



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Direction de l'Évaluation
des Médicaments et des Produits Biologiques
Unité de Pharmacovigilance

Saint-Denis, le 28 novembre 2006

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE
(Compte rendu de la réunion du mardi 26 Septembre 2006)

Etaient présents :

Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :

M. CARON (président)
M. ANDREJAK (vice-président)
Mme CASTOT (Représentante du Directeur Général de l'Afssaps, membre de droit)
M. VERNONIS (Représentant du Directeur de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins, membre de droit)
M. BALLU (Représentant de la Direction Générale de la Santé, membre de droit)
M. MALLARET (Représentant de la Commission Nationale des stupéfiants et des psychotropes, membre de droit)
M. ASTIER
Mme AUTRET-LECA
Mme BARBAUD
M. BONNETERRE
M. BOULU
Mme BRUNET
M. CARLIER
Mme COSTAGLIOLA
M. DOUARD
M. ESCHALIER
Mme FOURRIER-REGLAT
M. GIROUD
M. IMBS
M. SICHEL suppléant de M. JACQUES
Mme JOLLIET
Mme JEAN-PASTOR suppléante de Mme JOLLIET
Mme JOUAN-FLAHAUT
M. LAGIER
Mme LAINE-LESSAC
Mme LEMER MALLE
M. LIOTE
M. MERLE
M. MUNERA
M. PELLETIER
M. SCHMITT
Mme SGRO
M. VIAL

Laboratoires

ORPHAN EUROPE

Intitulé du dossier : Point sur le suivi national de PEDEA® (ibuprofène)

GLAXO SMITH KLINE

Intitulé du dossier : Enquête officielle relative au bilan actualisé des données de pharmacovigilance des vaccins contre l'hépatite B au 31/12/2005

SANOFI PASTEUR

Intitulé du dossier : Enquête officielle relative au bilan actualisé des données de pharmacovigilance des vaccins contre l'hépatite B au 31/12/2005

SANOFI PASTEUR MSD

Intitulés des dossiers : Enquête officielle sur les données de pharmacovigilance du vaccin BCG SSI®
Enquête officielle relative au bilan actualisé des données de pharmacovigilance des vaccins contre l'hépatite B au 31/12/2005

GESTION DES CONFLITS D'INTERETS

Une situation de conflit d'intérêt important relatif au sujet PEDEA® a été déclarée et évaluée préalablement à la séance de la Commission nationale de pharmacovigilance du 20 juin 2006. Le Docteur Patrick DAOUD (chef de service de pédiatrie, CHI André Grégoire à Montreuil) a réalisé un rapport d'expertise ayant figuré dans le dossier soumis à l'évaluation à l'Afssaps. Néanmoins, il a été entendu à titre exceptionnel par la Commission sur ce dossier en raison de l'intérêt scientifique et technique majeur de son expertise. Il n'existait par ailleurs pas d'expert de compétence équivalente et libre de tout intérêt important dans le domaine très ciblé de la prise en charge de la persistance du canal artériel chez le nouveau-né.

TABLE DES MATIERES

I – ADOPTION DU COMPTE RENDU DE LA SEANCE DU 20 JUIN 2006	4
II - SUIVI NATIONAL DE LA SECURITE D'EMPLOI DE LA ROSUVASTATINE : ACTUALISATION	6
III - ENQUÊTE OFFICIELLE IMMUNOGLOBULINES HUMAINES : ATTEINTES RÉNALES	7
IV – POINT SUR LE SUIVI NATIONAL DE PEDEA® (IBUPROFENE)	8
V – BILAN DES DONNEES NATIONALES DE PHARMACOVIGILANCE DU VACCIN BCG SSI®	10
VI – BILAN DES DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE DES VACCINS CONTRE LE VIRUS DE L'HEPATITE B (VHB) DEPUIS LEUR MISE SUR LE MARCHE JUSQU'AU 31 DECEMBRE 2005	13

I – ADOPTION DU COMPTE RENDU DE LA SEANCE DU 20 JUIN 2006

Le compte rendu de la séance du 20 juin 2006 a été adopté par consensus avec les modifications suivantes :

Page 10 : III – PRESENTATION DES CONCLUSIONS DU GROUPE CARDIOLOGIE SUR LES DONNEES D'EFFICACITE DU BUFLOMEDIL (FORMES ORALE ET INJECTABLE)

- Remplacer :

Nom commercial	FONZYLANE®	spécialités génériques
DCI	buflomédil	buflomédil
Forme pharmaceutique	Comprimé, solution pour injection	
Classe pharmacologique	Vasodilatateur périphérique alpha-bloquant	
Procédure d'enregistrement	nationale	
Titulaire de l'AMM	Céphalon	

Par :

Nom commercial	FONZYLANE®	42 spécialités génériques
DCI	buflomédil	buflomédil
Forme pharmaceutique	Comprimé, solution pour injection	
Classe pharmacologique	Vasodilatateur périphérique alpha-bloquant	
Procédure d'enregistrement	nationale	
Titulaire de l'AMM	Céphalon	

Page 16 : IV - SUIVI NATIONAL DE LA SECURITE D'EMPLOI DE LA ROSUVASTATINE : ACTUALISATION

- Ligne 38 : Ajouter :

ADDENDUM : conclusions de la Commission nationale en date du 26 septembre 2006

Les membres de la Commission nationale, à l'unanimité, ont approuvé les conclusions proposées par la Commission nationale du 20 juin 2006 (voir ci-dessus).

Page 19 : V - ENQUÊTE OFFICIELLE IMMUNOGLOBULINES HUMAINES : ATTEINTES RÉNALES

- Ligne 16 : Remplacer « les IRA imputables aux IgIV ne surviennent qu'avec les immunoglobulines contenant du saccharose. » par « les IRA imputables aux IgIV surviennent majoritairement avec les immunoglobulines contenant du saccharose. »
- Ligne 34 : Supprimer « et co-signée par les laboratoires »
- Lignes 36 à 37 :
Remplacer : « Les RCP de toutes les immunoglobulines contiennent déjà une information de mise en garde (cf. page 14) et aucune nouvelle modification n'est envisagée. » par « Les résumés des caractéristiques (RCP) de toutes les IgIV contiennent déjà cette information sur les risques d'insuffisances rénales et leurs facteurs de risque. »
- Lignes 39 à 40 : Supprimer : « La Commission a suivi l'avis du rapporteur de l'enquête qui souhaitait ajouter les produits de contraste iodé dans les facteurs de risque. ». En effet, les membres de la Commission nationale de pharmacovigilance en date du 26 septembre 2006 ont souhaité étendre les facteurs de risques d'insuffisance rénale aiguë à la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques, information déjà mentionnée dans le Core

RCP européen des IgIV (cf. la partie « III - ENQUÊTE OFFICIELLE IMMUNOGLOBULINES HUMAINES : ATTEINTES RÉNALES », page 8).

- Lignes 45 : Ajouter :

« ADDENDUM : conclusions de la Commission nationale en date du 26 septembre 2006

Les membres de la Commission nationale se sont prononcés, à l'unanimité, sur la nécessité d'informer les prescripteurs et les pharmaciens hospitaliers, comme précisé ci-dessus.

Les membres de la Commission Nationale à l'unanimité ont émis un avis favorable sur la nécessité de rajouter comme facteur de risque la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques, information déjà mentionnée dans le Core RCP européen des IgIV. En conséquence, par souci d'alignement des RCP des IgIV en procédure nationale sur le core RCP européen, une modification de l'information des facteurs de risque (ajout de la mention "la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques") sera demandée aux titulaires des 5 spécialités d'IgIV.

Rubrique mises en garde spéciales et précautions d'emploi (4.4)

*... Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients recevant des IgIV. Dans le plupart des cas, des facteurs de risque ont été identifiés, tels une insuffisance rénale pré-existante, un diabète, ~~un âge supérieur à 65 ans~~, une hypovolémie, **la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques ou un âge supérieur à 65 ans**. Chez ces patients, l'administration d'IgIV impose :*

- *une hydratation correcte avant l'administration d'IgIV,*
- *de surveiller la diurèse,*
- *de doser la créatininémie,*
- *d'éviter d'associer des diurétiques de l'anse.*

Bien que ces cas d'insuffisance rénale aient été associés à l'utilisation de nombreuses spécialités d'IgIV, celles contenant du saccharose comme stabilisant représentent la plus large part.

Aussi, chez les patients à risque, l'utilisation de préparations d'IgIV ne contenant pas de saccharose doit être envisagée.

II - SUIVI NATIONAL DE LA SECURITE D'EMPLOI DE LA ROSUVASTATINE : ACTUALISATION

1. Introduction

Nom commercial	CRESTOR®
DCI	rosuvastatine
Forme pharmaceutique	Comprimé
Classe pharmacologique	Inhibiteur de la HMG coenzyme A réductase
Procédure d'enregistrement	Reconnaissance mutuelle (Pay-Bas comme pays membre de référence)
Titulaire de l'AMM	AstraZeneca

Date(s) de passage en Comité technique de pharmacovigilance : 9 mai 2006

Passage en Commission nationale de pharmacovigilance à la demande de : Comité technique de pharmacovigilance

Nom(s) du (des) rapporteur(s) : CRPV de Strasbourg

Les conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance en date du 20 juin 2006 n'ont pas pu être adoptées dans la mesure où le quorum n'avait pas été atteint (18 membres au lieu de 19 nécessaires).

2. Complément d'information par le rapporteur

Depuis la séance du 20 juin 2006, le CRPV de Strasbourg a reçu des données complémentaires de la part du titulaire de l'AMM, dans le cadre de l'envoi systématique de données de sécurité relatives à CRESTOR®. L'évaluation de ces nouvelles données ne modifie pas les conclusions et proposition faites par le rapporteur le 20 juin 2006.

3. Conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance

En date du 26 septembre 2006, les membres de la Commission nationale ont approuvé à l'unanimité les conclusions proposées le 20 juin 2006 et rappelées ci-dessous :

L'analyse des données d'exposition des notifications rapportées sous CRESTOR® depuis 2 ans et des rapports périodiques de sécurité ne permet pas de conclure à la nécessité d'une modification du RCP actuel.

Au vu des données de sécurité présentées, la proposition du rapporteur (CRPV de Strasbourg) d'interrompre le suivi national de CRESTOR® a été retenue par la Commission. La Commission nationale a par ailleurs répondu favorablement au souhait du rapporteur de pouvoir prendre connaissance des 2 prochains rapports périodiques de sécurité (PSUR) ainsi que des résultats à venir des études pharmaco-épidémiologiques en cours afin de ne pas négliger un éventuel signal relatif à la sécurité rénale du produit.

4. Discussion complémentaire de la Commission nationale de pharmacovigilance

L'Afssaps a informé les membres de la Commission qu'en 2005, le titulaire de CRESTOR® a demandé une autorisation de commercialisation d'un conditionnement trimestriel du produit. L'Afssaps avait refusé cette demande, incompatible avec le suivi national de pharmacovigilance en cours.

Les membres de la Commission sont d'avis que la suspension du suivi national ne doit pas remettre en cause ce refus puisque les données de sécurité rénale du produit continuent à être évaluées (rapports périodiques de sécurité et résultats à venir d'études pharmaco-épidémiologiques).

III - ENQUÊTE OFFICIELLE IMMUNOGLOBULINES HUMAINES : ATTEINTES RÉNALES

1. Introduction

Nom commercial	SANDOGLOBULINE®	TEGELINE®	GAMMAGARD®	ENDOBULINE®	OCTAGAM®
Titulaire de l'AMM	ZLB BEHRING	LFB	BAXTER	BAXTER	OCTAPHARMA
DCI	Immunoglobuline humaine normale IV				
Forme pharmaceutique	injectable				
Classe pharmacologique	Immunosuppléant / immunomodulateur				
Procédures d'enregistrement	nationales				

Date(s) de passage en Comité technique de pharmacovigilance : 10 janvier 2006

Passage en Commission nationale de pharmacovigilance à la demande du Comité technique de pharmacovigilance

Nom(s) du(des) rapporteur(s) : CRPV d'Amiens

Les conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance en date du 20 juin 2006 n'ont pas pu être adoptées dans la mesure où le quorum n'avait pas été atteint (18 membres au lieu de 19 nécessaires).

2. Conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance

Lors de la séance du 26 septembre 2006, les membres de la Commission nationale se sont prononcés, à l'unanimité, sur la nécessité d'informer les prescripteurs (internistes, onco-hématologues, pédiatres, neurologues, néphrologues, réanimateurs, transplantateurs, dermatologues, ophtalmologistes) et les pharmaciens hospitaliers sur les complications rénales des immunoglobulines utilisées par voie IV (IgIV), particulièrement avec celles contenant dans leur composition du saccharose en tant qu'agent stabilisant. La lettre aux prescripteurs et aux pharmaciens hospitaliers sera rédigée par l'Afssaps.

Les RCP de toutes les IgIV contiennent déjà une information sur les risques d'insuffisances rénales et leurs facteurs de risque.

Les membres de la Commission Nationale ont, à l'unanimité, estimé nécessaire de rajouter comme facteur de risque d'insuffisance aiguë la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques, information déjà mentionnée dans le Core RCP européen des IgIV. En conséquence, par souci d'alignement des RCP des IgIV en procédure nationale sur le Core RCP européen, une modification de l'information des facteurs de risque (ajout de la mention "**la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques**") sera demandée aux titulaires des 5 spécialités d'IgIV.

Rubrique mises en garde spéciales et précautions d'emploi (4.4)

*... Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients recevant des IgIV. Dans le plupart des cas, des facteurs de risque ont été identifiés, tels une insuffisance rénale pré-existante, un diabète, un âge supérieur à 65 ans, une hypovolémie, **la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques** ou un âge supérieur à 65 ans. Chez ces patients, l'administration d'IgIV impose :*

- une hydratation correcte avant l'administration d'IgIV,
- de surveiller la diurèse,
- de doser la créatininémie,
- d'éviter d'associer des diurétiques de l'anse.

Bien que ces cas d'insuffisance rénale aient été associés à l'utilisation de nombreuses spécialités d'IgIV, celles contenant du saccharose comme stabilisant représentent la plus large part.

Aussi, chez les patients à risque, l'utilisation de préparations d'IgIV ne contenant pas de saccharose doit être envisagée.

IV – POINT SUR LE SUIVI NATIONAL DE PEDEA® (IBUPROFENE)

1. Introduction

Nom commercial	PEDEA®
DCI	Ibuprofène
Forme pharmaceutique	Solution injectable
Classe pharmacologique	cardiovasculaire
Procédure d'enregistrement	centralisée (Irlande pays rapporteur)
Titulaire de l'AMM	Orphan Europe

Date de passage en Comité Technique de Pharmacovigilance : 4 juillet 2006

Passage en Commission Nationale de Pharmacovigilance à la demande de : Comité Technique de Pharmacovigilance.

Nom du rapporteur : CRPV de Saint-Vincent de Paul

2. Contexte et objectifs du dossier

PEDEA® a obtenu une autorisation de mise sur le marché en juillet 2004 selon une procédure centralisée avec l'Irlande comme pays rapporteur. Il est indiqué dans le traitement de la persistance du canal artériel (PCA) hémodynamiquement significatif chez le prématuré de terme inférieur à 34 semaines d'aménorrhée (SA), en cure de trois jours à la posologie respective de 10-5-5mg/kg les 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} jour (par voie intraveineuse). Une deuxième cure de 3 doses peut être indiquée 48 heures après la dernière dose en cas de réouverture ou d'absence de fermeture du canal artériel. PEDEA® est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale significative. En avril 2005, un suivi national a été décidé par le Comité Technique de Pharmacovigilance afin d'évaluer le profil de tolérance du produit.

La faisabilité du programme de surveillance « post-marketing » de PEDEA® qui avait été demandé par le CHMP (Comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne du médicament) au moment de l'AMM européenne du produit est en cours d'évaluation.

3. Résultats

Le CRPV de Saint-Vincent de Paul a présenté les données du suivi national de PEDEA® (ibuprofène).

Trente et une observations ont été notifiées et analysées sur la période du 04/10/04 au 30/04/06, dont vingt-quatre provenaient des CRPV et sept du laboratoire.

Parmi les effets indésirables rapportés, on note :

- **dix-sept effets digestifs** dont : neuf perforations digestives (dont deux en association aux corticoïdes), quatre entérocolites nécrosantes et trois hémorragies digestives ;
- **dix-huit effets rénaux** (observés dans les 2 jours qui suivent la naissance) dont quatre insuffisances rénales, cinq oliguries, quatre augmentations de la créatininémie et deux rétentions hydrosodées ;
- **une atteinte cardio- pulmonaire** représentée par un cas d'hypertension artérielle pulmonaire dont l'imputabilité est plausible.

Au total, trente-sept effets indésirables graves ont été rapportés chez 31 enfants traités par PEDEA®, dont vingt-trois avaient un terme de moins de 28 SA (18 prématurés < 1000g et 14 < 26 SA).

L'imputabilité a été jugée plausible pour cinq effets indésirables (2 perforations digestives, deux hémorragies digestives et le cas d'hypertension pulmonaire) et douteuse pour les autres.

L'évolution immédiate a été favorable pour douze enfants (16 effets indésirables), et défavorable évoluant vers le décès pour neuf autres (décès non lié à l'effet indésirable dans 7 cas).

Le nombre d'enfants traités dans l'Union européenne sur les 18 mois du suivi est estimé à environ 6400 dont 2400 en France.

4. Conclusions du rapporteur

Le CRPV de Saint-Vincent de Paul, a souligné que la France est l'un des principaux utilisateurs du produit. En effet, seul PEDEA[®] possède en France une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de la persistance du canal artériel chez le prématuré. En France, avant l'AMM de PEDEA[®], le traitement de la persistance du canal artériel reposait sur l'indométacine et l'ibuprofène, disponibles en ATU.

Dans l'enquête menée par le CRPV de Saint-Vincent de Paul, 71% des effets indésirables notifiés sont survenues chez des prématurés de moins de 28 SA. L'utilisation du produit pour cette population de prématurés semble importante alors que l'efficacité en terme de fermeture du canal artériel est moindre. En effet, dans le RCP actuel, il est clairement spécifié que « Dans une étude dose-réponse menée chez 40 nouveau-nés prématurés avec PEDEA[®] à un schéma posologique de 10-5-5 mg/kg, le taux de fermeture du canal artériel a été de 75% (n= 6/8) chez les nouveau-nés d'âge gestationnel compris entre 27-29 SA, et de 33% (n= 2/6) chez les nouveau-nés entre 24-26 SA ».

Le rapporteur a également souligné que les données actuellement disponibles sur la pharmacocinétique, les modalités d'administration, les posologies et la tolérance à court et long terme chez le grand prématuré de moins de 28 SA n'étaient pas suffisantes.

Enfin, il a été souligné que paradoxalement le bénéfice clinique de la fermeture pharmacologique ou chirurgicale du canal artériel en terme de morbidité n'a pas été démontré, même à court terme.

5. Discussion de la Commission Nationale de Pharmacovigilance

Les laboratoires ORPHAN EUROPE ont présenté leur évaluation des données du suivi national réalisé par le CRPV de Saint-Vincent de Paul, et ont conclu que le suivi national n'amenait pas à modifier l'appréciation du rapport bénéfice/risque de PEDEA[®] et qu'un suivi national ciblé sur les hypertensions artérielles pulmonaires, les perforations digestives (notamment lors de l'association avec les corticoïdes) et les atteintes rénales serait plus pertinent. L'utilisation de PEDEA[®] en France au cours de l'ATU a également été présentée par les laboratoires ORPHAN EUROPE, notamment chez le prématuré de moins de 28 SA. Le laboratoire a souligné qu'il n'avait pas identifié de différences d'utilisation de PEDEA[®] entre les divers pays de l'UE.

Les membres de la Commission Nationale de Pharmacovigilance ont discuté les points suivants :

- l'éventuelle toxicité de l'excipient trométamol, évoquée lors de l'enregistrement européen de PEDEA[®], semble pouvoir être écartée ;
- l'absence de données disponibles, en particulier pour le prématuré de terme inférieur à 28 SA, concernant le devenir à moyen et à long terme des prématurés traités, est à souligner ;
- l'absence de recommandations sur la prise en charge de la PCA, en particulier sur le moment optimal de début de traitement, le nombre de cures et les posologies, notamment chez le prématuré de moins de 28 SA est regrettable ;
- la majoration possible des effets indésirables digestifs de PEDEA[®] en association aux corticoïdes, qui mériterait d'être plus spécifiquement étudiée.

6. Conclusion de la Commission Nationale de Pharmacovigilance

Les membres de la Commission nationale ont émis un avis favorable à l'unanimité moins deux abstentions pour :

- la poursuite du suivi national de pharmacovigilance de PEDEA[®] ;
- la réalisation d'une étude sur l'utilisation de PEDEA[®] en France par la firme (étude post-AMM), de façon à disposer de données d'utilisation et de suivi. La France est en effet l'un des principaux utilisateurs du produit ;
- la mise en place d'un groupe de travail ad hoc de la Commission d'AMM de l'Afssaps dont l'objectif sera de déterminer s'il est possible de proposer des modalités de prise en charge de la persistance du canal artériel chez le nouveau-né prématuré (ou tout au moins de préciser ce qu'il convient de ne pas faire).

V – BILAN DES DONNEES NATIONALES DE PHARMACOVIGILANCE DU VACCIN BCG SSI®

1. Introduction

Nom commercial	VACCIN BCG SSI®
DCI	Vaccin BCG desséché
Forme pharmaceutique	Poudre pour suspension injectable par voie intradermique
Classe pharmacologique	Vaccin
Procédure d'enregistrement	Reconnaissance mutuelle (Danemark comme pays membre de référence)
Titulaire de l'AMM	Sanofi Pasteur MSD (SPMSD)

Date(s) de passage en Comité technique de pharmacovigilance : 4 juillet 2006

Passage en Commission nationale de pharmacovigilance à la demande du Comité technique de pharmacovigilance

Nom(s) du(des) rapporteur(s) : CRPV de Saint-Etienne

Dans le cadre de l'enquête officielle sur le vaccin BCG SSI®, la Commission Nationale de pharmacovigilance a pris connaissance, en date du 26 septembre 2006, des données nationales de pharmacovigilance rapportées depuis le 1^{er} janvier 2005 jusqu'au 31 mai 2006.

2. Historique

Jusqu'au 31 décembre 2005, la technique utilisée en France pour la vaccination des nourrissons et jeunes enfants était surtout représentée par la multipuncture avec un vaccin liquide (Monovax®), la voie intradermique (ID) avec un vaccin lyophilisé étant utilisée pour les enfants plus âgés et les adultes. Or, depuis le retrait du marché du BCG Pasteur® ID et du Monovax®, respectivement en 2004 et 2005 l'unique vaccin disponible est le BCG SSI® ID, vaccin lyophilisé de souche différente préparé par le *Statens Serum Institute* (SSI) de Copenhague.

En raison de la notification d'un certain nombre d'abcès locaux graves au décours d'une vaccination par le BCG SSI®, une enquête officielle de pharmacovigilance sur les réactions loco-régionales a été initiée en février 2006.

En juin 2006, l'Afssaps a décidé d'étendre cette enquête au suivi de la totalité des effets indésirables (EI). Une audition publique concernant la vaccination BCG commanditée par la Direction Générale de la Santé auprès de la Société Française de Santé Publique et à laquelle participent activement L'Afssaps et le CRPV de Saint-Etienne est par ailleurs prévue les 13 et 14 novembre 2006. L'objectif de cette audition est l'évaluation de la balance bénéfique/risque de l'obligation vaccinale contre la tuberculose. En effet, à l'heure actuelle en France, la vaccination par le BCG reste obligatoire à l'entrée en collectivité, donc dans tous les cas avant l'âge de 6 ans et pour certaines catégories professionnelles.

3. Méthodologie

L'ensemble des notifications transmises par les professionnels de santé au réseau national des CRPV et au laboratoire SPMSD ont été regroupées, puis analysées. Toute réaction au site d'injection d'une taille supérieure à 1 cm a été considérée comme un effet indésirable. De même, toute adénopathie dans le territoire de drainage du lieu d'injection, supérieure à 1 cm, a été considérée comme pathologique. Tout « abcès » signalé par un professionnel de santé a été considéré comme un effet indésirable, même en l'absence de données sur la taille de l'abcès.

4. Bilan des données de pharmacovigilance

Au total, 302 notifications ont été rapportées entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 mai 2006 se répartissant de la façon suivante : EI loco-régionaux (203), EI généraux (2), EI divers (7), mésusage sans EI au moment de la notification (46), réaction vaccinale attendue (30), cas exclus par manque d'informativité (14). 80% des EI loco-régionaux sont représentés par des abcès associés ou non à des adénopathies et à de la fièvre. Beaucoup plus rarement, ont été retrouvées des lymphadénopathies suppurées (n=5). Les notifications de réactions loco-régionales concernent essentiellement des enfants âgés entre 0 et 6 ans (soit 84% des cas dont plus de la moitié entre 0 et 12 mois). L'évolution est favorable dans 45 cas (dont 18 avec séquelles de type cicatricielle), en cours d'évolution dans 95 cas et non renseignée dans 63 observations.

Les EI loco-régionaux ont été considérés comme graves dans 24% des cas (49 patients), ces effets ayant conduit soit à une hospitalisation (n=17), soit à une intervention chirurgicale (n=32).

Un mésusage est retrouvé dans 40,9% des cas de réactions loco-régionales et 50% des notifications. Il porte principalement sur le lieu d'injection, la technique d'injection, la dose injectée selon l'âge, et les recommandations vaccinales.

Durant la période d'analyse, aucun cas d'atteinte systémique de type ostéite ou BCGite généralisée n'a été signalé.

5. Estimation du nombre de personnes vaccinées en France

Depuis la mise sur le marché du vaccin BCG SSI[®] (septembre 2004) jusqu'au 31 mai 2006, le nombre approximatif de vaccinés est compris entre 230 000 et 450 000, selon le nombre de sujets vaccinés par flacon (de 1 dans le privé à 5 en collectivité).

L'estimation des taux de notifications est la suivante :

- pour les effets loco-régionaux : 45 à 88 cas /100 000 vaccinés ;
- pour les abcès : 36 à 71/100 000 vaccinés.

Les résultats de l'enquête réalisée par le réseau de pédiatres et médecins-généralistes (MG) INFOVAC France auprès des praticiens en avril/mai 2006 confirment, néanmoins, une évidente sous-notification. En effet, seulement 6% des médecins ayant constaté des effets indésirables, les ont notifiés.

6. Discussion de la Commission nationale de pharmacovigilance

Les données nationales de pharmacovigilance, rapportées au décours d'une vaccination BCG SSI[®] depuis le 1^{er} janvier 2005 jusqu'au 31 mai 2006, confirment que la très grande majorité des réactions observées est représentée par des effets indésirables loco-régionaux, notamment des abcès. Le mésusage du BCG SSI[®] est le principal facteur de risque identifié. Il peut être lié à la difficulté à pratiquer une injection intradermique (ID) chez les nourrissons mais également à la difficulté à injecter la dose de 0,05 ml dans cette même tranche d'âge.

En avril 2006, l'Afssaps, en collaboration avec la firme, a initié un plan de gestion des risques (PGR) afin de minimiser le risque de survenue de réactions post-vaccinales, notamment liées à un mésusage. Ainsi, la Commission a pris connaissance des données de pharmacovigilance et des initiatives concrètes prises dans le cadre de ce PGR :

1/ Depuis juin 2006, des étiquettes autocollantes figurent sur le conditionnement pour attirer l'attention sur la dose à injecter (0.1 ml pour les personnes de plus de 1 an ou 0.05 ml pour les nourrissons de moins de 1 an). Par ailleurs, cette mesure a été complétée par une modification des conditionnements secondaires avec un rappel du nombre de doses contenues dans un flacon (disponible depuis septembre 2006).

2/ Le 18 juillet 2006, une lettre d'information ainsi qu'une brochure descriptive sur la technique d'injection intradermique ont été adressées par SPMSD aux professionnels de santé concernés. Deux jours après, un point d'information au sujet des effets indésirables survenus au décours d'une vaccination par le BCG SSI[®] était disponible sur le site de l'Afssaps.

Etude d'impact des mesures d'information auprès d'un panel représentatif de médecins vaccinateurs

La Commission Nationale de pharmacovigilance a pris connaissance des résultats préliminaires d'une étude évaluant l'impact de la lettre d'information et de la brochure descriptive sur la technique d'injection ID, adressées par le laboratoire SPMSD aux professionnels de santé concernés le 18 juillet 2006.

Le sondage de la population cible, réalisé avant le 18 juillet, montre que les médecins généralistes (MG), comparés aux médecins de protection maternelle et infantile (PMI) et aux pédiatres, totalisent le plus grand nombre d'actes vaccinaux par le BCG. Néanmoins, la technique de cette vaccination semble mieux acquise par les pédiatres et médecins de PMI.

Un nouveau sondage des médecins participants est prévu mi-octobre 2006, soit 3 mois après la date d'envoi des documents d'information. Les résultats de cette étude d'impact sont attendus pour début novembre 2006 et par conséquent, seront disponibles pour l'Audition Publique des 13-14 novembre 2006.

3/ Mise à disposition d'une aiguille plus courte pour l'injection ID et d'un flacon monodose ou d'une seringue préremplie

Afin de réduire l'incidence des effets loco-régionaux, le réseau INFOVAC France a recommandé récemment l'utilisation d'une aiguille 26G 0.45x10 mm à biseau court chez les nourrissons âgés de moins de trois mois dans la revue « *Médecine et Enfance* » de Septembre 2006. En effet, l'aiguille actuellement fournie dans chaque conditionnement unitaire est une aiguille intradermique qui présente le même diamètre extérieur (26G) mais sa longueur est de 13 mm avec un biseau long, ce qui ne facilite pas la réalisation d'une injection intradermique. La faisabilité technique du remplacement dans le conditionnement du vaccin de l'aiguille actuelle par celle recommandée par INFOVAC a été discutée lors d'une réunion à l'Afssaps le 21 septembre dernier en présence de représentants d'INFOVAC, de structures en PMI et du laboratoire SPMSD. SPMSD, qui représentait le laboratoire fabricant (SSI) pour cette réunion, a confirmé l'accord de principe de SSI pour satisfaire cette requête dans les prochains 8-12 mois, délai nécessaire pour mettre en application cette demande.

A ce problème d'aiguille, s'ajoute celui du risque de surdosage lié à la difficulté rencontrée par les médecins vaccinateurs pour injecter la dose exacte de 0,05 ml chez les nourrissons de moins de 12 mois à partir d'un flacon multidose. Selon SPMSD, le laboratoire fabricant n'est pas en mesure de fabriquer, pour des raisons techniques, des flacons monodoses à reconstituer ou prêts à l'emploi, voire des seringues pré-remplies.

En ce qui concerne la fréquence réelle des effets indésirables locorégionaux, le réseau INFOVAC France a prévu de réaliser dès octobre 2006 en partenariat avec l'Afssaps et le CRPV Saint-Etienne et avec l'aide de ses médecins abonnés, une enquête prospective observationnelle analysant pour chaque médecin un suivi de 10 enfants vaccinés consécutivement. La période de suivi des enfants sera d'une année. Les conditions de réalisation et le descriptif de tous les effets loco-régionaux (y compris les effets attendus) avec leur évolution et leur gravité seront colligés. Les résultats de cette étude sont attendus pour mi-2008.

7. Conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance

Après analyse de ces données, la Commission a jugé souhaitable à l'unanimité de poursuivre le travail de communication entrepris par l'Afssaps concernant le vaccin BCG SSI® et ses effets attendus et indésirables entrepris auprès des professionnels de santé et du public. La Commission préconise par ailleurs de se rapprocher du laboratoire fabricant afin d'évaluer :

- la faisabilité d'une mise à disposition de flacons monodoses, voire de seringues pré-remplies, afin de minimiser le risque de surdosage, en particulier chez le nourrisson de moins de 12 mois ;
- la faisabilité d'augmenter le volume injecté à 0,1 mL pour l'enfant de moins de 12 mois.

VI – BILAN DES DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE DES VACCINS CONTRE LE VIRUS DE L'HEPATITE B (VHB) DEPUIS LEUR MISE SUR LE MARCHE JUSQU'AU 31 DECEMBRE 2005

Un membre de la Commission a quitté la séance lors de la présentation du dossier estimant que le maintien de l'enquête de pharmacovigilance n'apporterait aucun élément nouveau à l'évaluation du problème. En revanche, ce membre a insisté sur le fait que clôturer l'enquête ne signifie pas que le dossier cesse d'être suivi en pharmacovigilance.

1. Introduction

Classe pharmacologique	Vaccins monovalents			
DCI	Antigène de surface de l'hépatite B recombinant			
Forme pharmaceutique	Suspensions injectables			
Nom commercial	ENGERIX B[®]	GENHEVAC B[®]	FENDRIX[®]	HBVAXPRO[®]
Procédure d'enregistrement	Reconnaissance mutuelle (Belgique comme pays membre de référence)	nationale	Centralisée (Belgique comme pays rapporteur)	Centralisée (Allemagne comme pays rapporteur)
Titulaire de l'AMM	GlaxoSmithKline	Sanofi Pasteur MSD	GlaxoSmithKline	Sanofi Pasteur

Classe pharmacologique	Vaccins polyvalents		
Forme pharmaceutique	Suspensions injectables		
Nom commercial	INFANRIX[®]	HEXAVAC[®]	TWINRIX[®]
Procédure d'enregistrement	Centralisée (Belgique comme pays rapporteur)	Centralisée (Allemagne comme pays rapporteur)	Centralisée (Royaume-uni comme pays rapporteur)
Titulaire de l'AMM	GlaxoSmithKline	Sanofi Pasteur MSD	GlaxoSmithKline

Date(s) de passage en Comité technique de pharmacovigilance : 4 juillet 2006

Passage en Commission nationale de pharmacovigilance à la demande du Comité technique de pharmacovigilance

Nom(s) du(des) rapporteur(s) : CRPV de Brest, Nancy et Strasbourg

Dans le cadre de l'enquête officielle sur les vaccins contre le virus de l'hépatite B (VHB), la Commission nationale de pharmacovigilance a examiné, en date du 26 septembre 2006, les données nationales de pharmacovigilance de ces vaccins, depuis leur mise sur le marché jusqu'au 31 décembre 2005.

2. Historique

Au début des années 90 en France, à la suite de signalements de troubles neurologiques évoquant des poussées de sclérose en plaques (SEP) survenues après vaccination contre le VHB, une enquête officielle de pharmacovigilance sur le suivi des affections démyélinisantes du système nerveux central et périphérique survenues après vaccination contre le VHB a été initiée en juin 1994. En mars 1998, la Commission Nationale a décidé d'étendre cette enquête au suivi d'un certain nombre de maladies auto-immunes et d'atteintes hématologiques.

Depuis décembre 1994 jusqu'à septembre 2005, les examens annuels du bilan actualisé des données de pharmacovigilance par la Commission Nationale de Pharmacovigilance n'ont pas permis de confirmer le rôle du vaccin dans ces pathologies. Dès août 1997, le Ministère de la Santé demandait à l'Agence du Médicament la réalisation d'études épidémiologiques pour évaluer l'existence d'une éventuelle association entre le risque d'atteintes démyélinisantes centrales et la vaccination contre le VHB.

Au vu des premiers résultats des études épidémiologiques (étude française cas-témoins multicentrique, étude réalisée à partir de la base de données anglaise GPRD), présentés en octobre 1998, le Secrétaire d'Etat à la Santé avait décidé d'une part la poursuite de la vaccination chez le nourrisson et l'adulte à risque et d'autre part la suspension de la campagne vaccinale contre le VHB en milieu scolaire initiée quatre ans auparavant. Le succès de cette campagne de vaccination avait conduit à une très large utilisation, avec plus de 75 millions de doses vendues fin 1997 dont 53 millions entre 1994 et 1996. La vaccination a ainsi concerné sur cette période plus de 20 millions de français, non seulement enfants et préadolescents, mais aussi adolescents, adultes et même personnes âgées en dehors des situations de risque.

A ce jour, onze études épidémiologiques ont été réalisées, dont cinq à l'initiative de l'Afssaps. Aucune de ces études n'a pu établir d'association significative entre la vaccination contre le VHB et la survenue d'affections démyélinisantes, à l'exception d'une étude cas-témoins américaine publiée en septembre 2004 (*Hernan et Coll.*)¹. Cette étude mettait en évidence un risque significatif de sclérose en plaques chez des adultes vaccinés contre le VHB².

En raison de la diminution du taux de couverture vaccinale contre le VHB au cours de ces dernières années en France, plus particulièrement à la suite de la suspension en octobre 1998 de la vaccination des pré-adolescents en milieu scolaire, une réunion de consensus internationale organisée par l'Anaes et l'Inserm sur le thème de la vaccination contre le VHB, s'est tenue en septembre 2003 à la demande du Ministre de la santé. Durant cette réunion, un jury d'experts indépendants a pris connaissance des données du suivi de pharmacovigilance et des données pharmaco-épidémiologiques et médicales relatives à l'hépatite B. Parmi les diverses stratégies vaccinales proposées par le jury, figuraient des recommandations concernant la vaccination universelle des nourrissons et un programme temporaire de rattrapage de la vaccination pour les enfants et adolescents.

L'année suivante, de nouvelles données, dont les résultats de l'étude épidémiologique d'Hernan, ont conduit le Ministre de la Santé à commanditer l'organisation d'une audition publique d'experts chargés de statuer sur les recommandations émises en septembre 2003. Cette audition publique, organisée par l'Afssaps, l'Anaes et l'Inserm, s'est tenue le 9 novembre 2004 à Paris. L'examen des nouvelles données avait conduit les membres de la Commission d'Audition, à confirmer les recommandations émises par le jury de la réunion de consensus de septembre 2003.

En Septembre 2005, le dernier examen annuel des données actualisées de pharmacovigilance et l'analyse des données pharmaco-épidémiologiques colligées depuis plus de onze années n'avaient pas permis de démontrer l'existence d'une association entre les pathologies précitées et la vaccination contre le VHB. En conséquence, la Commission Nationale avait proposé de mettre un terme à une surveillance renforcée des effets indésirables post-vaccinaux et de revenir à un suivi de pharmacovigilance classique basé sur la notification spontanée des observations au réseau national des CRPV par les professionnels de santé. Cependant, le Directeur Général de l'Afssaps n'a pas souhaité donner suite à cet avis, en soulignant notamment la nécessité d'attendre les résultats définitifs de deux études en cours :

- la première étude concerne l'évaluation d'une relation éventuelle entre la vaccination contre le VHB et le risque de poussées démyélinisantes inflammatoires du système nerveux central à partir de la cohorte neuropédiatrique française *Kidmus* d'enfants âgés de 16 ans ou moins. Pour mémoire, il s'agit d'une étude cas-témoins menée par l'unité INSERM U149 sur la cohorte neuropédiatrique française *Kidmus* d'enfants âgés de 16 ans ou moins afin d'évaluer une relation éventuelle entre la vaccination contre le VHB et le risque de poussée démyélinisante inflammatoire du système nerveux central. ;
- la deuxième étude, dite ESCALE, porte sur l'évaluation du risque de leucémies pédiatriques après vaccination contre le VHB.

1 *Neurology*. 2004 ; 63 : 838-42.

2 voir le communiqué de presse de l'Afssaps du 29 septembre 2004 intitulé « Vaccins contre l'hépatite B : Résumé des débats de la Commission nationale de pharmacovigilance du 21 septembre 2004 » (<http://afssaps.sante.fr/htm/10/filcops/indcompr.htm>)

3. ESTIMATION DU NOMBRE DE PERSONNES VACCINEES EN FRANCE

Depuis la mise sur le marché des vaccins contre l'hépatite B, environ 33 millions de personnes ont été vaccinées en France (plus de 98 millions de doses vendues tous vaccins contre le VHB confondus) à environ 10 millions d'enfants âgés de 15 ans ou moins (3,1 millions de nourrissons).

L'évolution des chiffres de vente montre une décroissance de la vaccination de 1995 à 1999, puis une stabilisation aux alentours des 2,5 millions de doses vendues/an les six années suivantes. Le chiffre de l'année 2005 est estimé à 2,2 millions de doses vendues (tout comme l'année précédente) soit environ à 750 000 personnes vaccinées sur la base de 3 injections vaccinales. L'estimation du nombre d'enfants âgés de 15 ans ou moins, vaccinés en 2005, est de 360 000 dont 280 000 nourrissons.

4. Atteintes démyélinisantes du système nerveux central et périphérique

Entre la mise sur le marché des vaccins contre le VHB et le 31 décembre 2005, un total de 1364 cas d'affections démyélinisantes centrales (dont 1139 cas de SEP) et 111 cas d'atteintes démyélinisantes périphériques ont été rapportés.

Sur l'ensemble des cas 85 colligés en 2005 (82 atteintes démyélinisantes centrales et périphériques), seules deux observations sont survenues cette même année. Il s'agit de premières poussées de SEP, survenues chez un homme et chez une femme d'une quarantaine d'années respectivement 1 mois et 10 mois après l'administration d'Engerix B. La médiatisation de ce dossier de pharmacovigilance depuis plus de 12 années explique par ailleurs le caractère largement rétrospectif de la plupart des observations notifiées depuis 1998.

La mention de SEP familiale apparaît chez 4 patients soit dans 6% des cas.

A noter que sur le total de 66 cas de SEP (dont 64 premières poussées) rapportés en 2005, plus de 75% proviennent de l'association de patients REVAHB (Réseau Vaccin Hépatite B).

Parmi les cas d'atteinte démyélinisante centrale notifiés en 2005, cinq ont concerné des enfants âgés de 15 ans ou moins (13 à 15 ans). Quatre d'entre elles sont des premières poussées de SEP, ce qui porte le nombre total de SEP survenues chez des enfants de 15 ans ou moins à 41 (dont 39 premières poussées de SEP).

Quant aux atteintes démyélinisantes périphériques, elles concernent 2 syndromes de Guillain-Barré et une polyradiculonévrite chronique survenus chez des adultes âgés de 29 à 45 ans.

Tout comme les années précédentes, le CRPV de Strasbourg considère que les observations recueillies en 2005 ne modifient pas les conclusions antérieures :

1. la notification spontanée ne permet pas de conclure à l'existence d'un risque d'atteintes démyélinisantes associé à la vaccination contre le VHB ;
2. Les caractéristiques de ces observations de SEP (âge, sexe, tableau clinique, antécédents personnels ou familiaux et données biologiques) ne permettent pas de les différencier des SEP classiquement décrites dans la population générale.

A ce stade de l'enquête, le CRPV de Strasbourg a rappelé la nécessité de réévaluer la balance bénéfice-risque de cette vaccination en confrontant l'ensemble des données de pharmacovigilance recueillies durant plus de 12 années d'enquête officielle aux données de morbidité et de mortalité liées à l'infection par le VHB. A cette occasion, un expert de l'Institut de veille sanitaire a présenté une actualisation des données sur l'épidémiologie de l'hépatite B en France reflétant la situation dans la population générale et dans les populations à risques. L'évolution de la couverture vaccinale depuis 1998 jusqu'à ce jour montre des taux de vaccinations insuffisants voire faibles chez le nourrisson (<30%), le pré-adolescent (environ 50%) et dans les populations à risque (20%).

En France, depuis la réintroduction de la déclaration obligatoire des infections aiguës par le VHB, le nombre de cas annuels rapportés de 2003 à 2005 est stable (140 en moyenne). L'incidence de l'hépatite B aiguë paraît très inférieure aux estimations fournies par le *réseau Sentinelles* au début des années 1990 (entre 1200 et 8000 cas/an), même s'il existe probablement une sous-déclaration. Ces chiffres peuvent néanmoins être considérés comme le témoin d'un impact favorable de la campagne de vaccination contre le VHB mise en oeuvre entre 1994 et 1998.

5. Sclérose latérale amyotrophique (SLA)

Deux cas rétrospectifs rapportés en 2005 portent à 54 le nombre d'observations déjà colligées entre la date de commercialisation et le 31 décembre 2004. Ces données ne permettent pas de conclure à l'existence d'un signal susceptible d'associer la vaccination contre l'hépatite B et survenue de SLA.

6. Maladies systémiques à composante auto-immune

Depuis la mise en enquête officielle de pharmacovigilance des vaccins contre le VHB (juin 1994), seules trois pathologies parmi les différentes affections auto-immunes existantes ont fait l'objet d'une analyse plus précise, justifiée par le nombre d'événements déclarés. Dans le cadre de l'actualisation des données, respectivement trois, quatre et un cas supplémentaires de lupus, polyarthrite rhumatoïde et thyroïdite ont été notifiés et validés en 2005. Le bilan actualisé porte donc maintenant sur un total de 107 observations de lupus, 109 de polyarthrite rhumatoïde et 55 de thyroïdite, rapportées entre la mise sur le marché des vaccins et le 31 décembre 2005.

Sur le total des huit observations rapportées en 2005, sept d'entre elles sont des cas rétrospectifs. Ces nouveaux cas signalés ne modifient pas le profil de tolérance tel que défini lors du dernier bilan.

7. Atteintes hématologiques

Bilan des données de pharmacovigilance

En 2005, seules trois observations de purpura thrombocytopenique d'évolution favorable survenue chez des enfants âgés de 7 mois, et 15 ans ont été notifiées au réseau national de pharmacovigilance.

En revanche, aucun cas d'aplasie médullaire et de leucémie aiguë n'a été rapporté. Ceci porte respectivement à un total de 83, 19 et 9, les observations de thrombopénie, aplasie médullaire et de leucémie aiguë, rapportées depuis la mise sur le marché des vaccins au 31 décembre 2005.

Au vu des données actuelles, l'incidence annuelle maximale des notifications pour ces trois types d'atteintes hématologiques reste nettement inférieure à l'incidence annuelle estimée dans la population générale.

Etude ESCALE (Inserm U 170)

A ces données viennent s'ajouter les résultats définitifs de l'étude cas-témoins ESCALE présentés par l'équipe de recherche Inserm U170. Ces résultats infirment l'hypothèse d'un lien éventuel entre le risque de leucémie pédiatrique et la vaccination contre le VHB.

Pour rappel, les résultats préliminaires d'une étude américaine cas-témoins présentés en 2002 par *X. Ma et Coll.* lors du congrès de l'*American Association for Cancer Research* faisaient état d'une augmentation statistiquement significative du risque de survenue de leucémies aiguës de l'enfant après l'administration d'au moins trois doses de vaccin contre le VHB (OR = 2,6 ; IC_{95%} = [1,1 ; 5,7]). L'association était par ailleurs plus forte lorsque seules les doses reçues dans la première année étaient prises en compte (OR = 5,1 ; IC_{95%} = [1,8 ; 13,5]). Dans la discussion de leur résultats, les auteurs émettaient l'hypothèse d'une responsabilité du thiomersal dans la survenue de ces atteintes hématologiques (le thiomersal ayant été utilisé comme conservateur dans les vaccins, dont ceux contre le VHB, jusqu'en 2002).

Lors de la réunion de la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 21 mai 2002, l'examen des résultats de cette étude avait conduit les experts à conclure que le caractère incomplet des données disponibles et les critiques qui pouvaient être formulées à l'encontre de l'étude ne permettaient pas de prendre position sur une éventuelle association entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue de leucémies aiguës chez l'enfant. Néanmoins, il avait été considéré que la nature particulière du risque justifiait la prise en compte du signal. En conséquence, le groupe d'experts épidémiologistes et de pédiatres hématologues de l'Afssaps avait à l'époque, suggéré de profiter d'une étude cas-témoins nationale sur les facteurs de risque des leucémies et des lymphomes, planifiée par l'Unité U170 de l'INSERM, pour évaluer spécifiquement l'éventuel rôle de la vaccination contre le VHB.

Méthodologie :

Il s'agit d'une étude cas-témoins réalisée à l'aide du registre des leucémies et lymphomes de l'enfant. L'étude a débuté en 2003. Les cas sont des enfants âgés de moins de 15 ans vivant en France métropolitaine chez lesquels une leucémie aiguë a été diagnostiquée en 2003 et 2004.

Les témoins sont des enfants sélectionnés dans la population générale avec une stratification assurée par une méthode de quotas afin de rendre l'échantillon représentatif :

- des cas, en termes de sexe et d'âge ;
- de la population de moins de 15 ans, pour la taille de la fratrie.

Le recueil de l'ensemble des données (socio-démographiques, antécédents médicaux, statut vaccinal,...) a été réalisé par interrogatoire téléphonique des parents au moyen d'un questionnaire standardisé.

Les réponses aux vaccinations ont été considérées comme des données manquantes lorsque les mères ne disposaient pas du carnet de santé lors de l'interrogatoire (3% des cas /2% des témoins).

Résultats :

L'analyse menée sur un total de 773 cas et 1681 témoins âgés de 1 à 14 ans n'a pas confirmé les résultats initiaux de X. MA et Coll, réfutés d'ailleurs par ces mêmes auteurs dans une publication de 2005³.

	ESCALE	X. MA et Coll.
1 Vacciné/Non vacciné	1,0 [0,9-1,3]	0,9 [0,4-2,1]
≥ 3 doses	1,0 [0,8-1,3]	2,6 [1,1-5,7]
≥ 3 doses avant 1 an	0,9 [0,7-1,3]	5,1 [1,8-14,2]

Conclusions :

Les résultats définitifs de l'étude cas-témoins ESCALE ne confortent pas l'hypothèse d'un lien éventuel entre le risque de leucémie pédiatrique et la vaccination contre le VHB. Les résultats n'ont également pas montré de rôle particulier du thiomersal en tant que facteur de risque de la survenue de leucémies.

8. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION NATIONALE

Les membres de la Commission nationale sont favorables, à l'unanimité, aux conclusions suivantes :

1. Aucun fait nouveau susceptible de modifier les précédentes conclusions de la Commission nationale n'a pu être observé pour les atteintes démyélinisantes centrales et périphériques, les scléroses latérales amyotrophiques, les affections auto-immunes et les atteintes hématologiques en 2005. Par conséquent, la Commission réitère sa proposition de mettre un terme à une surveillance renforcée des effets indésirables post-vaccinaux et de revenir à un suivi de pharmacovigilance classique.
2. Les résultats définitifs de l'étude cas-témoins ESCALE, présentés par l'INSERM U170, ne confortent pas l'hypothèse antérieurement émise d'un lien éventuel entre leucémie pédiatrique et vaccination contre le VHB. Les résultats ne sont également pas en faveur d'un rôle particulier du thiomersal en tant que facteur de risque de la survenue de leucémies.
3. A l'issue de la dernière Commission de septembre 2005 où avait été analysée l'enquête officielle des vaccins contre le VHB, l'Afssaps avait demandé aux laboratoires concernés de mettre en place des programmes de recherche expérimentale sur le risque de SEP postvaccinal et d'étudier l'intérêt d'une évaluation ciblée de certaines notifications, notamment celles avec réadministration possiblement positives. La Commission a pris acte de la réunion s'étant tenue à l'Afssaps le 12 juin 2006 avec les Laboratoires pharmaceutiques concernés et au cours de laquelle :
 - l'Afssaps a proposé, devant la difficulté de conclure sur la pertinence de nouvelles études expérimentales pré-cliniques, d'organiser avec les laboratoires une réunion d'experts en immunotoxicologie pré-clinique d'ici la fin 2006 afin de faire un point détaillé sur le sujet ;
 - les participants ont émis de sérieuses réserves sur la pertinence d'une évaluation ciblée de certaines notifications en raison de la difficulté à définir et à valider de tels cas (cas de réadministration positive,

³ Ma X and al. *Int J Epidemiol* 2005 Oct ; 34(5) :1100-9

cas de sclérose en plaque chez l'enfant polyvacciné, formes familiales ou associées à d'autres affections auto-immunes).

4. La présentation des résultats définitifs de l'étude *Kidmus* est attendue pour le printemps 2007. La Commission a souhaité planifier une réflexion globale sur les données de pharmacovigilance des vaccins contre le VHB lorsque les résultats définitifs de cette étude pourront être présentés. Cette proposition est à rapprocher des données épidémiologiques sur l'hépatite B présentées par l'InVS, et qui témoignent d'une nette diminution de l'incidence des infections liées au VHB dans la population générale et dans les populations à risques après la campagne de vaccination massive du début des années 90 et des recommandations de stratégies vaccinales préconisée par la mention de consensus international et les experts de l'Audition Publique en 2003 et 2004.