

Direction de la surveillance  
Pôle pilotage  
Personne en charge : B. Jacquot

### Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise Séance du 18 octobre 2022

#### Ordre du jour

##### Programme de séance

	Sujets abordés	Action
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	Gestion des liens d'intérêts	Pour information
<b>2.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances</b>	
2.1	Enquête nationale de PV relative aux vaccins contre la COVID-19 (Vaccin VAXZEVRIA)	Pour discussion
2.2	Enquête nationale de PV relative aux vaccins contre la COVID-19 (Vaccin JCOVDEN)	Pour discussion
2.3	Suivis nationaux des spécialités ROTARIX et ROTATEQ	Pour discussion
<b>3.</b>	<b>Point divers</b>	

## Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Excusé
<b>Membres</b>			
BAUDRU Patrick	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DRICI Milou-Daniel	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
FEDRIZZI Sophie	Membre suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GERSON Michel	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GENIAUX Hélène	Membre suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JONVILLE-BERA Annie-Pierre	Membre titulaire et experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAGARCE Laurence	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LE BELLER Christine	Membre suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEBRUN-VIGNES Bénédicte	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MASMOUDI Kamel	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MIREMONT-SALAME Ghada	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PERAULT-POCHAT Marie-Christine	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PELÉ Gérard	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERSON Marie-Michèle	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PINEL Sylvine	Membre suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Experts</b>			
ATZENHOFFER Marina	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GRAS-CHAMPEL Valérie	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MASSY Nathalie	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>ANSM</b>			
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>			
MOUNIER Céline	Directrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle sécurisation</b>			
FERARD Claire	Cheffe de pôle / Modérateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEVRAUT Mathieu	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAGE Annabelle	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle pilotage</b>			
JACQUOT Baptiste	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAGUIDE Christine	Chargée de supervision	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle gestion du signal</b>			
BIDAULT Irène	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BIENVENUE Jean-Baptiste	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EMERY MOREL Frédérique	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION MEDICALE MEDICAMENT 2</b>			
<b>Pôle 4 : Maladie infectieuses et émergentes</b>			
CROMMELYNCK Samuel	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAMBART Léo	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SHAIM Youssef	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Introduction

### 1.1. Adoption de l'ordre du jour

L'ordre du jour a été adopté.

### 1.2. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Le modérateur, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, a précisé qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers à l'ordre du jour.

Lien identifié					
Dossier	Nom Prénom	Type de lien	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
2.2	PELÉ Gérard	Administrateur d'activités qui ont bénéficié d'un financement par MERCK SHARP & DOHME	1	2018	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
2.3		Administrateur d'activités qui ont bénéficié d'un financement par JANSSEN	1	2017	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

## Dossiers

### Nom du dossier : Enquête nationale de PV relative aux vaccins contre la COVID-19 (Vaccin VAXZEVRIA)

Laboratoire	Astrazeneca
Direction médicale médicament	2
Expert	CRPV d'Amiens et de Rouen

## Présentation du dossier

### Introduction

Le dispositif de surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19 a pour objectif d'identifier des effets indésirables inattendus (en termes de nouveauté ou de gravité) afin d'émettre des signaux en vue de prendre des mesures de réduction du risque pertinentes, ce qui explique sa périodicité rapprochée. Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) d'Amiens et le CRPV de Rouen assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin VAXZEVRIA du laboratoire ASTRAZENECA.

En complément, des experts ont été nommés pour analyser des effets indésirables d'intérêt particulier sur demande directe du CRPV rapporteur de l'enquête en concertation avec l'ANSM.

Les résultats de cette évaluation et de ce suivi sont présentés et discutés collégalement au sein d'un comité spécifique de l'ANSM avec les CRPV afin d'identifier des signaux potentiels, d'envisager les

mesures à prendre et d'alerter, le cas échéant, l'EMA, les professionnels de santé et les patients. Ces résultats sont publiés sur le site de l'ANSM à l'issue de chaque comité.

## Méthode

Les critères de requête retenus pour les extractions de données réalisées par l'ANSM à partir de la Base Nationale de Pharmacovigilance sont :

- Origine des cas : cas enregistrés par les CRPV
- Version : dernière version validée par l'ANSM
- Critère de date : date de saisie de la version initiale du cas postérieure au 06/02/2021 et date de validation par l'ANSM du cas jusqu'au 25/08/2022
- Critère de gravité : cas graves et non graves
- Critères de requête sur les médicaments : VAXZEVRIA
- Critères de requête sur les effets : aucun critère
- Imputabilité OMS : suspect ou interaction

Les cas pouvant faire l'objet de mises à jour, les données figurant dans un rapport sont susceptibles d'être modifiées dans les rapports ultérieurs compte tenu des informations nouvelles à la date des extractions.

## Résultats et discussion du rapporteur

A la date du 25/08/2022 et depuis le début de la campagne vaccinale, 30447 cas d'effets/événements indésirables potentiellement liés au vaccin VAXZEVRIA (6931 cas graves) et saisis dans la BNPV ont été analysés. Ces cas comptent 56803 effets / événements dont 12185 cas graves avec 7 861 445 doses administrées. Il s'agit de 20445 femmes et 9936 hommes (inconnu pour 66 personnes), âgés en moyenne de  $52,9 \pm 15,7$  ans (médiane 56 ans et extrêmes 10 à 101 ans (non renseigné dans 315 cas)). Le SOC « troubles généraux » rassemble 49,03% des effets indésirables décrits et 31,06% des effets graves.

Parmi les 30447 cas analysés, 21959 (72,1%) présentent des signes de réactogénicité seuls ou associés à d'autres effets, pourcentage élevé mais les cas graves ne représentent que 2947 de ces cas (9,7%).

Il y a, sur la période, 21 cas de décès (dont 14 cas d'échecs vaccinaux), portant à 264 le nombre de décès sur l'ensemble du suivi. Le taux de décès est inférieur à l'attendu dans la population générale (0,003%) et il n'y a pas de signal de sécurité concernant la mortalité post-vaccinale soulevé par la notification spontanée à ce jour en dehors des cas liés à une thrombocytopenie immunitaire thrombotique induite par ce vaccin (TTIV). Les TTIV ont fait l'objet d'un signal qui a été confirmé notamment au niveau européen et cet effet indésirable a été ajouté dans le RCP du vaccin VAXZEVRIA (dans les rubriques 4.3, 4.4 et 4.8).

## Conclusions du rapporteur

A l'issue de ce nouveau bilan à la date du 25/08/2022 et depuis le début de la campagne vaccinale, aucun nouveau signal n'a été identifié par l'enquête de pharmacovigilance. Aucun nouveau cas de thrombocytopenie thrombotique immunitaire induite par ce vaccin dont le total sur l'ensemble du suivi reste de 30 cas n'a été identifié sur la période; les CRPV rapporteurs retrouvent sur cette période essentiellement des syndromes pseudo-grippaux, qui, comme ils l'ont été tout au long du suivi, restent toujours notifiés majoritairement, notamment sur les dernières semaines.

Durant ces 19 mois de surveillance renforcée, 8 signaux ont été détectés et confirmés, conduisant à un ajout dans le RCP (Syndrome pseudo-grippal, hypersensibilité/Anaphylaxie, thrombose associée à une thrombocytopenie, syndrome de fuite capillaire, syndrome de Guillain-Barré, thrombopénie immunitaire, paralysie faciale et myélite transverse) ; d'autres signaux potentiels relevés durant le suivi sont toujours en cours d'analyse par l'EMA.

Le vaccin n'étant plus disponible en France depuis novembre 2021, et bien que l'on note dans le système d'information sur la vaccination COVID plus de 29 000 doses injectées depuis début 2022 alors que les derniers lots périmeaient en novembre 2021, les CRPV rapporteurs proposent l'arrêt du

suivi étant entendu que les rapporteurs restent disponibles pour l'évaluation des cas marquants ou toute analyse complémentaire nécessaire.

## Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- Les signaux en cours d'analyse au niveau européen. Il n'y a plus de signal en France sur cette dernière période d'analyse. Les rapports européens semestriels de sécurité continuent de faire l'objet d'analyse de la part de l'ANSM ;
- Le cas marquant de tremblements essentiels. Les éléments de ce cas ne permettent pas de retenir le diagnostic de tremblements essentiels du fait de la chronologie de survenue (les tremblements essentiels se distinguent par une évolution progressive), et compte-tenu de l'absence de bilan exploratoire complémentaire. Dans Vigilyze, outre deux cas français, il y a 17 cas sans disproportionnalité retrouvée (IC025 -1.1) ;
- Les cas de PV saisis après la fin de la date de péremption des doses de vaccin. Le système d'information VAC-SI mentionne près de 30 000 doses administrées en 2022 malgré la péremption des doses disponibles en France au 30/11/2021. Les CRPV rapporteurs précisent que tous les cas saisis dans la base en 2022 qui sont mentionnés dans leur rapport concernent des vaccinations réalisées en 2021 à l'exception d'un cas d'EI après une injection le 01/12/2021. La question des doses figurant dans VAC-SI en 2022 a déjà été posée au ministère ;
- Les deux cas de rechallenge positif de péricardite : il est relevé l'absence de cas de rechallenge positif parmi les cas de myocardite ;
- Les cas d'acouphènes. Il a été demandé s'il était possible de restreindre l'analyse de cas aux patients de moins de 60 ans sans facteurs de risque. Il a été répondu par les rapporteurs qu'il y avait très peu de cas chez des jeunes sans facteur de risque et qu'il est difficile d'évaluer les facteurs de risques dus aux traumatismes sonores chez les jeunes car l'information n'est pas mentionnée dans les dossiers des cas ;
- Le fait qu'il y ait plus d'hommes vaccinés avec VAXZEVRIA mais plus de cas d'EI rapportés chez les femmes. La réactogénicité pourrait être différente selon le sexe et plus importante chez la femme. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040595722001706?via%3Dihub>;
- Plusieurs effets pourraient être à la fois liés à l'infection par le SARS-CoV-2 et à la vaccination mais n'être attribués par le déclarant qu'à la vaccination.

## Conclusions du CSP

### Conclusions

Les membres du CSP sont favorables à l'exclusion du vaccin VAXZEVRIA de l'enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID. Il a été convenu de poursuivre la surveillance de ce vaccin selon les modalités classiques de pharmacovigilance avec une analyse en continu des éventuels cas marquants par les experts des deux CRPV.

### Références documentaires

Rapport du CRPV d'Amiens et de Rouen

## Nom du dossier : Enquête nationale de PV relative aux vaccins contre la COVID-19 (Vaccin JCOVDEN)

Laboratoire	Janssen
Direction médicale médicament concernée	2
Expert	CRPV de Grenoble et Lyon

### Présentation du dossier

---

#### Introduction

Ce suivi de pharmacovigilance a pour objectif d'identifier des effets indésirables inattendus (en termes de nouveauté ou de gravité) afin d'émettre des signaux en vue de prendre des mesures de réduction du risque pertinentes, ce qui explique sa périodicité rapprochée.

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Grenoble et le CRPV de Lyon assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin JCOVDEN du laboratoire JANSSEN.

En complément, des experts ont été nommés pour analyser des effets indésirables d'intérêt particulier sur demande directe du CRPV rapporteur de l'enquête en concertation avec l'ANSM.

Les résultats de cette évaluation et de ce suivi sont présentés et discutés collégalement au sein d'un comité spécifique de l'ANSM avec les CRPV, afin d'identifier des signaux potentiels, d'envisager les mesures à prendre et d'alerter, le cas échéant, l'EMA, les professionnels de santé et les patients. Ces résultats sont publiés sur le site de l'ANSM à l'issue de chaque comité.

#### Méthode

Les critères de requête retenus pour les extractions de données réalisées par l'ANSM à partir de la Base Nationale de Pharmacovigilance sont :

- Origine des cas : cas enregistrés par les CRPV
- Version : dernière version validée par l'ANSM
- Critère de date : date de saisie de la version initiale du cas postérieure au 31/12/2021 et date de validation par l'ANSM du cas jusqu'au 25/08/2022
- Critère de gravité : cas graves et non graves
- Critères de requête sur les médicaments : JCOVDEN
- Critères de requête sur les effets : aucun critère
- Imputabilité OMS : suspect ou interaction

Les cas pouvant faire l'objet de mises à jour, les données figurant dans un rapport sont susceptibles d'être modifiées dans les rapports ultérieurs compte tenu des informations nouvelles figurant dans la mise à jour.

#### Résultats et discussion du rapporteur

Depuis le début de la campagne vaccinale le 24/04/2021 jusqu'au 25/08/2022, 1 665 cas (3 072 effets/événements indésirables) potentiellement liés au vaccin COVID-19 JCOVDEN et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 1 089 221 doses administrées.

Parmi ces cas, 597 (35,9%) présentaient un critère de gravité. Dans 57,2% des cas, ces observations concernaient des femmes. Le taux de notification de cas est de 150 pour 100 000 doses injectées.

Depuis le début de la vaccination avec le vaccin COVID-19 JCOVDEN, 476 cas comprenaient des effets à type de réactogénicité systémique et/ou locale dont 123 ont été notifiés sur la période de ce rapport. Ces observations ne modifient pas la conclusion des précédents rapports.

Parmi les décès rapportés depuis le début de la campagne de vaccination, le rôle du vaccin JCOVDEN est difficile à établir au vu des éléments disponibles (pas de compte-rendu d'autopsie, délai très long, autre étiologie évoquée...), mise à part un choc anaphylactique fatal, les infections COVID-19 et les 2 décès associés à des poussées hypertensives pour lesquels le lien avec le vaccin ne peut être exclu. A ce jour, il n'y a pas de signal particulier concernant les autres décès.

### Conclusions du rapporteur

Les données analysées correspondent pour la majorité à des effets indésirables attendus et non graves, en particulier des effets de réactogénicité et des malaises majoritairement d'allure vagale.

Durant ces 17 mois de surveillance renforcée, 10 signaux ont été détectés et confirmés, conduisant à un ajout dans le RCP (malaise, thrombose associée à une thrombocytopénie, syndrome de fuite capillaire, syndrome de Guillain-Barré (SGB) / polyradiculonévrite, thrombopénie immunitaire, thromboembolie veineuse, acouphène, vascularite cutanée, myélite transverse, échec de la vaccination) ; d'autres signaux potentiels sont toujours en cours d'analyse par l'EMA.

Depuis le dernier rapport n°6 (date de gel en décembre 2021), aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été mis en évidence en France.

Par ailleurs, la HAS ne recommande le vaccin JCOVDEN qu'en dernière intention dans la stratégie vaccinale contre la covid-19, en cas de contre-indication aux autres vaccins. Ces recommandations sont bien respectées comme le montrent les chiffres de vaccination qui sont en baisse depuis plus d'un an pour devenir très sporadiques en 2022.

Ainsi, il est proposé de clore le suivi national renforcé de ce vaccin, qui sera alors suivi selon les modalités classiques de pharmacovigilance.

### Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- L'analyse par population. Un membre demande si un suivi spécifique est prévu au niveau de la pharmacovigilance et de la pharmacoépidémiologie concernant les vaccinations régulières chez les plus de 65 et les plus de 80 ans. La réflexion sur la méthodologie de l'enquête concernant les vaccins à ARNm est en cours de révision et il n'y a pas d'information sur la mise en place d'une étude pharmacoépidémiologique telle que discutée ;
- La balance bénéfices / risques qui semble inférieure pour les vaccins à adénovirus par rapport à celle des vaccins à ARNm ;
- L'arrêt de la vaccination par JCOVDEN en France demandée par un membre. Il a été précisé que l'autorisation de mise sur le marché est européenne et qu'à ce stade la communauté européenne n'a pas initié de telle discussion, le rapport bénéfices-risques reste positif.

### Conclusions du CSP

#### Conclusions

Les membres du CSP sont favorables à l'exclusion du vaccin JCOVDEN de l'enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID. Il a été convenu de poursuivre la surveillance de ce vaccin selon les modalités classiques de pharmacovigilance avec une analyse en continu des cas marquants par les experts des deux CRPV.

#### Références documentaires

Rapport du CRPV de Grenoble et Lyon

## Nom du dossier : Suivis nationaux des spécialités ROTARIX et ROTATEQ

Laboratoire	GlakoSmithKline Biologicals SA et Merck Sharp & Dohme
Direction médicale médicament concernée	DMM 2
Expert	CRPV de Tours

### Présentation du dossier ROTARIX

#### Introduction

ROTARIX (monovalent à 2 doses) est un vaccin vivant par voie orale indiqué dans la prévention des gastroentérites à rotavirus, commercialisé depuis 2006. Le suivi national de Pharmacovigilance a été mis en place en janvier 2012 et confié au CRPV de Tours. Un premier rapport présenté en 2015 a conduit le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) à suspendre la recommandation de vaccination des nourrissons contre les infections à rotavirus en population générale (recommandation émise en novembre 2013) en raison de 35 cas d'invaginations intestinales aiguës (IIA), dont 2 hospitalisés en réanimation et 1 compliquée de décès. Dans le second rapport présenté en 2018 (novembre 2014 à avril 2017), le nombre d'effets indésirables (EI) notifiés était plus faible que dans le précédent suivi, mais les ventes ayant diminué, l'incidence totale des effets indésirables notifiés restait sensiblement identique. Les EI graves notifiés concernaient essentiellement les EI digestifs dont le profil clinique était identique à celui du premier suivi. Les propositions étaient l'ajout à la rubrique 4.8. de « urticaire » et « gastroentérite, même sans déficit immunitaire » et l'extension de la contre-indication aux déficits immunitaires acquis. Par ailleurs, une information des professionnels de santé et des familles avait été souhaitée afin de les sensibiliser sur les risque de malaise, apnées et fausses routes liés aux modalités d'administration per os ; le risque d'erreur d'administration (intramusculaire au lieu de per os) ; et sur la gravité des IIA en rappelant les signes cliniques d'appel de cette pathologie afin de permettre un diagnostic et une prise en charge précoces, ce qui en améliore le pronostic.

Dans le troisième suivi, le profil des EI digestifs notifiés était également identique, de même que l'incidence des EI graves notifiés. Mais il existait 2 cas d'entérocolite grave chez des nourrissons fragilisés et 1 cas de maladie de Kawasaki. Enfin, comme dans les 2 rapports précédents, des erreurs d'administration étaient rapportées (injection au lieu de voie orale), favorisées par la présentation sous forme de seringue. Il avait été conclu que le risque de gastroentérite même en l'absence de déficit immunitaire, est un risque grave confirmé qui mérite d'être porté à la connaissance des professionnels de santé et des patients ; de la nécessité de mesures de minimisation de risque afin de prévenir les erreurs d'administration et que 2 nouveaux risques devaient faire l'objet d'un suivi, le risque d'entérocolite et le risque de maladie de Kawasaki.

#### Méthode

Tous les effets indésirables notifiés aux CRPV ou à la firme entre le 1er janvier 2020 et le 31 décembre 2021 ont été analysés.

#### Résultats et discussion du rapporteur

Pendant cette période de deux ans, 32 EI dont 14 (44%) EI graves et 18 (56%) EI non graves ont été notifiés. Les EI digestifs (n= 24) sont les plus fréquents et 54% sont graves. Parmi eux figurent 6 cas d'invagination intestinale aiguë, tous d'évolution favorable et 3 cas de tableau clinique évoquant une IIA, donc ayant nécessité un passage aux urgences, mais de régression spontanée avant confirmation du diagnostic. Parmi les EI graves non listés figure un cas de purpura thrombopénique immunologique. Enfin, 4 erreurs de voie d'administration ont été notifiées (voie IM au lieu d'orale).

L'incidence totale des effets indésirables notifiés reste sensiblement identique, de même que celle des effets graves. Le profil des EI est identique et l'incidence des IIA notifiés est similaire aux précédentes.



Le purpura thrombopénique immunologique peut survenir au décours d'une gastroentérite à rotavirus sauvage et un autre cas a déjà été notifié en France. Par ailleurs, un cas similaire est publié et la détection de signal est positive dans la base française et dans la base mondiale.

### Conclusions du rapporteur

Au cours de ce quatrième suivi, l'incidence des notifications d'EI graves et le profil des effets indésirables rapportés avec ROTARIX sont globalement superposables à ceux mis en évidence lors des 3 suivis précédents. A noter que la modification de présentation de ce vaccin, qui faisait partie des propositions de mesures de réduction du risque, a été mise en place en mai 2021, ce qui devrait se traduire par une disparition des erreurs d'administration.

Dans ce suivi, figure un nouveau signal pour un EI grave, le purpura thrombopénique immunologique, qui vient s'ajouter aux autres effets indésirables graves non listés déjà mis en évidence dans les suivis précédents : la gastroentérite même en l'absence de déficit immunitaire, l'entérocolite et la maladie de Kawasaki. Par ailleurs, un signal est présent pour un EI non grave, les vomissements. Afin de prévenir le risque de complication grave liée à une prise en charge médicale trop tardive d'une invagination intestinale aiguë, la HAS a associé à la recommandation de vaccination plusieurs recommandations dont il est indispensable de s'assurer de l'application effective (informations des parents et des professionnels, supports d'information et sensibilisation).

## Présentation du dossier ROTATEQ

---

### Introduction

ROTATEQ (pentavalent à 3 doses) est un vaccin vivant par voie orale indiqué dans la prévention des gastroentérites à rotavirus, commercialisés depuis 2007. Le suivi national de Pharmacovigilance a été mis en place en Janvier 2012 et confié au CRPV de Tours.

Un premier rapport présenté en 2015 a conduit le HCSP à suspendre la recommandation de vaccination des nourrissons contre les infections à rotavirus en population générale (recommandation émise en novembre 2013) en raison de 12 cas d'invagination intestinale aiguë (IIA), dont 1 hospitalisé en réanimation et 1 compliqué de décès.

Dans le second rapport présenté en 2018 (novembre 2014 à avril 2017), le nombre d'effets indésirables (EI) notifiés était plus faible que dans le précédent suivi, mais les ventes ayant diminué, l'incidence totale des effets indésirables notifiés restait sensiblement identique. Les EI graves notifiés concernaient essentiellement les EI digestifs dont le profil clinique était identique à celui du 1er suivi, mais tous d'évolution favorable. Les propositions étaient l'ajout à la rubrique 4.8. de «gastroentérite » (en dehors de tout déficit immunitaire) et l'extension de la contre-indication de ce vaccin vivant aux déficits immunitaires acquis. Par ailleurs, une information des professionnels de santé et des familles avait été souhaitée afin de les sensibiliser au risque de malaise, apnées et fausses routes liés aux modalités d'administration per os et sur la gravité des IIA en rappelant les signes cliniques d'appel de cette pathologie afin de permettre un diagnostic et une prise en charge précoces, ce qui en améliore le pronostic.

Dans le troisième suivi, le profil des EI notifiés était également identique, de même que l'incidence des EI graves notifiés. Il avait été conclu que le risque de gastroentérite même en l'absence de déficit immunitaire (EI non listé), méritait d'être porté à la connaissance des professionnels de santé et des patients, que le risque de maladie de Kawasaki devait être suivi et qu'en raison du risque de diarrhée prolongée sévère en cas de déficit immunitaire, une mise en garde élargie aux déficits immunitaires acquis après exposition in utero à un immunosuppresseur était souhaitable.

### Méthode

Tous les effets indésirables notifiés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance ou à la firme en entre le 1er janvier 2020 et le 31 décembre 2021 ont été analysés.

### Résultats et discussion du rapporteur

Pendant cette période de deux ans, 12 EI dont 3 (25%) EI graves et 9 (75%) EI non graves ont été notifiés. Les EI digestifs (n= 9) sont les plus fréquents et 33% sont graves. Il s'agit d'un cas d'invagination intestinale aiguë d'évolution favorable, 1 cas de diarrhée hémorragique et 1 de rectorragie.

Le nombre d'effets indésirables notifiés est plus faible que dans le précédent suivi, mais l'incidence totale des effets indésirables notifiés reste sensiblement identique, de même que celle des effets graves. Le profil des EI est identique et l'incidence des IIA notifiés est similaire aux précédentes.

Depuis la dernière période, une mise en garde sur le risque de diarrhée prolongée sévère en cas de déficit immunitaire acquis après exposition in utero à un immunosuppresseur a été ajoutée.

### Conclusions du rapporteur

Au cours de ce quatrième suivi, l'incidence et le profil des effets indésirables rapportés avec ROTATEQ sont globalement superposables à ceux des 3 suivis précédents et il n'y a pas de cas inattendu pouvant être source d'un nouveau signal. Cependant, les données cumulées mettent en évidence plusieurs effets indésirables graves non listés, dont un est un risque confirmé (risque de gastroentérite même en l'absence de déficit immunitaire) et un fait l'objet d'un suivi (maladie de Kawasaki). Par ailleurs, il n'y a pas de cas de purpura thrombopénique immunologique rapporté à ce jour en France avec ce vaccin. Cependant, des cas sont rapportés au plan international, la détection de signal est positive dans la base OMS et cet effet est rapporté avec l'autre vaccin, ce qui justifie son suivi. Afin de prévenir le risque de complication grave liée à une prise en charge médicale trop tardive d'une invagination intestinale aiguë, la HAS a associé à la recommandation de vaccination plusieurs recommandations dont il est indispensable de s'assurer de l'application effective (Informations des parents et des professionnels, supports d'information et sensibilisation).

### Discussion en CSP au sujet de ROTARIX et ROTATEQ

Les discussions ont porté sur :

- L'application des recommandations émises par la HAS en juillet concernant l'information systématique des parents et des professionnels sur les signes cliniques évocateurs d'invagination intestinale aiguë (IIA), en l'absence de supports d'information disponibles. Le travail sur les documents d'information qui est à initier par la Direction générale de la santé et auquel participera la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'ANSM ; un membre souligne l'importance de s'assurer de l'application effective des recommandations faites par les instances sanitaires (HAS, ANSM) car c'est un problème récurrent que l'on voit sur de nombreux médicaments et qui mériterait un travail spécifique entre agences sanitaires, associations de malades et professionnels de santé. Ce travail conjoint sur l'application effective des recommandations sera indispensable à la réduction des risques de formes graves d'IIA, il sera nécessaire d'en mesurer l'impact.
- L'absence de nouveau cas de décès et d'hospitalisation en réanimation expliquée par une diminution du nombre de nourrissons exposés depuis la levée de la recommandation. Ces vaccins étant de nouveaux recommandés, leur utilisation va probablement augmenter, et dans la mesure où le risque d'IIA demeure identique, il faut donc rester très vigilant dans les mois à venir quant à la survenue de cas graves car pris en charge trop tardivement (manque d'information des parents ou du professionnel prenant l'enfant en charge) ;
- Le fait que certains membres insistent pour que la vaccination soit effectuée uniquement pas les médecins et les pédiatres car s'agissant d'un vaccin vivant, ils sont les seuls à pouvoir délivrer aux parents les informations sur les signes cliniques évoquant une IIA et devant amener à consulter sans délai, et en raison de la contre-indication chez les enfants porteurs d'un déficit immunitaire (le médecin qui suit l'enfant connaît ses pathologies antérieures et saura s'il a un déficit immunitaire déjà connu ou potentiel) ;
- La survenue de cas de maladie de Kawasaki : il est indiqué dans le RCP de ROTATEQ que 5 cas de la maladie de Kawasaki ont été rapportés sur 36 150 nourrissons ayant reçu le vaccin et 1 cas sur 35 536 nourrissons ayant reçu le placebo donnant un risque relatif (RR) de 4,9 [IC 95 %, 0,6 - 239,1]. Rien n'est mentionné sur ce risque dans le RCP de ROTARIX.

Note post comité : Les vaccins ROTARIX et ROTATEQ sont remboursés depuis le 26 novembre 2022, ce qui va conduire à une augmentation du nombre d'enfant vaccinés..

## Conclusions du CSP

---

### Conclusions

Les membres du CSP sont favorables à la poursuite des suivis nationaux de pharmacovigilance de ROTARIX et ROTATEQ

### Références documentaires

Rapport du CRPV de Tours