

Suivi National Gardasil[®], 3^{ème} rapport
Vaccin contre le papillomavirus humain

LABORATOIRE : Sanofi pasteur MSD

Données du 21/09/2012 au 20/09/2013 et rappel des données depuis la commercialisation

Présenté en Comité technique de pharmacovigilance le 18/02/2014

Date d'ouverture du Suivi national	2006
CRPV rapporteur	Bordeaux
Nom du laboratoire Date d'envoi au laboratoire	Sanofi Pasteur MSD 13/02/2014
Dates de la dernière présentation en CTPV	7 octobre 2011 Commission nationale de pharmacovigilance : 22 novembre 2011

TABLE DES MATIERES

1- Introduction	6
2- Généralités	6
2.1 Données pharmacodynamiques	6
2.2 Données pharmacocinétiques.....	6
2.3 Population cible ; posologie	6
2.4. Avis de la Haute Autorité de Santé.....	6
3- Historique, contexte et objectif	6
3.1 Rappel sur le contexte	6
3.2 Plan de gestion des risques.....	7
3.2.1 PGR européen	7
3.2.2 PGR français.....	7
3.3 Objectif.....	7
4- Méthodes	8
4.1 Données du laboratoire	8
4.2 Méthode de recherche dans la BNPV	8
4.2.1 Analyse des données.....	8
4.3 Recherche bibliographique	8
5- Résultats	9
5.1 Chiffres de vente - Données d'exposition (Europe et monde).....	9
5.2 Données en France.....	9
5.2.1 Septième année du suivi national	9
5.2.2 Récapitulatif depuis la commercialisation	11
5.2.3 Maladies auto-immunes.....	14
5.2.4 Effets neurologiques	15
5.3 Données au niveau mondial	17
5.4 Données des PGR.....	19
5.5 Données de la littérature.....	19
6- Discussion	21
7- Conclusions et propositions	22
8- Références bibliographiques	23

LISTE DES ABREVIATIONS

ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i> (classification)
ADEV	Accident Thrombo-Embolique Veineux
BNPV	Base Nationale de Pharmacovigilance
CIOMS	<i>Council for International Organizations of Medical Sciences</i> (format de fiche du -)
DCI	Dénomination commune internationale
FDA	<i>Food & Drug Administration</i>
HCSF	Haut Conseil de la Santé Publique
HLGT	<i>High Level Group Term</i>
HLT	<i>High Level Term</i>
HPV	<i>Human Papilloma Virus</i>
LLT	<i>Lowest Level Term</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
NCA	Non Classé Ailleurs
OR	<i>Odds Ratio</i>
PGR	Plan de Gestion des Risques
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PT	<i>Preferred Term</i>
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SOC	<i>System Organ Class</i>

RESUME

Le vaccin quadrivalent contre le papillomavirus Gardasil® fait l'objet d'un plan de gestion des risques et d'un suivi national depuis sa commercialisation en novembre 2006. Ce rapport fait un bilan sur la 7^{ème} année de ce suivi.

Méthodes

Les données de notification spontanée (base nationale de pharmacovigilance et données du laboratoire) pour la période 21/09/2012 au 20/09/2013 et les données cumulées ont été analysées ; un *focus* a été fait sur les maladies auto-immunes et les effets neurologiques. Les données du dernier rapport de sécurité du laboratoire ont également été consultées, ainsi que les données de la littérature.

Principaux résultats et discussion

Au cours de la 7^{ème} année, 188 cas ont été notifiés, dont 52 graves (27,7 %). Depuis la commercialisation, 2092 cas médicalement confirmés ont été notifiés, dont 503 graves (24 %). Au cours de la 7^{ème} année, 15 cas de maladie auto-immune, confirmé ou non, ont été notifiés. Les effets indésirables neurologiques sont les effets les plus fréquents (35%), dont 212 cas graves. Depuis la commercialisation, 26 cas de pathologie démyélinisante (confirmés ou non et plus ou moins documentés) ont été notifiés. Les syncopes, brutales et de courte durée peuvent se compliquer de mouvements convulsifs ou entraîner des chutes, parfois responsables de fractures ou de plaies.

Au cours des deux dernières années, plusieurs études, demandées ou non par les agences sanitaires lors de la mise sur le marché, ont été publiées. Aucune n'a mis en évidence d'association entre vaccination contre le papillomavirus et maladie auto-immune.

Conclusions et propositions

Après plus de 7 ans de commercialisation du vaccin, la poursuite d'un suivi national des notifications spontanées ne devrait pas apporter une meilleure connaissance des risques éventuels du vaccin. Cependant, une surveillance des effets indésirables graves par système-organe (SOC), à un rythme semestriel, permettrait de repérer d'éventuelles modifications de la notification, qui seraient alors analysées. Par ailleurs, il est indispensable de rappeler les recommandations habituelles lors d'une vaccination, pour éviter des complications en cas de chute.

Nom commercial	Gardasil®
DCI	Pas de DCI Vaccin quadrivalent papillomavirus humains types 6, 11, 16 et 18, recombinant, adsorbé
Forme pharmaceutique et dosage	Suspension injectable en seringue pré remplie en verre de 0,5 mL avec 2 aiguilles, avec dispositif de protection de l'aiguille <i>Date de commercialisation : 23/11/2006</i> <i>Date d'arrêt de commercialisation : 13/11/2008</i> Suspension injectable en seringue pré remplie en verre de 0,5 mL avec 2 aiguilles <i>Date de commercialisation : 07/11/2007</i>
Classe pharmacologique	Vaccin ATC : J07BM01
Indication(s)	A partir de 9 ans, prévention des <ul style="list-style-type: none"> - lésions génitales précancéreuses (col de l'utérus, vulve, vagin) et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes de papillomavirus humain (HPV) - verrues génitales (condylomes accuminés) dues à des types d'HPV spécifiques Doit être administré sur la base des recommandations officielles.
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I Agrément collectivités
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)	Centralisée Rapporteur : Suède ; co-rapporteur : France
Titulaire d'AMM / Exploitant	Sanofi Pasteur MSD Fabricant des substances actives biologiques : Merck Sharp & Dohme Corp., Etats-Unis Fabricant responsable de la libération des lots : Merck Sharp & Dohme B.V., Pays Bas
Date d'obtention de l'AMM	20/09/2006
Date de commercialisation en France	23/11/2006
Pays commercialisant la (les) spécialité(s)	Union Européenne ; nombreux autres pays (130 au total, y compris Union Européenne) : Australie, Canada, Etats-Unis d'Amérique, Israël, Japon, Nouvelle Zélande, etc.

1- Introduction

Ce rapport est le 3^{ème} faisant le point sur le suivi national du vaccin quadrivalent papillomavirus humain Gardasil®, commercialisé en France en novembre 2006. Le 1^{er} rapport (période : commercialisation – 20/09/2011) avait été présenté au Comité technique de pharmacovigilance le 7 octobre 2011 et à la Commission nationale de pharmacovigilance du 22 novembre 2011. Le 2^{ème} rapport, portant sur la période 21/09/2011 – 20/09/2012 n'a pas été présenté au Comité technique de pharmacovigilance, mais néanmoins transmis à l'Agence Nationale du Médicament et des produits de santé (ANSM) et au fabricant.

Ce rapport porte sur la 7^e année de suivi national, du 21/09/2012 au 20/09/2013. Selon l'avis de la Commission nationale de pharmacovigilance, le suivi national est principalement centré sur les maladies auto-immunes. Par ailleurs, seront également analysés dans ce rapport, à la demande de l'ANSM, les effets indésirables neurologiques notifiés depuis la commercialisation.

2- Généralités

2.1 *Données pharmacodynamiques*

Sans objet

2.2 *Données pharmacocinétiques*

Sans objet

2.3 *Population cible ; posologie*

Avis du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) (septembre 2012) : initialement destinée aux filles de 14 ans, avec rattrapage de 15 à 23 ans ou au plus tard dans l'année suivant le début de la vie sexuelle, la vaccination est désormais recommandée pour les filles de 11 à 14 ans, avec rattrapage de 15 à 19 ans. Ces recommandations ont été diffusées dans le calendrier vaccinal 2013 (BEH 2013, n°14-15).

Le schéma vaccinal comporte 3 injections, à 0, 2 et 6 mois.

2.4. *Avis de la Haute Autorité de Santé*

18/04/2007 : service médical rendu important ; amélioration du service médical rendu modérée (III)

Renouvellement de l'avis le 01/02/2012 : pas de changement

Avis du 20/03/2013 (après l'avis du HCSP) : modification de la population cible

3- Historique, contexte et objectif

3.1 *Rappel sur le contexte*

Comme tout nouveau médicament, en complément de l'autorisation de mise sur le marché, l'*European Medicines Agency* avait demandé un plan de gestion des risques (PGR) pour le vaccin Gardasil® ; l'ANSM a également demandé un PGR national (voir 3.2.)

Depuis 2011, les cas d'effets indésirables sont largement débattus dans les médias et sur divers forums sur l'Internet, en France ou dans d'autres pays. En novembre 2013, le dépôt de plainte d'une jeune femme a entraîné une large médiatisation des effets indésirables après vaccination, entretenue par le dépôt d'une seconde plainte (plusieurs malades) le mois suivant. Ce rapport est donc l'occasion de faire un bilan des cas notifiés en France.

3.2 Plan de gestion des risques

Le plan de gestion des risques (PGR) des vaccins papillomavirus humains a été mis en place pour obtenir des données complémentaires sur le risque potentiel de maladies auto-immunes, obtenir des données de sécurité à long terme et recueillir des données chez la femme enceinte.

3.2.1 PGR européen

Il comportait des études ou un recueil de données complémentaires portant sur :

- la sécurité chez les femmes vaccinées, à partir des bases de données de la Kaiser Permanente, aux Etats-Unis, avec
 - o une évaluation des effets indésirables immédiats
 - o une surveillance de 16 maladies auto-immunes
 - o une surveillance des grossesses
- des études cas-témoins menées sur neuf maladies auto-immunes, à partir du programme PGRx
- une surveillance des grossesses, par des registres mis en place au Canada, aux Etats-Unis et en France
- la sécurité, y compris au cours de la grossesse, avec l'étude « Impact du vaccin en population », menée dans des pays scandinaves (Norvège, Suède, Danemark, Islande)
- des études d'extension d'essais cliniques, afin d'évaluer la sécurité à long terme chez les sujets vaccinés.

3.2.2 PGR français

En complément du PGR européen, il comporte:

- un suivi national, confié au centre de pharmacovigilance de Bordeaux, sur les effets indésirables recueillis par le réseau des centres de pharmacovigilance et le laboratoire Sanofi Pasteur MSD
- un suivi du registre national des grossesses, confié au centre de pharmacovigilance de Lyon (arrêt des inclusions le 31 décembre 2012, le suivi s'est poursuivi en 2013)
- la réalisation par l'ANSM, avec la Caisse Nationale d'assurance Maladie des Travailleurs Salariés, d'une étude de surveillance de l'incidence de maladies auto-immunes entrant dans le cadre des Affections de Longue Durée sur l'ensemble de la population cible affiliée au régime général de l'assurance maladie
- la mise en place d'un groupe national référent mis en place par l'ANSM, composé d'experts cliniciens et épidémiologistes, chargé notamment, si nécessaire, d'analyser les éventuels cas de manifestations auto-immunes qui pourraient être notifiés au réseau des centres de pharmacovigilance et au laboratoire et d'anticiper la mise en place d'études épidémiologiques en France pour la surveillance de ce vaccin.

Note : La Food & Drug Administration aux Etats Unis a également demandé plusieurs études, afin d'obtenir des données complémentaires sur le risque.

3.3 Objectif

Décrire les données recueillies au cours de la 7^{ème} année de suivi national (avec rappel des données disponibles depuis la commercialisation), avec un *focus* sur les maladies auto-immunes et sur les effets neurologiques.

4- Méthodes

4.1 Données du laboratoire

- Fiches CIOMS et *Line Listings* transmis par le laboratoire de façon régulière.
- Demande d'extraction des données de la base du laboratoire pour la période du 21/09/2012 au 20/09/2013 (fichier Excel®) pour les cas Gardasil® codés en Suspect ou Interaction, avec les effets indésirables codés en *Preferred Terms* (PT).
- Dernier *Periodic Safety Update Report* (PSUR) international (01/06/2012 - 31/05/2013) fourni par le laboratoire. (Seuls quelques éléments, parmi les plus de 1300 pages de ce rapport, ont été utilisés.)

4.2 Méthode de recherche dans la BNPV

Extraction des données faite par l'ANSM pour la période du 21/09/2012 au 20/09/2013 (fichier Excel®).

4.2.1 Analyse des données

Les données ont été traitées avec le logiciel Excel®, version 14.3.9 et le logiciel SAS®, version 9.3 (SAS® Institute, North Carolina, USA).

Une identification des doublons (cas de la base nationale et cas du fabricant) a été faite. Les cas non médicalement confirmés ainsi que les expositions au cours de la grossesse et les cas de mésusage sans effet indésirable n'ont pas été inclus dans l'analyse.

L'analyse globale porte sur l'effet principal (enregistré comme 1^{er} effet dans la base de données), afin de pouvoir faire une analyse par cas (et non par effet indésirable, chaque cas pouvant présenter plusieurs effets.) Le *System Organ Class* (SOC) de l'effet indésirable principal a été utilisé pour décrire les cas.

Les effets n'ont pas été recodés, même si parfois le code utilisé était peu adapté (par ex. un cas codé Syndrome de Guillain-Barré pour des paresthésies juste après la vaccination, ayant régressé spontanément en 2 heures). De la même façon, les critères d'évaluation des cas n'ont pas été recodés, même si parfois ils étaient inadaptés (ex. gravité : Incapacité et évolution : Régression sans séquelles pour une guérison en quelques heures)

Comme pour les précédents rapports, tous les *Preferred Terms* (PT) enregistrés, quelque soit le rang de saisie de l'effet indésirable, ont été revus pour rechercher ceux pouvant évoquer une éventuelle MAI, avec une recherche la plus large possible, privilégiant la sensibilité. Tous les cas ainsi identifiés ont été revus. Pour l'ensemble des cas depuis la commercialisation, les cas avec un diagnostic de maladie auto-immune confirmé ou possible ont été inclus dans l'analyse. Quelques cas extrêmement succincts et inexploitable ont été exclus.

Les effets neurologiques ont été revus en recherchant tous les PT enregistrés, quelque soit le rang de saisie de l'effet indésirable, appartenant au système-organe (SOC) *Affections du système nerveux*. Parmi les cas ainsi identifiés, tous les cas graves ont été revus un par un. Selon la pertinence, certains PT ont été regroupés par *High Level Terms* (HLT) ou *High Level Group Terms* (HLGT).

4.3 Recherche bibliographique

La recherche bibliographique a été principalement axée sur les maladies auto-immunes : recherche dans Medline avec les mots-clés (termes MeSH) : *Papillomavirus vaccines AND Autoimmune disease*, complétée par *Papillomavirus vaccines AND Adverse effects*. Cette

recherche bibliographique, non exhaustive, s'est principalement intéressée aux études pharmaco-épidémiologiques, qu'elles aient été demandées ou non par des autorités sanitaires ainsi qu'aux données des systèmes nationaux de pharmacovigilance. Elle a été complétée, toujours de façon non exhaustive, par une recherche large avec *Papillomavirus vaccines*. De plus quelques effets, ayant été analysés par des agences au cours de l'année 2013 ont été également recherchés.

5- Résultats

5.1 Chiffres de vente - Données d'exposition (Europe et monde)

5.2 Données en France

5.2.1 Septième année du suivi national

Au cours de la période du 21/09/2012 au 20/09/2013, 188 cas ont été notifiés (Tableau I)

- 49 aux centres de pharmacovigilance (26,1 %),
- 139 au laboratoire (73,9 %).

Tous les cas concernaient des femmes. L'âge moyen était de 17,4 ans, l'âge médian de 16 ans (extrêmes : 11 - 28 ans) (non précisé dans 36 cas, soit 19,2 %).

Tableau I. Distribution par SOC de l'effet indésirable principal, 21/09/2012-20/09/2013

SOC	Effets graves	Ensemble des effets (graves et non graves)	
	n	n	%
Affections du système nerveux	25	50	26,6
Affections des organes de reproduction et du sein	3	45	23,9
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	5	28	14,9
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	-	13	6,9
Affections musculo-squelettiques et systémiques	4	13	6,9
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	2	8	4,3
Affections gastro-intestinales	2	5	2,7
Affections des reins et des voies urinaires	4	4	2,1
Infections et infestations	-	4	2,1
Affections du système immunitaire	1	3	1,6
Affections hématologiques et du système lymphatique	1	3	1,6
Investigations	-	3	1,6
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	1	2	1,1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	2	2	1,1
Affections psychiatriques	-	1	0,5
Affections oculaires	-	1	0,5
Affections endocriniennes	-	1	0,5
Affections hépatobiliaires	1	1	0,5
Affections vasculaires	1	1	0,5
Total	52	188	100,0

Gravité

Cinquante-deux cas (27,7 %) étaient graves, 136 (72,3 %) non graves.

Nombre d'effets codés

Ces 188 cas correspondaient à 495 effets, 99 issus de la base nationale (2,02 effets codés par cas), 396 du laboratoire (2,85 effets codés par cas).

Rang d'injection

Cinquante et un cas (27,1 %) correspondaient à une 1^{ère} injection, 37 à une 2^{ème} injection (19,7 %), 69 à une 3^{ème} injection (36,7 %), 1 à une 4^{ème} injection (0,5 %). (Rang non précisé dans 30 cas, soit 16,0 %.)

Evolution de l'effet indésirable principal

- guérison sans séquelles : 74 (39,4 %)
- inconnue : 50 (26,6 %)
- sujet non encore rétabli : 53 (28,2 %)
- guérison en cours : 10 (5,3 %)
- guérison avec séquelles : 1 (0,5 %)

Taux de notification

En tenant compte du nombre de cas notifiés pendant la période étudiée (et non du nombre de cas survenus) et des doses distribuées (jusqu'à fin septembre 2013), le taux de notification peut être estimé à 39,9 cas pour 100 000 doses et pour les cas graves à 9,6 cas pour 100 000 doses.

5.2.2 Récapitulatif depuis la commercialisation

Depuis la commercialisation, 2092 cas* médicalement confirmés ont été notifiés (Tableau II) :

- 474 aux centres de pharmacovigilance (22,7 %),
- 1618 au laboratoire (77,3 %).

(* un cas survenu au Luxembourg)

La majorité des cas concernait des femmes (n=2088, soit 99,8 %) ; 1 homme (non précisé : 3).

L'âge moyen était de 17 ans, l'âge médian de 16 ans (extrêmes : 11 - 53 ans) (non précisé dans 262 cas, soit 12,5 %).

Gravité

Cinq cent trois cas (24,0 %) étaient graves, 1589 (76,0 %) non graves. La distribution des effets graves par SOC (effet principal) est présentée sur la Figure 1.

Nombre d'effets codés

Ces 2092 cas correspondaient à l'utilisation de 5850 effets codés en PT, 1082 issus de la base nationale (2,3 effets codés par cas), 4768 du laboratoire (2,9 effets codés par cas).

Rang d'injection

Neuf cent vingt quatre cas (44,2 %) correspondaient à une 1^{ère} injection, 524 à une 2^{ème} injection (25,0 %), 406 à une 3^{ème} injection (19,4 %), 2 à une 4^{ème} injection (0,1 %). (donnée manquante : 236, soit 11,3 %).

Evolution de l'effet indésirable principal

- Guérison sans séquelles : 1138 (54,4 %)
- Inconnue : 533 (25,5 %)
- Sujet non encore rétabli : 337 (16,1 %)
- Guérison en cours : 65 (3,1 %)
- Guérison avec séquelles : 15 (0,7 %)
- Décès : 4 (0,2 %)

(Les 4 décès étaient déjà mentionnés dans les précédents rapports.)

Tableau II. Distribution par SOC de l'effet indésirable principal, depuis 2006

SOC	Effets graves	Ensemble des effets (graves et non graves)	
	n	n	%
Affections du système nerveux	176	443	21,2
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	35	400	19,1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	32	272	13,0
Affections musculo-squelettiques et systémiques	49	191	9,1
Affections des organes de reproduction et du sein	14	173	8,3
Infections et infestations	21	108	5,2
Affections hématologiques et du système lymphatique	30	100	4,8
Affections gastro-intestinales	26	94	4,5
Affections du système immunitaire	15	60	2,9
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	14	42	2,0
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	16	30	1,4
Investigations	2	28	1,3
Affections oculaires	9	24	1,2
Affections psychiatriques	8	20	1,0
Affections de l'oreille et du labyrinthe	6	19	0,9
Affections vasculaires	8	19	0,9
Affections endocriniennes	11	17	0,8
Affections des reins et des voies urinaires	8	11	0,5
Affections hépatobiliaires	4	10	0,5
Troubles du métabolisme et de la nutrition	6	10	0,5
Affections cardiaques	7	9	0,4
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	5	8	0,4
Affections congénitales, familiales et génétiques	-	2	0,1
Caractéristiques socio-environnementales	1	2	0,1
Total	503	2092	100,0

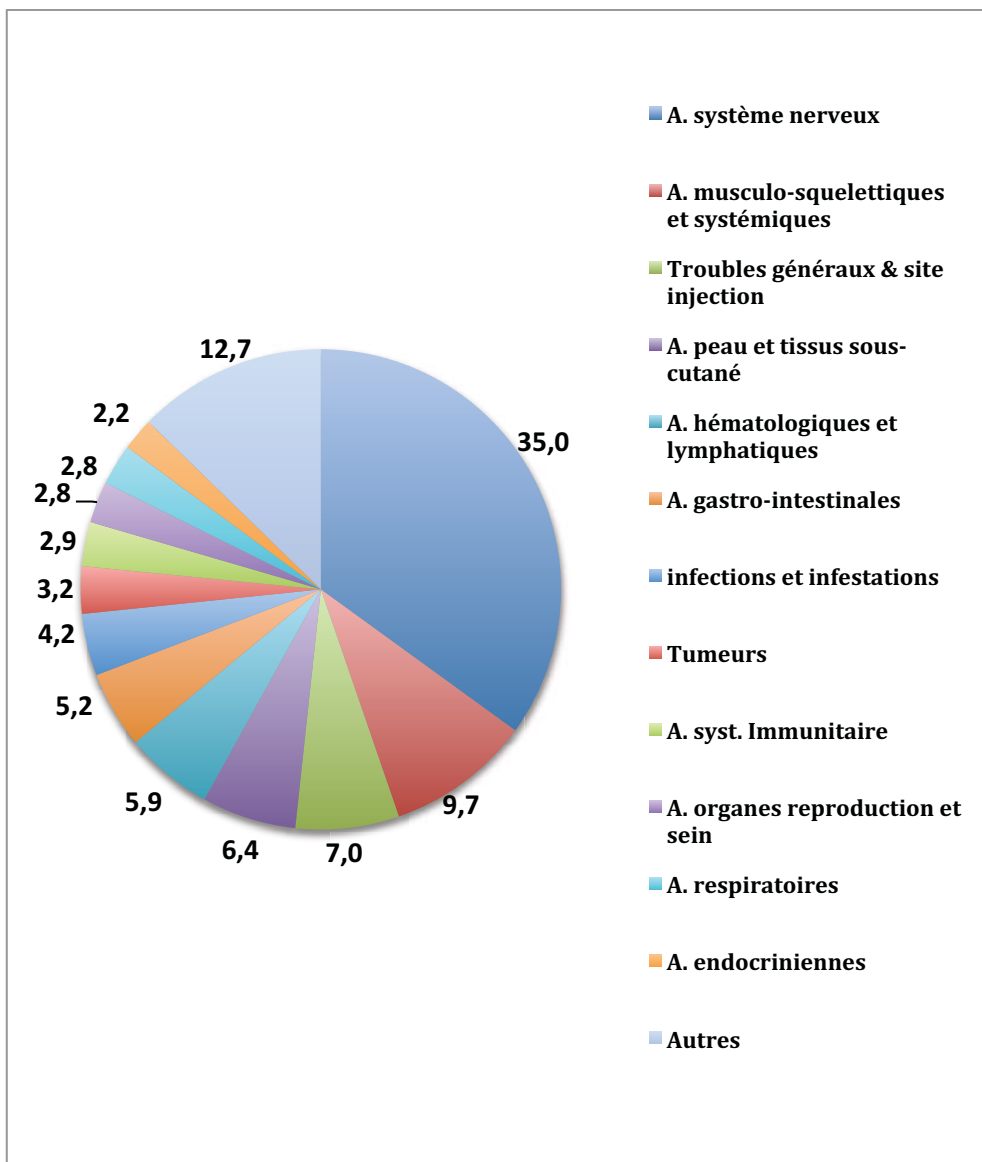


Figure 1. Distribution (%) des 503 cas graves, par SOC de l'effet indésirable principal (depuis 2006)

Taux de notification

Depuis la commercialisation, le taux de notification peut être estimé à 39,9 cas pour 100 000 doses et à 9,6 cas graves pour 100 000 doses.

Parmi les effets récemment médiatisés, des cas de maladie de Verneuil (hydrosadénite suppurée) ont été mentionnés dans la presse fin 2013 – début 2014. Cinq cas ont été notifiés en France (MA20090716, MP20130755, NC20110778, E2013-09929, E2013-10386), dont 3 peu documentés. (Les deux derniers cas ont été notifiés après le 20/09/2013.) Le délai d'apparition, par rapport à la dernière injection vaccinale était respectivement de 15 jours, 2 mois, 20 jours, plus de 3 ans et non précisé.

5.2.3 Maladies auto-immunes

5.2.3.1. Septième année de suivi

Parmi 34 cas où un des effets codés pouvait évoquer un signe de maladie auto-immune, 2 étaient non documentés (pas de malade identifiable, aucun détail, *etc.*) et 17 n'avaient aucun élément pouvant évoquer une maladie auto-immune (cas de syncope, malaise, toxidermie, *etc.*).

Sans préjuger d'un lien causal éventuel avec la vaccination, 15 cas ont été retenus comme cas possibles de maladie auto-immune . Dans 5 cas, les éléments disponibles étaient extrêmement succincts.

Âge : l'âge moyen était de 16,1 ans, l'âge médian de 16 ans (extrêmes : 14-20) (non précisé : 5)

Les signes sont apparus après la 1^{ère} injection dans un cas, après la 2^{ème} dans 5 cas et après la 3^{ème} injection dans 3 cas (non précisé : 6)

Type d'effet

Il y avait 5 cas d'affections démyélinisantes (3 cas de possible 1^{er} épisode de sclérose en plaques, 1 cas de sclérose en plaques confirmée par l'évolution, 1 cas de possible 1^{er} épisode de démyélinisation), 1 encéphalite, 1 encéphalite auto-immune, 2 cas de diabète de type 1, 1 cas de possible maladie de Berger, 1 érythème noueux, 1 fibromyalgie, 1 hyperthyroïdie avec présence d'anticorps, 1 polyarthrite rhumatoïde, 1 purpura thrombopénique idiopathique.

Année de survenue

Six cas sont survenus en 2012 ou 2013, deux cas sont survenus respectivement en 2008 et 2009 ; dans 5 cas, l'année de survenue n'était pas précisée.

5.2.3.2. Récapitulatif depuis la commercialisation

L'ensemble des 127 cas retenus de possibles maladies auto-immunes depuis la commercialisation est présenté dans le Tableau III. Comme cela a été mentionné en Méthodes, l'analyse a privilégié une recherche aussi large que possible, pour éviter de perdre des cas.

Note. L'informativité des cas est très variable : certains sont très succincts avec un diagnostic de maladie auto-immune évoqué mais non confirmé (aucun bilan ou bilan incomplet ou résultats du bilan non disponibles) ; d'autres cas ont un bilan très complet et le diagnostic de maladie auto-immune est confirmé. Cela ne préjuge en rien de la réalité ou non de la maladie, mais simplement des données qui ont été communiquées par le notificateur ou qui ont pu être obtenues ultérieurement.

Dans tous les cas, il est difficile de se prononcer sur un éventuel lien causal, puisque ces maladies peuvent survenir en l'absence de toute vaccination et n'ont rien de pathognomonique d'une vaccination ou d'un médicament en général. Si l'on ne peut affirmer qu'il existe un lien causal, on ne peut pas pour autant l'exclure.

Tableau III. Synthèse des cas notifiés au 20/09/2013 de maladies auto-immunes ou possiblement auto-immunes

Maladies	Nombre de cas notifiés
Affections démyélinisantes centrales et périphériques	50
Autres atteintes du système nerveux	4
Purpura thrombopénique immunologique, thrombopénie auto-immune	15
Diabète de type 1	3
Thyroïdite	8
Dermatomyosite, myosite, polymyosite	5
Anémie hémolytique auto-immune	2*
Polyarthrite rhumatoïde, polyarthrite	9
Lupus érythémateux systémique, ACAN	9
Vascularite	8
Maladies inflammatoires de l'intestin	14
Total	127

* dont un cas de syndrome d'Evans

Treize autres cas comportaient des signes pouvant évoquer une maladie auto-immune, sans confirmation (érythème noueux, maladie de Berger, déficit immunitaire, trouble immunitaire, etc.)

5.2.4 Effets neurologiques

Parmi l'ensemble des cas notifiés depuis la commercialisation, 725 sujets ont présenté un effet avec au moins un effet (PT) appartenant au SOC *Affections du système nerveux*. (Ce nombre est supérieur au nombre de cas où l'effet principal appartient à ce SOC, n=443, plusieurs effets pouvant être codés pour chaque cas.)

Les effets les plus fréquents (n > 4) sont présentés dans le Tableau IV.

Tableau IV. Principaux effets neurologiques notifiés depuis 2006

EI (PT)	n
Céphalée	112
Syncope	106
Présyncope	79
Perte de conscience	48
Paresthésie	34
Vertige	29
Sensation vertigineuse	23
Hypo-esthésie	17
Sclérose en plaques	17
Migraine	14
Epilepsie	11
Convulsion	10
Tremblement	10
Paralysie du septième nerf crânien	9
Sensation de brûlure	8
Fourmillements	7
Neurite optique ¹	7
Syndrome de Guillain-Barré	7
Troubles de la démarche	6
Diminution de la mobilité	5
Faiblesse musculaire	5
Insomnie	5
Polyneuropathe ²	5

1. névrite optique ; 2. polyneuropathie

Les 259 cas graves ont été revus. Parmi eux,

- 36 avaient au moins un PT appartenant au SOC *Affections du système nerveux* mais correspondant à un effet « accessoire » dans un tableau essentiellement non neurologique (par ex. *Céphalée* dans un cas d'agranulocytose, *Migraine* dans un cas de choc anaphylactique, *etc.*),
- 7 étaient non documentés : pas de malade identifiable, pas de date de vaccination et/ou de délai d'apparition des signes, notificateur ne connaissant pas la malade ou ne voulant pas donner plus d'information, *etc.* et donc sans utilité pour l'analyse,
- 4 étaient des doublons

Finalement, 212 cas graves ont été retenus .

L'âge moyen était de 16,5 ans, l'âge médian de 16 ans (extrêmes : 11- 27) (non précisé : 12).

Année de survenue

2007 : 8

2008 : 52

2009 : 29

2010 : 23

2011 : 51

2012 : 33

2013 (au 20/09) : 16

Type de gravité

Hospitalisation / prolongation d'hospitalisation : 99

Autre situation médicale grave: 88

Incapacité : 14

Décès : 2

Mise en jeu du pronostic vital 1

Non précisée : 8

Evolution

Guérison sans séquelles : 84

Sujet non encore rétabli : 67

Guérison en cours : 14

Guérison avec séquelles : 7

Décès : 2

Inconnue : 38

Affections démyélinisantes

Pour les affections démyélinisantes centrales (n=26), le délai d'apparition est inférieur ou égal à 2 mois dans 14 cas ; dans 6 cas, il est supérieur à 2 mois (de 85 jours à plus de 2 ans) ; il n'est pas précisé dans 6 cas.

Pour les névrites optiques (n=10), le délai d'apparition est inférieur ou égal à 2 mois dans 8 cas ; dans un cas, il est supérieur à 2 mois (6 mois) ; il n'est pas précisé dans 1 cas.

Syncopes

Quarante et un cas graves de syncope brutale, avec un délai d'apparition très évocateur, de quelques secondes à quelques minutes (< 15 minutes), ont été notifiés. Le tableau comporte une perte de connaissance brève, parfois avec mouvements cloniques ou tonico-cloniques (n=15), une révulsion des globes oculaires, une mydriase. La récupération est très rapide en quelques secondes à quelques minutes. Outre les hospitalisations pour bilan entraînées par ces syncopes spectaculaires, il peut également y avoir des complications.

En effet, il y a eu une chute brutale dans 13 cas, avec traumatisme crânien (n=3, dont un avec hématome derrière l'oreille et baisse de l'audition dans les jours suivants, avec hospitalisation où une perforation tympanique a été retrouvée), plaies ayant nécessité des points de suture (n=3), fracture de la clavicule, fracture d'une incisive, fracture des os propres du nez avec déviation de la cloison nasale. Ces syncopes avaient déjà été signalées dans le 1^{er} rapport en 2011 et nous avons demandé que soient rappelés les recommandations pour toute vaccination (garder le sujet vacciné, assis ou allongé, sous surveillance pendant 15 minutes). Malgré ce rappel diffusé à l'occasion de la mise en ligne du premier bilan de la surveillance des risques en France (mise en ligne sur le site de l'ANSM le 17/07/2008), il y a toujours des cas notifiés (2 en 2007, 12 en 2008, 7 en 2009, 4 en 2010, 7 en 2011, 5 en 2012, 4 en 2013). On peut noter par ailleurs, qu'il y a eu deux chutes de la table d'examen et deux chutes d'une chaise.

Les données chiffrées présentées ici ne concernent que les cas graves, le nombre de cas non graves étant également important (Tableau IV).

5.3 Données au niveau mondial

Les effets notifiés spontanément en post-AMM, médicalement confirmés ou non, incluant les cas des systèmes nationaux et ceux de la littérature, au niveau mondial sont présentés dans le tableau V (Source : PSUR, 01/06/2012 - 31/05/2013). Il s'agit d'effets et non pas de cas, un même cas pouvant être retrouvé dans plusieurs SOC.

Tableau V. Nombre d'effets notifiés spontanément, par SOC (Source : PSUR 01/06/2012-31/05/2013)

SOC	Cumul depuis 2006		01/06/2012 - 31/05/2013	
	El graves	Ensemble des El, graves & non graves	El graves	Ensemble des El, graves & non graves
Blood and lymphatic system disorders	417	1410	63	172
Cardiac disorders	329	885	45	109
Congenital, familial and genetic disorders	194	251	18	22
Ear and labyrinth disorders	223	744	59	122
Endocrine disorders	74	146	7	17
Eye disorders	728	2357	164	338
Gastrointestinal disorders	2103	11189	352	1416
General disorders and administration site conditions	3600	42166	630	5205
Hepatobiliary disorders	96	180	9	15
Immune system disorders	362	920	82	145
Infections and infestations	919	3504	124	363
Injury, poisoning and procedural complications	672	27762	109	3253
Investigations	731	3037	82	338
Metabolism and nutrition disorders	374	861	49	100
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2100	8973	348	1170
Neoplasms benign, malignant and unspecified	238	761	44	113
Nervous system disorders	7665	28803	1473	4068
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	708	1213	207	253
Psychiatric disorders	1030	2905	194	404
Renal and urinary disorders	203	464	33	54
Reproductive system and breast disorders	322	2500	66	380
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1116	3613	183	465
Skin and subcutaneous tissue disorders	1322	11807	244	1344
Social circumstances	152	330	23	40
Surgical and medical procedures	423	1053	150	226
Vascular disorders	574	2704	108	323
Total	26675	160538	4864	20455

Certains effets sont plus particulièrement surveillés par le laboratoire : affections auto-immunes, affections rhumatologiques et systémiques, réactions inflammatoires non spécifiques, effets immunologiques/allergiques (en particulier anaphylaxie), affections de la peau et du tissu sous-cutané.

Plusieurs signaux ont été analysés par le laboratoire au cours de la période de ce PSUR : un cas d'évolution fatale chez un sujet ayant un asthme (préexistant) mal contrôlé ; narcolepsie et temporalité avec la vaccination, à la demande de l'Agence irlandaise ; douleurs abdominales et temporalité avec la vaccination, à la demande de Santé Canada ; paralysie faciale, à la demande de l'Agence norvégienne ; syndrome douloureux complexe régional, lupus et épilepsie à la demande de l'Agence japonaise ; nouvelle analyse pour le syndrome douloureux complexe régional (et cas non localisés au site d'injection), toujours pour l'Agence japonaise. L'analyse est terminée pour la plupart de ces signaux, à l'exception du syndrome douloureux complexe régional, dont l'évaluation par le PRAC est toujours en cours, avec des questions complémentaires.

5.4 Données des PGR

Plusieurs études demandées dans le cadre des plans de gestions de risque européen et national sont terminées et ont été publiées. D'autres sont encore en cours.

- L'étude menée sur les bases de données de la *Kaiser Permanente* est terminée et publiée (Chao *et al*, voir 5.5).
- L'étude cas-témoin menée dans le programme PGRx est également terminée pour le vaccin quadrivalent et publiée (Grimaldi-Bensouda *et al*, voir 5.5) ; celle sur le vaccin bivalent est toujours en cours.
- Les registres des suivis de grossesse mis en place au Canada, aux Etats-Unis et en France ont arrêté les inclusions en décembre 2012. Les données, portant sur 5 ans et plus de 1400 grossesses, n'ont pas mis en évidence de risque particulier.
- Les résultats intermédiaires à 8 ans des études d'extension des essais cliniques destinées à évaluer la sécurité à long terme n'ont pas mis en évidence d'éléments nouveaux, d'après le point PGR du site de l'ANSM sur l'avancement des études.
-

Par ailleurs, la *Food & Drug Administration* a demandé une étude sur les événements entraînant une consultation aux urgences ou une hospitalisation à partir des bases de données de la *Kaiser Permanente*. L'étude est terminée et publiée (Klein *et al*, voir 5.5). Elle a également demandé une étude sur le vaccin bivalent et maladies auto-immunes. Cette étude devait commencer en 2013, sur la base de données anglaise *Clinical Practice Research Datalink General Practitioner OnLine*. Les résultats devraient être disponibles en 2014.

5.5 Données de la littérature

Etudes demandées dans le cadre de PGR

- L'étude de Chao *et al* (1), déjà mentionnée dans le rapport de 2012, demandée dans le cadre du PGR européen, est une étude de cohorte, menée dans les bases de données de la *Kaiser permanente* de Californie. Elle a porté sur 189 629 femmes vaccinées et s'intéressait à 16

maladies auto-immunes (purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique auto-immune, lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde, arthrite juvénile, diabète de type 1, thyroïdite d'Hashimoto, maladie de Basedow, sclérose en plaques, encéphalomyélite aiguë disséminée, démyélinisation, autre atteinte démyélinisante centrale, syndrome de Guillain-Barré, neuromyélie optique, névrite optique, uvéite). Une seule association significative a été retrouvée, pour la thyroïdite d'Hashimoto : IRR 1,29 (1,08-1,56), mais non retenue après analyse des dossiers, notamment pour des raisons temporelles.

- L'étude de Grimaldi-Bensouda *et al* (2) faisait partie du PGR européen. Il s'agit d'une étude cas-témoin menée dans le programme *Pharmacoepidemiologic General Research Extension*, PGRx, programme recrutant en continu des cas de diverses maladies dans des centres hospitaliers et des témoins en médecine générale. Les sujets inclus pour cette étude étaient des femmes de 14 à 26 ans, vivant en France. L'étude portait sur les maladies auto-immunes suivantes : purpura thrombopénique idiopathique, démyélinisation centrale / sclérose en plaques, syndrome de Guillain-Barré, connectivites (lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde, arthrite juvénile), diabète de type 1, thyroïdite auto-immune : 211 cas ont été appariés à 875 témoins. Pour l'ensemble des maladies auto-immunes étudiées, il n'y avait pas d'association significative avec la vaccination, OR 0,9 (0,5-1,5). Il n'y avait pas d'augmentation significative de l'OR pour la sclérose en plaques, les connectivites, le diabète de type 1. Il n'y avait pas de cas exposés de Guillain-Barré ni de thyroïdite.

- L'étude de Klein *et al* a été demandée par la FDA (3) : il s'agit de la même cohorte que celle de Chao *et al*. (doses, chez 189 629 femmes vaccinées). Elle a analysé les consultations aux urgences et les hospitalisations après vaccination (intervalle de risque : 1 à 60 jours, 1 à 14 jours et jour de la vaccination), dans une cohorte de filles vaccinées avec une période de comparaison à distance de la vaccination (intervalle de comparaison : 180 jours). Les résultats ont montré une augmentation significative de plusieurs signes ou maladies. Après revue des dossiers médicaux, les auteurs ont retenu une augmentation du risque de syncope le jour de la vaccination, OR : 6.0 (3,9-9,2) ainsi qu'une augmentation des infections cutanées pour la période 1 à 14 jours, OR : 2.0 (1,4-2,9).

Autres études

- Une étude a été menée par les *Centers for Disease Control and Prevention* sur le programme *Vaccine Safety Datalink* (4). Les événements étudiés étaient issus de possibles signaux issus de la notification spontanée aux Etats Unis : syndrome de Guillain-Barré, accident vasculaire cérébral, appendicite, convulsions, réactions allergiques, anaphylaxie, syncope, accident thromboembolique veineux (ATEV). L'étude a porté sur 600 559 doses ; le *Vaccine Safety Datalink* est un programme spécifique de surveillance et de recherche sur les risques des vaccins, à partir de sept organismes de gestion de soins. Il s'agit d'une étude de cohorte, sur laquelle des analyses séquentielles hebdomadaires ont été faites à partir de dossiers médicaux électroniques. Aucune augmentation significative des pathologies étudiées n'a été mise en évidence. Cependant, il y avait une augmentation du risque relatif, non significative, pour les ATEV et tous les cas ont été revus : 5 cas sur 8 ont été confirmés (tous avaient d'autres facteurs de risque d'ATEV).

- Une étude de cohorte a été menée chez toutes les filles de 10 à 17 ans du Danemark et de Suède entre le 1^{er} octobre 2006 et le 31 décembre 2010, à partir des bases de données médicales des deux pays, par les instituts de santé publique danois et suédois (5). Les maladies étudiées étaient 23 maladies auto-immunes (maladie de Basedow, thyroïdite d'Hashimoto, autre hyperthyroïdie, hypothyroïdie, maladie coeliaque, maladie de Crohn, colite ulcéreuse, pancréatite, spondylarthrite ankylosante, maladie de Behçet, arthrite juvénile, myosite, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux systémique, vascularite, purpura thrombopénique idiopathique, érythème noueux, sclérodermie, psoriasis, vitiligo, syndrome de Raynaud, diabète de type 1) des maladies neurologiques (paralysie faciale, épilepsie, narcolepsie, névrite optique, paralysie) et les thromboses veineuses. Pour trois signaux potentiels identifiés pour les maladies (maladie de

Behçet, syndrome de Raynaud et diabète de type 1), les analyses ultérieures n'étaient pas en faveur d'une relation causale, notamment pour des raisons temporelles.

- Une surveillance des effets indésirables immédiats du vaccin bivalent a été faite aux Pays Bas, dans le cadre d'une campagne de vaccination : 6 000 filles, nées entre 1993 et 1996, ont été sollicitées pour participer à une enquête avec un questionnaire web sur les effets indésirables éventuels, locaux ou systémiques, survenus dans les 7 jours suivant la vaccination. Parmi 4828 participantes, une très forte proportion a présenté des effets locaux (92,1 % après la 1^{ère} dose, 79,4 % après la 2^{ème} dose, 83,3 % après la 3^{ème}) ; il s'agissait le plus souvent de douleurs dans le bras ; 91,7 %, 78,7 % et 78,4 % ont eu un effet systémique (le plus souvent des myalgies) après chacune des 3 doses (6).

- Les données de notification spontanée des vaccinations aux Etats-Unis, programme VAERS, ont été récemment actualisées pour le vaccin contre le papillomavirus (7) : sur 21 194 cas notifiés pendant la période 2006-2013, 1671 étaient graves (7,9 %).

- Le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (Organisation Mondiale de la Santé) a revu les données disponibles (8). Il a analysé les données de sécurité des Etats Unis, d'Australie, du Japon et des laboratoires. Pour les Etats Unis, les événements identifiés depuis la précédente revue, en 2009, étaient les thromboses veineuses et les syncopes. Il mentionne les cas de syndrome douloureux régional complexe au Japon (voir plus loin), sans tirer de conclusion puisque l'investigation était en cours au moment de la réunion du comité, en juin 2013.

6- Discussion

Il ne ressort pas, au cours de cette dernière année de suivi, de signal particulier et les limites du suivi national semblent de plus en plus évidentes. Il est clair aussi que mathématiquement, le nombre de cas de maladies auto-immunes co-incidentes va augmenter, en fonction de l'augmentation de la couverture vaccinale. C'est une des raisons pour lesquelles nous n'avons pas estimé de taux de notification qui n'apporterait strictement rien au débat, alors même que les études demandées dans les PGR, aussi bien en Europe, qu'en France et aux Etats-Unis sont terminées ou bien avancées et qu'elles seules peuvent apporter des éléments de réponse pour certains effets indésirables potentiels, notamment les maladies auto-immunes.

Pour les effets indésirables notifiés en France, on peut noter le pourcentage d'effets graves plus important qu'aux Etats-Unis (24,0 % vs 7,9 %) ; de même la répartition des effets notifiés en France est quelque peu différente de la notification au niveau mondial, avec une proportion plus importante de notifications d'effets neurologiques.

Maladies auto-immunes

En France, 15 cas ont été retenus au cours de cette 7^{ème} année de commercialisation, sans que l'on ait d'éléments particuliers en faveur ou défaveur d'une relation causale.

Parmi les études menées dans le cadre des PGR, aucune n'a montré une association statistiquement significative et cliniquement pertinente pour les maladies auto-immunes étudiées. On peut noter que l'étude de cohorte de l'ANSM, menée à partir des bases de données de l'assurance maladie est celle qui a inclus le plus grand nombre de sujets. Pour l'analyse faite en 2011, le critère d'évaluation était la mise en ALD ; la partie complémentaire prévue avec les données hospitalières n'est pas disponible. De toute façon, les études pouvant être faites à partir des bases de données de l'assurance maladie en France présentent certaines limites, comparées à des études faites dans d'autres pays, notamment scandinaves, mais aussi aux Etats-Unis ou en Angleterre, où le retour au dossier médical pour analyse précise des cas est le plus souvent possible.

Le nombre et la nature des maladies auto-immunes étudiées sont très différents d'une étude à l'autre. *A posteriori*, alors que plusieurs études sur le sujet ont été publiées au cours des derniers mois, la sélection faite parmi les notifications spontanées correspond assez bien aux maladies analysées dans différentes études. Comme nous avons pris l'option de favoriser la sensibilité, le nombre de cas cité dans ce rapport est surestimé, d'autant plus que de nombreux diagnostics n'ont pas été confirmés dans les données disponibles et que d'autres cas sont extrêmement succincts.

Effets neurologiques

Les effets neurologiques sont largement les effets les plus notifiés en France, puisqu'ils représentent 35 % des notifications ; dans 725 cas (34,6 % des cas notifiés), il y a eu au moins un effet indésirable neurologique, même si cet effet n'était pas forcément prédominant dans le tableau clinique.

Les syncopes, par ailleurs confirmées par l'étude de Klein *et al* (3), sont un effet où la relation causale avec l'acte vaccinal fait peu de doute en raison d'une chronologie évocatrice dans de nombreux cas. Toute vaccination peut potentiellement entraîner une syncope vagale mais, compte tenu du nombre de cas notifiés, peut être plus avec ce vaccin qu'avec d'autres, probablement en raison de l'âge des jeunes filles vaccinées. La persistance de cas notifiés, malgré le rappel de l'Agence en 2008, les caractéristiques cliniques des cas, pouvant se compliquer de mouvements convulsifs, chutes et blessures, montrent qu'un nouveau rappel des recommandations ne serait pas inutile, pour éviter de banaliser l'acte vaccinal.

En ce qui concerne les affections démyélinisantes, aucune conclusion ne peut (et ne pourra) être tirée de la notification spontanée, d'autant plus que c'est un sujet de débat en France.

Signaux évoqués dans d'autres pays ou en France

Au cours de cette 7^{ème} année de suivi, plusieurs signaux ont été identifiés dans différents pays et ont fait l'objet d'une analyse. Certains ont déjà été mentionnés plus haut (5.3.) : narcolepsie (agence irlandaise), paralysie faciale (agence norvégienne), syndrome douloureux complexe régional, épilepsie et lupus (agence japonaise), pour lesquels différentes agences nationales ont demandé au laboratoire une revue des cas. Deux autres effets ont également été identifiés comme des signaux potentiels : syndrome de tachycardie orthostatique posturale (agence danoise) et ménopause précoce.

Les cas de syndrome douloureux complexe régional ont amené le Japon, en raison d'une forte médiatisation, à interrompre la promotion du programme de vaccination mis en place quelques semaines plus tôt. (Le vaccin était déjà disponible au Japon, mais il n'y avait pas de campagne vaccinale. Il reste disponible et remboursé.)

Pour la maladie de Verneuil, médiatisée en France après un dépôt de plainte, il n'y a aucune donnée dans la littérature.

7- Conclusions et propositions

Nos conclusions sont identiques à celles de 2011 : continuer le suivi national, tel qu'il est aujourd'hui, au delà de la 7^{ème} année ne fera guère avancer les connaissances sur les effets indésirables du vaccin. Cependant, une surveillance régulière des effets graves notifiés, par système-organe (SOC), à un rythme semestriel, permettrait de repérer d'éventuelles modifications de la notification, qui seraient alors analysées plus en détail.

Par ailleurs, il est souhaitable de rappeler la surveillance indispensable dans les 15 minutes qui suivent la vaccination, pour éviter toute chute.

8- Références bibliographiques

1. Chao C, Klein NP, Velicer CM, Sy LS, Slezak JM, Takhar H *et al.* Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med* 2012 ; 271 : 193-203
2. Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, Bénichou J, Lebrun-Frenay C, Papeix C *et al.* Autoimmune disorders and quadrivalent papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med* 2013, doi/ 10.1111/joim.12155
3. Klein NP, Hansen J, Chao C, Velicer C, Emery M, Slezak J *et al.* Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine administered routinely to females. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012 ; 166 : 1140-8
4. Gee J, Naleway A, Shui I, Baggs J, Yin R, Li R *et al.* Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine* 2011, 29 : 8279-84
5. Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, Sparén P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ* 2013 ; 347: f5906
6. van Klooster TM, Kemmeren JM, van der Maas, de Melker HE. Reported adverse events in girls aged 13-16 years after vaccination with the human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine in the Netherlands. *Vaccine* 2011 ; 29 : 4601-7
7. Anon. Human papillomavirus vaccination coverage among adolescent girls, 2007_2012, and postlicensure vaccine safety monitoring, 2006-2013, United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013 ; 62 : 591-5
8. Anon. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 12-13 June 2013. *Wkly Epidemiol Rec* 2013 ; 88 : 301-312