

# Pharmacovigilance des vaccins

Par **Élisabeth Autret-Leca, Hawaré Cissoko, Frédérique Beau-Salinas, Annie-Pierre Jonville-Béra**, service de pharmacologie clinique et centre régional de pharmacovigilance et d'informations sur le médicament, CHRU, 37044 Tours Cedex. [autret-leca@med.univ-tours.fr](mailto:autret-leca@med.univ-tours.fr)

**NDLR.** Cet article a déjà été publié au mois de septembre dans le supplément Vaccins de *La Revue du Praticien-Médecine Générale* dans une version modifiée par rapport au texte original, version qui n'avait pas eu le bon à tirer des auteurs. Ces modifications concernaient la suppression du texte « Pandemrix® et narcolepsie » et du dernier paragraphe de l'encadré « Vaccins antirotavirus et invaginations intestinales » (en gras, page 12). Dans la mesure où l'objectif de cet article était de faire le point sur les données récentes portant sur la pharmacovigilance des vaccins, ces suppressions étaient préjudiciables à l'objectivité et à la réputation des auteurs. *La Revue du Praticien*, en accord avec les auteurs, publie donc le texte validé par eux et prie ces derniers, ainsi que nos lecteurs de l'excuser.

Les vaccins ayant un bénéfice individuel différé doivent avoir un excellent profil de tolérance lors de leur mise sur le marché, qui doit se confirmer par une surveillance attentive post-AMM. Cette détection d'éventuels effets graves et rares passe par la notification systématique des effets indésirables, par un suivi actif seul capable d'identifier une alerte qui sera ou non confirmée par des études de pharmaco-épidémiologie. L'exemple de certains vaccins montre l'importance d'un dispositif solide de pharmacovigilance pour ne pas craindre ou innocenter à tort ces médicaments.

## PHARMACOVIGILANCE : INDISPENSABLE

La pharmacovigilance est l'ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effets indésirables (EI) résultant des médicaments incluant donc les vaccins.<sup>1</sup> La particularité d'un vaccin est qu'il s'adresse habituellement à des sujets en bonne santé, souvent jeunes (impliquant donc l'acceptation des parents). Son bénéfice individuel est différé et inconnu, alors que son risque est souvent immédiat et parfois retardé. Le profil de tolérance doit donc être excellent pour faire accepter la stratégie vaccinale. La population vaccinée est variée (du nourrisson à la personne âgée) et large, facilitant l'évaluation de la tolérance à un temps donné et dans un groupe donné. Les événements indésirables (EI) susceptibles d'être dus à la vaccination sont identifiés et gérés selon les procédures standardisées de la pharmacovigilance. Un EI est toute réaction nocive et non voulue se produisant dans les conditions normales d'emploi ou résultant d'un mésusage. Au moment de l'AMM, les données issues des essais cliniques ayant inclus quelques centaines ou milliers d'individus sélectionnés permettent de préciser l'efficacité du vaccin sur des marqueurs souvent biologiques (taux d'anticorps protecteurs) mais rarement sur le marqueur clinique pertinent qu'est la prévention de la maladie. Le profil de tolérance est décrit, mais seuls sont identifiables les effets de survenue pré-

coce, d'incidence relativement élevée (réactions locales, fièvre). Les effectifs des essais pré-AMM sont insuffisants pour identifier les risques rares. La pharmacovigilance du vaccin est donc indispensable après l'AMM. Elle est basée comme pour tous les médicaments sur la « notification spontanée », fondamentale pour générer des alertes qui seront ou non confirmées par des études pharmaco-épidémiologiques.

## NOTIFICATIONS SPONTANÉES : MEILLEUR SYSTÈME D'ALERTE

La notification spontanée des EI susceptibles d'être dus à un vaccin est le seul moyen de dépister une alerte. Leur déclaration est l'unique façon d'identifier les risques rares liés à la vaccination en situation de prescription courante, permettant une éventuelle prise de décision de santé publique. Les EI sont à déclaration obligatoire<sup>2</sup> s'ils sont graves (médicalement significatifs,

### Contre-indications des vaccins\*

- **Réaction allergique grave** de type anaphylactique à un vaccin ou à un de ses composants (néomycine, latex). L'allergie à l'œuf ou à la gélatine contre-indique les vaccins grippaux et contre la fièvre jaune.
- **Immunodépression** pour les vaccins vivants atténués, y compris en cas de corticothérapie à forte dose.
- **BCG contre-indiqué** en particulier chez le sujet séropositif pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), même sans immunodépression.
- **Vaccin de la coqueluche**, y compris acellulaire, contre-indiqué en cas de :
  - survenue dans les 48 heures qui suivent la vaccination d'une fièvre élevée supérieure ou égale à 40 °C, d'un syndrome de cris persistants, de convulsions (fébriles ou non) ou d'un syndrome d'hypotonie-réactivité ;
  - encéphalopathie évolutive convulsivante ou non ;
  - épilepsie instable ; en revanche, des antécédents de convulsions fébriles sans lien avec une injection vaccinale ne sont pas une contre-indication, mais ils font recommander de prévenir la réaction fébrile post-vaccinale par la prescription de paracétamol.

\* Les RCP manquant parfois d'harmonisation et étant évolutives, il convient de les vérifier systématiquement.

provoquant ou prolongeant l'hospitalisation, susceptibles de mettre la vie en danger, entraînant une invalidité, une incapacité ou le décès, provoquant une anomalie ou malformation congénitale) ou inattendus (non mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit figurant dans le *Vidal*).

La déclaration, faite par un professionnel de santé ayant observé l'EI, qu'il soit ou non le prescripteur, est adressée au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont dépend le notificateur (coordonnées dans les premières pages du *Vidal*).

**Le CRPV analyse cet effet** suivant une méthodologie qui établit l'importance de la relation entre chaque médicament pris par le patient (et pas seulement celui a priori suspect) et la survenue de l'EI.<sup>3</sup> Cette imputabilité est une démarche objective, fondée sur un raisonnement logique, qui nécessite un dialogue entre le clinicien et le médecin de pharmacovigilance. La relation temporelle entre le vaccin et l'EI est difficile à établir pour des événements de survenue tardive (neuropathie, thrombopénie). La récurrence de l'effet indésirable lors d'une nouvelle administration du vaccin est une circonstance rare s'il n'est administré qu'une seule fois, ou encore si elle se fait avec un vaccin contenant une autre souche ou d'autres excipients, ou après suppression de certaines valences. La sémiologie de l'EI est évocatrice du rôle vaccinal en cas de réaction locale au point d'injection ou lorsque la réaction simule la maladie à minima après l'administration de vaccin vivant atténué (parotidite ou syndrome méningé avec le vaccin anti-ourlien ; éruption et/ou conjonctivite avec le vaccin rougeoleux). La détermination de la souche virale est donc un élément important pour confirmer une réaction post-vaccinale avec un vaccin vivant atténué et éliminer

une infection due au virus sauvage. Le rôle respectif des nombreux antigènes, excipients et résidus est difficile à établir en cas de phénomènes immuno-allergiques mais explique l'importance de connaître la composition du vaccin. Il n'y a pas de consensus sur les éléments chronologiques ou sémiologiques de l'imputabilité d'un vaccin dans la survenue d'un EI.<sup>1</sup>

Enfin, la description de cas analogues dans les publications conforte le rôle du vaccin mais son absence ne l'exclut pas.

**Les dossiers d'effets indésirables**, une fois validés, sont saisis anonymement dans la banque nationale de pharmacovigilance des CRPV, outil de recherche et d'identification d'alertes qui passeraient inaperçues en l'absence de cette centralisation. Lorsqu'un EI est nouveau et/ou grave et/ou anormalement fréquent, un des CRPV est chargé d'analyser tous les cas similaires rapportés aux CRPV et à l'industriel. La Commission nationale de pharmacovigilance donne ensuite au ministre son avis sur la décision à prendre : modification de l'information dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) tel qu'il apparaît dans le *Vidal*, information des prescripteurs, suspension ou suppression du vaccin.

**La déclaration spontanée est loin d'être exhaustive**, puisqu'on estime que seuls 1 à 10 % des EI graves sont notifiés.<sup>4</sup> Cette sous-notification s'explique par un manque de temps, une mauvaise compréhension de son intérêt en termes de santé publique ou encore par le lien non fait par le médecin entre un effet et un médicament. Cela retarde, voire empêche, l'identification des effets très rares, donc une éventuelle décision de santé publique. Cette sous-notification n'est pas spécifique aux vaccins mais peut être plus sensible dans la mesure où les vaccins

## Hépatite B : pas de risque de SEP chez l'enfant

Disponible depuis plus de 25 ans, ce vaccin est la mesure de prévention la plus efficace contre l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB). Mais les débats sur son innocuité, et notamment sur le risque de sclérose en plaques (SEP), ont diminué le suivi des recommandations vaccinales. Jusqu'en 2004, aucune étude n'avait montré de lien entre le vaccin et la survenue d'une affection démyélinisante centrale. En 2004, une étude cas-témoins a conclu à une association significative, chez l'adulte, dans les 3 ans qui suivent la vaccination.<sup>1</sup> Toutefois, selon les autorités de santé, ces résultats ne remettaient pas en cause les recommandations vaccinales en vigueur.<sup>2</sup> En 2007 et 2008, deux études chez des enfants de 6 à 16 ans ne trouvent pas d'association entre cette vaccination et le risque de survenue ou de récurrence de SEP.<sup>3,4</sup> La première a comparé 143 enfants ayant eu un premier épisode de SEP suivi d'au moins 1 autre épisode entre 1994 et 2003 à 1 122 témoins sans SEP

appariés au cas sur l'âge ( $\pm 6$  mois), le sexe et le lieu de résidence. Elle conclut qu'il n'y a pas de lien entre cette vaccination chez l'enfant et le risque de survenue ultérieure d'une atteinte démyélinisante du SNC, incluant la SEP, quels que soient le nombre d'injections, le délai et la marque du vaccin.<sup>4</sup> Cependant, dans un des sous-groupes, celui ayant respecté le calendrier vaccinal et vacciné depuis plus de 3 ans par Engerix B<sup>®</sup>, on observe une association statistiquement significative avec la survenue d'une affection démyélinisante. Les autorités de santé ont cependant estimé que les données de cette analyse complémentaire, conduite a posteriori, avaient les caractéristiques d'un résultat statistique fortuit et qu'il n'y avait pas lieu de modifier les recommandations vaccinales.<sup>5</sup> L'OMS, en octobre 2008, parvient à la même conclusion. La seconde étude est une cohorte française (KIDSEP) de 356 enfants ayant eu entre janvier 1994 et décembre 2003 un premier épisode aigu

de démyélinisation survenu avant l'âge de 16 ans dont 41 % ont rechuté. Elle a exclu un risque accru de récurrence chez l'enfant vacciné.<sup>6</sup>

### Références

1. Hernán MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Étude cas-témoins sur le risque de survenue de SEP et la vaccination contre l'hépatite B. *Neurology* 2004;63:838-42.
2. Commission nationale de pharmacovigilance du 29 septembre 2004 et audition publique sur la vaccination contre le VHB et SEP. Paris : 9 novembre 2004.
3. Mikaeloff Y, Caridade G, Rossier M, Suissa S, Tardieu M. Hepatitis B vaccination and the risk of childhood-onset multiple sclerosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:1176-82.
4. Mikaeloff Y, Caridade G, Suissa S, Tardieu M. Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. *Neurology* 2009;72:873-80.
5. Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination contre l'hépatite B. [http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20081002\\_HepB.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20081002_HepB.pdf)
6. Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, Tardieu M., Suissa S; KIDSEP study group of the French Neuropaediatric Society. Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination. *Brain* 2007;130:1105-10.

## Prevenar®

L'intérêt d'un vaccin contre le pneumocoque est indiscutable. Ainsi, Prevenar® à 7 valences (PCV-7) a montré son efficacité préventive sur les infections invasives dues aux sérotypes vaccinaux,<sup>1</sup> qui bénéficie également aux adultes.<sup>2</sup> Cependant, son efficacité est moindre sur les otites dues aux sérotypes vaccinaux. Il augmente celles dues aux sérotypes non inclus dans le PCV-7<sup>3</sup> et l'acquisition de pneumocoques résistants en particulier du sérotype 19A non inclus dans le PCV-7.<sup>4</sup> C'est pourquoi on lui a substitué un vaccin à 13 valences incluant le sérotype 19A. Seule la surveillance des infections à pneumocoques permettra de dire si cette extension est suffisante ou non.

1. Black S, Shinefield H, Baxter R, et al. Post-licensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:485-9.

2. Lexau CA, Lynfield R, Danila R, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2005;294:2043-51.

3. McEllistrem MC, Adams J, Mason EO, Wald ER. Epidemiology of acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* before and after licensure of the 7-valent pneumococcal protein conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2003;188:1679-84.

4. van Gils EJ, Veenhoven RH, Hak E, et al. Pneumococcal conjugate vaccination and nasopharyngeal acquisition of pneumococcal serotype 19A strains. *JAMA* 2010;304:1099-106.

s'adressent à des sujets sains et sont recommandés par les autorités de santé. Les causes de la sous-notification par les prescripteurs sont l'ignorance de l'obligation de déclarer, la méconnaissance des conséquences en termes de santé publique et la lourdeur du suivi des dossiers par les CRPV. Elles contrastent avec l'étonnement des prescripteurs du retard de prise de décision par les autorités de santé au vu d'un EI qu'ils connaissent mais n'ont pas déclaré.

**Cela justifie un suivi systématique des données post-AMM** à long terme, en ce qui concerne aussi bien l'efficacité sur la prévention de la maladie (nombre d'hépatites B) et de ses complications (décès, cancer du foie) que la survenue d'effets rares et graves. À ce titre, la mise sur le marché de Prevenar® assortie d'un suivi intensif (surveillance des méningites à pneumocoques, émergence de sérotypes plus agressifs que ceux du vaccin, enregistrement systématique de tous les EI graves vus par les pédiatres, registre des enfants vaccinés, etc.) est un exemple qui mériterait d'être suivi.<sup>5,6</sup>

Les publications de cas isolés d'EI susceptibles d'être liés à un vaccin, alors qu'ils n'ont pas été déclarés au CRPV, ne respectent pas le caractère obligatoire de la déclaration, mais servent parfois d'alarme pour rechercher des cas similaires au sein de la banque des CRPV.

## DONNÉES PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIQUES

La pharmaco-épidémiologie vise à infirmer ou à confirmer les alertes identifiées par la notification spontanée. Les différentes méthodologies de suivi systématique de larges populations s'appuyant sur des bases de données (administratives, consultations, hospitalisations, registres vaccinaux) tentent de quantifier le risque lié aux vaccins dans la survenue d'événements rares et/ou très tardifs.

## Pandemrix® et narcolepsie

En août 2010, plusieurs états européens ont signalé des cas de narcolepsie chez des adolescents vaccinés par Pandemrix® [grippe A(H1N1)].<sup>1,2</sup> En France, 25 cas de narcolepsie ont été rapportés dont 11 chez des enfants de moins de 16 ans, soit un nombre de cas observés entre 10 et 15 ans (n = 9) supérieur au nombre de cas attendus. Ces données sont cohérentes avec les résultats d'une étude suédoise<sup>3</sup> montrant une augmentation du risque de narcolepsie (RR 4,2) dans les 2 à 3 mois suivant la vaccination par Pandemrix® chez les sujets de moins de 20 ans et avec ceux d'une étude finlandaise<sup>4</sup> montrant une augmentation du risque de narcolepsie (OR à 12,7) associée au Pandemrix® chez les enfants âgés de 4 à 19 ans.

1. Afssaps. Communiqué de presse « Vaccins pandémiques grippe A(H1N1) et narcolepsie. Actualisation des données ». 4 avril 2011. <http://www.afssaps.fr/>

2. Dauvilliers Y. Vaccination anti-H1N1 and narcolepsie. *Rev neurol* 2011;167:561-2.

3. Occurrence of narcolepsy with cataplexy among children and adolescents in relation to the H1N1 pandemic and Pandemrix vaccinations. Results of a case inventory study by the MPA in Sweden during 2009-2010. [http://www.lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2011/Fallin-venteringsrapport\\_pandemrix\\_110630.pdf/](http://www.lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2011/Fallin-venteringsrapport_pandemrix_110630.pdf/)

4. National Institute for Health and Welfare. Association between Pandemrix and narcolepsy confirmed among Finnish children and adolescents. 1 sept 2011. [http://www.thl.fi/en\\_US/web/en/pressrelease?id=26352](http://www.thl.fi/en_US/web/en/pressrelease?id=26352)

## Vaccin ROR : pas de risques de maladie de Crohn et/ou autisme

En 1995, l'association entre maladie de Crohn et autisme avec la vaccination par ROR a été avancée par des chercheurs britanniques.<sup>1</sup> Cependant, aucune étude pharmaco-épidémiologique n'a pu reproduire ces résultats, ce qui a mis en doute l'honnêteté des données anglaises. En particulier, en 2005, les admissions pour maladie de Crohn d'enfants et d'adolescents anglais entre 1991 à 2003 ont été examinées à l'université d'Oxford, et comparées avant et après l'introduction d'un vaccin.<sup>2</sup> Cette étude n'a pas montré d'augmentation de la fréquence de maladie de Crohn en relation avec le programme de vaccination ROR.

1. Thompson NP, Montgomery SM, Pounder RE, Wakefield AJ. Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease? *Lancet* 1995;345:1071-4.

2. Seagroatt V. MMR vaccine and Crohn's disease: ecological study of hospital admissions in England, 1991 to 2002. *BMJ* 2005;330:1120-1.

**Le registre est un recueil systématique** de tous les cas d'un événement donné (l'EI) dans une zone géographique déterminée. Il décèle les modifications de fréquence d'une pathologie avant et après l'introduction du vaccin.

**La cohorte est un groupe de sujets sélectionnés** en fonction d'une caractéristique (l'exposition au vaccin) que l'on suit dans le temps pour quantifier la survenue d'un phénomène (l'EI). Elle peut être comparative (sujets non vaccinés suivis dans les mêmes conditions). La durée et le coût des études de cohorte freinent leur réalisation.

**Les études cas-témoins comparent l'exposition au vaccin** entre un groupe de sujets ayant eu l'EI (les cas) et un groupe,

**Le bénéfice individuel des vaccins est différé et inconnu, alors que leur risque est immédiat.**

**Même si leur tolérance est très bonne, il faut s'en assurer par la surveillance intensive et systématique d'éventuels effets rares et graves après leur mise sur le marché.**

**La déclaration des effets indésirables des vaccins aux centres régionaux de pharmacovigilance éventuellement complétée par des études de pharmaco-épidémiologie est la seule façon de connaître leur tolérance en vie réelle.**

**Les contre-indications et les précautions d'emploi figurant dans le résumé des caractéristiques des produits doivent être systématiquement vérifiées.**

aussi comparable que possible, de sujets ne l'ayant pas eu (les témoins). Elles sont particulièrement pertinentes pour les effets indésirables rares ou de délai d'apparition retardé.

**Les études cas attendus-cas observés** comparent le nombre d'effets indésirables enregistrés dans une population à ceux attendus dans la même population en l'absence de vaccin.

Toutes ces techniques de pharmaco-épidémiologie confirment (ou infirment) une association entre l'exposition à un vaccin et la survenue d'un effet indésirable et estiment sa force mais ne permettent pas d'affirmer que le vaccin est la cause de l'EI. Seuls les essais thérapeutiques ou les cohortes randomisées permettraient un jugement de causalité, mais ils sont rarement construits pour mettre en évidence un effet indésirable.

## DES FAITS ÉTABLIS

### Effets indésirables spécifiques liés à l'antigène

La réversion de la souche vaccinale du vaccin poliomyélitique oral (vaccin vivant atténué) peut induire les symptômes de la maladie qu'il est censé prévenir. Ce dernier n'est donc plus recommandé depuis 1982 en France. Des méningites lymphocytaires d'origine ourlienne rapportées dans les 3 semaines suivant la vaccination par ROR (0,82/100 000 vaccinations),<sup>7</sup> dues à la souche URABE, ont conduit au retrait de ces préparations vaccinales commercialisées en France. Des purpuras thrombopéniques associés au ROR ont également été mis en évidence, avec une fréquence égale à celle des méningites lymphocytaires (0,95/100 000 vaccinés).<sup>8</sup> La *Food and Drug Administration* (FDA) a suspendu l'AMM du vaccin antirotavirus (EV5 RotaShield<sup>®</sup>, non commercialisé en France), très peu de temps après sa commercialisation, en raison de cas d'invaginations intestinales dans la semaine suivant la vaccination.<sup>9</sup>

### Effets non spécifiques liés à d'autres composants

Les réactions inflammatoires locales et générales habituelles augmentent en présence d'adjuvants, comme l'hydroxyde d'aluminium qui serait à l'origine d'un tableau clinique chronique de myofasciite à macrophages associant fatigue, myalgies et arthralgies. Les réactions allergiques (néomycine, latex, œuf, gélatine) sont extrêmement rares (1 à 3 par million de doses).

### Effets indésirables liés au terrain

Les patients atteints de déficit immunitaire peuvent ne pas tirer bénéfice d'une vaccination avec les vaccins inactivés et courent un plus grand risque avec les vaccins vivants. Les titres élevés d'antitoxines diphtériques circulantes favorisant les réactions locales intenses ont conduit au développement d'un vaccin de rappel composé de quantité réduite d'anatoxine. ●

## RÉFÉRENCES

- Aymard M et les membres de la Table Ronde n° 5 de Giens 11+. Méthodologie d'évaluation des vaccins viraux. *Thérapie* 1996;51:439-43.
- Décret du 24 mai 1984 (JO du 30/5/1984) Livre V du Code de la santé publique (articles R5144-1 et R5144-11). Décret 95-278 du 13 mars 1995. Décret 95-566 du 6 mai 1995.
- Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie* 1985;40:111-8.
- Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2006;29:385-96.
- Giebink GS. The prevention of pneumococcal disease in children. *N Engl J Med* 2001;345:1177-83.
- Musser JM, Kaplan SL. Pneumococcal research transformed. *N Engl J Med* 2001;345:1206-7.
- Jonville-Béra AP, Autret E, Galy-Eyraud C, Hessel L. Aseptic meningitis following mumps vaccine. A retrospective survey by the French Regional Pharmacovigilance centers and by Pasteur-Mérieux Sérums & Vaccins. *Pharmaco-epidemiol Drug Saf* 1996;5:33-7.
- Jonville-Béra AP, Autret E, Galy-Eyraud C, Hessel L. Thrombocytopenic purpura after measles, mumps and rubella vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:44-8.
- Centers for Disease Control and Prevention. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine-United States, 1998-1999. *MMWR* 1999;48:577-81.

## Vaccins antirotavirus et invaginations intestinales

En raison de la mise en évidence d'un risque d'invagination intestinale (1 cas pour 10 000 enfants vaccinés) associé au vaccin antirotavirus (EV5 RotaShield<sup>®</sup>), ce risque a été particulièrement surveillé dès la mise sur le marché des vaccins RotaTeq<sup>®</sup> (RV5) et Rotarix<sup>®</sup> (RV1).

Les données issues du suivi intensif de pharmacovigilance sont en faveur d'une augmentation du risque d'invagination intestinale dans les 7 jours suivant l'administration de la première dose de Rotarix<sup>®</sup>.

Du fait de ce signal, une modification du RCP a été validée par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne du médicament en février 2010. Le risque attribuable à Rotarix<sup>®</sup> a été estimé par l'Afssaps (2 et 2,3 cas/million d'enfants vaccinés) très inférieur à celui du RotaShield<sup>®</sup>. Pour RotaTeq<sup>®</sup>, les données disponibles ne permettent pas d'exclure un risque faible d'invagination intestinale dans les 7 jours suivant la première dose.

**Tout récemment, une étude conduite au Mexique et au Brésil sur 615 invaginations intestinales confirme que Rotarix<sup>®</sup>, seul vaccin utilisé dans ces pays, aurait un risque d'invagination faible non formellement exclu dans les 10 jours suivant la vaccination mais moins important que celui du RotaShield<sup>®</sup>.**

– Patel MM, López-Collada VR, Bulhões MM, et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med* 2011;364:2283-92.

– Greenberg HB. Rotavirus vaccination and intussusception--act two. *N Engl J Med* 2011;364:2354-5.