

Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 11–12 June 2003

The Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) held its eighth meeting in Geneva, Switzerland, on 11–12 June 2003 and considered, *inter alia*, the following safety concerns regarding immunization of immunocompromised individuals, with special reference to BCG vaccination: adverse events associated with intranasal administration of vaccines; theoretical risks associated with vaccines that might become contaminated with the agent responsible for transmissible spongiform encephalopathy and the actions that have been taken to date by WHO in anticipating and preventing these risks; safety of vaccines containing thiomersal and the ongoing efforts of WHO in monitoring the situation; the safety of yellow fever vaccine and the risks and benefits of repeat vaccination, including for international travel; lack of evidence linking hepatitis B vaccination and childhood leukaemia; information sharing regarding vaccine safety between manufacturers, regulatory agencies and the public; safety of smallpox vaccines in general; adverse events following mumps vaccination, with special reference to the risk of aseptic meningitis; safety of aluminium-containing vaccines and alleged associations of these vaccines with macrophagic myofasciitis and chronic fatigue syndrome; and an update on the potential adverse impact of routine vaccination on child survival.

Regarding child survival following immunization, GACVS concluded that no further information is available to support the alleged increased risk of nonspecific mortality following childhood vaccination and affirmed its previous conclusion that the evidence does not support the suggested link.¹ Regarding the safety of aluminium-containing vaccines, the Committee concluded that no additional data have emerged that would result in a modification of its previous statements regarding macrophagic myofasciitis and the use of aluminium-containing vaccines. It also concluded, with respect to chronic fatigue syndrome, that there are no data to support a causal relationship with aluminium-containing vaccines. GACVS reiterates its previous statements that there should be no change in current recommendations for the use of aluminium-containing vaccines, including their intramuscular administration.¹⁻²

Other conclusions of GACVS taken at its most recent meeting include the following:

Adverse events following mumps vaccination

GACVS considered a comprehensive review of the world literature regarding the safety of mumps vaccination, with special attention being paid to the risk of vaccine-derived mumps meningitis. It was noted that higher rates of aseptic meningitis have been described for the Urabe, Leningrad-Zagreb and Leningrad-3 strain vaccines compared with the Jeryl-Lynn strain vaccine. The possible virological basis for this difference and/or the other characteristics of the product that might explain these differences are not known. Some of the variability observed in the risk of aseptic meningitis following use of the various mumps vaccine strains may reflect pre-existing immunity, in

Comité consultatif mondial sur la sécurité des vaccins, 11-12 juin 2003

Le Comité consultatif mondial sur la sécurité des vaccins a tenu sa huitième réunion à Genève les 11 et 12 juin 2003, examinant, notamment les sujets de préoccupation suivants: la vaccination des sujets immunodéprimés, tout particulièrement la vaccination par le BCG et les manifestations indésirables associées à l'administration intranasale des vaccins; les risques théoriques associés à des vaccins qui pourraient être contaminés par l'agent responsable de l'encéphalopathie spongiforme transmissible et les mesures prises jusqu'ici par l'OMS pour les prévenir et les éviter; l'innocuité des vaccins contenant du thiomersal et les efforts actuellement déployés par l'OMS pour surveiller le problème; la sécurité du vaccin anti-tamari et les risques et avantages des vaccinations répétées, notamment pour les voyages internationaux; l'absence d'éléments de preuves établissent un lien entre la vaccination anti-hépatite B et la leucémie de l'enfant; l'échange d'information concernant la sécurité des vaccins entre les fabricants, les autorités de réglementation et le grand public; la sécurité des vaccins antivarioliques en général; les manifestations indésirables consécutives à la vaccination contre les oreillons, plus particulièrement en ce qui concerne le risque de méningite à liquide clair; l'innocuité des vaccins contenant de l'aluminium et les prétendues associations évoquées de ces vaccins avec les myofasciites à macrophage et le syndrome de fatigue chronique; et une mise à jour des manifestations indésirables potentielles de la vaccination systématique sur la survie de l'enfant.

En ce qui concerne la survie de l'enfant après la vaccination, le Comité a conclu qu'on ne disposait pas de données supplémentaires allant dans le sens d'un risque accru de mortalité non spécifique consécutif à la vaccination de l'enfant, réaffirmant sa conclusion antérieure selon laquelle les éléments de preuves disponibles ne permettent pas de confirmer l'existence d'un tel lien.² En ce qui concerne l'innocuité des vaccins contenant de l'aluminium, le Comité a conclu qu'aucunes données supplémentaires mises à jour ne le conduisaient à modifier ses prises de position antérieures concernant les myofasciites à macrophage et l'utilisation de vaccins contenant de l'aluminium. Il a également conclu, en ce qui concerne le syndrome de fatigue chronique, que rien ne permettait d'appuyer la thèse d'une relation de cause à effet entre ces vaccins et ce syndrome. Le Comité a réaffirmé ses prises de position antérieures selon lesquelles les recommandations actuelles ne doivent pas être modifiées concernant l'utilisation de vaccins contenant de l'aluminium, notamment pour ce qui est de l'administration intramusculaire.¹⁻²

Les autres conclusions du Comité formulées lors de sa dernière réunion sont notamment les suivantes.

Manifestations indésirables consécutives à la vaccination antiourlienne

Le Comité a examiné une étude complète de la littérature mondiale concernant la sécurité de la vaccination antiourlienne, et tout spécialement le risque de méningite ourlienne postvaccinale. Il a noté que des taux plus élevés de méningite à liquide clair avaient été décrits pour les vaccins utilisant les souches Urabe, Leningrad-Zagreb et Leningrad-3 comparativement à ceux utilisant la souche Jeryl-Lynn. La base virologique et/ou les autres caractéristiques du produit pouvant expliquer ces différences ne sont pas connues. Une partie de la variabilité observée quant au risque de méningite à liquide clair suivant l'utilisation des différentes souches de vaccins antiourliens peut refléter d'une immunité préexistante, en particulier dans les groupes plus âgés, ainsi que les niveaux variables de

¹ See No. 47, 2002, pp. 389–404.

² See No. 41, 1999, pp. 337–340.

¹ Voir N° 47, 2002, pp. 389-404.

² Voir N° 41, 1999, pp. 337-340.

particular in older age groups, as well as the variable levels of sensitivity of surveillance and of diagnostic practices in different settings. A detailed final report of this review, in which the estimate of risks will be assessed, will be published in due course.

GACVS concluded that risk estimates vary between studies, reflecting differences in study settings and circumstances and in degrees of surveillance. The available data are insufficient to distinguish between the safety profile with regard to aseptic meningitis for Urabe, Leningrad-Zagreb and Leningrad-3 strains. The Committee is not aware of any cases of virologically proven aseptic meningitis following Jeryl-Lynn vaccine. If Urabe, Leningrad-Zagreb and Leningrad-3 strain vaccines are being used in mass vaccination campaigns, national immunization programmes need to take into account the potential for clustering of aseptic meningitis following the campaigns. The Committee noted that, until now, all reported cases of vaccine-derived mumps meningitis have recovered. There is no known case with long-term sequelae.

GACVS further considered a proposal for a mumps vaccine virus strain bank, to be developed at the invitation of WHO, which has considerable potential scientific interest. WHO will give further attention to the possibility of such a strain bank being established.

Safety of smallpox vaccines

Two expert reports on the safety of smallpox vaccines were considered in detail. Special attention was paid to the paucity of data regarding safety of immunization in subjects under 18 years of age, age-related risks with the vaccine in general and outcomes in women immunized during pregnancy. Current data are insufficient to define the incidence of adverse events in primary vaccinees as opposed to individuals revaccinated after a long interval. The Committee noted the importance of adverse event surveillance programmes being open-minded so that hitherto unrecognized events might be detected. If the vaccine is being used in mass campaigns, it would be especially important for smallpox immunization programmes to be supported by adverse event monitoring. This applies particularly to countries with a high prevalence of HIV infection.

GACVS concluded that there is a real risk of serious adverse events following immunization with smallpox vaccine, including safety issues that have not previously been recognized, that there may be potential risks to contacts of vaccinees and that implementation of immunization would require significant capacity and resources. GACVS will continue to monitor the safety of smallpox vaccines.

Safety of BCG vaccination in immunocompromised individuals

GACVS noted that there has been repeated reference to local or disseminated BCG infection several years after BCG immunization in HIV-positive persons. There needs to be closer monitoring of these adverse events in areas of high HIV prevalence, with specific efforts to distinguish BCG infection from tuberculosis. Currently, no change in vaccination policy is recommended, although the risk-benefit relationship should be continually assessed, and surveillance of HIV-positive persons who receive BCG vaccines should be continued for at least 5–7 years. In the development of new live attenuated vaccines against tuberculosis, account needs to be taken of the special safety issues for immunocompromised recipients.

sensibilité de la surveillance et des pratiques diagnostiques dans différents cadres. Un rapport final détaillé de cette étude, qui fera le point de l'estimation des risques, sera publié par la suite.

Le Comité a conclu que les estimations des risques varient d'une étude à l'autre, ce qui reflète les différences quant aux cadres et aux conditions et quant au degré de surveillance. Les données disponibles ne permettent pas, en termes de méningite à liquide clair, d'établir une distinction concernant la sécurité entre les souches Urabe, Leningrad-Zagreb et Leningrad-3. Le Comité n'a pas eu connaissance de l'existence de cas de méningite à liquide clair avec confirmation virologique consécutifs à l'utilisation du vaccin Jeryl-Lynn. Si les vaccins à souche Urabe, Leningrad-Zagreb et Leningrad-3 sont utilisés dans les campagnes de masse, les programmes de vaccination nationaux doivent tenir compte du regroupement potentiel de cas de méningite à liquide clair suivant la campagne. Le Comité a noté que, jusqu'ici, un rétablissement a été constaté dans tous les cas signalés de méningite ourlienne postvaccinale. Il n'existe aucun cas connu de séquelles à long terme.

En outre, le Comité a examiné une proposition concernant l'établissement d'une banque de souches de virus ourliens vaccinaux qui serait mise en place à l'invitation de l'OMS et qui pourrait susciter un vif intérêt scientifique. L'OMS étudiera plus avant la possibilité de la mise sur pied d'une telle banque de souches.

Sécurité des vaccins antivarioliques

Deux rapports d'experts sur la sécurité des vaccins antivarioliques ont été examinés en détail. Une attention particulière a été vouée au manque de données concernant la sécurité de la vaccination chez les sujets âgés de moins de 18 ans, aux risques en fonction de l'âge posés par la vaccination en général ainsi qu'aux issues chez les femmes vaccinées en cours de grossesse. Les données actuelles sont insuffisantes pour définir l'incidence des manifestations indésirables chez les primovaccinés par opposition aux revaccinés après un intervalle prolongé. Le Comité a relevé qu'il importait de faire preuve d'un esprit d'ouverture dans les programmes de surveillance des manifestations indésirables de façon à favoriser la détection de manifestations auparavant passées inaperçues. Si le vaccin est utilisé dans des campagnes de masse, il serait particulièrement important d'appuyer les programmes de vaccination antivariolique par une surveillance des manifestations indésirables, surtout dans les pays à forte prévalence de l'infection à VIH.

Le Comité a conclu qu'il existe un risque réel manifestations indésirables graves consécutives à la vaccination antivariolique, y compris des problèmes de sécurité n'ayant pas été reconnus précédemment, qu'il peut aussi y avoir des risques pour les contacts des sujets vaccinés et que la vaccination supposerait l'existence de capacités et de ressources significatives. Le Comité continuera à surveiller la question de la sécurité des vaccins antivarioliques.

Sécurité de la vaccination par le BCG chez les sujets immunodéprimés

Le Comité a noté qu'on avait fait état d'une bécégite localisée ou généralisée plusieurs années après la vaccination chez des VIH-positifs. Il convient de suivre de plus près ces manifestations indésirables dans les zones à forte prévalence du VIH, en s'efforçant particulièrement d'établir une distinction entre bécégite et tuberculose. Actuellement, aucune modification de la politique vaccinale n'est recommandée, bien qu'il faille constamment évaluer le rapport risque-avantages et poursuivre la surveillance des VIH-positifs recevant des vaccins BCG pendant au moins 5 à 7 ans. Lors de la mise au point de nouveaux vaccins atténués vivants contre la tuberculose, il faut tenir compte des questions de sécurité particulières dans le cas des sujets immunodéprimés.

Thiomersal

GACVS³ is maintaining a watching brief on the safety of thiomersal-containing vaccines. There is insufficient evidence to reach definite conclusions regarding the safety of thiomersal in possible special risk groups, notably malnourished infants and premature or low-birth-weight newborn infants. It is important to determine whether such individuals are at special risk, and WHO should encourage further research on the matter relevant to the developing world. Based on the most recent evidence, GACVS reported to WHO that there is no scientific basis for changing current WHO recommendations for thiomersal-containing vaccines, including administration of a birth dose of hepatitis B vaccine and vaccination of low-birth-weight infants where indicated. ■

³ GACVS web site: http://www.who.int/vaccine_safety/en/

Thiomersal

Le Comité³ continue à rester vigilant en ce qui concerne l'innocuité des vaccins contenant du thiomersal. Les éléments dont on dispose sont insuffisants pour être concluants quand à l'innocuité du thiomersal dans les éventuels groupes à risque, surtout les nourrissons malnutris, les prématurés ou les cas d'insuffisance pondérale à la naissance. Il est important de déterminer si ces sujets sont exposés à un risque particulier, et l'OMS doit encourager d'autres recherches sur la question intéressant les pays en développement. En se fondant sur les éléments les plus récents dont on dispose, le Comité a indiqué à l'OMS qu'il n'existe aucune base scientifique pour modifier les recommandations actuelles de l'OMS applicables aux vaccins contenant du thiomersal, notamment et si nécessaire, lors de l'administration d'une dose à la naissance du vaccin anti-hépatite B ou de la vaccination du nourrisson en cas d'insuffisance pondérale à la naissance. ■

³ Site web du Comité: http://www.who.int/vaccine_safety/en/