

Bilan de pharmacovigilance et profil de sécurité d'emploi de Prevenar[®] 13

Le profil de sécurité d'emploi de Prevenar[®] 13 a été analysé à partir des données de sécurité recueillies chez plus de 4400 nourrissons. Par ailleurs, la sécurité du Prevenar[®] 13 a également été évaluée chez 354 enfants âgés de 7 mois à 5 ans dans le cadre d'une vaccination de rattrapage. Enfin les données de pharmacovigilance de Prevenar[®] 13 ont été prises en compte dans cette analyse.

Données cliniques de sécurité d'emploi

Durant sa phase de développement clinique, les effets indésirables les plus couramment observés chez le nourrisson ayant reçu une injection de Prevenar[®] 13 (chez plus d'un patient sur 10) sont les suivants: perte d'appétit, fièvre, irritabilité, réactions au site d'injection (rougissement ou induration de la peau, gonflement, douleur ou sensibilité), somnolence et sommeil de mauvaise qualité. Les études comparant le Prevenar[®] 13-valent au Prevenar[®] 7-valent ont montré un profil de tolérance comparable.

Dans le cadre d'un rappel chez les enfants âgés de plus de 12 mois, une augmentation des réactions au site d'injection a été rapportée par rapport aux taux observés au cours de la primo-vaccination par Prevenar[®] 13.

Plan de gestion des risques

Dès sa mise sur le marché européen, un plan de gestion des risques (PGR) comportant diverses études a été mis en place afin de préciser, dans les conditions réelles d'utilisation, le profil de sécurité d'emploi du Prevenar[®] 13. Ces études, décrites dans la fiche PGR en ligne sur le site de l'Afssaps, sont actuellement en cours. Leurs résultats ne sont donc pas encore disponibles.

Bilans de pharmacovigilance

➤ Données internationales

Au total, au 9 juillet 2011, 1690 effets indésirables (dont plus de 600 graves) ont été notifiés pour environ 59 millions de doses vendues durant deux années de commercialisation (juillet 2009 – juillet 2011), soit un taux de notifications estimé de l'ordre de 2.9 pour 100 000 doses vaccinales et de 1.1 cas graves pour 100 000 doses vaccinales.

Les effets indésirables majoritairement rapportés avec un taux de notifications inférieur à 1 pour 100 000 doses présentent un caractère bénin et transitoire. Il s'agit principalement de réactions au site d'injection et de fièvre. Parmi les effets indésirables graves¹ : fièvre, convulsions avec ou sans fièvre et épisode d'hypotonie-hyporéactivité prédominant, et sont mentionnés dans le résumé des caractéristiques de ces produits (RCP).

Parmi les 28 effets indésirables d'évolution fatale figurent 10 cas d'infections pneumococciques, 6 d'entre eux considérés comme un échec vaccinal car liés à un sérotype contenu dans le vaccin et 4 cas liés à un sérotype vaccinal non contenu dans le vaccin. Pour les 18 autres cas, 2 cas sont dû à une infection autre que pneumococcique, 5 cas liés à une pathologie sous-jacente, 6 cas sont des cas de mort subite du nourrisson et dans 5 cas, la cause de décès est inconnue. La plupart de ces effets indésirables (22/28) ont été notifiés au cours du premier semestre 2011 (la proportion de notifications d'EI évoluant vers un décès a été de 0.06/100 000 doses durant le premier semestre 2011 versus 0.01/100 000 doses (2 cas/14.8 millions) durant le semestre précédent).

Parmi, les effets indésirables inattendus observés chez l'enfant d'âge compris entre six semaines et cinq ans, ont été rapportés : un cas de syndrome de Guillain-Barré, quatre cas de maladie de Kawasaki et quatre cas de purpura thrombocytopenique idiopathique. A l'issue de l'analyse des données cliniques

¹ Effet indésirable grave, définition : un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation.

(symptômes, délai d'apparition, antécédents médicaux, pathologie sous-jacente,...) pour deux de ces observations, la responsabilité du Prevenar® 13 ne peut être formellement exclue. Il s'agit de :

- Un cas de maladie de Kawasaki diagnostiqué chez une fillette de 3 mois ayant débuté 4 jours après l'administration de Prevenar 13 et d'Infanrix Hexa.
- Un cas de purpura thrombocytopenique idiopathique rapporté chez une fillette de 26 mois dans les 14 jours suivant la vaccination.

Le taux de réactions anaphylactiques notifié après vaccination est très nettement inférieur à celui déjà mentionné dans la littérature (environ 0,65/1 000 000).^[1]

Durant le premier semestre 2011, 48 cas d'inefficacité vaccinale dont 21 confirmés², ont été rapportés. Parmi ces cas, 13 (62%) ont eu une infection invasive due au sérotype 19A, 5 (24%) au sérotype 3, 2 (9%) au sérotype 7F et 1 (5%) au sérotype 19F. Le sérotype 19A, souvent résistant aux antibiotiques, est un des principaux sérotypes de portage et induit fréquemment une infection invasive grave.

➤ **Données nationales**

En complément du PGR européen et dès la commercialisation en France en juin 2010 du Prevenar® 13, l'Afssaps a mis en place un suivi national renforcé de pharmacovigilance assuré par le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Tours, centre déjà antérieurement désigné par l'Agence pour réaliser le suivi de pharmacovigilance du Prevenar® 7-valent en 2001.^[2]

Au total, plus de 160 notifications spontanées (dont plus de 40 graves) ont été recueillies et analysées pour environ 3 millions de doses vendues durant une année de commercialisation (juin 2010 – août 2011), soit un taux de notifications (5.4 pour 100 000 doses vaccinales) plus élevé qu'au niveau international (2.9 pour 100 000 doses vaccinales). En revanche, le taux de notifications d'EI graves estimé est proche de celui du bilan international (1.5 versus 1.1 cas pour 100 000 doses vaccinales).

La majorité des effets indésirables rapportés avec un taux de notifications inférieur ou égal à 1.5 pour 100 000 doses sont de même nature que ceux observés pour le bilan international qu'elle que soit la gravité de l'effet.

Les 5 cas d'évolution fatale ont été jugés non imputables à la vaccination et concernent : 2 cas d'infections pneumococciques (un d'entre eux étant lié à un sérotype vaccinal), 1 cas d'autre infection, 1 cas lié à une pathologie sous-jacente et 1 cas dont la cause de décès est inconnue.

Aucun cas de réaction anaphylactique n'a été rapporté durant la période d'analyse.

Conclusion

Compte-tenu de l'ensemble des données disponibles à ce jour, l'Afssaps considère que le rapport bénéfices-risques de ce vaccin reste favorable.

Néanmoins, l'Afssaps est concernée par le nombre de cas d'inefficacité vaccinale, en particulier ceux observés avec le sérotype 19A. En effet, c'est essentiellement devant l'émergence du 19A dont la dangerosité particulière est établie que le Prévenar® 13 a remplacé Prevenar® 7-valent. Ces échecs, en particulier ceux liés au sérotype 19A, vont donc faire l'objet d'un suivi particulier en pharmacovigilance, ce d'autant que leur nombre est probablement sous estimé, certaines infections invasives n'ayant pas de documentation bactériologique.

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au réseau national des centres régionaux de pharmacovigilance (coordonnées disponibles sur www.afssaps.fr).

Références bibliographiques :

1. Bohlke K et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003; **112**: 815-20.
2. Autret-Leca E et al. Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7): French survey of serious adverse reactions. *Thérapie* 2011; **66**(1): 81-6.

² La confirmation d'un échec vaccinal doit satisfaire aux critères suivants : délai d'apparition de l'infection pneumococcique d'au-moins 15 jours suivant l'administration de la dernière dose du schéma vaccinal recommandé ET identification d'un sérotype contenu dans le vaccin.