



## Contents

- 37 Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 12–13 December 2007

## Sommaire

- 37 Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale, 12-13 décembre 2007

## Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 12–13 December 2007

The Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), an expert clinical and scientific advisory body, was established by WHO to deal with vaccine safety issues of potential global importance independently from WHO and with scientific rigour.<sup>1</sup> GACVS held its 17th meeting in Geneva, Switzerland, on 12–13 December 2007.<sup>2</sup> The committee discussed a number of general issues relevant to all vaccines as well as a number of vaccine-specific issues. Discussions of vaccine-specific issues pertained both to long-standing vaccines as well as to new vaccines or vaccines still under development. The following issues, among others, were considered.

### General issues

#### Guillain-Barré syndrome and vaccination

Guillain-Barré syndrome (GBS) is a relatively rare (1–2 cases per 100 000 people annually) acute peripheral neuropathy that most frequently occurs without an identified causal event. It can, however, follow some infectious illnesses, of which the most common is caused by *Campylobacter jejuni*

<sup>1</sup> See No. 41, 1999, pp. 337–338.

<sup>2</sup> GACVS invited additional experts to present evidence on the safety of yellow fever vaccination and cluster of reported cases of viscerotropic disease in Peru; hepatitis B vaccination and arthritis; review of safety of live Japanese encephalitis vaccine; safety of immunization in the immunocompromised; review of patho-physiology of GBS following immunization; safety of meningococcal B vaccines; and Kawasaki disease in relation to the use of rotavirus vaccines. Depending on the session, these experts were affiliated with the Norwegian Institute of Public Health; the University of Texas Medical Branch; the *Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé*; the Finlay Institute in Cuba; the Department of Clinical Neuroscience, King's College London; the Center for Health Research, Atlanta, GA, USA; the University of KwalaZulu-Natal; the Korean Food and Drug Administration; the New Zealand Ministry of Health; the New Zealand Pharmacovigilance Center; the Program for Appropriate Technology in Health; the Centre Medical Universitaire de Genève; the United States Centers for Disease Control and Prevention; the US Food and Drug Administration; and the European Medicines Evaluation Agency.

## Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale, 12-13 décembre 2007

Le Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale (GACVS), composé de spécialistes des questions scientifiques et techniques, a été créé par l'OMS pour traiter, en toute indépendance et avec la rigueur scientifique voulue, des problèmes de sécurité vaccinale pouvant avoir une importance mondiale.<sup>1</sup> Le GACVS a tenu sa 17<sup>e</sup> réunion à Genève (Suisse), les 12 et 13 décembre 2007.<sup>2</sup> Il a examiné des questions s'appliquant à tous les vaccins en général et d'autres portant sur certains d'entre eux en particulier, à savoir des vaccins déjà anciens, nouveaux ou encore en développement. Il a examiné entre autres les questions suivantes.

### Questions d'ordre général

#### Syndrome de Guillain-Barré (SGB) et vaccination

Le syndrome de Guillain-Barré est une neuropathie périphérique relativement rare (1 à 2 cas pour 100 000 personnes par an) qui survient le plus fréquemment sans qu'on puisse en identifier la cause. Il peut cependant suivre certaines maladies infectieuses, parmi lesquelles la plus commune est due

<sup>1</sup> Voir N° 41, 1999, pp. 337-338.

<sup>2</sup> Le GACVS a invité d'autres experts à présenter des informations sur l'innocuité de la vaccination anti-marielle et sur le regroupement des cas notifiés de maladie viscerotrope observé au Pérou, sur la vaccination anti-hépatite B et l'arthrite, sur l'examen de l'innocuité du vaccin anti-encéphalite japonaise vivant, sur l'innocuité de la vaccination chez les sujets immunodéprimés, sur l'examen de la physiopathologie du syndrome de Guillain-Barré après vaccination, sur l'innocuité des vaccins antiméningococciques B et sur la maladie de Kawasaki en rapport avec l'utilisation des vaccins antirotavirus. Selon la séance, ces experts étaient affiliés à l'Institut norvégien de Santé publique; à la *Medical Branch* de l'Université du Texas; à l'Agence française de Sécurité sanitaire des Produits de Santé; à l'Institut Finlay de Cuba; au *Department of Clinical Neuroscience* du King's College de Londres; au *Center for Health Research* d'Atlanta, Géorgie, États-Unis; à l'Université de KwalaZulu-Natal; à la *Food and Drug Administration* coréenne; au Ministère de la Santé néo-zélandais; au Centre de Pharmacovigilance de la Nouvelle-Zélande; au Programme de technologie appropriée pour la santé; au Centre médical universitaire de Genève; aux *United States Centers for Disease Control and Prevention*; à la *Food and Drug Administration* des États-Unis; et à l'Agence européenne d'Évaluation des Médicaments.

WORLD HEALTH  
ORGANIZATION  
Geneva

ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ  
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel  
Sw. fr. / Fr. s. 334.–

1.2008  
ISSN 0049-8114  
Printed in Switzerland

(1 case of GBS per 3000 infectious episodes), probably as a result of an autoimmune response. GBS has also been occasionally observed in a temporal association with vaccination; this association has been considered as causal in cases following Swine influenza vaccine (attributable risk: 9.5 per million doses administered) as well as rabbit brain and other nervous-tissue derived rabies vaccines. Antibodies against autologous gangliosides have been demonstrated in one form of GBS (acute motor axonal neuropathy (AMAN)) that is prevalent in some Asian and Latin American countries. Although such antibodies can be induced by *C. jejuni*, the immunological pathogenesis of the most frequent form of GBS encountered in USA and Europe (acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (AIDP)) is still unclear and may involve T-cells or antibodies against antigens as yet not identified.

Cases of GBS have been reported in temporal association with other vaccines, including seasonal influenza, tetanus, meningococcal conjugates and diphtheria-tetanus-pertussis (DTP). There is conflicting evidence concerning whether influenza vaccines other than Swine influenza are associated with GBS. To date, a causal relationship between GBS and immunization has not been established, other than for Swine influenza vaccine and nervous-tissue derived rabies vaccines.

GACVS considers that investigation of a possible causal relationship could best be achieved by large-scale studies of the incidence of GBS before and after an immunization programme. All incident cases would need to be carefully ascertained and documented to ensure as accurate a diagnosis as possible and to identify the form of GBS (principally AIDP, or AMAN). Improved understanding of the pathogenesis of all forms of GBS will assist the investigation of possible associations between GBS and immunization. In this context, the collection of serum samples from incident cases of GBS would contribute to the identification of the different forms of the disease and of understanding their possible relationship with vaccines.

Such studies would be particularly helpful in investigating neurological adverse events following immunization (AEFI) that occur in association with pandemic or pre-pandemic influenza vaccines.

### **Safety of immunization in immunocompromised individuals**

The risks of vaccination in immunocompromised individuals encompass a broad spectrum of situations related to the types of immunological impairment and the vaccines being considered. Vaccine efficacy may be reduced among immunocompromised individuals whose response to immunization is weak and who may also face increased risks of AEFI. A review of selected studies on the use of vaccines among immunocompromised individuals revealed that the level of evidence available to estimate efficacy and safety varies substantially depending on the situations being considered.

à *Campylobacter jejuni* (1 cas de SGB pour 3000 épisodes infectieux), probablement par suite d'une réponse auto-immune. On l'a également parfois observé associé dans le temps à la vaccination. Cette association a été considérée comme une relation de cause à effet dans les cas de syndrome de Guillain-Barré faisant suite à la vaccination par le vaccin antigrippal Swine (risque attribuable de 9,5 par million de doses administrées) ou les vaccins antirabiques préparés sur cerveau de lapin et dans d'autres tissus nerveux. On a mis en évidence des anticorps dirigés contre les gangliosides autologues dans une forme de syndrome de Guillain-Barré (neuropathie axonale motrice aiguë) fréquente dans certains pays d'Asie et d'Amérique latine. Bien que la fabrication d'anticorps de ce type puisse être provoquée par *C. jejuni*, la pathogenèse immunologique de la forme la plus fréquente du syndrome de Guillain-Barré rencontrée aux États-Unis et en Europe (une polyradiculonévrite aiguë inflammatoire démyélinisante) n'est toujours pas bien connue. Elle pourrait faire intervenir des lymphocytes T ou des anticorps dirigés contre certains antigènes pas encore identifiés.

On a notifié des cas de syndrome de Guillain-Barré associés dans le temps à d'autres vaccins, notamment aux vaccins contre la grippe saisonnière, au vaccin antitétanique, aux vaccins conjugués antiméningococciques et au vaccin antidiphthérique-antitétanique-anticoquelucheux (DTC). Les données sont contradictoires quant au fait de savoir si des vaccins antigrippaux autres que le vaccin Swine sont associés au syndrome de Guillain-Barré. A ce jour, aucune relation de cause à effet n'a été établie entre le syndrome de Guillain-Barré et la vaccination, en dehors de celle démontrée pour le vaccin antigrippal Swine et les vaccins antirabiques préparés à partir de tissu nerveux.

Le GACVS estime que l'étude d'une éventuelle relation de cause à effet se ferait dans les meilleures conditions au moyen d'études menées à grande échelle sur l'incidence de ce syndrome avant et après la mise en place d'un programme de vaccination. Tous les cas incidents devraient être soigneusement confirmés et documentés pour veiller à ce qu'un diagnostic aussi exact que possible soit posé et pour déterminer de quelle forme de syndrome il s'agit (principalement polyradiculonévrite aiguë inflammatoire démyélinisante ou neuropathie axonale motrice aiguë). Une meilleure compréhension de la pathogenèse de toutes les formes de syndrome de Guillain-Barré permettra d'étudier les associations éventuelles entre la vaccination et cette maladie. Dans ce contexte, le recueil d'échantillons de sérum provenant de cas incidents de syndrome de Guillain-Barré devrait permettre d'identifier les différentes formes de la maladie et de comprendre leur rapport éventuel avec des vaccins.

Ces études seront particulièrement utiles pour l'examen des manifestations postvaccinales indésirables neurologiques qui sont associées aux vaccins contre la grippe pré-pandémique ou pandémique.

### **Sécurité de la vaccination chez les sujets immunodéprimés**

Les risques que présente la vaccination chez les sujets immunodéprimés englobent un vaste éventail de situations liées aux différents types d'altérations immunologiques et de vaccins considérés. L'efficacité vaccinale peut être réduite chez ces sujets dont la réponse à la vaccination est faible et qui peuvent également être exposés à un risque accru de manifestations postvaccinales indésirables. L'examen de quelques études sur l'utilisation des vaccins chez les sujets immunodéprimés a révélé que le niveau d'évidence dont on dispose pour estimer l'efficacité et l'innocuité varie considérablement en fonction des situations considérées.

Recognizing the importance of providing state-of-the-art advice for each situation, GACVS undertook an in-depth review of existing evidence and tasked a working group with oversight of this topic. It is proposed that the safety of vaccines in people living with HIV/AIDS be considered as a first priority. Priority will also be given to live attenuated vaccines, in particular those against measles, yellow fever and rotavirus. Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccine has been considered in a previous GACVS session.<sup>3</sup> Among those living with HIV/AIDS, the potential effect of each vaccine on the progression of HIV infection itself will also be considered. The safety of vaccines will be considered separately for those on antiretroviral therapy and for those who have untreated HIV infections.

For each vaccine considered, the level of evidence available, the importance of the public health risk identified and the need for additional studies will be assessed. For vaccines for which sufficient studies are available, systematic reviews will be commissioned. For other situations, guidance will be provided on areas that would benefit from additional studies in order to assess the safety of specific vaccines in particular circumstances that might not have been addressed during the clinical development phases. The subgroup will report to the full committee with a framework for developing advice and will propose a detailed workplan for addressing the 3 priority vaccines identified.

## Issues associated with specific vaccines

### Safety of yellow fever vaccines

A yellow fever vaccination campaign was conducted in the Ica Region of Peru following the earthquake in September 2007. Four cases of vaccine-associated viscerotropic disease, all fatal, were reported among approximately 40 000 individuals who received one particular lot of yellow fever vaccine. As a result, national authorities suspended the campaign. The rate of vaccine-associated viscerotropic disease was approximately 10 per 100 000 doses administered for this vaccine lot, compared with an expected rate of approximately 0.3 per 100 000 based on previous experience with yellow fever vaccines. A current investigation includes clinical and laboratory evaluation of cases, epidemiological evaluation of AEFI and a review of vaccine production at the manufacturing facility. This investigation should include testing of samples of vaccine remaining from this lot in Peru and ascertainment of AEFI associated with any use of this lot of vaccine elsewhere. Following completion of the investigation, an expert review is recommended in the broader context of all serious AEFI that may follow yellow fever vaccination.

### Hepatitis B vaccination and rheumatoid arthritis

GACVS considered the potential association of hepatitis B vaccination (HBV) and rheumatoid arthritis (RA). Prior to previous discussions on this topic held in June 2006, the committee had commissioned a comprehensive literature review. At this meeting, it had reviewed more recent information, particularly on genetic issues.

<sup>3</sup> See No. 28/29, 2007, pp. 252-259.

Reconnaissant l'importance qu'il y a à fournir dans chaque situation des conseils reflétant l'état actuel des connaissances, le GACVS a entrepris un examen approfondi des données existantes et chargé un groupe de travail de suivre la question. Il est proposé que la priorité soit accordée à l'innocuité des vaccins chez les personnes vivant avec le VIH/sida. La priorité sera également accordée aux vaccins vivants atténués, et en particulier aux vaccins antirougeoleux, anti-amaril et antirotavirus. Le BCG (Bacille de Calmette et Guérin) a été étudié lors d'une réunion précédente du GACVS.<sup>3</sup> Parmi les personnes vivant avec le VIH/sida, l'effet potentiel de chaque vaccin sur la progression de l'infection à VIH elle-même sera également étudié. L'innocuité des vaccins sera examinée séparément chez les sujets qui bénéficient d'un traitement antirétroviral et chez ceux qui présentent des infections à VIH non traitées.

Pour chaque vaccin considéré, on évaluera les éléments dont on dispose, l'importance du risque pour la santé publique et la nécessité d'études complémentaires. Concernant les vaccins pour lesquels on dispose de suffisamment d'études, des revues systématiques seront mis en route. Dans les autres situations, des indications seront fournies sur les questions qui tireraient avantage d'études supplémentaires qui permettraient d'évaluer l'innocuité de vaccins déterminés dans des circonstances particulières, lesquelles peuvent ne pas avoir été abordées au cours des phases de développement clinique. Le sous-groupe sera placé sous l'autorité du Comité tout entier et disposera d'un cadre dans lequel élaborer des avis; il proposera un plan de travail détaillé pour examiner les 3 vaccins prioritaires retenus.

## Questions relatives à des vaccins particuliers

### Innocuité du vaccin anti-amaril

Une campagne de vaccination anti-amarile a été menée dans la région d'Ica, au Pérou, suite au tremblement de terre survenu en septembre 2007. Quatre cas mortels de maladie viscérotrope associée au vaccin ont été signalés parmi les 40 000 sujets environ ayant reçu un vaccin anti-amaril provenant d'un lot particulier. De ce fait, les autorités nationales ont suspendu la campagne. Le taux de survenue de ces cas était environ de 10 pour 100 000 doses administrées provenant du lot de vaccin en question, contre un taux attendu d'environ 0,3 pour 100 000 d'après l'expérience antérieure que l'on avait des vaccins anti-amarils. Une analyse est en cours, qui comprend l'évaluation clinique et au laboratoire des cas, l'évaluation épidémiologique des manifestations postvaccinales indésirables et l'examen des systèmes de production du vaccin dans l'établissement qui le fabrique. Cette étude devrait comprendre l'analyse des échantillons restants du lot de vaccin en question au Pérou et l'évaluation des manifestations postvaccinales indésirables associées à l'utilisation de ce lot ailleurs. Lorsque l'étude sera achevée, un examen par des experts est recommandé dans le contexte plus large de l'ensemble des manifestations postvaccinales indésirables graves pouvant faire suite à une vaccination anti-amarile.

### Vaccination anti-hépatite B et polyarthrite rhumatoïde

Le GACVS a examiné l'association potentielle entre la vaccination anti-hépatite B et la survenue d'une polyarthrite rhumatoïde. Avant les premières discussions sur le sujet, qui ont eu lieu en juin 2006, le Comité avait commandé un examen exhaustif de la littérature. Lors de sa réunion, le Comité avait examiné des données plus récentes, en particulier sur les questions d'ordre génétique.

<sup>3</sup> Voir N° 28/29, 2007, pp. 252-259.

The literature relating HBV to RA comprises mainly single case reports, case series and a few case-control studies. The published studies are limited and difficult to interpret owing to problems in the methodology and control of confounding. The one high-quality case-control study did not find a statistically significant association, but it had limited power and wide confidence intervals. However, as only a small proportion of cases had received HBV, there is at most a very small contribution of HBV to the incidence of RA. GACVS had also seen the preliminary results of a large study based on the United States Vaccine Safety DataLink (VSD) project in June 2006, which was analysed in several ways, but none showed a significant association between HBV and RA.

It had been suggested that the failure to find any increased risk overall following HBV may be because the adverse effect of vaccination is present only in a small subgroup that might be at increased risk of RA because of their genetic make-up. GACVS considered the preliminary results of genetic analyses conducted using the VSD case-control study, which was able to classify cases and controls according to their HLA DRB1\*04 status. The choice of this marker was made largely because it has been described as a biomarker of the genetic susceptibility to develop RA.

GACVS was presented with a preliminary analysis of the interaction between HBV and HLA status in respect of the occurrence of RA. This is the relevant question if the adverse effect is limited to or occurs largely among a particular genetically-determined subgroup. It has the advantage that analysis can be done using cases of RA alone. These are compared between the genetically determined groups, which will not differ in regard to likelihood of HBV exposure. Hence, confounding is not a major problem.

There are various subtypes of HLA DRB1\*04, of which 9 occurred in this study; analyses were limited to 2 of the subtypes.

HBV exposure in the 90, 180 and 365 days before onset of RA symptoms was examined. There was no statistically significant evidence of an increased risk in the genetic subgroups examined, and point estimates were less than unity. However, an increased risk in a subgroup could not be excluded because of the low power of the study, given the small numbers of vaccinated cases. This is an inevitable limitation but this also makes it clear that HBV, at most, can make very little impact on the incidence of RA. In addition, whether HLA DRB1\*04 is the best genetic marker for increased risk of development of rheumatoid arthritis is still unknown.

GACVS concluded, based on a review of the limited data available, that there was no convincing evidence to support an association between HBV and RA. It will consider the topic further if new findings become available.

La littérature associant le vaccin anti-hépatite B à la polyarthrite rhumatoïde comprend principalement des rapports faisant état de cas isolés, des séries de cas et quelques études cas-témoins. Les études publiées sont limitées et difficiles à interpréter en raison de problèmes liés à la méthodologie utilisée et au contrôle des facteurs de confusion. La seule étude cas-témoins de qualité réalisée n'a pas mis en évidence une association statistiquement significative, mais elle avait une puissance statistique limitée et de grands intervalles de confiance. Cependant, comme seule une faible proportion des cas avait reçu le vaccin anti-hépatite B, la part de celui-ci dans l'incidence de la polyarthrite rhumatoïde est tout au plus très faible. Le GACVS avait également vu les résultats préliminaires d'une grande étude basée sur le projet United States Vaccine Safety DataLink (VSD) en juin 2006, étude qui a été analysée sous différents angles, mais dont aucun n'a montré une association significative entre le vaccin anti-hépatite B et la polyarthrite rhumatoïde.

On a avancé l'idée que le fait de ne pas trouver un risque général accru suite à la vaccination anti-hépatite B pourrait venir de ce que l'effet indésirable de la vaccination n'est présent que dans un petit sous-groupe qui pourrait présenter un risque accru de polyarthrite rhumatoïde du fait de son patrimoine génétique. Le GACVS a examiné les résultats préliminaires des analyses génétiques effectuées dans le cadre de l'étude cas-témoins VSD, qui a permis de classer les cas et les témoins en fonction de leur situation vis-à-vis de l'allèle HLA-DRB1\*04. Le choix de ce marqueur a reposé en grande partie sur le fait qu'il avait été décrit comme étant un biomarqueur de la sensibilité génétique à développer une polyarthrite rhumatoïde.

Une analyse préliminaire de l'interaction entre vaccin anti-hépatite B et situation vis-à-vis du système HLA concernant la survenue d'une polyarthrite rhumatoïde a été présentée au GACVS. La question est ici pertinente si l'effet indésirable est limité ou généralement observé dans un sous-groupe particulier déterminé génétiquement. L'avantage est que l'analyse peut être effectuée en prenant seulement les cas de polyarthrite rhumatoïde. On les compare entre groupes génétiquement déterminés, qui ne différeront pas pour ce qui concerne la probabilité d'une exposition au vaccin anti-hépatite B, ce qui explique que les facteurs de confusion ne constituent pas un problème important.

Il existe différents sous-types de l'allèle HLA-DRB1\*04 parmi lesquels 9 sont apparus dans cette étude; les analyses ont été limitées à 2 d'entre eux.

On s'est intéressé à l'exposition au vaccin anti-hépatite B au cours des 90, 180 et 365 jours ayant précédé le début des symptômes de polyarthrite rhumatoïde. Il n'y a pas eu de données statistiquement significatives indiquant un risque augmenté dans les sous-groupes génétiques examinés, et les estimations ponctuelles étaient inférieures à l'unité. Toutefois, un risque augmenté dans un des sous-groupes n'a pu être exclu en raison de la faible puissance de l'étude, du fait du petit nombre de cas vaccinés. Il s'agit là d'un inconvénient inévitable, mais qui indique également clairement que la vaccination anti-hépatite B peut tout au plus avoir un effet très faible sur l'incidence de la polyarthrite rhumatoïde. En outre, on ignore toujours si l'allèle HLA-DRB1\*04 est le meilleur marqueur génétique du risque accru de polyarthrite rhumatoïde.

Le GACVS a conclu qu'après examen des données limitées dont il disposait, il n'y avait aucune preuve convaincante en faveur d'une association entre la vaccination contre l'hépatite B et la polyarthrite rhumatoïde. Le GACVS réexaminera la question si de nouveaux résultats viennent à être disponibles.

## Safety of live 14-14-2 Japanese encephalitis vaccine

GACVS reviewed an updated report on the frequency and severity of AEFI reported with the use of live Japanese encephalitis vaccine (JEV) in the Republic of Korea, where it was introduced in 2002 but is used only in the private sector. The recommended schedule is 2 doses administered 12 months apart in children aged 1–2 years and a booster at 6 years of age. Inactivated mouse-brain JEV is used in the national immunization programme. Since the private sector is not linked to AEFI surveillance, no safety data are available on the >1.7 million doses of live JEV distributed since 2002. The national requirement for the introduction of new drugs is to investigate adverse events in detail in 600 subjects. Among 673 children followed up after a dose of live JEV, 318 events were reported in 163 subjects; most AEFI reported were relatively minor, non-neurological and indistinguishable from common childhood illnesses. The review of the safety of live JEV will be finalized in 2008.

GACVS also reviewed a study on co-administration of measles vaccine (MV) with live JEV conducted in the Philippines. Three groups of 223–228 infants (aged 9–11 months) were given either JEV followed by MV a month later, MV followed by JEV a month later or both given simultaneously. The design was to examine non-inferiority of response to MV when co-administered. One month after vaccination, although overall sero-protection was very high in all 3 groups, in the group in which the vaccines were co-administered, the proportion of infants who achieved sero-protection following MV (96%) was slightly lower than in the MV-only group (100%); [difference = -4%, 95% confidence interval, -1, -6]. In addition, the antibody titres were significantly lower in the co-administration group than in those who had received only MV.

These results indicate some interference of live JEV on MV response. Among those who had sero-converted by 1 month, at 1-year follow-up the geometric mean antibody titres were similar in both groups, suggesting that the interference is only temporary and that co-administration of live JEV and MV is acceptable.

Based on earlier reviews and the information from the above studies, GACVS concluded that the short-term safety profile of live JEV appears satisfactory and the vaccine could safely be administered with measles vaccine as of 9 months of age. More investigations are needed to confirm that low-frequency adverse events (especially neurological) do not occur. Since live JEV is currently used in “catch-up” campaigns on many millions of children in Asian countries, the opportunity should be taken to examine if the vaccine-safety profile remains valid in large study populations. Further studies to check if MV

## Innocuité du vaccin vivant 14-14-2 contre l'encéphalite japonaise

Le GACVS a examiné et mis à jour le rapport relatif à la fréquence et à la gravité des réactions indésirables associées à l'utilisation du vaccin anti-encéphalite japonaise vivant en République de Corée, où il a été introduit en 2002 mais où il n'est utilisé que dans le secteur privé. Le calendrier recommandé est de 2 doses administrées à 12 mois d'intervalle chez l'enfant âgé de 1 à 2 ans, suivies d'un rappel à l'âge de 6 ans. Le vaccin anti-encéphalite japonaise inactivé préparé en cerveau de souris est utilisé par le programme national de vaccination. Comme le secteur privé n'est pas relié au réseau de surveillance des manifestations postvaccinales indésirables, aucune donnée relative à son innocuité n'est disponible pour les plus de 1,7 million de doses du vaccin vivant atténué administrées depuis 2002. La réglementation nationale relative à l'introduction de nouveaux médicaments prévoit d'analyser dans le détail les réactions indésirables chez 600 sujets. Sur les 673 enfants suivis après avoir reçu 1 dose de vaccin vivant, on a signalé 318 manifestations chez 163 sujets. La plupart des manifestations postvaccinales indésirables notifiées étaient relativement bénignes, non neurologiques et impossibles à distinguer des maladies communes de l'enfant. L'examen de l'innocuité du vaccin vivant sera finalisé en 2008.

Le GACVS a également examiné une étude relative à la coadministration du vaccin antirougeoleux et du vaccin contre l'encéphalite japonaise, menée aux Philippines. Trois groupes constitués de 223 à 228 enfants (âgés de 9 à 11 mois) ont reçu soit le vaccin contre l'encéphalite japonaise, suivi 1 mois après par le vaccin antirougeoleux, soit le vaccin antirougeoleux suivi un mois après par le vaccin contre l'encéphalite japonaise, soit les deux vaccins simultanément. L'objectif était de s'assurer que la réponse au vaccin antirougeoleux n'était pas moins bonne lorsqu'il était administré avec le vaccin contre l'encéphalite japonaise. Un mois après la vaccination, bien que la séroprotection générale ait été très élevée dans les 3 groupes, dans celui dans lequel les vaccins avaient été administrés simultanément, la proportion de nourrissons ayant montré une séroprotection après administration du vaccin antirougeoleux (96%) était légèrement inférieure à celle du groupe n'ayant reçu que le vaccin antirougeoleux (100%) [différence = -4%, intervalle de confiance à 95%: -1, -6]. En outre, les titres d'anticorps étaient nettement plus bas dans le groupe ayant bénéficié de l'administration simultanée que dans ceux ayant reçu uniquement la vaccination antirougeoleuse.

Ces résultats indiquent une certaine interférence du vaccin vivant contre l'encéphalite japonaise avec la réponse au vaccin antirougeoleux. Parmi les enfants ayant montré une séroconversion au bout d'un mois, lors du suivi à 1 an, les titres moyens géométriques d'anticorps étaient les mêmes dans les deux groupes, laissant à penser que cette interférence n'est que temporaire et que la coadministration de ces deux vaccins est acceptable.

Compte tenu des examens antérieurs et des données des études ci-dessus, le GACVS a conclu que le profil d'innocuité à court terme du vaccin vivant contre l'encéphalite japonaise semble satisfaisant et qu'il peut être administré en toute sécurité avec le vaccin antirougeoleux à partir de l'âge de 9 mois. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer que les manifestations indésirables peu fréquentes (en particulier neurologiques) ne se produisent pas. Puisque le vaccin vivant contre l'encéphalite japonaise est actuellement utilisé dans des campagnes «de rattrapage» chez des millions d'enfants dans les pays d'Asie, il faudrait saisir l'occasion pour essayer de savoir si le profil d'innocuité des vaccins reste valable dans

effectiveness remains undiminished should be encouraged.

### **Safety of meningococcal B vaccines**

GACVS was presented with data relating to the safety of outer membrane-vesicle based meningococcal B vaccines based on their usage in Cuba, France, New Zealand and Norway. It noted in particular the very carefully designed safety monitoring programme that had been set up in New Zealand to ascertain possible serious AEFI following the vaccination of around 1 million people aged <20 years from July 2004 onwards, including 200 000 vaccinees monitored through linkages to hospital admission records. The various surveillance methods used to detect potentially serious AEFI consistently found no evidence of such effects attributable to vaccination.

The committee also appraised the evidence of vaccine safety derived from studies in Norway, where the vaccine formulation originated. Although the vaccine had never been introduced into routine use in Norway, because of waning of the meningococcal disease epidemic, there had been extensive use of the vaccine in trials among teenagers and young adults. In some age cohorts, up to 40% of the population had been vaccinated. Despite media reports on possible increased risk of myalgic encephalomyelitis (ME), also called chronic fatigue syndrome, the results from these trials provided no specific causes for concern with respect to serious AEFI. The committee noted that a case-control study had been conducted of ME in Norway, involving all 273 cases in whom ME had been diagnosed at the 2 major referral hospitals in Norway, in the 1972-1977 birth cohorts, of whom 201 participated in the case-control study. This study had been prompted by media reports of a possible increased risk of ME associated with the use of meningococcal B vaccine. A random sample of 889 controls was drawn from the general population, of whom 389 participated in the study. About 45% of both case and control groups had received meningococcal vaccine, and the study thus provided no evidence of an increased risk of ME associated with vaccination (relative risk = 1.06, 95% confidence interval, 0.67-1.66).

The Norwegian-type vaccine had also been used in France in a 3-dose schedule to vaccinate around 2700 children aged 12 months to 5 years in 1 administrative region (Department of Seine-Maritime), following an increased incidence of meningococcal disease in that department. It was noted that there had been little prior experience of use of the vaccine in young children in the Norwegian trials. Parents of vaccinees were sent a questionnaire to ascertain possible adverse events. A high proportion of these were returned and 9 serious adverse events were identified, 8 of which were purpura (1 idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), 3 Henoch-Schönlein purpura, 4 febrile purpura) and 7 of which occurred after the second vaccine dose. All of these 7 had received a third dose of vaccine with no reported ill effect. The case of ITP, considered unlikely to be causally related to vaccination, was the only one not to have recovered. The significance of the cases of

des populations d'étude importantes. Il convient d'encourager des études ultérieures visant à vérifier si l'efficacité du vaccin antirougeoleux reste inchangée.

### **Innocuité des vaccins antiméningococciques B**

Les données relatives à l'innocuité des vaccins antiméningococciques préparés à partir de vésicules de la membrane externe, tirées de leur utilisation à Cuba, en France, en Nouvelle-Zélande et en Norvège, ont été présentées au GACVS. Ce dernier a pris note en particulier du programme de contrôle de l'innocuité soigneusement conçu mis en place en Nouvelle-Zélande pour confirmer d'éventuels effets indésirables graves faisant suite à la vaccination de près d'un million de jeunes de <20 ans à partir de juillet 2004, 200 000 des sujets vaccinés ayant été suivis grâce au lien établi avec les dossiers des admissions hospitalières. Les diverses méthodes de surveillance employées pour déceler d'éventuelles manifestations postvaccinales indésirables graves ont régulièrement enregistré l'absence de tels effets imputables à la vaccination.

Le Comité a également évalué les données relatives à l'innocuité des vaccins tirées des études effectuées en Norvège, d'où est originaire la formulation des vaccins. Bien qu'il n'ait jamais été introduit pour l'usage systématique en Norvège, à cause du déclin de l'épidémie de méningite à méningocoques, ce vaccin a été largement employé dans des essais réalisés chez les adolescents et les jeunes adultes. Dans certaines cohortes d'âge, jusqu'à 40% de la population ont été vaccinés. Malgré les informations diffusées par les médias relatives à un possible risque accru d'encéphalomyélite myalgique, également appelée syndrome de fatigue chronique, les résultats de ces essais n'ont fourni aucun motif précis d'inquiétude concernant des manifestations postvaccinales indésirables graves. Le Comité a noté qu'une étude cas-témoins avait été menée en Norvège sur l'encéphalomyélite myalgique, portant sur l'ensemble des 273 cas de cette maladie diagnostiqués dans les deux principaux hôpitaux de référence du pays, dans les cohortes de naissance 1972-1977, dont 201 ont participé à l'étude cas-témoins. Cette étude avait fait suite aux informations diffusées par les médias relatives à un possible risque accru d'encéphalomyélite myalgique associé à l'utilisation du vaccin antiméningococcique B. Un échantillon de 889 témoins a été tiré au sort dans la population générale, dont 389 ont participé à l'étude. Près de 45% des cas et des groupes témoins ont reçu le vaccin antiméningococcique et l'étude n'a fourni aucune preuve d'un risque accru d'encéphalomyélite myalgique associé à la vaccination (risque relatif = 1,06, intervalle de confiance à 95%: 0,67-1,66).

Le vaccin de type norvégien a également été utilisé en France avec un calendrier en 3 doses pour vacciner près de 2700 enfants âgés de 12 mois à 5 ans dans une région administrative donnée (département de Seine Maritime), suite à une incidence accrue de la méningite à méningocoques dans cette région. Il a été noté que l'expérience de l'utilisation de ce vaccin chez les jeunes enfants dans les essais norvégiens antérieurs était limitée. Un questionnaire a été adressé aux parents des jeunes vaccinés pour vérifier s'il y avait eu des manifestations indésirables. Une proportion élevée d'entre eux ont été renvoyés et 9 manifestations indésirables graves ont été recensées, dont 8 étaient des purpura (1 purpura thrombopénique idiopathique, 3 purpura de Henoch-Schönlein, 4 purpura fébriles), parmi lesquels 7 se sont produits après la deuxième dose de vaccin. Ces 7 enfants avaient reçu une 3<sup>e</sup> dose de vaccin sans qu'aucun effet indésirable n'ait été signalé. Le cas de purpura thrombocytopenique idiopathique, considéré comme n'étant probablement pas lié à la vaccination, est le seul à n'avoir pas guéri. La signification des cas de purpura survenus

purpura following vaccination was difficult to evaluate because of the absence of data on background rates of purpura in the general population.

The most widely used meningococcal B vaccine has been that produced in Cuba. Over 55 million doses have been used in Cuba and other Latin American countries over the past 20 years. The committee was presented with data from the original Phase 3 study involving over 100 000 people, in which no evidence of an excess of serious AEFI had been identified in the vaccinated group. Also, no evidence of an excess of serious AEFI had been reported from the extensive use of the vaccine in vaccination programmes in Cuba and other Latin American countries, but the sensitivity of monitoring of serious AEFI with these uses of the vaccine was unclear.

GACVS noted that several new meningococcal vaccines were being developed, at least one of which was closely related to the vaccine used in New Zealand. While it would be important to set up careful safety studies of these new vaccines, the committee was reassured by the absence of evidence of serious AEFI of existing meningococcal B vaccination, which had been assessed particularly carefully in studies in New Zealand and Norway.

#### **Rotavirus vaccines and Kawasaki disease**

GACVS was presented with the latest information from the US and the European Union on the potential association between Kawasaki disease (KD) and the administration of rotavirus vaccines. The United States Centers for Disease Control and Prevention defines a case of KD as illness in a patient with fever lasting 5 or more days and the presence of at least 4 of the following 5 clinical signs: rash, cervical lymphadenopathy (at least 1.5 cm in diameter), bilateral conjunctival injection, oral mucosal changes and peripheral extremity changes. Patients whose illness does not meet the above KD case definition but who have fever and coronary artery abnormalities are classified as having atypical or incomplete KD.

The possibility of an association had previously been raised following the observation of a non-statistically significant excess of KD in pre-licensure trials of Rotateq™ vaccine (5 cases in vaccinees versus 1 case in controls) and GACVS had already discussed the possibility of an association.<sup>3</sup> In June 2007, the FDA amended the product information for the US to note the occurrence of such cases, but stated that the causality had not been established.

Since June 2007 and as of 14 October 2007, a total of 16 cases of KD (12 confirmed as cases after review) had been reported to the US Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) in the context of stimulated reporting. The pattern of reporting had not shown a consistent effect in terms of time of occurrence following vaccination, with the onset varying between 0 and 54 days after vaccination. Although this volume of reporting met the criteria of a signal because of the overall rarity of reports of KD, it was not considered that the overall pattern showed evidence of causality and, while underreporting or under-ascertainment is likely, the rate per distributed dose was much lower than the best

suite à la vaccination a été difficile à évaluer en raison de l'absence de données sur les fréquences de fond de cette affection dans la population générale.

Le vaccin antiméningococcique B le plus largement employé a été celui produit à Cuba. Plus de 55 millions de doses ont été utilisées à Cuba même et dans les autres pays d'Amérique latine au cours des 20 dernières années. Les données de l'étude de phase 3 originale portant sur plus de 100 000 personnes, dans laquelle rien ne permet de penser qu'il y ait eu davantage de manifestations indésirables graves dans le groupe vacciné, ont été présentées au Comité. De plus, rien ne permet de penser qu'il y ait eu plus de manifestations indésirables graves du fait de l'usage répandu de ce vaccin dans les programmes de vaccination de Cuba et d'autres pays d'Amérique latine, mais la sensibilité de la surveillance des manifestations indésirables graves associée à l'utilisation de ce vaccin est difficile à déterminer.

Le GACVS a pris note de ce que plusieurs nouveaux vaccins antiméningococciques sont en cours de mise au point, dont au moins un est étroitement apparenté au vaccin utilisé en Nouvelle-Zélande. S'il est important de mettre en place des études approfondies d'innocuité pour ces nouveaux vaccins, le Comité a été rassuré par l'absence d'évidence d'effets indésirables graves dus à la vaccination antiméningococcique existante, qui a été évaluée de façon particulièrement rigoureuse dans les études effectuées en Norvège et en Nouvelle-Zélande.

#### **Vaccins antirotavirus et maladie de Kawasaki**

Les dernières données provenant des Etats-Unis et de l'Union européenne sur l'association potentielle entre la maladie de Kawasaki et l'administration des vaccins antirotavirus ont été présentées au GACVS. Les *Centers for Disease Control and Prevention* des Etats-Unis définissent le cas de maladie de Kawasaki comme suit: malade présentant de la fièvre pendant au moins 5 jours d'affilée et présence d'au moins 4 des 5 signes cliniques suivants: éruption cutanée, adénopathie cervicale (au moins 1,5 cm de diamètre), injection conjonctivale bilatérale, altération de la muqueuse buccale et lésions des extrémités. Les patients dont la maladie ne correspond pas à la définition du cas qui précède mais qui ont de la fièvre et présentent des anomalies coronariennes sont considérés comme ayant une maladie de Kawasaki atypique ou incomplète.

La possibilité d'une association avait été précédemment évoquée suite à l'observation d'une augmentation du nombre de cas de cette maladie, qui n'était pas statistiquement significative, lors des essais du vaccin Rotateq™ effectués avant son homologation (5 cas chez les vaccinés contre 1 cas chez les témoins) et le GACVS avait donc déjà évoqué la possibilité d'une association.<sup>3</sup> En juin 2007, la FDA a modifié la notice d'information accompagnant le vaccin aux Etats-Unis afin d'y ajouter la survenue de ces cas, mais en indiquant que leur cause n'avait pas été établie.

Entre le mois de juin et le 14 octobre 2007, 16 cas de maladie de Kawasaki ont été notifiés au total (12 cas confirmés après examen) au *Vaccine Adverse Events Reporting System* (VAERS) des Etats-Unis dans le contexte visant à encourager la notification. Le mode de notification n'a montré aucun effet uniforme pour ce qui est du moment où cette maladie survient, son début se déclarant entre 0 et 54 jours après la vaccination. Bien que ce volume de notification ait rempli les critères correspondant à un signal du fait que les notifications de la maladie de Kawasaki sont en général rares, on n'a pas estimé que leur mode général de survenue montrait une relation de cause à effet et, s'il est probable que cette maladie soit sous-notifiée ou sous-évaluée, sa fréquence par dose distribuée a été bien inférieure à la meilleure estimation que l'on ait de sa

estimate of the background rate. The reported rate was 1.6 per 100 000 person-years compared with an estimated background rate of 17 per 100 000 person-years among children aged <5 years.

Active surveillance during the first year of life following vaccination with Rotateq™ was implemented within the Vaccine Safety Datalink. Preliminary results indicate that there has been no confirmed case of KD following administration of >125 000 doses. Further work is planned to extend the monitoring.

In the European Union, where Rotarix™ vaccine is licensed and in use, there have been no spontaneous reports of KD, with about 12 million doses administered in 6 million individuals. In ongoing clinical trials, there is a slight excess of cases in the Rotarix™ groups, with a non-statistically significant difference between the Rotarix™ and the placebo arms. Delay between vaccination and onset of KD varied from 2 weeks to 19 months.

The overall conclusion of GACVS was that the evidence for a causal association was not strong and that there was no reason for concern. Consideration was given as to whether there was an urgent need for KD to be included in Brighton Collaboration case definitions. GACVS noted that there is a clear definition using American Heart Association criteria and, while a Brighton definition could be helpful, its development was not a matter of urgency. A major problem was that the necessary investigations were often not carried out, especially in resource-poor settings, and that, even in a clinical trial setting, the descriptions of cases are often too sparse to decide whether the case is definite.

### Modus operandi of the committee and additional information

In addition to publications in the *Weekly Epidemiological Record*, the scope of the committee's work and past decisions, recommendations and actions as well as its modus operandi, have been published in the *American Journal of Public Health*.<sup>4</sup> More information about the topics discussed in this article as well as the committee's terms of reference and the work of its subgroups can be found on the GACVS web site at [http://www.who.int/vaccine\\_safety/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/en/). ■

<sup>4</sup> A global perspective on vaccine safety and public health: the Global Advisory Committee on Vaccine Safety. *American Journal of Public Health*, 2004, 94:1926–1931.

fréquence de fond. La fréquence rapportée a été de 1,6% pour 100 000 personnes-années, contre une fréquence de fond estimée de 17 pour 100 000 personnes-années chez les enfants de <5 ans.

Une surveillance active au cours de la première année de vie suite à la vaccination par Rotateq™ a été mise en oeuvre dans le cadre de la Vaccine Safety Datalink. Les résultats préliminaires indiquent qu'il n'y a pas eu de cas confirmé de maladie de Kawasaki suite à l'administration de >125 000 doses de vaccin. Des travaux ultérieurs sont prévus pour étendre la surveillance.

Dans l'Union européenne, où le vaccin Rotarix™ est homologué et utilisé, il n'y a eu aucune notification spontanée de cas de maladie de Kawasaki pour les près de 12 millions de doses administrées à 6 millions de sujets. Dans les essais cliniques en cours, on observe un nombre de cas légèrement supérieur dans les groupes ayant reçu le Rotarix™, la différence n'étant pas statistiquement significative par rapport au groupe placebo. La durée écoulée entre la vaccination et le début de la maladie de Kawasaki allait de 2 semaines à 19 mois.

La conclusion générale du GACVS a été que les données en faveur d'une association de cause à effet n'étaient pas solides et qu'il n'y avait aucune raison de s'inquiéter. On s'est penché sur le fait de savoir s'il était urgent d'inclure la maladie de Kawasaki dans les définitions de cas de la Brighton Collaboration. Le GACVS a noté qu'il existe une définition claire selon les critères de l'American Heart Association et que, si une définition de Brighton peut être utile, son élaboration ne revêt aucun caractère d'urgence. Un problème important rencontré a été que les investigations nécessaires n'ont souvent pas été effectuées, en particulier dans les endroits disposant de peu de ressources et que, même dans le cadre d'un essai clinique, les descriptions de cas sont souvent trop peu abondantes pour pouvoir décider s'il s'agit vraiment de cas de maladie de Kawasaki.

### Mode de fonctionnement du Comité et renseignements complémentaires

En plus des articles publiés dans le *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, un exposé du domaine couvert par les travaux du Comité et de son mode de fonctionnement, les recommandations qu'il a faites ainsi que les décisions et dispositions qu'il a prises jusqu'à présent, ont été publiés dans l'*American Journal of Public Health*.<sup>4</sup> On trouvera de plus amples informations sur les questions abordées dans cet article, ainsi que sur le mandat du Comité et sur les travaux de ses sous-groupes sur son site Web: [http://www.who.int/vaccine\\_safety/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/en/). ■

<sup>4</sup> A global perspective on vaccine safety and public health: the Global Advisory Committee on Vaccine Safety. *American Journal of Public Health*, 2004, 94: 1926–1931.

### How to obtain the WER through the Internet

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

### Comment accéder au REH sur Internet?

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