indique pas si une autopsie a été pratiquée. Dans ce cas, l'inefficacité du produit thérapeutique a également été signalée comme un AEFI, étant donné que le vaccin aurait dû permettre de prévenir l'infection sévère à pneumocoque du sérotype 3.

- Le troisième cas à l'issue fatale a été recensé chez un nourrisson de 4 mois de sexe masculin qui avait été vacciné avec plusieurs vaccins différents : vaccin antirotavirus, vaccin antipneumococcique et vaccin contre le tétanos, la diphtérie, l'hépatite B, la coqueluche, la poliomyélite et le virus *Haemophilus influenzae b*. L'enfant a développé la maladie de Kawasaki et été hospitalisé en état d'asystolie et d'ischémie cardiaque sévère, dues à des anévrismes coronaires géants et à l'obstruction d'une grosse artère coronaire. Une insuffisance cardiaque sévère persistante a dû être traitée avec un dispositif d'assistance ventriculaire gauche et par oxygénation extracorporelle sur oxygénateur à membrane. Son état a cependant évolué défavorablement par la suite, avec une défaillance hépato-rénale et un important infarctus cérébral, qui ont entraîné le décès. En raison du lien temporel entre les événements, une relation avec les vaccins administrés a été considérée comme possible dans ce cas particulier. Toutefois, l'existence d'un lien de causalité direct entre la maladie de Kawasaki et l'un quelconque de ces vaccins n'a pas été prouvée à ce jour.

Références

1. Hidalgo H. et al. Intravenous immunoglobulin treatment in post H1N1 vaccination narcolepsy-cataplexy. *J. Neurol.* (2012) 259 (Suppl 1): S95; P425.
2. Bhagat R.K. et al. Cerebrospinal leukemoid reaction secondary to VZV meningoencephalitis in an AML patient post allogeneic bone marrow transplantation. *BLOOD.* 2013;122:2:300-301