

Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 2–3 December 2015

The Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), an independent expert clinical and scientific advisory body, provides WHO with scientifically rigorous advice on vaccine safety issues of potential global importance.¹ GACVS held its 33rd meeting in Geneva, Switzerland, on 2–3 December 2015.² The Committee examined the clinical and population characteristics of cluster immunization anxiety-related reactions and the detection of vaccine safety signals from spontaneous reporting databases. It also reviewed vaccine-specific safety issues concerning RTS,S malaria vaccine, safety of human papillomavirus (HPV) vaccines, pandemic influenza vaccine and narcolepsy, and the safety profile of smallpox vaccines.

Clusters of anxiety-related reactions following immunization

Clusters of anxiety-related reactions following immunization have affected immunization programmes in several countries and drawn the attention of media and the public globally. Understanding such events, their characteristics, and why they may occur will help to better guide public health efforts to prevent and manage them.

The Committee was provided with updated information on the occurrence of such events in the relevant scientific literature

Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale, 2 et 3 décembre 2015

Le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS) est un organe consultatif indépendant composé d'experts cliniques et scientifiques qui fournissent à l'OMS des conseils d'une grande rigueur scientifique sur des problèmes de sécurité vaccinale susceptibles d'avoir une portée mondiale.¹ Le GACVS a tenu sa trente troisième réunion à Genève (Suisse) les 2 et 3 décembre 2015.² Le Comité a examiné les caractéristiques cliniques et démographiques des grappes de réactions liées à l'anxiété à l'égard de la vaccination et a discuté de la détection des signaux de sécurité vaccinale à partir des bases de notifications spontanées. Il s'est également intéressé à l'innocuité du vaccin antipaludique RTS,S, à la sécurité des vaccins contre le papillomavirus humain (PVH), au risque de narcolepsie associé au vaccin contre la grippe pandémique, et au profil d'innocuité des vaccins antivarioliques.

Grappes de réactions anxieuses postvaccinales

Les programmes de vaccination de plusieurs pays ont été confrontés à des grappes de réactions anxieuses postvaccinales, attirant l'attention des médias et du public dans le monde entier. Il importe de comprendre ces manifestations et d'en cerner les caractéristiques et les causes pour orienter les mesures de santé publique susceptibles de les prévenir, et d'en améliorer la prise en charge.

Le Comité a pris connaissance des informations actualisées concernant la survenue de ces manifestations, tirées de publications

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: Mayo Clinic, Rochester MN, USA; Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta GA, USA; Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada; University of Geneva, Switzerland; Agency for Medicine Safety, Saint-Denis, France; London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK; Public Health England, London, UK; Uppsala Monitoring Centre, Uppsala, Sweden; Sanofi Pasteur, Lyon, France; and Bavarian Nordic, Kvistgard, Denmark.

¹ Voir N° 41, 1999, p. 337-338.

² Le GACVS a invité d'autres experts à présenter et à analyser les données relatives à des sujets particuliers. Il s'agissait notamment de personnes affiliées aux organismes suivants: Mayo Clinic, Rochester MN (États-Unis d'Amérique); Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta GA (États-Unis d'Amérique); Université Dalhousie, Halifax, Nouvelle-Écosse (Canada); Université de Genève (Suisse); Agence nationale de sécurité du médicament, Saint-Denis (France); École d'hygiène et de médecine tropicale de Londres (Royaume-Uni); Public Health England, Londres (Royaume-Uni); Centre de pharmacovigilance d'Uppsala (Suède); Sanofi Pasteur, Lyon (France); et Bavarian Nordic, Kvistgard (Danemark).

and the media and social media reports from several countries including: Iran (tetanus toxoid vaccine 1992); Italy (hepatitis B vaccine 1995); Jordan (diphtheria tetanus vaccine 1998); India (tetanus toxoid vaccine 2001); Viet Nam (oral cholera vaccine 2001); Australia (HPV vaccine 2007); Taiwan, China (H1N1 influenza 2009); and the United States of America (H1N1 influenza 2010). The GACVS observed that these clusters occurred in rural and urban settings both in high and low income countries from all continents and involved different vaccines. Children of both sexes were affected, though with a higher frequency of girls than boys in some studies. Occurrence of reactions was usually within the first 15 minutes of vaccination and involved mostly school-age children. The reactions manifested with a wide variety of symptoms. Most clusters involved introduction of a new vaccine or a change in the routine programme such as new age group or new setting. A small cluster that started in a group setting could spread quickly to form a larger outbreak involving several clusters. Response to such clusters varied in different countries, as did its impact on vaccination programmes. Public health interventions to regain community trust after such events were often costly and resource-intensive.

A survey carried out in 12 low and middle income countries in October 2015 found that many countries are aware of such events. Fainting events are most commonly reported. The survey also found that short-term consequences included a decrease in public confidence in vaccines, resulting in decreased coverage and concerns and fear among health-care personnel to vaccinate; however, there were no long-term or major impacts on their immunization programmes, mainly due to prompt responses. It was observed that there are gaps in surveillance systems for adverse events following immunization (AEFI) in countries, such that various anxiety-related AEFIs are not well defined and reported or are grouped with other AEFIs, therefore not capturing the true burden.

The use of terms suggesting psychological disorders for severe anxiety reactions were observed to be problematic for vaccinees because of the stigma and consequences that were related to such labelling. Failure to differentiate between the clinical manifestations of fainting, anxiety and associated hyperventilation and other conditions such as anaphylaxis, resulted in mismanagement of cases and thereby additional avoidable harm.

GACVS also reviewed in detail the cluster immunization anxiety reactions that recently occurred on the occasion of a mass measles immunization campaign in a European country. There are increasing reports of occurrence of such reactions with expansion of age of immunization to school children and young adults. Little knowledge and understanding of such events by health

scientifiques pertinentes, des médias traditionnels et des médias sociaux de différents pays, notamment: l'Iran (vaccin à base d'anatoxine tétanique, 1992); l'Italie (vaccin contre l'hépatite B, 1995); la Jordanie (vaccin antidiphtérique-antitétanique, 1998); l'Inde (vaccin à base d'anatoxine tétanique, 2001); le Viet Nam (vaccin anticholérique oral, 2001); l'Australie (vaccin contre le PVH, 2007); Taïwan, Chine (grippe H1N1, 2009); et les États-Unis d'Amérique (grippe H1N1, 2010). Le GACVS a constaté que ces grappes surviennent tant en milieu rural qu'urbain, à la fois dans les pays à revenu faible ou élevé, sur tous les continents, et avec différents vaccins. Les enfants des 2 sexes sont touchés, avec toutefois une plus grande fréquence chez les filles que chez les garçons selon certaines études. Les réactions, qui apparaissent généralement dans les 15 minutes qui suivent la vaccination, concernent principalement les enfants d'âge scolaire. Elles se manifestent par une grande variété de symptômes. Dans la plupart des grappes, ces réactions sont survenues lors de l'introduction d'un nouveau vaccin ou d'une modification du programme de vaccination systématique, par exemple l'ajout d'une nouvelle tranche d'âge ou d'un nouveau contexte de vaccination. On a constaté qu'une petite grappe apparue au sein d'un groupe donné pouvait se propager rapidement pour donner lieu à une plus grande flambée, mettant en jeu plusieurs grappes. La riposte suscitée par ces grappes et leur impact sur les programmes de vaccination variait d'un pays à l'autre. Les interventions de santé publique menées pour regagner la confiance des communautés après de telles manifestations étaient souvent coûteuses, exigeant des ressources importantes.

Une enquête réalisée dans 12 pays à revenu faible ou intermédiaire en octobre 2015 a indiqué que de nombreux pays sont conscients de la survenue de ces manifestations. L'évanouissement était le symptôme le plus souvent signalé. L'enquête a également montré qu'à court terme, ces incidents entraînaient une baisse de confiance du public à l'égard de la vaccination, se traduisant par une diminution de la couverture vaccinale et un sentiment d'inquiétude et de crainte du personnel soignant devant administrer les vaccins; cependant, aucun impact majeur n'a été observé à long terme sur les programmes de vaccination, ce qui est essentiellement dû à la rapidité des interventions. Le Comité a noté qu'en raison des lacunes des systèmes nationaux de surveillance des manifestations postvaccinales indésirables (MAPI), les MAPI liées à l'anxiété sont souvent mal définies, insuffisamment signalées ou regroupées avec d'autres MAPI, la charge réelle de ces manifestations n'étant ainsi pas bien mise en évidence.

L'emploi de termes évocateurs de troubles psychologiques pour décrire les réactions anxieuses sévères s'est avéré inopportun pour les personnes vaccinées en raison de la stigmatisation et des conséquences associées à ces termes. La distinction entre les manifestations cliniques d'évanouissement, d'anxiété et d'hyperventilation associée et certaines autres affections comme l'anaphylaxie n'était pas toujours correctement établie, entraînant une prise en charge inadéquate des cas et des préjudices supplémentaires qui auraient pu être évités.

Le GACVS a également examiné en détail la grappe de réactions anxieuses à l'égard de la vaccination qui s'est récemment manifestée lors d'une campagne de vaccination de masse contre la rougeole dans un pays européen. Ces réactions sont signalées en nombre croissant depuis l'extension de l'âge de vaccination aux enfants d'âge scolaire et aux jeunes adultes. Il a par ailleurs été constaté que ces manifestations sont souvent mal comprises

workers was also documented. Fast spreading of rumours, fears and concerns of “unknown events” through media and social networking using modern communication technologies was observed and may have aggravated the situation. These events have high visibility and, if not adequately assessed and managed, can convert from a cluster of immunization anxiety events that can be easily managed onsite into a real medical problem with a detrimental impact on the individual affected and on the immunization programme. It was observed that good pre-campaign preparation, such as creating awareness of such events and training of health staff, engagement of communities and appropriate media and communication strategies were important for prevention of such events.

GACVS acknowledged that the magnitude of the impact of immunization anxiety reactions is not currently recognized in the medical literature. Several gaps have been identified including the need for case definitions that span the different degrees of anxiety reactions and for guidance on how to recognize, manage and prevent immunization anxiety reactions. It is also important to identify communication strategies tailored to the audience and plan interventions for first responders, hospitals and immunization programmes in order to improve recognition and management of immunization anxiety clusters, and limit their continuation and spread. There is need to conduct research on predisposing factors for such clusters, outbreaks and the role of social media. Other key areas that need to be addressed include defining effective practices for prevention and intervention in different settings. It was also noted that such clusters need not be immunization-specific and may occur in several other contexts. Finally, GACVS also noted that lack of recognition, lack of early onsite intervention, excessive hospitalization and overreaction by health-care providers and programme managers to such episodes have the potential to aggravate the problem.

Vaccine safety signals from the Uppsala Monitoring Centre database

As requested by GACVS in June 2015, the Secretariat presented 3 recent vaccine safety signals documented by the Uppsala Monitoring Centre (UMC) in April and July 2015. These signals were associated with HPV vaccines and gastrointestinal motility disorders, rabies vaccines and erythema multiforme, and bullous pemphigoid in infancy after vaccination. Based on this experience, the GACVS discussed a process for the review of vaccine safety signals transmitted by UMC and criteria for further action by the Committee.

The UMC has developed a worldwide database of spontaneous individual case safety reports (ICSR) concerning health products, named Vigibase, under the WHO Programme for International Drug Monitoring. Within Vigibase, UMC applies a Bayesian algorithm on the

et méconnues des agents de santé. Des rumeurs, des peurs et des inquiétudes au sujet de «manifestations inconnues» se sont rapidement propagées dans les médias et les réseaux sociaux à l'aide des technologies modernes de communication, ayant probablement aggravé la situation. Du fait de leur grande visibilité, ces manifestations d'anxiété liées à la vaccination peuvent prendre de l'ampleur si elles ne sont pas correctement évaluées et prises en charge, passant d'une grappe aisément gérable à un véritable problème médical avec des conséquences dommageables sur les personnes atteintes et les programmes de vaccination. On a observé qu'il est important, pour prévenir ces incidents, de faire un travail de préparation adéquat avant les campagnes de vaccination, consistant notamment à sensibiliser et à former les agents de santé à ces manifestations, à établir un dialogue avec les communautés et à élaborer des stratégies médiatiques et de communication appropriées.

Le GACVS a constaté que l'ampleur de l'impact des réactions anxieuses postvaccinales n'est actuellement pas reconnue dans la littérature médicale. Plusieurs lacunes ont été identifiées. Il faudrait notamment des définitions de cas couvrant différents degrés de réactions anxieuses, ainsi que des orientations sur la manière de reconnaître, de prendre en charge et de prévenir les réactions anxieuses à l'égard de la vaccination. Il importe également d'identifier les stratégies de communication les mieux adaptées au public visé et de prévoir des interventions auprès des secouristes, des hôpitaux et des programmes de vaccination pour améliorer la reconnaissance et la prise en charge des grappes de réactions anxieuses postvaccinales et limiter leur durée et leur propagation. Des travaux de recherche devraient être menés sur les facteurs de prédisposition favorisant la survenue de ces grappes, sur les flambées et sur le rôle des médias sociaux. Il est en outre essentiel de définir des pratiques efficaces de prévention et d'intervention dans différents contextes. On a également constaté que ces grappes ne sont pas nécessairement spécifiques à la vaccination et peuvent survenir dans plusieurs contextes différents. Enfin, le GACVS a noté que le problème est susceptible d'être exacerbé par la méconnaissance de ces incidents, l'absence d'intervention rapide sur place, le recours trop fréquent à l'hospitalisation et les réactions excessives des prestataires de soins et des administrateurs de programme face à ces manifestations.

Signaux relatifs à la sécurité vaccinale dans la base de données du Centre de pharmacovigilance d'Uppsala

Comme l'avait demandé le GACVS en juin 2015, le Secrétariat a présenté 3 signaux récents de sécurité vaccinale enregistrés par le Centre de pharmacovigilance d'Uppsala (UMC) en avril et juillet 2015. Ces signaux étaient associés aux vaccins contre le PVH et aux troubles de la motilité gastro-intestinale, aux vaccins antirabiques et à l'érythème polymorphe, ainsi qu'à l'apparition d'une pemphigoïde bulleuse chez les nourrissons après vaccination. Sur la base de cette expérience, le GACVS a engagé une discussion sur la procédure à suivre pour examiner les signaux de sécurité vaccinale transmis par l'UMC et sur les critères à adopter pour décider des mesures devant être prises par le Comité.

Au titre du Programme OMS de pharmacovigilance internationale, l'UMC a institué Vigibase, une base de données mondiale à notification spontanée de rapports d'innocuité sur les cas individuels portant sur les produits sanitaires. Dans Vigibase, l'UMC soumet le sous-ensemble de rapports d'innocuité portant

subset of vaccine ICSRs in order to identify disproportions in reporting of pairs of vaccines and health outcomes coded with medical terms using WHO-ART and MedDRA as an alternative as the initial step in its process for signal detection. The process includes the use of *vigiMatch*, a tool to identify duplicate records, and *vigiRank*, a tool that incorporates disproportionate reporting as one component, but additionally considers several aspects related to the quality and the content of ICSRs. Cases of signals detected by a screening algorithm are reviewed clinically by a group of experts in pharmacovigilance before their communication to the WHO Programme for the International Drug Monitoring.

Currently, the majority of ICSRs involving vaccines are contributed by the USA and individual European countries. The processes for routine signal detection applied by the US Food and Drug Administration (FDA) in the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) data and by the European Medicines Agency (EMA) in Eudravigilance were presented. These processes not only use data from spontaneous reports, but also pre-licensure safety information, the medical literature and other sources to detect signals which are considered hypotheses to be verified and further evaluated.

In a presentation on statistical methods for signal detection, the usefulness of the UMC database and of the UMC processes for the detection of vaccine safety signals was emphasized. The limitations of the use of disproportionality analyses on their own to detect signals from large databases were highlighted, and it was suggested that statistical methods will rarely provide strong evidence of causality but are justified for signal detection that may require additional evaluation. It was noted that adverse events following immunization represent about 8.5% of all reports present in Vigibase.

The GACVS concluded that signals documented by the UMC provide useful information in monitoring the safety of vaccines from worldwide sources. It was proposed that a strengthened process of collaboration with UMC would allow use of the expertise on vaccine safety available within the GACVS and partner agencies for the review of this information before it is communicated to the network of pharmacovigilance centres and to vaccine manufacturers. This review should take into account the limitations of signal detection methods along with the reviews performed routinely by the FDA and EMA, given their extensive experience and access to more complete information with the ICSRs they receive and that may not all be shared with UMC. The GACVS Secretariat will liaise with UMC to identify mechanisms for such collaboration.

RTS,S malaria vaccine

GACVS received an update on the recommendations made about use of the RTS,S/AS01 vaccine following the joint meeting of the WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) and the Malaria Policy

sur les vaccins à un algorithme bayésien pour identifier les notifications disproportionnées de paires vaccins-issues sanitaires, codées selon la terminologie médicale WHO-ART et MedDRA à titre d'alternative pour la première étape du processus de détection des signaux. Ce processus s'appuie sur l'utilisation de *vigiMatch*, un outil d'identification des doublons, et de *vigiRank*, une méthode dont l'une des composantes consiste à identifier les notifications disproportionnées, mais qui tient également compte d'autres aspects liés à la qualité et au contenu des rapports. Les cas correspondant aux signaux repérés par l'algorithme de détection font ensuite l'objet d'un examen clinique par un groupe d'experts en pharmacovigilance avant d'être communiqués au Programme OMS de pharmacovigilance internationale.

À l'heure actuelle, la majorité des rapports d'innocuité portant sur les vaccins proviennent des États-Unis et de pays européens. Les procédures utilisées pour la détection systématique des signaux par la *Food and Drug Administration* des États-Unis (FDA) à partir des données du Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) et par l'Agence européenne des médicaments (EMA) dans le cadre d'Eudravigilance ont été présentées. Ces procédures exploitent non seulement les données des notifications spontanées, mais aussi les informations sur l'innocuité préhomologation et les données issues de publications médicales et d'autres sources pour détecter les signaux qui représentent des hypothèses à vérifier et à évaluer.

Une présentation sur les méthodes statistiques de détection des signaux a souligné l'utilité de la base de données et des procédures de l'UMC pour la détection des signaux relatifs à la sécurité vaccinale. L'accent a été mis sur l'insuffisance des seules analyses de la disproportionnalité pour détecter les signaux à partir de grandes bases de données et sur le fait que les méthodes statistiques ne fournissent que rarement des indications solides de causalité, étant toutefois justifiées pour détecter les signaux à soumettre éventuellement à une évaluation complémentaire. Il a été observé que les manifestations postvaccinales indésirables représentent environ 8,5% de tous les rapports de Vigibase.

Le GACVS a conclu que les signaux enregistrés par l'UMC fournissent des informations utiles à la surveillance de l'innocuité des vaccins, dans le monde entier. Il a proposé de renforcer la collaboration avec l'UMC afin de tirer parti de l'expertise disponible au sein du GACVS et des agences partenaires en matière de sécurité vaccinale pour examiner ces informations avant qu'elles ne soient communiquées au réseau de centres de pharmacovigilance et aux fabricants de vaccins. Cet examen devra tenir compte des limites inhérentes aux méthodes de détection des signaux, ainsi que des analyses systématiques réalisées par la FDA et l'EMA, compte tenu de la vaste expérience de ces agences et de leur accès à des informations plus complètes, issues des rapports qui leur sont transmis sans être nécessairement partagés avec l'UMC. Le Secrétariat du GACVS assurera la liaison avec l'UMC pour définir les mécanismes de cette collaboration.

Vaccin antipaludique RTS,S

Le GACVS a pris connaissance des dernières recommandations relatives à l'utilisation du vaccin RTS,S/AS01 suite à la réunion conjointe du Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) et du Comité de pilotage de la politique de

Advisory Committee (MPAC) in October 2015.³ The key recommendation was that large pilot studies of a 4-dose schedule be implemented in a staged manner to address remaining questions concerning efficacy and safety.

GACVS reviewed the safety signals assessed in previous meetings which included an identified risk of generalized convulsions shortly after vaccination and a signal of a potential risk of meningitis of various etiologies. An additional signal had emerged since the June 2015 meeting: a re-analysis of the data demonstrated that in children first vaccinated at 5–17 months of age, an increased number of “cerebral malaria” cases – defined with a highly sensitive but poorly specific case definition as *P. falciparum* asexual parasitaemia of >5000 per mL, a Blantyre Coma Score ≤ 2 , and haemoglobin >5 gm/dL, with or without comorbidities – occurred in the RTS,S groups compared to the controls. In total there were 43 cerebral malaria cases in the RTS,S/AS01 study arms compared to 10 in the control group (2:1 randomization, post-hoc p-value = 0.03). These cases had little overlap with the meningitis cases. The increased number of cerebral malaria cases in the RTS,S group does not explain the severe malaria rebound effect (i.e. the excess of severe malaria cases seen towards the end of the trial in children who did not receive a 4th dose). The majority of cases classified as severe malaria, and most of the excess cases, were associated with other severe disease markers (prostration, respiratory distress, seizures, hypoglycaemia, etc.) rather than Blantyre coma score ≤ 2 . The numerical excess of cerebral malaria was in an unplanned subgroup analysis and its significance relative to RTS,S vaccination is currently unclear. This finding may be due to chance or represent a real effect. GACVS agreed that this was a potential safety signal requiring further evaluation.

GACVS was also made aware of an additional analysis produced for the SAGE/MPAC meeting which provided numbers on all-cause mortality by gender and study arm. Combining across age groups and RTS,S/AS01 study arms the all-cause mortality rate was slightly lower in the RTS,S/AS01 arms than in the control arm in males (ratio of deaths 95:56 with 2:1 randomization, post hoc p-value ≈ 0.34) but about 2-fold higher in females (123:33 with 2:1 randomization, post-hoc p-value ≈ 0.001), largely due to the low female mortality in the control arm (the female mortality in the RTS,S/AS01 arm was similar to male mortality in control and vaccine arms). Patients in the control arm received 3 doses of inactivated rabies vaccine for the primary series and meningococcal C vaccine for those in the booster arm. GACVS also noted that overall mortality in the trial was much lower than the background mortality in the trial area as is often seen in clinical trials. Given this gender disparity in deaths by RTS,S/AS01 and the control arms in this post-hoc analysis, GACVS agreed this also represents a potential safety

lutte antipaludique (MPAC) en octobre 2015.³ La recommandation principale concernait la mise en œuvre progressive d'études pilotes à grande échelle sur un schéma d'administration à 4 doses pour répondre aux questions restantes concernant l'efficacité et l'innocuité du vaccin.

Le GACVS a passé en revue les signaux de sécurité vaccinale évalués lors des réunions précédentes, portant notamment sur un risque identifié de convulsions généralisées peu après la vaccination et un risque potentiel de méningite d'étiologies diverses. Un autre signal a été détecté depuis la réunion de juin 2015: chez les enfants dont la première vaccination a été administrée entre l'âge de 5 et 17 mois, une ré-analyse des données a montré que par rapport aux groupes témoins, les groupes RTS,S présentaient un nombre accru de cas de «neuropaludisme» – caractérisés, selon une définition de cas hautement sensible mais peu spécifique, par une parasitémie asexuée à *P. falciparum* >5000 par mL, un score de coma de Blantyre ≤ 2 et un taux d'hémoglobine >5 g/dL, avec ou sans comorbidités. Au total, 43 cas de neuropaludisme ont été signalés dans les bras de l'étude recevant le RTS,S/AS01, contre 10 dans le groupe témoin (randomisation 2:1, valeur de p post-hoc = 0,03). Ces cas ne présentaient que peu de chevauchement avec les cas de méningite. Le nombre accru de cas de neuropaludisme dans le groupe recevant le RTS,S n'explique pas l'effet de rebond du paludisme grave (c'est-à-dire l'excès de cas graves de paludisme observés vers la fin de l'essai chez les enfants n'ayant pas reçu de 4e dose). La plupart des cas qualifiés de paludisme grave et la majeure partie de l'excès de cas observé étaient associés à d'autres marqueurs de maladie grave (prostration, détresse respiratoire, convulsions, hypoglycémie, etc.) plutôt qu'à un score de coma de Blantyre ≤ 2 . L'excès numérique des cas de neuropaludisme s'est manifesté lors d'une analyse en sous-groupes non prévue au protocole et sa signification vis-à-vis de la vaccination par le RTS,S n'est pas encore claire. Ce résultat peut être le fait du hasard ou refléter un effet réel. Le GACVS a convenu qu'il s'agit d'un signal de sécurité potentiel méritant d'être évalué de manière plus approfondie.

Le GAVCS a également pris connaissance d'une autre analyse, effectuée pour la réunion SAGE/MPAC, indiquant les taux de mortalité, toutes causes confondues, selon le sexe et le bras de l'étude. Sur l'ensemble des tranches d'âge et des bras de l'étude RTS,S/AS01, le taux de mortalité toutes causes confondues était légèrement plus faible dans les bras ayant reçu le RTS,S/AS01 que dans le bras témoin chez les sujets de sexe masculin (rapport de 95:56 décès avec une randomisation 2:1, valeur p post-hoc $\approx 0,34$), mais environ 2 fois plus élevé chez les sujets de sexe féminin (123:33 avec une randomisation 2:1, valeur p post-hoc $\approx 0,001$), ce qui s'explique en grande partie par le faible taux de mortalité féminine dans le bras témoin (la mortalité féminine dans le bras RTS,S/AS01 était comparable à la mortalité masculine dans les groupes vaccinés et témoins). Les patients du groupe témoin ont reçu 3 doses de vaccin antirabique inactivé pour la série de primovaccination et le vaccin contre le méningocoque C dans le groupe recevant une dose de rappel. Le GACVS a également constaté que le taux global de mortalité des sujets participant à l'essai était bien inférieur à la mortalité générale de la population dans la zone concernée, comme c'est souvent le cas dans les études cliniques. Au vu de l'écart de

³ See No. 50, 2015, pp. 681–700.

³ Voir N° 50, 2015, p. 681-700.

signal and noted that SAGE/MPAC have recommended that gender-specific all-cause mortality be assessed in the pilot studies of a 4-dose schedule.

GACVS recommended that sub-committee members be involved in the safety aspects of the design of the pilot studies given these signals which require further assessment. During the course of those pilot implementations, the preparation of a guidance manual on safety assessment post licensure will be placed on hold.

Safety of HPV vaccines

Since first being licensed at the beginning of 2006, >200 million doses of HPV vaccines have been distributed globally. WHO recommends that HPV vaccines be introduced into national immunization programmes provided that: prevention of cervical cancer and/or other HPV-related diseases constitute a public health priority; vaccine introduction is programmatically feasible; sustainable financing can be secured; and the cost-effectiveness of vaccination strategies in the country or region is considered.⁴ The GACVS has systematically investigated safety concerns raised about HPV vaccines and has issued several reports in this regard.⁵ To date, GACVS has not found any safety issue that would alter its recommendations for the use of the vaccine.

GACVS reviewed data from a recent retrospective cohort study from the French National Agency for Medicines and Health Products Safety on autoimmune conditions following HPV vaccination.⁶ This large study of >2 million girls showed a similar incidence in the vaccinated and unvaccinated populations for all conditions studied, with the exception of Guillain-Barre syndrome where an increased risk was identified, mainly focused within 3 months after vaccination. This risk in the first few months after vaccination was very small (~1 per 100 000 vaccinated children) and has not been seen in other smaller studies. Additional studies in adequately sized populations will help evaluate this finding and, if confirmed, better assess the magnitude of an eventual risk. This risk, which is small, if it exists at all, needs to be seen in the context of the long-lasting cancer-prevention benefits of HPV infection.

In addition, concerns about complex regional pain syndrome (CRPS) and postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) following HPV vaccination have been

mortalité observé entre les sujets féminins et masculins dans le bras RTS,S/AS01 et le bras témoin lors de l'analyse post-hoc, le GACVS a convenu qu'il s'agit également d'un signal de sécurité potentiel, ajoutant que le SAGE et le MPAC ont recommandé que la mortalité toutes causes confondues soit évaluée en fonction du sexe des participants lors des études pilotes sur le schéma d'administration à 4 doses.

Compte tenu de ces signaux, qui exigent une évaluation approfondie, le GACVS a recommandé que des membres du sous-comité prennent part aux activités traitant de la sécurité lors de la conception des études pilotes. Durant la mise en œuvre de ces études pilotes, la préparation d'un manuel d'orientation sur l'évaluation de l'innocuité après homologation sera mise en attente.

Innocuité des vaccins contre le PVH

Depuis la première homologation du vaccin contre le PVH au début 2006, >200 millions de doses ont été distribuées à l'échelle mondiale. L'OMS recommande l'introduction des vaccins anti-PVH dans les programmes nationaux de vaccination sous réserve que les conditions suivantes soient réunies: la prévention du cancer du col de l'utérus et/ou d'autres maladies liées au PVH constituent une priorité de santé publique; l'introduction du vaccin est réalisable sur le plan programmatique; un financement durable peut être obtenu; et le rapport coût/efficacité des stratégies vaccinales dans le pays ou la région concernée est pris en compte.⁴ Le GACVS a systématiquement étudié les inquiétudes émises sur la sécurité des vaccins anti-PVH et a publié plusieurs rapports à ce sujet.⁵ Le GACVS n'a identifié à ce jour aucun problème de sécurité vaccinale justifiant une modification de ses recommandations concernant l'utilisation du vaccin.

Le GACVS a examiné les données issues d'une récente étude rétrospective de cohorte de l'Agence nationale française de sécurité du médicament et des produits de santé, portant sur les risques de maladies auto-immunes après la vaccination contre le PVH.⁶ Cette vaste étude, comptant >2 millions de jeunes filles, a conclu que l'incidence de toutes les maladies étudiées était comparable entre les populations vaccinées et non vaccinées, à l'exception du syndrome de Guillain-Barré pour lequel un risque accru a été identifié, essentiellement au cours des 3 premiers mois suivant la vaccination. Ce risque observé dans les premiers mois après vaccination était très faible (~1 enfant vacciné sur 100 000) et ne s'est pas manifesté dans d'autres études de plus petite taille. De nouvelles études auprès de populations de taille convenable permettront d'analyser ce résultat et, s'il est confirmé, de mieux estimer l'ampleur du risque éventuel. Ce risque, s'il existe, est faible et doit être évalué à la lumière des avantages durables procurés par la vaccination en termes de prévention des cancers résultant d'une infection par le PVH.

En outre, en certains endroits, des inquiétudes ont été suscitées par des cas de syndrome douloureux régional complexe (SDRC) et de syndrome de tachycardie orthostatique posturale (STOP)

⁴ See No. 43, 2014, pp. 465–492.

⁵ See http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/en/

⁶ Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes: étude pharmacoépidémiologique. http://ansm.sante.fr/content/download/80841/1023043/version/1/file/Ansm_Gardasil-Hpv2_Rapport_Septembre-2015.pdf

⁴ Voir N° 43, 2014, p. 465-492.

⁵ Voir http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/fr/.

⁶ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes: étude pharmaco-épidémiologique. http://ansm.sante.fr/content/download/80841/1023043/version/1/file/Ansm_Gardasil-Hpv2_Rapport_Septembre-2015.pdf.

raised in certain geographic locations. These are both disorders of unclear and possibly heterogeneous etiology and the epidemiology of both conditions is not well characterized. CRPS is a chronic, painful condition usually affecting a single limb that typically follows an episode of trauma or immobilization of a limb. The onset of symptoms of CRPS is difficult to define and is usually recognised among patients with continuing pain long after the trauma. POTS is characterized by an abnormally large and sustained increase in heart rate when changing from a lying down to an upright position. This excessive heart rate increase is usually accompanied by a range of symptoms of orthostatic intolerance. Several clinical and epidemiological features contribute to POTS being especially challenging to study. Onset of POTS may be extremely difficult to ascertain retrospectively. POTS is probably relatively common in young adolescents, may be relatively infrequently diagnosed, and may be difficult to distinguish from the normal range of physiologic responses in this age group. Additionally, syncope is a common adverse event in response to vaccination, especially among adolescents, which may lead to differential ascertainment of POTS in vaccinated and unvaccinated populations.

Despite the difficulties in diagnosing or fully characterizing CRPS and POTS, reviews of pre- and post-licensure data provide no evidence that these syndromes are associated with HPV vaccination. Some symptoms of CRPS and POTS also overlap with symptoms of chronic fatigue syndrome for which a published observational study reported no association with HPV vaccines.⁷

Although some cases of POTS reports were severe and long-lasting, the prognosis of POTS with symptomatic management is usually favourable, and symptoms in adolescents often resolve over time. Given the lack of specificity of some of the symptoms reported following HPV vaccination, clinicians are encouraged to refer severely affected patients to physicians familiar with these syndromes for diagnosis and management. Prompt diagnosis and management by experienced clinicians may avoid harmful and unnecessary medical interventions and promote a prompt return to normal activities.

The circumstances in Japan, where the occurrence of

suite à la vaccination anti-PVH. Il s'agit de 2 troubles d'étiologie incertaine et potentiellement hétérogène, dont l'épidémiologie est mal caractérisée. Le SDRRC est une affection chronique et douloureuse, souvent localisée au niveau d'un membre unique, faisant généralement suite à un traumatisme ou à une immobilisation du membre en question. L'apparition des symptômes de SDRRC est difficile à définir et est souvent reconnue lorsqu'un patient continue de ressentir de la douleur longtemps après le traumatisme. Le STOP se caractérise par une augmentation anormale et durable de la fréquence cardiaque lors du passage d'une position couchée à une position verticale. Cette hausse excessive de la fréquence cardiaque est généralement accompagnée de divers symptômes d'intolérance orthostatique. Plusieurs caractéristiques cliniques et épidémiologiques font du STOP un syndrome particulièrement difficile à étudier. La survenue des symptômes du STOP peut être extrêmement difficile à constater rétrospectivement. Ce syndrome, probablement assez courant chez les jeunes adolescents mais relativement peu souvent diagnostiqué, peut être difficile à distinguer des diverses réponses physiologiques normales de cette tranche d'âge. De plus, la syncope est une manifestation indésirable courante après la vaccination, surtout à l'adolescence, ce qui risque d'entraîner un écart de constatation des cas de STOP entre les populations vaccinées et non vaccinées.

Malgré les difficultés de diagnostic et de caractérisation du SDRRC et du STOP, l'examen des données préhomologation et posthomologation n'apporte aucune preuve d'un lien entre ces syndromes et la vaccination anti-PVH. Le SDRRC et le STOP ont certains symptômes en commun avec le syndrome de fatigue chronique, pour lequel une étude d'observation publiée n'a trouvé aucune association avec les vaccins anti-PVH.⁷

Bien que certains cas sévères et durables de STOP aient été signalés, le pronostic de ce syndrome est généralement favorable avec une prise en charge symptomatique, et les symptômes disparaissent souvent avec le temps chez les adolescents. Compte tenu du manque de spécificité de certains des symptômes signalés après la vaccination contre le PVH, il est recommandé aux cliniciens d'orienter les patients les plus gravement touchés vers des médecins connaissant bien ces syndromes pour le diagnostic et la prise en charge. Un diagnostic et une prise en charge rapides par des cliniciens expérimentés permettent d'éviter les interventions nocives et inutiles et favorisent une reprise rapide des activités normales.

La situation au Japon, où la recommandation proactive d'admi-

预览已结束，完整报告链接和二维码如下：

https://www.yunbaogao.cn/report/index/report?reportId=5_27130

