

BULLETIN D'INFORMATION DU MEDICAMENT ET DE PHARMACOVIGILANCE

N°39 NOV.-DEC. 1991

LA VACCINATION : EFFETS INDESIRABLES ET PHARMACOVIGILANCE

Nous avons vu, dans le précédent bulletin, comment les progrès dans le domaine de la biologie permettent à la vaccination de maîtriser de mieux en mieux l'épidémiologie des maladies infectieuses. Néanmoins, ces vaccins peuvent, comme tout autre médicament, être à l'origine d'effets indésirables et doivent eux aussi faire l'objet d'une pharmacovigilance.

C'est cet aspect particulier que nous allons développer ici.

A) RAPPEL : LES EFFETS INDESIRABLES DES VACCINS :

Ce tableau résume l'ensemble des données connues dans ce domaine

Incidents fréquents	Manifestations	Vaccins
Réactions locales	douleur, érythème induration, enflure nodule, abcès	Tous BCG, v.adsorbés
Réactions générales	frissons, myalgies arthralgie réactions fébriles fièvre, céphalées, diarrhée adénites, lymphadénites viscérales	grippe hepatite B, rubéole rougeole, rubéole, oreillons TAB, coqueluche v.viraux vivants BCG, rubéole
Réactions cutanées	hypersensibilité semi-retardée (phénomène d'Arthus: érythème, et oedème étendus) rash, éruption urticarienne exanthème	v.pneumococcique toxines D T v.viraux vivants rougeole, rubéole
Accidents rares	Manifestations	Vaccins
Anaphylaxie	choc, collapsus, hypotension	BCG, oreillons D.T.Coq.
Accidents rénaux	néphrites	TAB, diphtérie
Accidents neurologiques	neuropathies convulsions encéphalopathies méningite paralytic	tétanos coqueluche, rougeole coqueluche, oreillons fièvre jaune, rougeole ancien vaccin rabique BCG, oreillons polio vivant
Accidents osseux	ostéite, ostéolyse	BCG
Accidents sanguins	purpura thrombopénique	rougeole, rubéole

B) PHARMACOVIGILANCE ET VACCINATION :

La pharmacovigilance appliquée aux vaccins révèle assez peu d'effets indésirables inattendus ou nouveaux. Leur notification est toujours nécessaire mais l'étiologie en reste souvent approximative et complexe.

A la suite d'une revue des derniers incidents rapportés dans la littérature, notre attention s'est portée sur les trois principaux vaccins mentionnés : il s'agit des vaccins contre l'hépatite B, la grippe, et du BCG.

Outre la possibilité d'étoffer la liste des effets secondaires connus d'un produit, l'énoncé des dernières observations de pharmacovigilance est surtout l'occasion d'évaluer et de préciser les circonstances et mécanismes d'apparition de ces effets.

1) DERNIERS EFFETS INDESIRABLES RAPPORTÉS :

- * Hépatite B :
 - érythème noueux : N.ENGL.J.MED oct 89
 - polyarthrite et érythème noueux : BR.MED.J août 90
 - lichen plan : BR.J.DERMATOL mars 90
 - nodules prurigineux : CONTACT DERMATITIS août 90
 - hypersensibilité : LANCET avril 89
 - vascularite pulmonaire : BR.MED.J déc 90
- * Grippe :
 - purpura rhumatoïde : PRESSE MED. avr 88
 - vascularites : THERAPIE nov.dec 90
- * BCG :
 - choc anaphylactique : LANCET fev 91
 - hypersensibilité : LANCET avr 91
 - lymphadénite retardée : J.INF.DISEASE oct 89, PRESSE MED juin 91
 - pityriasis rosé : ISRAEL.J.MED.SCI oct 89

2) CLASSIFICATION DES EFFETS :

Bien que cette liste puisse sembler longue, on peut la nuancer en classant ces réactions en trois catégories :

- L'hypersensibilité à un composant annexe (excipient ou résidu de fabrication).
- Les effets propres à l'antigène vaccinal, qui sont parfois connus dans la maladie elle-même.
- Les problèmes liés au terrain (fragilité ou pathologie particulières), entrant dans le cadre des contre-indications ou précautions d'emploi.

a - L'hypersensibilité :

Les différents composants entrant dans la fabrication des vaccins ont souvent été à l'origine d'une sensibilisation. Plusieurs observations, parmi celles évoquées ci-dessus, peuvent être classées dans cette catégorie :

1^{ère} observation : nodules prurigineux après HEVAC B° :

A la suite d'une vaccination classique par HEVAC B° (3 injections sous-cutanées, puis rappel après un an), deux femmes de 26 et 36 ans développèrent des réactions locales récidivantes.

Dans le premier cas, des nodules cutanés prurigineux et persistants apparurent à tous les sites des injections précédentes quelques jours après la dernière administration. Ces nodules persistèrent 2 ans malgré un traitement par dermocorticoïdes.

Dans le second cas, ces nodules prurigineux apparurent dès les deuxième et troisième injections et disparurent au bout de plusieurs mois. Cette deuxième patiente avait développé antérieurement un eczéma axillaire à partir d'un produit antisudoral contenant un sel d'aluminium. Le vaccin utilisé comprenant dans sa composition de l'hydroxyde d'aluminium, un test de sensibilité à l'aluminium fut réalisé, qui se révéla positif chez ces deux patientes.

2^{ème} observation : hypersensibilité après ENGERIX B° :

Une heure après l'injection d'un vaccin ENGERIX B°, une laborantine de 30 ans remarque un gonflement local, douloureux, qui évolue pendant 6 heures pour se généraliser à tout le bras puis à l'épaule. Ce phénomène s'accompagne de paresthésie et d'une sensation douloureuse dans la poitrine et l'épigastre. Un traitement par chlorphéniramine a fait disparaître les troubles en 10 jours, ne laissant qu'un nodule sous cutané. A l'anamnèse, une certaine tendance aux allergies alimentaires est identifiée chez cette patiente, notamment à certains constituants tels que les ferments. Un test de sensibilité mettra en évidence une hypersensibilité à *Saccharomyces cerevisiae* et à d'autres levures.

L'existence d'un résidu de levures étant possible dans ce type de vaccin, une contre-indication fut posée pour toute autre injection d'ENGERIX B°.

3^{ème} observation : hypersensibilité après BCG :

Une réaction anaphylactique grave est apparue chez un nourrisson de 3 jours, après une vaccination intradermique par BCG. Un état de choc s'est déclenché dans les 30 minutes, avec pâleur, dyspnée, chute de pression artérielle, et acidose métabolique, état qui a cédé progressivement au traitement symptomatique. La mise en cause du vaccin, suggérée par la chronologie des faits, conduit à étudier la composition du produit injecté, et à suspecter fortement la possibilité d'une réaction au dextran. L'analyse du sang maternel révéla une forte teneur en Ig G anti-dextran

C'est probablement à la présence de ces anticorps dans le sang de l'enfant à la naissance qu'il faut imputer la réaction.

Cette observation a suscité peu de temps après la notification d'un second cas, au cours duquel un tableau d'hypersensibilité s'est manifesté chez une fillette qui reçut, lors d'un test de sensibilité au vaccin, du dextran seul en guise de placebo. On retrouva là encore des taux élevés d'anticorps anti-dextran (IgG). Bien que les dextrans présentent une réactivité croisée avec de nombreux composés naturels, c'est la vaccination néonatale qui fut incriminée.

Ces réactions ne sont pas inattendues ; par exemple, l'hypersensibilité, présentée comme nouvelle pour l'HEVAC B°, à l'hydroxyde d'aluminium, est connue depuis longtemps avec les vaccins adsorbés.

L'observation d'une sensibilité particulière permet d'identifier le composé en cause et de poser une contre-indication qui ne remet pas en question l'intérêt de la vaccination elle-même.

b) Effets propres à l'antigène :

L'antigène vaccinal peut être lui-même mis en cause ; la réaction observée, qui implique souvent un mécanisme immunitaire, est imputée sur la base de critères chronologiques, et par analogie avec d'autres cas, observés lors de précédentes

vaccinations ou lors de la maladie elle-même. Trois observations récentes liées au vaccin contre l'hépatite B illustrent ce type de situation.

1^{er} cas : érythème noueux et RECOMBIVAX° :

Quatre jours après sa première dose vaccinale, une femme de 43 ans développe plusieurs nodules douloureux sur la face des deux jambes ; on ne décèle aucun signe général d'infection, mais seulement une atteinte pulmonaire avec obstruction et forte diminution des capacités respiratoires (la patiente a des antécédents d'asthme et fibrose pulmonaire).

Le diagnostic d'érythème noueux est posé, confirmé par biopsie.

Une cause médicamenteuse est écartée, de même que toute origine infectieuse, bactériologique ou parasitaire.

Les lésions vont disparaître progressivement, et un traitement par prednisone est instauré pour traiter la fibrose pulmonaire.

Quelques semaines plus tard, une seconde injection du vaccin fera réapparaître les mêmes lésions caractéristiques de l'érythème noueux.

2^{ème} cas : vascularite :

Il s'agit cette fois d'une femme de 45 ans sans antécédent particulier; La première injection du vaccin contre l'hépatite B déclenche un rash prurigineux qui se propage rapidement sur les bras et le tronc. Des signes généraux l'accompagnent (léthargie, dyspnée, phénomène de Raynaud, polyarthralgie), justifiant l'hospitalisation.

Une radio pulmonaire révèle une infiltration alvéolaire bilatérale avec réduction des capacités bronchiques. Là encore, une biopsie cutanée permettra d'identifier les signes histologiques d'une vascularite, déclenchée probablement par dépôts de complexes immuns.

3^{ème} cas : érythème noueux et polyarthrite :

Le lendemain d'une administration d' ENGERIX B°, un homme de 31 ans présente un gonflement douloureux de plusieurs articulations, accompagné de lésions cutanées rougeâtres évocatrices d'un érythème noueux. Ces lésions disparaîtront en une semaine ; l'arthrite, très handicapante, persistera 6 semaines sans qu'aucun facteur déclenchant puisse être mis en évidence, de sorte qu'un rapprochement sera fait avec les phénomènes arthritiques parfois rencontrés en cours d'hépatite B aiguë.

Dans les deux derniers cas, le vaccin ne fut pas réadministré. Sur la base des réactions observées à différents excipients, la première apparition d'érythème noueux au vaccin contre l'hépatite B laissait suspecter un phénomène de ce genre (Digiusto Lancet 1986). Cependant, la répétition de ces cas cliniques avec différentes préparations, la mise en cause d'un mécanisme physiopathologique commun (formation de complexe immun), ainsi que l'identification de telles réactions au décours de l'infection elle-même sont des arguments en faveur d'un effet propre à l'antigène vaccinal.

C'est sur le principe de cette démarche que plusieurs cas de vascularite ont pu être imputés au vaccin antigrippal. Un article récent, paru dans Thérapie (dec 90), a colligé 5 observations décrivant l'apparition de purpura rhumatoïde dans les jours suivant la vaccination. Les mêmes critères de diagnostic sont employés, à savoir:

- chronologie d'apparition (3 à 21 jours) ;
- exclusion des causes pathologiques de purpura vasculaire ;
- exclusion d'une autre origine médicamenteuse ;
- régression spontanée des troubles ;
- corrélation à d'autres observations.

L'incrimination d'un autre composant du vaccin (protéine de l'oeuf, conservateur) n'est pas rejetée.

Les enquêtes n'ayant jamais permis de réunir l'ensemble des critères nécessaires, l'imputabilité restera, pour ces observations, soit plausible soit douteuse.

c) Problèmes liés au terrain :

Enfin, les problèmes posés lors de la vaccination peuvent être liés à la coexistence d'un terrain particulier (ex : grossesse) ou pathologique (ex : sida), comme l'illustrent ces dernières observations concernant le BCG.

1^{er} cas : lymphadénite retardée et sida :

Un homme de 36 ans, atteint de sida, est examiné lors d'un épisode d'asthénie et perte de poids. L'examen révèle une adénopathie bilatérale, une candidose buccale, un sarcome de Kaposi, et un comptage de CD4 faible. Un traitement est institué, par bléomycine, kétocazole et zidovudine.

Deux mois plus tard, le patient devient fébrile et développe une adénite. Le Mycobactérium bovis peut être isolé, témoins d'une immunisation par BCG effectuée 30 ans auparavant.

L'infection réagira au traitement antituberculeux (isoniazide, rifampicine, éthambutol, pyrazinamide);

2^{ème} cas : une seconde observation très similaire a été rapportée dernièrement : adénopathie douloureuse et perte de poids, se développant sur terrain fébrile, ont motivé l'hospitalisation d'un homme de 26 ans porteur de sida. On apprend que le malade a été vacciné à 3 reprises par le BCG six ans auparavant, alors qu'il était séropositif pour le VIH, et asymptomatique. L'identification d'une souche de BCG sur mi lieu de Lowenstein permet de conclure à un phénomène de réactivation tardive du bacille.

Le phénomène de réactivation du BCG a déjà été décrit chez les porteurs de sida, et justifie la contre-indication de ce vaccin pour ces patients. La très longue persistance du bacille chez les sujets séropositifs au VIH explique l'apparition de l'infection dans les deux exemples ci-dessus. Il semble donc que la contre-indication du BCG doivent se généraliser à ces cas asymptomatiques.

Ces cas particuliers de contre-indication vaccinale sont une occasion de rappeler quelques unes des règles actuellement en vigueur dans ce domaine. Les tableaux ajoutés en annexe sont tirés du livre "LA VACCINATION" de l'Institut Mérieux (Dr Ajjan).

Conclusion :

Comme pour toute thérapeutique, les vaccins doivent faire l'objet d'un choix qui tienne compte du rapport bénéfice/risque, afin de ne pas exposer le patient à un taux inacceptable de complications. Leur contexte d'utilisation est cependant très particulier. La vaccination constitue en effet une classe thérapeutique à part, dans la mesure où elle touche un nombre considérable d'individus, traités alors qu'ils sont en bonne santé. Dans ces conditions, la provocation d'un incident iatrogène lors d'un geste destiné à protéger un patient sain contre une maladie représente un paradoxe qui peut être mal ressenti. Il faut malgré tout insister sur l'extrême sûreté des vaccins, et particulièrement ceux issus des nouvelles techniques de fabrication. Compte tenu de l'immensité de la population traitée, la fréquence des effets indésirables reste remarquablement faible, et le bénéfice de la vaccination, en terme socio-économique ou épidémiologique peut difficilement être remis en cause.

Laurent THEVENET, Yorick JOUHIER

ANNEXE :

Tableau 1 : recommandation de l'OMS et de l'ACIP* sur la vaccination des sujets infectés par le VIH :

VACCINS	OMS		ACIP	
	asymptomatique	symptomatique	asymptomatique	symptomatique
BCG	OUI	NON	NON	NON
D.T.COQ	OUI	OUI	OUI	OUI
V.POLIO.ORAL	OUI	OUI	NON	NON
V.POLIO.INACTIVE	OUI	OUI	OUI	OUI
ROUGEOLE	OUI	OUI	OUI	OUI
GRIPPE	-	-	NON	OUI
PNEUMO 23	-	-	OUI	OUI
HEMOPHILUS	-	-	OUI	OUI

* Advisory Committee of Immunisation Practices

Tableau 2 : indications et contre-indications en cours de grossesse :

VACCINS SANS DANGER EN COURS DE GROSSESSE	VACCINS NON INDIQUES	VACCINS A EVITER PAR PRINCIPE
TETANOS GRIPPE POLIO INACTIVE CHOLERA HEPATITE B	BCG COQUELUCHE DIPHTERIE ROUGEOLE PNEUMOCOCCIQUE OREILLONS à faire si besoin : FIEVRE JAUNE RAGE MENINGOCOCCIQUE	VACCIN POLIO ORAL RUBEOLE (risque foetal théorique, pas de malformation rapportée)

COMITE DE REDACTION :

Louis TREBAUL, Michel LE DUFF, Laurent THEVENET, Philippe LORILLON, Agnès LURTON, Jacqueline JIBIDAR ;
Centre Régional d'Information du Médicament.

Hervé ALLAIN, Catherine BENETON, René DECOMBE, Nadine Forestier ;
Centre Régional de Pharmacovigilance.

Adresser les correspondances à : Bulletin d'Information du Médicament - Pharmacie Centrale - C.R.I.M. - C. H. R.
PONTCHAILLOU - 35033 RENNES CEDEX - TEL : 99 28 42 51 ou 99 28 43 42