

**ansm**

Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

# RAPPORT

Premier rapport de sécurité des vaccins obligatoires  
pour les enfants d'âge compris entre 0 et 23 mois

État des lieux sur la période 2012-2017  
précédant l'extension de l'obligation vaccinale  
et sur les premiers 6 mois de sa mise en œuvre

**JUIN 2019**



# SOMMAIRE



Liste des acronymes.....	4
Résumé .....	5
Introduction .....	6
Objectifs.....	6
<b>1</b> Méthodologie.....	7
<b>2</b> Résultats du bilan des cas notifiés d'enfants vaccinés entre 0 et 23 mois durant 2012-2017 - Données issues de la base nationale de pharmacovigilance .....	12
<b>3</b> Résultats du bilan des cas notifiés d'enfants vaccinés entre 0 et 23 mois durant le 1 <sup>er</sup> semestre 2018 - Données issues de la base nationale de pharmacovigilance .....	24
<b>4</b> Résultats du bilan des cas notifiés pour les enfants vaccinés entre 0 et 23 mois durant le 1 <sup>er</sup> semestre 2018 - Données issues des bases de pharmacovigilance des laboratoires pharmaceutiques.....	31
<b>5</b> Discussion.....	33
Conclusion .....	37
Références.....	38
Annexe .....	40

## LISTE DES ACRONYMES

<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché	<b>IQ</b>	Interquartile
<b>ANSM</b>	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	<b>IRM</b>	Imagerie par résonance magnétique
<b>ATC</b>	Anatomique, thérapeutique et chimique	<b>LCR</b>	Liquide céphalo-rachidien
<b>BNPV</b>	Base nationale des données de pharmacovigilance	<b>MAPI</b>	Manifestations post-vaccinales indésirables
<b>Ca</b>	Valence coquelucheuse acellulaire	<b>MenC</b>	Méningocoque de séro groupe C
<b>CDC</b>	Centers for disease control and prevention	<b>MIN</b>	Mort inattendue du nourrisson
<b>CRPV</b>	Centre régional de pharmacovigilance	<b>MSN</b>	Mort subite du nourrisson
<b>CSST</b>	Comité scientifique spécialisé temporaire	<b>NCES</b>	British national childhood encephalopathy study
<b>D</b>	Valence diphtérique	<b>NS</b>	Non significatif
<b>DTP</b>	Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite	<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>EEG</b>	Électroencéphalogramme	<b>ORL</b>	Oto-rhino-laryngologie
<b>EHH</b>	Épisode d'hypotonie-hyporéactivité	<b>P</b>	Valence poliomyélitique
<b>EI</b>	Effet indésirable	<b>PMSI</b>	Programme de médicalisation des systèmes d'information
<b>EIG</b>	Effet indésirable grave	<b>Pn</b>	Valence pneumococcique
<b>EIIP</b>	Effet/événement indésirable d'intérêt particulier	<b>PRAC</b>	Pharmacovigilance risk assessment committee
<b>Evl</b>	Évènement indésirable	<b>PTI</b>	Purpura thrombocytopénique auto-immun
<b>EMA</b>	Agence européenne des médicaments	<b>PV</b>	Pharmacovigilance
<b>ET</b>	Écart-type	<b>RCP</b>	Résumé des caractéristiques du produit
<b>HepB</b>	Valence hépatite B	<b>ROR</b>	Rougeole, oreillons, rubéole
<b>HHR</b>	Épisode d'hypotonie-hyporéactivité	<b>SA</b>	Semaine d'aménorrhée
<b>Hib</b>	Valence <i>Haemophilus influenzae</i> de type B	<b>SAI</b>	Sans autre information
<b>HSI</b>	Hypersensibilité immédiate	<b>SOC</b>	System Organ Class
<b>IC</b>	Intervalle de confiance	<b>T</b>	Valence tétanique
<b>IIMC</b>	Infection invasive méningococcique à séro groupe C	<b>TN</b>	Taux de notification
<b>INSEE</b>	Institut national de la statistique et des études économiques	<b>TSA</b>	Troubles du spectre autistique
		<b>UMR</b>	Unité mixte de recherche

# RÉSUMÉ

Pour accompagner la loi sur l'extension de l'obligation vaccinale chez les nourrissons nés depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2018, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) met à disposition des professionnels de santé et du grand public un premier rapport de sécurité sur les onze valences vaccinales désormais obligatoires chez les enfants de moins de 2 ans.

Une analyse des données portant sur les cas de pharmacovigilance pour des enfants vaccinés entre 2012 et 2017 a été réalisée afin de disposer d'un état des lieux précédant l'extension de l'obligation vaccinale. Un suivi de ces données pour les enfants vaccinés au cours du 1<sup>er</sup> semestre 2018 a également été réalisé. Une analyse au cas par cas permet parfois, en fonction des critères d'imputabilité, de distinguer ce qui relève d'une simple coïncidence temporelle ou d'un réel effet indésirable.

Entre 2012 et 2017, on estime qu'environ 38 millions de doses vaccinales ont été administrées aux nourrissons. Sur cette période, 962 enfants ont fait l'objet d'une notification à un centre régional de pharmacovigilance (CRPV) pour un ou plusieurs effets/événements indésirables (EI/ÉVI) et ont été enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Pour 485 enfants (50,4%), les cas d'effets/événements indésirables ont été classés comme graves généralement du fait d'une hospitalisation.

Les cas notifiés présentaient des effets/événements indésirables qui concernaient principalement des troubles d'ordre général (55% ; 532/962) à type de réaction locale et de fièvre ainsi que des réactions cutanées (28% ; 267/962) telles que rash, prurit ou urticaire. Pour les cas notifiés graves, on retrouvait des troubles d'ordre général (44% ; 215/485) essentiellement des fièvres ainsi que des affections du système nerveux (29% ; 139/485) telles que des convulsions ou des épisodes d'hypotonie.

Les taux de notification annuels moyens pour 100 000 enfants vaccinés étaient de 6,5 après vaccination avec les vaccins combinés (dirigés contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la polio, l'*haemophilus influenzae* b et l'hépatite B) ; de 5,0 après vaccination avec le vaccin contre le pneumocoque ; de 3,9 après vaccination contre le méningocoque conjugué de séro groupe C et de 5,7 après vaccination contre la rougeole, les oreillons, et la rubéole (ROR).

Pour les enfants vaccinés durant le 1<sup>er</sup> semestre 2018, 75 d'entre eux ont fait l'objet d'une notification à un CRPV et 33 (44%) ont été classés en cas graves. Comme sur la période antérieure, les cas les plus fréquemment notifiés ont concerné des enfants présentant des troubles d'ordre général (55% ; 41/75) et des affections cutanées (36% ; 27/75). Les 40 cas additionnels notifiés aux laboratoires pharmaceutiques ont rapporté ces mêmes catégories d'effets/événements indésirables.

Le suivi spécifique de certaines pathologies considérées comme des effets/événements indésirables rares, généralement graves et attendus ou correspondant à des événements indésirables qualifiés de "sensible" en raison des préoccupations de professionnels de santé ou d'usagers n'ont pas généré de signal de sécurité.

Une augmentation de la couverture vaccinale a été observée au cours du 1<sup>er</sup> semestre 2018, notamment pour les vaccinations contre le méningocoque C, la rougeole, les oreillons et la rubéole. Sur cette même période correspondant aux 6 premiers mois de la mise en œuvre de l'obligation vaccinale des enfants de moins de 2 ans, aucun nouveau signal de sécurité n'a été généré à travers les données de pharmacovigilance analysées.

Les profils de sécurité d'emploi des vaccins obligatoires sont apparus conformes à l'attendu et la typologie des effets/événements indésirables observée est comparable aux données 2012-2017 constituant un état des lieux avant la mise en place de l'obligation vaccinale.



## INTRODUCTION

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2018, l'obligation vaccinale des nourrissons contre la diphtérie (D), le tétanos (T) et la poliomyélite (P) a été étendue à la prévention de huit maladies supplémentaires représentées par les infections invasives à pneumocoque (Pn), la coqueluche (Ca), les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib), l'hépatite B (HepB), les infections invasives à méningocoque de sérogroupe C (IMC), la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR) jusqu'alors recommandées dans le calendrier vaccinal en vigueur (loi du 30 décembre 2017<sup>[1]</sup>).

Ces vaccinations figurent dans le calendrier vaccinal depuis plusieurs années, même si ce dernier a évolué notamment dans le sens d'une simplification (réduction du nombre de doses et modification des dates de rappel).

Afin d'accompagner cette extension de l'obligation vaccinale chez les nourrissons nés depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2018, l'ANSM a souhaité mettre à disposition des professionnels de santé et du grand public une information régulièrement actualisée sur les données de sécurité des onze valences vaccinales désormais obligatoires chez les enfants entre 0 et 23 mois.

Afin que la publication de ces données de sécurité puisse contribuer à consolider la confiance des usagers dans la vaccination, l'ANSM, après concertation préalable avec des parties prenantes, a mis en place une consultation publique. Cette dernière s'est tenue le 10 juillet 2018 sous la forme d'un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) composé de personnes venant d'horizons très divers (professionnels de la vaccination, sociologues, représentants d'associations de patients et de la société civile ainsi que professionnels de santé). Ce comité a auditionné des représentants d'associations de patients, de professionnels de santé et d'industriels.

Cette consultation a ainsi permis de formuler des avis sur la typologie des informations à mettre à disposition du grand public et des professionnels de santé, tout en conciliant transparence et pédagogie en matière de présentation et d'interprétation des données de sécurité vaccinale.

Ce document est donc le premier rapport de sécurité sur les vaccins publié par l'ANSM. Il a fait l'objet, avant publication, d'une présentation des résultats aux parties prenantes (associations de patients, professionnels de santé, etc).

Le rapport s'appuie sur le système national de pharmacovigilance qui collige les cas notifiés de survenue d'EI/Evl et saisis dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Le dispositif de pharmacovigilance en France est présenté en annexe de ce rapport.

Pour les enfants vaccinés à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2018, un suivi renforcé de pharmacovigilance a été initié et repose sur la mise en œuvre d'enquêtes nationales ayant pour objectif d'identifier, en temps réel, tout potentiel signal de sécurité émergent. Celles-ci intègrent également les données sur les cas notifiés aux laboratoires pharmaceutiques commercialisant les vaccins.

Les données analysées couvrent les périodes de vaccination des enfants de moins de 24 mois :

- ◆ de janvier 2012 à décembre 2017 afin de disposer d'un état des lieux des cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance avant la mise en place de l'obligation vaccinale ;
- ◆ de janvier à juin 2018, correspondant aux six premiers mois de sa mise en application.



## OBJECTIFS

### Les objectifs de ce rapport ont été d'établir :

- ◆ un bilan de l'ensemble des cas notifiés au système national de pharmacovigilance suite à la survenue d'EI/Evl chez les enfants vaccinés entre 0 et 23 mois sur la période du 1<sup>er</sup> janvier 2012 au 31 décembre 2017 avant l'extension de l'obligation vaccinale et contenant les valences devenues obligatoires en 2018. Cette période de six ans a été retenue afin de disposer d'un recul suffisant pour mesurer des évolutions qui surviendraient après la mise en place de l'extension.
- ◆ un bilan descriptif de tous les cas notifiés au système national de pharmacovigilance suite à la survenue d'EI/Evl chez des enfants vaccinés entre 0 et 23 mois sur la période du 1<sup>er</sup> janvier 2018 au 30 juin 2018 et contenant les valences devenues obligatoires en 2018.

[1] <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000006171171&cidTexte=LEGITEXT000006072665>

# 1

## MÉTHODOLOGIE

◆ <b>Données issues de la base nationale de pharmacovigilance</b> .....	<b>8</b>
Source des données .....	<b>8</b>
Vaccins .....	<b>8</b>
Classification des cas notifiés .....	<b>9</b>
Population d'étude et données analysées.....	<b>9</b>
◆ <b>Données issues des bases de pharmacovigilance des laboratoires pharmaceutiques</b> .....	<b>11</b>
Source des données .....	<b>11</b>
Vaccins .....	<b>11</b>
Population d'étude et données analysées.....	<b>11</b>
◆ <b>Informations préalables à l'interprétation des résultats</b> .....	<b>11</b>

## Données issues de la base nationale de pharmacovigilance

### SOURCE DES DONNÉES

Les données ont été extraites de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) sur les périodes d'analyse. Elles concernent tous les cas comprenant au moins un vaccin contenant une valence concernée par l'extension de l'obligation vaccinale, codés "suspect" ou "interaction" selon le critère d'imputabilité de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [OMS Évaluation du lien de causalité pour les manifestations post-vaccinales indésirables (MAPI), 2016].

Aucun filtre de sélection n'a été effectué sur l'âge à la vaccination car une telle variable n'existe pas dans la BNPV.

### VACCINS

Les spécialités vaccinales prises en compte dans le rapport durant les périodes d'analyse 2012-2017 et 1<sup>er</sup> semestre 2018 concernent celles disponibles sur le marché national pour tous les enfants nés à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2018<sup>[1]</sup>. Il s'agit des :

- ◆ Vaccins contenant les valences Diphtérie (D), tétanos (T), coqueluche acellulaire (Ca), poliomyélite (P), *Haemophilus influenzae* de type b (Hib), hépatite B (Hep B) : hexavalents (Infanrix Hexa, Hexyon, Vaxelis), pentavalents (Infanrix Quinta, Pentavac), tétravalents (Infanrix Tetra, Tetravac acellulaire), monovalent (Act-Hib, Engerix B10, HBVaxPro 5) ;

- ◆ Vaccin Pneumococcique conjugué 13 valent (Pn) : Prevenar 13 ;
- ◆ Vaccin Méningococcique conjugué contre le séro groupe C (MenC) : Neisvac, Menjugate ;
- ◆ Vaccins contenant les valences Rougeole-Oreillons-Rubéole (ROR) : Priorix, M-M-RVaxPro.

Les catégories de vaccins concernés figurent dans le calendrier vaccinal<sup>[2]</sup> depuis plusieurs années même si ce dernier a évolué au cours des 10 dernières années avec : 1/ une simplification du schéma vaccinal en 2013 (vaccination DTCaPHibHepB à 2 doses au lieu de 3 et rappel à 11 mois au lieu de 16-18 mois, rappel du Pn à 11 mois au lieu de 12) ; 2/ l'introduction de la vaccination contre le méningocoque conjugué de séro groupe C en 2009 à 12 mois et l'ajout d'une dose à 5 mois en 2017 ; 3/ la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole à 12 mois en 2013 et non plus 9 mois pour les nourrissons en collectivités ; 4/ de nouveaux vaccins hexavalents depuis 2013 (Hexyon) et 2016 (Vaxelis).

Le calendrier vaccinal des nourrissons en vigueur disponible sur le site de Vaccination Info Service (<https://vaccination-info-service.fr>) et présenté ci-dessous montre que les vaccins de l'obligation vaccinale sont souvent coadministrés le même jour en des sites différents lors des différents rendez-vous vaccinaux.

		VACCINATIONS OBLIGATOIRES pour les nourrissons nés à partir du 1 <sup>er</sup> janvier 2018						
Age approprié		1 mois	2 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois
VACCINATION OBLIGATOIRES	BCG							
	Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite							
	Coqueluche							
	<i>Haemophilus influenzae</i> de type B (HIB)							
	Hépatite B							
	Pneumocoque							
	Méningocoque C							
	Rougeole-oreillons-rubéole							

[1] Les données de sécurité des spécialités vaccinales indiquées chez l'enfant âgé entre 0 et 23 mois et ayant fait l'objet d'un arrêt de commercialisation entre 2012 et 2017 n'ont pas été incluses dans l'analyse de ce rapport. Parmi ces vaccins, seul le vaccin méningococcique conjugué de séro groupe C Méningitec a suscité l'attention de l'ANSM en raison d'un retrait de lots du marché national suite à l'identification d'un problème de défaut de qualité. (voir Discussion p. 34)

[2] [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinations\\_2018.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf)

## CLASSIFICATION DES CAS NOTIFIÉS

Un "cas notifié" correspond à un enfant vacciné entre 0 et 23 mois chez lequel la survenue d'un ou plusieurs effets ou événements indésirables après l'administration d'un ou plusieurs vaccin(s) a donné lieu à une notification de pharmacovigilance.

Un **évènement indésirable (EVI)** correspond à toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez un nourrisson vacciné, sans préjuger d'un lien de causalité.

Des événements indésirables dits "**sensibles**" font l'objet d'un suivi particulier en raison de préoccupations émanant des professionnels de santé ou des usagers sans qu'un lien de causalité ait été, à ce jour, scientifiquement démontré.

Un **effet indésirable (EI)** est défini comme étant une réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un vaccin, survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du vaccin.

Par conséquent, un effet indésirable est un évènement indésirable susceptible d'être lié à un vaccin.

À noter qu'à chaque cas notifié correspond un enfant ayant manifesté un ou plusieurs EI/EVI dans les suites de l'administration d'un ou plusieurs vaccin(s) en différents sites d'injection.

Les cas notifiés ont été classés en fonction de :

- ◆ La gravité des EI/EVI survenus : cas non grave ou grave ;
- ◆ La mention dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice du produit des EI/EVI observés : cas avec EI/EVI attendus ou inattendus.

Les définitions sont présentées en annexe du rapport (page 40).

Les cas les plus fréquemment notifiés ont fait l'objet d'une présentation spécifique de leur fréquence en fonction des effets/événements indésirables survenus par catégories d'organes ou classes d'organes (SOC) lorsqu'ils représentaient au moins 5 % des cas notifiés avec au moins deux cas (données rapportées entre 2012 et 2017) ou 10% des cas notifiés (données rapportées durant le 1<sup>er</sup> semestre 2018) au niveau global ou par catégories de vaccins.

L'ANSM a élaboré une liste des **effets et évènements dits "d'intérêt particulier" (EEIP)** dont certains correspondent à des effets/événements indésirables ayant présenté un caractère sensible.

Les définitions utilisées pour identifier les EEIP sont également présentées dans l'annexe du rapport. Ces EEIP sont présentés dans le **Tableau 1**.

**TABLEAU 1 : EFFETS ET ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES QUALIFIÉS "D'INTÉRÊT PARTICULIER"**

Effets ou évènements indésirables attendus	Évènements indésirables dits "sensibles"
Réaction d'hypersensibilité immédiate	Décès
Thrombopénie	Troubles du neurodéveloppement
Apnée	Myofasciite à macrophages
Convulsions	Atteintes démyélinisantes centrales
Encéphalopathie aiguë	Atteintes démyélinisantes périphériques
Épisode d'hypotonie-hyporéactivité	Maladie de Kawasaki
Échec vaccinal confirmé	

## POPULATION D'ÉTUDE ET DONNÉES ANALYSÉES

### Données notifiées pour des enfants vaccinés entre 2012 et 2017

Les analyses ont été réalisées par l'équipe de "pharmaco-épidémiologie et impact des médicaments sur les populations" de Bordeaux (UMR 1219, étude Vaccsafe) à l'aide des logiciels R version 3.4.3 et RStudio version 1.1.453 (R foundation for statistical computing, Vienne, Autriche).

À partir de l'extraction des données de la BNPV, les cas notifiés ont été inclus dans l'analyse selon les critères suivants :

- ◆ enfants vaccinés entre 0 et 23 mois révolus entre 2012 et 2017 ;
- ◆ première date d'enregistrement dans la BNPV comprise entre le 01/01/2012 et le 30/06/2018.

Les règles de décision pour l'identification de la population d'étude sont illustrées dans la **Figure 1**.

Au final, **la population d'étude a comporté 962 enfants**.

La description des cas identifiés dans cette population d'étude a été réalisée en termes d'effectifs et de pourcentage pour les variables qualitatives, et en termes de moyenne [écart-type (ET)] et de médiane [interquartile (IQ)] pour les variables quantitatives.

Les analyses ont été stratifiées selon le groupe d'âge à la vaccination des enfants (lorsque celui-ci pouvait être déterminé avec certitude), le sexe, le type de déclarant, le type de gravité, la catégorie des vaccins (groupe de valences vaccinales), le code ATC associé aux vaccins (ex. J07CA02: diphtérie - coqueluche - poliomyélite - tétanos) et la région de résidence (France métropolitaine et Outre-mer).

Les cas dont les déclarants résidaient dans les collectivités d'Outre-mer (hors départements d'outre-mer/DOM) ou au Luxembourg ont été exclus.

Les taux annuels de notification ont été estimés en utilisant :

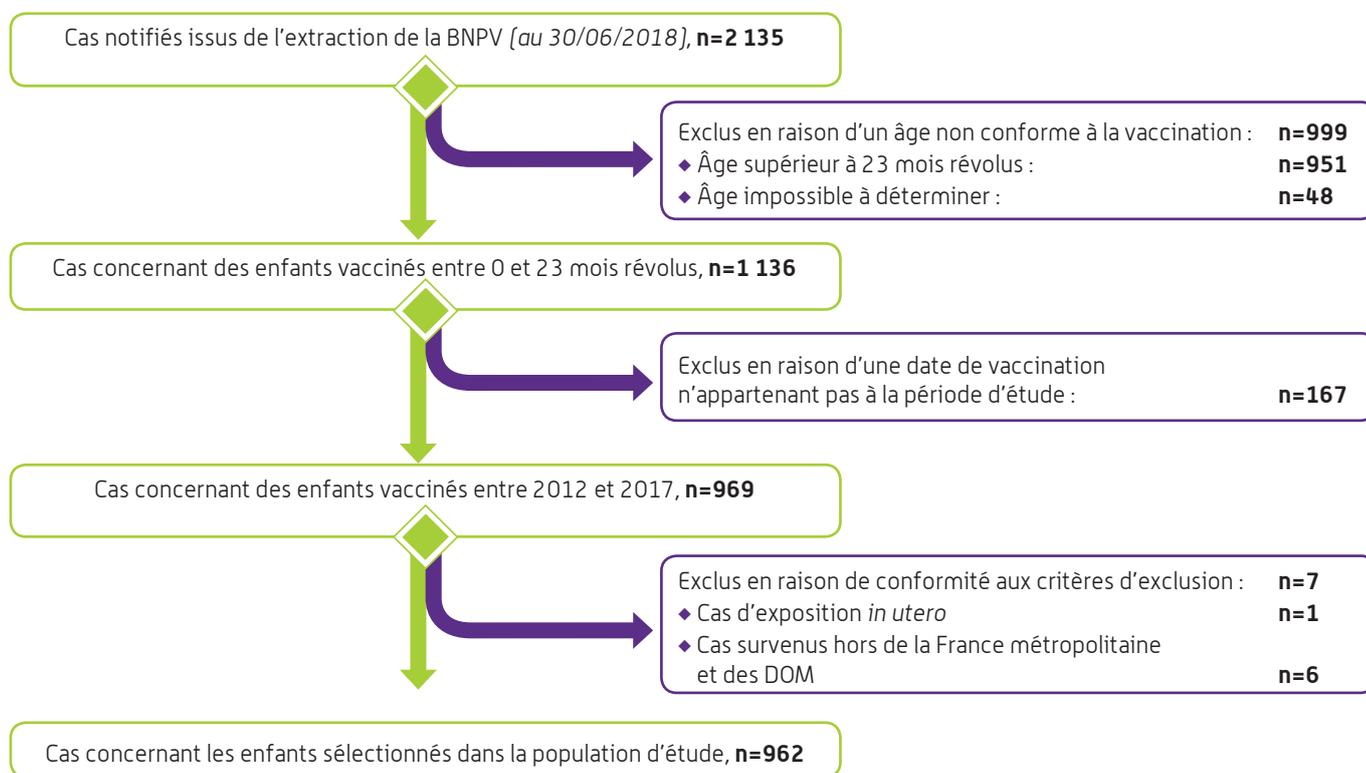
- ◆ au numérateur : le nombre de cas notifiés concernant des enfants vaccinés entre 0 et 23 mois pendant une année donnée par catégorie de vaccins (primovaccinations et rappels), quelle que soit la date de survenue des EI/Evl ;
- ◆ au dénominateur : le nombre total d'enfants vaccinés entre 0 et 23 mois pendant une année donnée par catégories de vaccins, estimé à partir des effectifs de population de l'Insee (cohortes de naissances vivantes, [www.insee.fr](http://www.insee.fr)) et des données de couverture vaccinale estimées par Santé Publique France ([www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr)).

Ces taux annuels ont été exprimés en "nombre de cas pour 100 000 enfants vaccinés".

Pour le calcul des taux de notification par région, les dénominateurs étaient représentés par les effectifs de population âgée de 0 à 23 mois (estimés à partir des données Insee).

L'équipe du CRPV de Lyon a assuré la relecture de l'ensemble des observations de cette période afin d'identifier les EIIP selon les définitions préalablement établies et d'analyser leurs caractéristiques.

**FIGURE 1 : DIAGRAMME DES RÈGLES D'IDENTIFICATION DE LA POPULATION D'ÉTUDE VACCINÉE À 0-23 MOIS ENTRE 2012 ET 2017**



#### Données notifiées durant le 1<sup>er</sup> semestre 2018

Les analyses ont été réalisées par l'équipe du CRPV de Lyon et de la direction INFHEP de l'ANSM à l'aide d'une méthodologie identique à celle appliquée pour le bilan précédent couvrant la période 2012-2017.

L'extraction des données de la BNPV a concerné tous les cas notifiés dont la première date d'enregistrement était comprise entre le 01/01/2018 et le 30/06/2018.

La population d'étude comportait l'ensemble des cas de pharmacovigilance concernant les enfants vaccinés entre 0 et 23 mois révolus durant le 1<sup>er</sup> semestre 2018 par au moins un des vaccins concernés par l'extension de l'obligation vaccinale et codés "suspect" ou "interaction".

Les analyses ont été stratifiées de façon identique à celle de l'analyse des données collectées durant la période 2012-2017.

## Données issues des bases de pharmacovigilance des laboratoires pharmaceutiques

### SOURCES DES DONNÉES

Dans le cadre des enquêtes nationales de pharmacovigilance conduites, selon la catégorie des vaccins considérée, par les CRPV de Tours, Paris-St Vincent de Paul, Caen, Limoges, Nancy, Marseille et Strasbourg, l'ANSM a sollicité les quatre industriels (Sanofi Pasteur Europe, MSD, GSK, Pfizer) commercialisant les spécialités concernées par l'extension de l'obligation vaccinale.

Les laboratoires pharmaceutiques ont transmis l'ensemble des cas français notifiés d'événements indésirables, classés graves et non graves, extraits de leur base de données de pharmacovigilance donc non identifiés dans la BNPV.

À partir des extractions transmises, les cas ont été inclus dans l'analyse selon les critères suivants :

- ◆ enfants vaccinés entre 0 et 23 mois révolus ;
- ◆ période de vaccination entre le 01/01/2018 et le 30/06/2018.

Les cas d'erreurs médicamenteuses sans effet/événement indésirable ou ceux liés à un défaut de conservation ainsi que les doublons entre les différents laboratoires et avec les cas BNPV ont été exclus.

Lorsque l'âge à la vaccination n'a pas pu être déterminé, ces cas notifiés n'ont pas été retenus.

### VACCINS

Les spécialités vaccinales prises en compte par les laboratoires concernés sont identiques à celles identifiées pour les données analysées et issues de la base nationale de pharmacovigilance.

### POPULATION D'ÉTUDE ET DONNÉES ANALYSÉES

Les analyses ont été réalisées par le CRPV de Lyon, à l'aide d'une méthodologie identique à celle appliquée pour le bilan issu de la BNPV.

Au final, 40 cas additionnels, non retrouvés dans la BNPV, ont été identifiés.

## Informations préalables à l'interprétation des résultats

- ◆ En raison du délai de déclaration de certains cas d'EI/EvI retardé par rapport à leur date de survenue, le bilan des cas notifiés, notamment ceux relatifs à la période du 1<sup>er</sup> semestre 2018, demeurent préliminaires et nécessiteront une actualisation.
- ◆ Le système de notification spontanée de pharmacovigilance par les professionnels de santé et les usagers ne permet pas et, n'a pas pour objectif, d'estimer la fréquence d'apparition des effets/événements indésirables. Ainsi, les taux de notification reflètent une activité de notification des cas présentant des effets indésirables et l'analyse au cas par cas permet de détecter des signaux. Les taux de notification calculés à partir du nombre de cas notifiés et rapportés à un dénominateur approprié ne doivent pas être interprétés comme des taux d'incidence du fait de la sous-notification inhérente au dispositif de pharmacovigilance (notification spontanée).
- ◆ Les données présentées dans ce rapport concernent majoritairement des effets indésirables suspectés qui ne sont pas obligatoirement liés ou dus au vaccin. Seule une estimation détaillée et une évaluation scientifique de toutes les données disponibles dans le cadre d'une enquête de pharmacovigilance permettent de tirer des conclusions robustes sur les bénéfices et les risques d'un vaccin.
- ◆ Un "cas notifié" correspond à un enfant vacciné entre 0 et 23 mois chez lequel la survenue d'un ou plusieurs effets ou événements indésirables après l'administration d'un ou plusieurs vaccin(s) a donné lieu à une notification de pharmacovigilance. Selon la typologie de l'EI/EvI, celui-ci appartient à une catégorie d'organe spécifique (SOC). Un cas comportant des EI/EvI appartenant à des SOC différents a été pris en compte dans chaque SOC.
- ◆ Les cas notifiés pour des EI/EvI suspectés d'être liés à des vaccins co-administrés ont été pris en compte dans chacune des catégories de vaccins (combinés, Pn, MenC ou ROR).

# 2

## RÉSULTATS DU BILAN DES CAS NOTIFIÉS D'ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS DURANT 2012-2017 BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

◆ <b>Effectifs de la population exposée aux vaccins entre 0 et 23 mois</b> .....	<b>13</b>
◆ <b>Description globale de la population</b> .....	<b>13</b>
◆ <b>Description globale par catégorie de vaccins suspectés</b> .....	<b>16</b>
Vaccins combinés DTCaPHibHepB ou DTCaPHib.....	<b>16</b>
Vaccin pneumococcique conjugué 13 valent (Pn).....	<b>16</b>
Vaccins méningococciques conjugués de séro groupe C (MenC).....	<b>16</b>
Vaccins rougeole-oreillons-rubéole (ROR).....	<b>16</b>
◆ <b>Description des cas notifiés présentant les effets/événements indésirables les plus fréquemment rapportés</b> .....	<b>17</b>
Description globale.....	<b>17</b>
Description par catégorie de vaccins suspectés.....	<b>18</b>
◆ <b>Évolution annuelle des taux de notification des cas selon la catégorie de vaccins suspectés et la gravité</b> .....	<b>20</b>
◆ <b>Effets et événements indésirables "d'intérêt particulier"</b> .....	<b>21</b>
Effets indésirables attendus.....	<b>22</b>
Évènements indésirables dits sensibles.....	<b>23</b>

## Effectifs de la population exposée aux vaccins entre 0 et 23 mois

Durant la période 2012-2017, le nombre moyen annuel de nourrissons vaccinés, en primo-vaccination ou en rappel, entre 0 et 23 mois était de :

- ◆ 1,5 million pour les vaccins contenant les valences D, T, Ca, P, Hib et HepB (D-T-C-P-Hib-HepB) ; et les vaccins contenant les valences D, T, Ca, P, Hib (sans l'hépatite B) ;
- ◆ 1,5 million pour le vaccin pneumococcique conjugué 13 valent (Pn) ;

- ◆ 400 000 pour les vaccins méningococciques de séro groupe C (MenC) ;

- ◆ 730 000 pour les vaccins contenant les valences rougeole, oreillons, rubéole (ROR).

Soit une estimation de l'ordre de 38 millions de doses vaccinales administrées dont environ 14 millions pour les vaccins combinés, 13,6 millions pour le vaccin pneumococcique conjugué 13 valent, 8 millions pour les vaccins ROR et 2,4 millions pour les vaccins méningococciques conjugués de séro groupe C.

## Description globale de la population

Entre 2012 et 2017, 962 nourrissons, vaccinés entre 0 et 23 mois, ont fait l'objet d'une notification pour avoir manifesté un ou plusieurs effets/événements indésirables post-vaccinaux. Les caractéristiques des cas notifiés sont présentées dans le **Tableau 2**.

- ◆ Le sexe-ratio garçons/filles était de 1,14 (509/447).
- ◆ L'âge précis à la vaccination a pu être calculé pour 961 nourrissons. L'âge moyen à la vaccination était de 8,8 mois (ET: 6,3) et l'âge médian de 10 mois (IQ: 2 ;13).
- ◆ Parmi ces 962 cas notifiés, 485 d'entre eux présentaient un critère de gravité (50%).
- ◆ Au total, 796 cas (83%) ont été notifiés par des professionnels de santé alors que 165 (17%) ont été notifiés par l'entourage du nourrisson.
- ◆ La région d'origine de la notification était renseignée pour 869 observations. Près de la moitié d'entre elles provenaient de trois régions : Ile-de-France (18%), Auvergne-Rhône-Alpes (16%) et Occitanie (12%) (**Tableau 2**).

Entre 2012 et 2017, le nombre de cas notifiés, toute gravité confondue et par année de vaccination, a augmenté de 30,5%. Cette tendance a essentiellement concerné les cas non graves (**Figure 2**).

- ◆ Le délai moyen entre la date de vaccination et la date de survenue de(s) EI/Evl était de 27,7 jours (ET: 15,4) et la médiane de 1 jour (IQ: 0; 6).
- ◆ Le délai moyen entre la date de survenue de(s) EI/Evl et la date de notification était de 3,6 mois (ET: 7,5) et la médiane de 1 mois (IQ: 0; 4).
- ◆ Le nombre moyen de médicaments (vaccins et autres médicaments) co-suspects notifiés par cas était de 1,7 (ET:0,8) et la médiane de 2 (IQ:1; 2).
- ◆ Le nombre moyen d'EI/Evl observés par cas notifié était de 2,1 (ET:1,3) et la médiane de 2 (IQ:1; 3).

\* [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinations\\_2018.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf)

**TABLEAU 2 : CARACTÉRISTIQUES DES CAS NOTIFIÉS APRÈS SURVENUE D'EI/EVI CHEZ DES ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS DURANT 2012-2017, PAR CATÉGORIE DE VACCINS (SOURCE : BNPV)**

		GLOBAL (n=962)			DTCaPHibHepB DTCaPHib (n=616)			Pn (n=478)			MenC (n=88)			ROR (n=254)		
		N	Nb de cas	%	N	Nb de cas	%	N	Nb de cas	%	N	Nb de cas	%	N	Nb de cas	%
Sexe	Fille	956	447	46,8	611	282	46,2	474	221	46,6	87	48	55,2	253	121	47,8
	Garçon		509	53,2		329	53,8		253	53,4		39	44,8		132	52,2
Âge à la vaccination (mois)	0-11	961	669	69,6	616	504	81,8	478	422	88,3	87	32	36,8	253	89	35,2
	12-23		292	30,4		112	18,2		56	11,7		55	63,2		164	64,8
Gravité	Grave	962	485	50,4	616	321	52,1	478	277	57,9	88	36	40,9	254	122	48,0
	Non grave		477	49,6		295	47,9		201	42,1		52	59,1		132	52,0
Type de déclarant	Professionnel de santé	961	796	82,8	615	510	82,9	478	401	83,9	88	78	88,6	254	213	83,9
	Non professionnel de santé		165	17,2		105	17,1		77	16,1		10	11,4		41	16,1
Catégorie de vaccins*	DTCaPHibHepB	962	505	52,5												
	Autres combinaisons		136	14,1												
	Pn		478	49,7												
	MenC		88	9,1												
	ROR		254	26,4												
Régions de déclaration	Auvergne-Rhône-Alpes	869	138	15,9	554	83	15,0	431	66	15,3	79	12	15,2	227	43	18,9
	Bourgogne-Franche-Comté		57	6,6		37	6,7		29	6,7		6	7,6		13	5,7
	Bretagne		45	5,2		27	4,9		22	5,1		4	5,1		10	4,4
	Centre-Val-de-Loire		38	4,4		28	5,1		23	5,3		4	5,1		6	2,6
	Corse		10	1,2		10	1,8		8	1,9		0	0,0		0	0,0
	Grand-Est		68	7,8		50	9,0		45	10,4		5	6,3		15	6,6
	Hauts-de-France		37	4,3		22	4,0		12	2,8		5	6,3		10	4,4
	Ile-de-France		153	17,6		103	18,6		78	18,1		11	13,9		37	16,3
	Normandie		44	5,1		26	4,7		18	4,2		4	5,1		10	4,4
	Nouvelle-Aquitaine		54	6,2		28	5,1		20	4,6		6	7,6		22	9,7
	Occitanie		103	11,9		61	11,0		47	10,9		10	12,7		23	10,1
	Pays-de-la-Loire		54	6,2		34	6,1		23	5,3		4	5,1		22	9,7
	Provence-Alpes-Côte-d'Azur		57	6,6		37	6,7		32	7,4		7	8,9		14	6,2
	Départements d'Outre-Mer**		11	1,3		8	1,4		8	1,9		1	1,3		2	0,9
Année de vaccination	2012	941	131	13,9	595	90	15,1	448	57	12,7	82	1	1,2	250	29	11,6
	2013		140	14,9		94	15,8		63	14,1		11	13,4		36	14,4
	2014		155	16,5		81	13,6		64	14,3		14	17,1		51	20,4
	2015		167	17,7		92	15,5		82	18,3		23	28,0		55	22,0
	2016		177	18,8		126	21,2		95	21,2		19	23,2		39	15,6
	2017		171	18,2		112	18,8		87	19,4		14	17,1		40	16,0
Année de notification	2012	962	87	9,0	616	58	9,4	478	39	8,2	88	0	0,0	254	24	9,4
	2013		116	12,1		81	13,1		52	10,9		10	11,4		26	10,2
	2014		136	14,1		83	13,5		68	14,2		11	12,5		34	13,4
	2015		165	17,2		87	14,1		74	15,5		26	29,5		63	24,8
	2016		195	20,3		133	21,6		103	21,5		18	20,5		50	19,7
	2017		201	20,9		130	21,1		107	22,4		21	23,9		48	18,9
	2018		62	6,4		44	7,1		35	7,3		2	2,3		9	3,5

\* Les cas d'EI/Evi survenus suite à l'administration concomitante de plusieurs vaccins sont comptabilisés dans des catégories différentes.

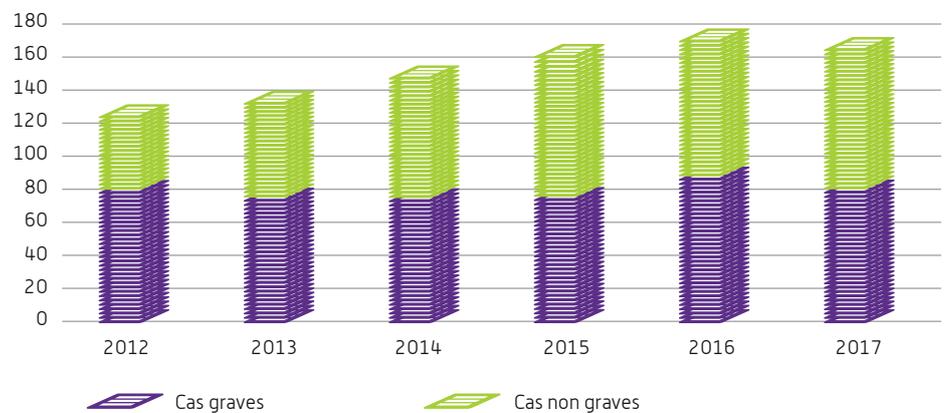
\*\* 1 cas en Guadeloupe, 4 cas en Martinique, 1 cas en Guyane, 4 cas à La Réunion, 1 cas à Mayotte.

**TABLEAU 3 : TAUX DE NOTIFICATION (TN) ANNUELS MOYENS DES CAS PAR RÉGIONS ESTIMÉS CHEZ LES NOURRISSONS AVANT REÇU UN VACCIN ENTRE 0 ET 23 MOIS DURANT 2012-2017.**

*(INSEE - Estimation de population. Résultats provisoires arrêtés fin 2018)*

Régions	Effectif 0-23 mois	Total cas notifiés 2012-2017	TN annuel moyen (/100 000 nourrissons)
Auvergne-Rhône-Alpes	1 135 774	138	<b>12,2</b>
Bourgogne-Franche-Comté	372 824	57	<b>15,3</b>
Bretagne	440 138	45	<b>10,2</b>
Centre-Val-de-Loire	354 240	38	<b>10,7</b>
Corse	38 215	10	<b>26,2</b>
Grand-Est	753 780	68	<b>9,0</b>
Hauts-de-France	931 160	37	<b>4,0</b>
Ile-de-France	1 978 584	153	<b>7,7</b>
Normandie	465 356	44	<b>9,5</b>
Nouvelle-Aquitaine	721 007	54	<b>7,5</b>
Occitanie	742 846	103	<b>13,9</b>
Pays-de-la-Loire	537 708	54	<b>10,0</b>
Provence-Alpes-Côte-d'Azur	664 233	57	<b>8,6</b>
Guadeloupe	56 853	1	<b>1,8</b>
Martinique	48 708	4	<b>8,2</b>
Guyane	69 540	1	<b>1,4</b>
La Réunion	153 106	4	<b>2,6</b>
Mayotte	59 611	1	<b>1,7</b>
<b>Total</b>	<b>9 523 682</b>	<b>869</b>	<b>9,1</b>

**FIGURE 2 : ÉVOLUTION ANNUELLE DU NOMBRE DE CAS NOTIFIÉS APRÈS SURVENUE D'EI/EVI, SELON LA GRAVITÉ, CHEZ LES ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS DURANT 2012-2017**



## Description globale par catégorie de vaccins suspectés

### VACCINS COMBINÉS DTCAPHIBHEPB OU DTCAPHIB

- ◆ Entre 2012 et 2017, 616 cas de nourrissons ayant manifesté un ou plusieurs EI/Evl au décours de l'injection d'un vaccin combiné (DTCaPHibHepB ou DTCaPHib) entre 0 et 23 mois ont fait l'objet d'une notification au système national de pharmacovigilance (**Tableau 2**).
- ◆ Le sexe-ratio garçons/filles était de 1,17 (329/282).
- ◆ L'âge précis à la vaccination était renseigné pour 616 nourrissons. Pour les vaccins DTCaPHibHepB, l'âge moyen à la vaccination était de 6,9 mois (ET : 6,0) et l'âge médian de 4 mois (IQ : 2 ; 11). Pour les vaccins DTCaPHib, l'âge moyen était de 7,9 mois (ET : 6,4) et l'âge médian de 5 mois (IQ : 3 ; 12).
- ◆ Parmi ces 616 cas notifiés, 321 d'entre eux ont été qualifiés de "graves" (52%).
- ◆ 510 notifications (83%) provenaient de professionnels de santé alors que 105 cas (17%) ont été notifiés par l'entourage proche du nourrisson.
- ◆ Le nombre total de cas notifiés par région était renseigné pour 554 observations. Près de la moitié d'entre eux provenaient de trois régions : Ile-de-France (19%), Auvergne-Rhône-Alpes (15%) et Occitanie (11%).
- ◆ Entre 2012 et 2016, le nombre de cas notifiés, toute gravité confondue et par année de vaccination, a augmenté de 40% pour se stabiliser en 2017. Quant aux cas graves, le nombre annuel reste stable avec une moyenne de l'ordre de 50 déclarations (extrêmes: 40 - 65) (**Figure 3**).

### VACCIN PNEUMOCOCCIQUE CONJUGUÉ 13 VALENT (PN)

- ◆ Entre 2012 et 2017, 478 cas de nourrissons ayant manifesté un ou plusieurs EI/Evl au décours de l'injection d'un vaccin Pn entre 0 et 23 mois ont fait l'objet d'une notification au système national de pharmacovigilance (**Tableau 2**).
- ◆ Le sexe-ratio garçons/filles était de 1,14 (253/221).
- ◆ L'âge précis à la vaccination était renseigné pour 478 enfants. L'âge moyen à la vaccination était de 5,7 mois (ET : 4,8) et l'âge médian de 4 mois (IQ : 2 ; 11).
- ◆ Parmi ces 478 cas notifiés, 277 d'entre eux ont été qualifiés de "graves" (58%).
- ◆ 401 notifications (84%) provenaient de professionnels de santé alors que 77 cas (16%) ont été notifiés par l'entourage proche du nourrisson.
- ◆ Le nombre total de cas notifiés par régions était renseigné pour 431 observations. Près de la moitié d'entre eux provenaient de trois régions : Ile-de-France (18%), Auvergne-Rhône-Alpes (15%) et Occitanie (11%).
- ◆ Entre 2012 et 2016, le nombre de cas notifiés, toute gravité confondue et par année de vaccination, a augmenté de 67% pour se stabiliser en 2017. Quant au nombre de cas notifiés graves, il a augmenté de 46% entre 2012 et 2016 (**Figure 3**).

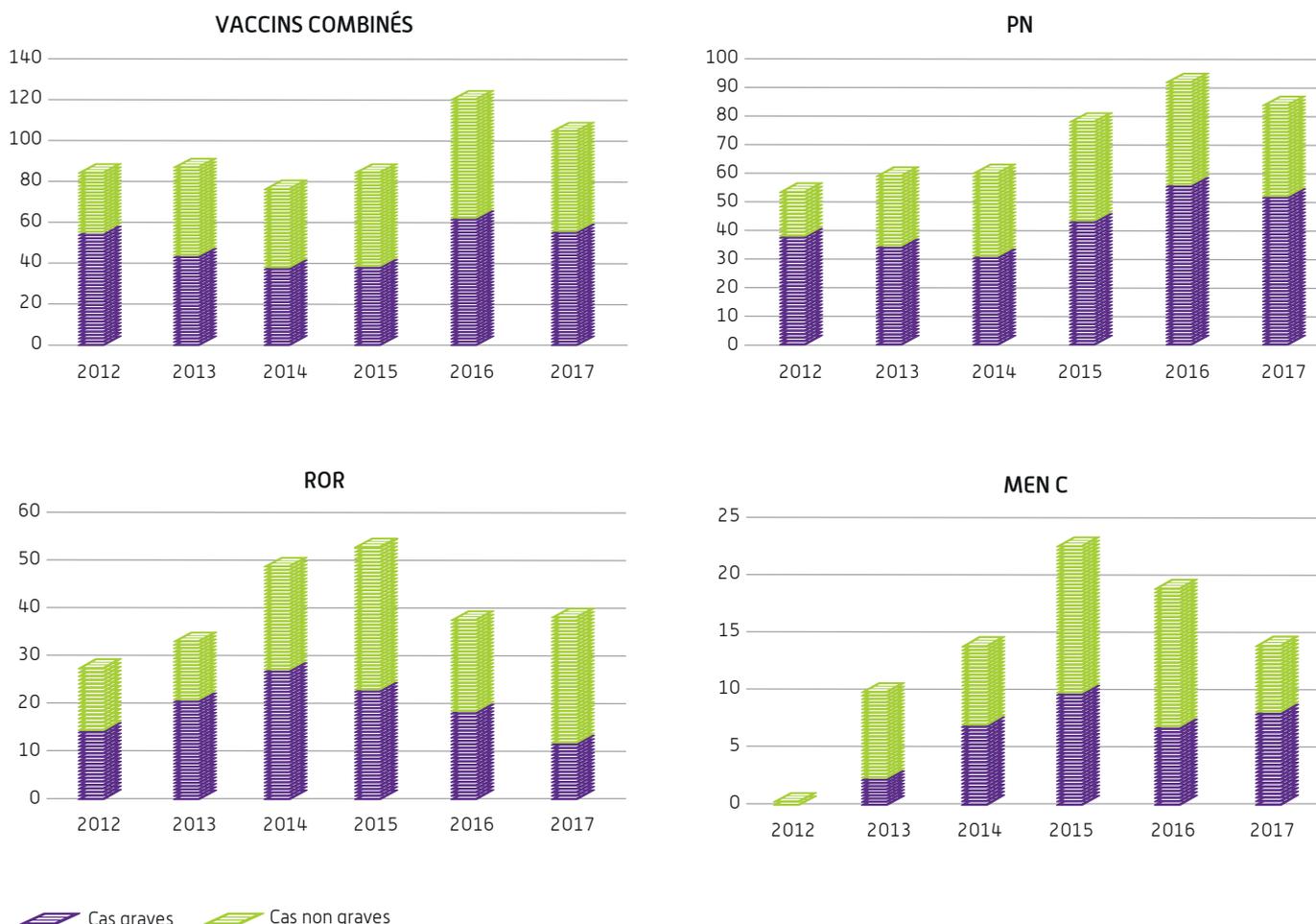
### VACCINS MÉNINGOCOCCIQUES CONJUGUÉS DE SÉROGROUPE C (MENC)

- ◆ Entre 2012 et 2017, 88 cas de nourrissons ayant manifesté un ou plusieurs EI/Evl indésirable(s) au décours de l'injection d'un vaccin MenC entre 0 et 23 mois ont fait l'objet d'une notification au système national de pharmacovigilance (**Tableau 2**).
- ◆ Le sexe-ratio garçons/filles était de 0,8 (39/48).
- ◆ L'âge précis à la vaccination était renseigné pour 87 enfants. L'âge moyen à la vaccination était de 13,1 mois (ET : 3,9) et l'âge médian de 13 mois (IQ : 12 ; 14).
- ◆ Parmi ces 87 cas notifiés, 36 d'entre eux ont été qualifiés de "graves" (41%).
- ◆ 78 notifications (89%) provenaient de professionnels de santé alors que 10 cas (11%) ont été notifiés par l'entourage proche du nourrisson.
- ◆ Le nombre total de cas notifiés par région était renseigné pour 79 observations. Près de la moitié d'entre eux provenaient de trois régions : Ile-de-France (14%), Auvergne-Rhône-Alpes (15%) et Occitanie (13%).
- ◆ À l'exception de 2012 avec un seul cas notifié, le nombre moyen annuel de cas notifiés entre 2013 et 2017 est de l'ordre de 16,2 (extrêmes : 11-23). Quant au nombre moyen annuel de cas graves, il reste faible entre 2012 et 2017, soit de l'ordre de 3 cas (**Figure 3**).

### VACCINS ROUGEOLE-OREILLONS-RUBÉOLE (ROR)

- ◆ Entre 2012 et 2017, 254 cas de nourrissons ayant manifesté un ou plusieurs EI/Evl au décours de l'injection d'un vaccin ROR entre 0 et 23 mois ont fait l'objet d'une notification au système national de pharmacovigilance (**Tableau 2**).
  - ◆ Le sexe-ratio garçons/filles était de 1,1 (132/121).
  - ◆ L'âge précis à la vaccination était renseigné pour 253 enfants. L'âge moyen à la vaccination était de 13,9 mois (ET : 3,9) et l'âge médian de 13 mois (IQ : 12 ; 17).
  - ◆ Parmi ces 254 cas notifiés, 122 d'entre eux ont été qualifiés de "graves" (48%).
  - ◆ 213 notifications (84%) provenaient de professionnels de santé alors que 41 cas (16%) ont été notifiés par l'entourage proche du nourrisson.
  - ◆ Le nombre total de cas notifiés par région était renseigné pour 227 observations. Près de la moitié d'entre eux provenaient de trois régions : Ile-de-France (16%), Auvergne-Rhône-Alpes (19%) et Occitanie (10%).
- Entre 2012 et 2015, le nombre de cas notifiés, toute gravité confondue et par année de vaccination, a augmenté de 90% suivie d'une tendance inverse durant les deux années suivantes. Quant au nombre de cas graves, il a augmenté de 87% entre 2012 et 2014 pour décroître ensuite également (**Figure 3**).

FIGURE 3 : ÉVOLUTION ANNUELLE DU NOMBRE DE CAS NOTIFIÉS APRÈS SURVENUE D'EI/EVI PAR CATÉGORIE DE VACCINS ET SELON LA GRAVITÉ CHEZ LES ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS DURANT 2012-2017



## Description des cas notifiés présentant les effets/événements indésirables les plus fréquemment rapportés<sup>(1)</sup>

### DESCRIPTION GLOBALE

La répartition des 962 cas notifiés par gravité et par catégories d'organes ou de systèmes d'organes (SOC) les plus fréquemment atteints au décours de l'injection d'un ou de plusieurs vaccins concerné(s) par l'obligation vaccinale est présentée dans le **tableau 4**.

Un total de 477 cas "non graves" a été notifié. Ces cas présentaient pour 66,5% (n=317) des réactions d'ordre général : essentiellement fièvre, réactions locales et pleurs persistants. Les affections cutanées correspondaient à 39% (n=188) des cas notifiés, les plus fréquentes étant des rashes et des urticaires. Enfin, 9% (n= 41) des cas notifiés ont présenté des affections gastro-intestinales à type de diarrhée ou vomissement.

[1] Un cas notifié correspond à un patient ayant manifesté un ou plusieurs effet(s)/événement(s) indésirable(s) au décours de l'injection d'un seul vaccin ou de plusieurs vaccins en différents sites d'injection. Selon la typologie de l'EI/Evi, celui-ci appartient à une catégorie d'organe spécifique (SOC). A noter qu'un cas comportant des EI/Evi appartenant à des SOC différents peut être comptabilisé plusieurs fois.

Parmi les 485 notifications "graves" déclarées, les cas notifiés les plus fréquents présentaient des troubles d'ordre général (44%, n=215). Il s'agissait essentiellement de fièvre. Les affections du système nerveux (29%, n=139) se sont manifestées principalement par des convulsions et des épisodes d'hypotonie. Les affec-

tions cutanées concernaient 16% (n=79) des cas notifiés, les plus fréquentes étant des rashes. Enfin, 9% (n=44) des cas notifiés ont présenté des affections hématologiques à type de thrombopénie.

**TABLEAU 4 : RÉPARTITION DES CAS LES PLUS FRÉQUEMMENT NOTIFIÉS PAR CATÉGORIES D'ORGANES OU DE SYSTÈMES D'ORGANES (SOC) SELON LA GRAVITÉ CHEZ LES ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS DURANT 2012-2017**

Gravité	Catégorie d'organe ou système d'organes (SOC)	Total cas	%	Type d'EI / Evi le plus fréquemment observé
Cas non graves (n=477)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	317	66,5	Fièvre, réaction locale, pleurs persistants
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	188	39,4	Rash, urticaire
	Affections gastro-intestinales	41	8,6	Diarrhée, vomissement
Cas graves (n=485)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	215	44,3	Fièvre
	Affections du système nerveux	139	28,7	Convulsions, épisode d'hypotonie
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	79	16,3	Rash
	Affections hématologiques et du tissu lymphatique	44	9,1	Purpura thrombopénique

## DESCRIPTION PAR CATÉGORIES DE VACCINS

La répartition des cas notifiés selon la gravité par catégorie de vaccins et par catégories d'organes ou de systèmes d'organes (SOC) les plus fréquemment atteints au décours de l'injection d'un ou de plusieurs vaccins concerné(s) par l'obligation vaccinale est présentée dans le **tableau 5**.

### Vaccins combinés (DTCaPHibHepB ou DTCaPHib)

Un total de 295 cas "non graves" a été notifié avec les vaccins combinés. Ces cas notifiés comportaient pour 59% (n=174) d'entre eux des réactions d'ordre général : essentiellement réaction locale, fièvre et pleurs persistants. Les affections cutanées étaient présentes chez 19% (n=56) des cas notifiés, les plus fréquentes étant des prurits et des rashes.

Parmi les 321 cas "graves" notifiés avec les vaccins combinés, 27% (n=88) présentaient des troubles d'ordre général, essentiellement de la fièvre. Les affections du système nerveux se sont manifestées dans 20% des cas (n=64) principalement par des convulsions et des épisodes d'hypotonie. Les affections respiratoires concernaient 9% des cas (n=30), les plus fréquentes étant des épisodes d'apnée. Enfin, les affections cardiaques (bradycardie) concernaient 7% des cas (n=22).

### Vaccin pneumococcique conjugué 13 valent (Pn)

Un total de 201 cas "non graves" a été notifié avec le vaccin Pn. Ces cas notifiés comportaient pour 51% (n=102) d'entre eux des réactions d'ordre général : essentiellement réaction locale, fièvre et pleurs persistants. Les affections cutanées étaient présentes chez 18% des cas (n=37), les plus fréquentes étant des urticaires et des rashes.

Parmi les 277 cas "graves" notifiés avec le vaccin Pn, 23% présentaient des troubles d'ordre général (n=64), essentiellement de la fièvre. Les affections du système nerveux chez 15% des cas (n=41) se sont manifestées principalement par des convulsions et des épisodes d'hypotonie.

### Vaccins Méningococciques conjugués de sérotype C (MenC)

Un total de 52 cas "non graves" a été notifié avec les vaccins MenC. Ces cas notifiés comportaient pour 29% (n=15) d'entre eux des réactions d'ordre général, essentiellement de la fièvre. Les affections cutanées étaient présentes chez 20% des cas (n=10), les plus fréquentes étant des rashes, des prurits et des urticaires.

Parmi les 36 cas "graves" notifiés avec les vaccins MenC, 14% ont présenté des troubles d'ordre général (n=5). Il s'agissait essentiellement de fièvre.

### Vaccins ROR

Un total de 132 cas "non graves" a été notifié avec les vaccins ROR. Ces cas notifiés comportaient pour 40% (n=53) d'entre eux des réactions d'ordre général : essentiellement des fièvres. Les affections cutanées étaient présentes chez 36% (n=48) des cas, les plus fréquentes étant des rashes.

Parmi les 122 cas "graves" notifiés avec les vaccins ROR, 20,5% présentaient des affections du système nerveux (n=25), essentiellement des convulsions. Les affections hématologiques présentes chez 17% des cas (n=21) se sont manifestées principalement par des purpuras thrombopéniques. Enfin, 15% (n=18) des cas notifiés ont présenté des réactions d'ordre général à type de fièvre.

**TABLEAU 5 : RÉPARTITION DES CAS LES PLUS FRÉQUEMMENT NOTIFIÉS PAR CATÉGORIE DE VACCINS ET PAR CATÉGORIES D'ORGANES OU DE SYSTÈMES ORGANES (SOC) SELON LA GRAVITÉ CHEZ LES ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS DURANT 2012-2017**

Catégorie de vaccins	Gravité	Catégorie d'organe ou système d'organes (SOC)	Total cas	%	Type d'EI / EVI le plus fréquemment observé
Vaccins combinés	cas non graves (n=295)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	174	59,0	Réaction locale, fièvre, pleurs persistants
		Affections de la peau et du tissu sous-cutané	56	19,0	Prurit, rash
	cas graves (n=321)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	88	27,4	Fièvre
		Affections du système nerveux	64	19,9	Convulsions, épisode d'hypotonie
		Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	30	9,3	Épisode d'apnée
	Affection cardiaques	22	6,9	Bradycardie	
Vaccins Pn	cas non graves (n=201)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	102	50,7	Réaction locale, fièvre, pleurs persistants
		Affections de la peau et du tissu sous-cutané	37	18,4	Urticaire, rash
	cas graves (n=277)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	64	23,1	Fièvre
		Affections du système nerveux	41	14,8	Convulsions, épisode d'hypotonie
Vaccins MenC	cas non graves (n=52)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	15	28,8	Fièvre
		Affections de la peau et du tissu sous-cutané	10	19,2	Rash, prurit, urticaire
	cas graves (n=36)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	5	13,9	Fièvre
Vaccins ROR	cas non graves (n=132)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	53	40,2	Fièvre
		Affections de la peau et du tissu sous-cutané	48	36,4	Rash
	cas graves (n=122)	Affections du système nerveux	25	20,5	Convulsions
		Affections hématologiques et du système lymphatique	21	17,2	Purpura thrombopénique
		Troubles généraux et anomalies au site d'administration	18	14,8	Fièvre

## Évolution annuelle des taux de notification des cas selon la catégorie de vaccins suspectés et la gravité

Les taux annuels moyens de notification des cas notifiés selon la gravité sont présentés dans le **Tableau 6**.

Les taux de notification annuels moyens pour 100 000 enfants vaccinés étaient de 6,5 après vaccination avec les vaccins

combinés ; de 5,0 après vaccination avec le vaccin contre le pneumocoque ; de 3,9 après vaccination contre le méningocoque conjugué de sérotype C et de 5,7 après vaccination contre la rougeole, les oreillons, et la rubéole (ROR).

**TABLEAU 6 : TAUX DE NOTIFICATION ANNUELS MOYENS SUR LA PÉRIODE 2012-2017 POUR 100 000 ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS**

Catégorie de Vaccins	Taux de notification annuels moyens sur la période 2012-2017 pour 100 000 enfants vaccinés entre 0 et 23 mois		
	Toute gravité confondue	Non grave	Grave
Combinés (DTCaPHibHepB et DTCaPHib)	6,5	3,1	3,4
Pneumococcique conjugué 13 valent (Pn)	5,0	2,1	2,9
Méningococciques conjugués de sérotype C (MenC)	3,9	2,4	1,6
ROR	5,7	2,9	2,8

L'évolution des taux annuels de notification sont présentés dans les **Figures 4, 5a et 5b**.

Pour les vaccins combinés et le vaccin pneumococcique conjugué-13 valent (souvent administrés le même jour en deux sites d'injection différents conformément au calendrier vaccinal en vigueur) quel que soit le critère de gravité considéré, une tendance à la hausse des taux de ces deux catégories de vaccins a été observée entre 2014 et 2016 suivie d'une légère décroissance en 2017.

Pour les vaccins méningococciques conjugués de sérotype C, les taux de notification les plus élevés ont été observés en 2014 et 2015 avec un pic de notification en 2014 pour les cas graves.

Pour les vaccins ROR, une hausse des taux de notification des cas toute gravité confondue a été également observée entre 2013 et 2015 et cette tendance a concerné essentiellement des notifications de cas non graves. Un pic de notification a été observé, comme pour les vaccins méningococciques C, pour des cas graves en 2014 et étaient représentés essentiellement par des affections du système nerveux (convulsions fébriles) et des troubles d'ordre général à type de fièvre.

**FIGURE 4 : ÉVOLUTION ANNUELLE DU TAUX DE NOTIFICATION ESTIMÉ DES CAS (TOUTE GRAVITÉ CONFONDUE) PAR CATÉGORIE DE VACCINS CHEZ LES ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS DURANT 2012-2017.**

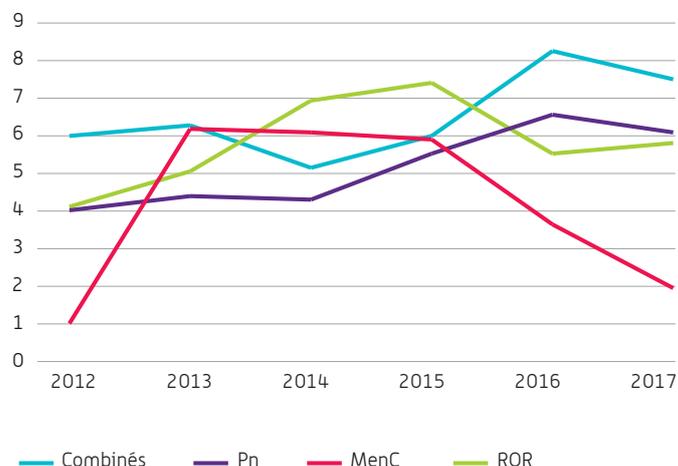


FIGURE 5A : ÉVOLUTION ANNUELLE DU TAUX DE NOTIFICATION ESTIMÉ DES CAS GRAVES PAR CATÉGORIE DE VACCINS CHEZ LES ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS DURANT 2012-2017

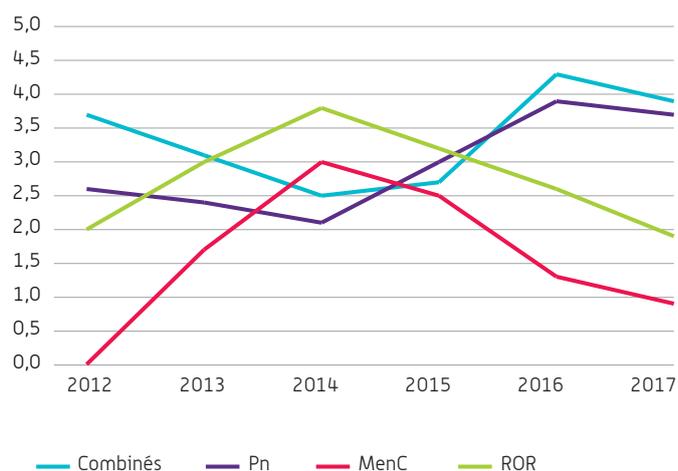
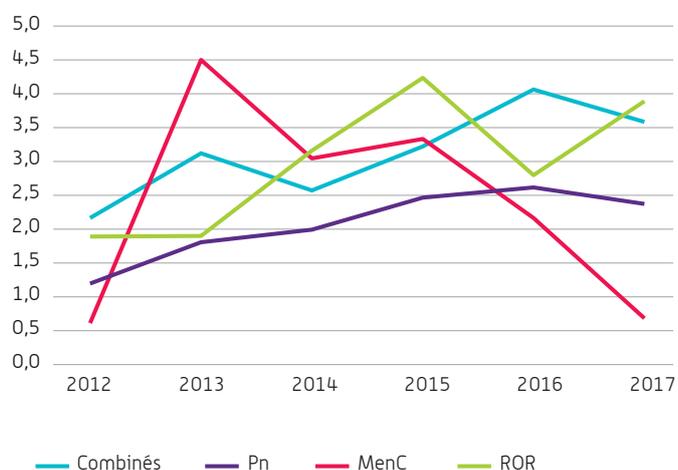


FIGURE 5B : ÉVOLUTION ANNUELLE DU TAUX DE NOTIFICATION ESTIMÉ DES CAS NON GRAVES PAR CATÉGORIE DE VACCINS CHEZ LES ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS DURANT 2012-2017



## Effets et évènements indésirables “d’intérêt particulier”

Parmi les cas notifiés, 237 ont rapporté un effet ou un évènement indésirable d’intérêt particulier (EIIP) et sont décrits dans le **Tableau 7**.

TABLEAU 7 : NOMBRE DE CAS RAPPORTANT UN EFFET OU ÉVÈNEMENT INDÉSIRABLE D’INTÉRÊT PARTICULIER

Effets ou évènements indésirables d’intérêt particulier (EIIP) (n=237)	Nb cas	% par rapport au total de 237 cas	% par rapport au total de 962 cas	
Évènements ou effets indésirables attendus	Réaction d'hypersensibilité immédiate	2	0,8	0,2
	Thrombopénie	29	12,2	3,0
	Apnée	37	15,6	3,8
	Convulsions	66	27,8	6,9
	Épisode d'hypotonie-hyporéactivité	34	14,3	3,5
	Encéphalopathie aiguë	5	2,1	0,5
	Échec vaccinal confirmé	20	8,4	2,1
Évènements indésirables dits “sensibles”	Décès*	23	9,7	2,4
	Troubles du neurodéveloppement	16	6,3	1,6
	Myofasciite à macrophages	0	0,0	0,0
	Atteintes démyélinisantes centrales	2	1,3	0,3
	Atteintes démyélinisantes périphériques	0	0,0	0,0
Maladie de Kawasaki	5	2,1	0,5	

\* dont deux cas également retenus dans d’autres EIIP.

## EFFETS INDÉSIRABLES ATTENDUS

### Réaction d'hypersensibilité immédiate [HSI] (n=2)

Il s'agit de deux cas d'évolution favorable apparus chez des nourrissons âgés de 4 et 18 mois dans les 2 heures suivant l'administration des vaccins DTCaPHibHepB et Pn et DTCaPHibHepB seul, respectivement. L'un des cas a présenté une urticaire généralisée suivie d'un épisode tachycardique et l'autre, une urticaire associée à une toux et un œdème laryngé.

### Thrombopénie (n=29)

Vingt-neuf cas ont été notifiés dont 66% d'entre eux après administration concomitante de vaccins. Les valences les plus représentées sont celles du ROR, seule ou en association (69%). Le sexe-ratio G/F était de 1,2 avec un âge moyen de  $11,8 \pm 5,6$  mois. Le délai moyen de survenue des symptômes après vaccination était de  $15,0 \pm 10,7$  jours [médiane de 14 jours [1 - 50]]. Un contexte infectieux a été identifié dans plus de 58% du total des observations.

### Apnée (n=37)

Trente-sept cas notifiés ont présenté un épisode d'apnée. Le sexe-ratio G/F était de 0,9 avec un âge moyen de  $2,3 \pm 0,7$  mois. Dans la majorité des cas (94,5% ; 35/37), l'épisode apnéique était apparu après administration concomitante des vaccins DTCaPHibHepB et Pn. Pour les deux observations restantes, le vaccin DTCaPHibHepB seul a été administré. L'évolution a été favorable pour l'ensemble des enfants. À noter qu'un rechallenge (réadministration du vaccin) a été renseigné pour 10 cas et 8 d'entre eux ont manifesté à nouveau des épisodes d'apnée lors d'une vaccination ultérieure.

Un antécédent de prématurité a été retrouvé dans 92% des cas (34/37). Plus de la moitié d'entre eux ont concerné des enfants nés avant 28 SA (56% ; 19/34). L'ensemble des nourrissons prématurés a manifesté un épisode d'apnée dans les suites immédiates de la vaccination et a majoré des apnées déjà existantes durant les 24/48 heures post-immunisation.

Quant aux trois nourrissons sans antécédent de prématurité, les apnées sont survenues dans les suites (n=1), 12 heures (n=1) et 72 heures (n=1) post-vaccination, respectivement.

Plus de 70% (27/37) de la totalité des cas provenaient de collectes proactives assurées par deux CRPV dans le cadre :

- ♦ d'une étude observationnelle évaluant le risque d'évènements indésirables médicamenteux associé à la prescription hors AMM chez les nouveau-nés, en service de néonatalogie et de réanimation néonatale (étude REMINEO, CRPV Lyon, réalisée en 2012) ;
- ♦ de notifications recueillies via le PMSI dans le cadre d'une pharmacovigilance intensive (CRPV Strasbourg depuis 2016).

### Épisode d'hypotonie-hyperactivité [HHR] (n=34)

Un total de 34 observations a été notifié durant la période d'analyse. Le sexe-ratio G/F était de 1,27 avec un âge médian de 2,25 mois [1-22]. Une association vaccinale a été retrouvée dans 85% de l'ensemble des cas.

La valence coquelucheuse était impliquée dans 32 des 34 observations identifiées. Une administration concomitante de la valence coquelucheuse contenue dans un vaccin combiné (1 cas DTCaPHib et 26 cas DTCaPHibHepB avec le vaccin Pn) a été identifiée dans la quasi-totalité des cas [27/34].

Le délai d'apparition des symptômes après vaccination était inférieur à 1 heure pour 29,4% des cas, entre 1 et 12 heures pour 38,2% et supérieur à 12 heures pour 32,4%.

L'évolution a été favorable sans aucune séquelle chez l'ensemble des nourrissons.

Ont été identifiés parmi les facteurs de risque autres que la vaccination qui pourraient expliquer l'apparition de l'épisode d'HHR : une notion de prématurité dans 3 cas, la présence d'un reflux gastro-œsophagien dans 9 cas. Par ailleurs, des éléments sur le contexte de survenue de l'épisode d'HHR ont été rapportés dans 21 observations avec 16 cas où une étiologie non vaccinale pourrait être évoquée (9 malaises post-biberon, tétée ou prise médicamenteuse, 3 pleurs importants, 3 infections suspectées, 1 cas où l'enfant allongé sur le dos est retrouvé sous une couverture les lèvres cyanosées).

### Convulsions (n=66)

Un total de 66 cas de convulsions a été notifié. Le sexe-ratio G/F était de 1,0 avec un âge moyen de  $9,2 \pm 5,6$  mois. Une association vaccinale a été retrouvée dans 65% de la totalité des cas. Plus de la moitié des cas sont survenus après l'administration concomitante du DTCaPHibHepB et du Pn (69,7% ; 46/66). Le vaccin ROR était le seul vaccin suspect dans 10 cas (15,1%).

Le délai moyen d'apparition des symptômes après vaccination était de 4,25 (ET : 6, 2) jours [médiane: 1 jour [0,04 - 30]].

Un contexte fébrile est retrouvé dans 75,5% des observations pour laquelle cette information est disponible.

L'évolution a été spontanément favorable pour l'ensemble des patients à l'exception de 17 cas d'épilepsie stabilisés sous traitement *ad hoc* et d'un cas d'évolution fatale chez un nourrisson de 5 mois avec pour antécédent une prématurité (35 SA) avec une maladie des membranes hyalines, ayant présenté une hyperthermie majeure (voir chapitre Décès ci-dessous).

### Échec vaccinal confirmé (n=20)

Six cas de coqueluche, 12 cas d'infection pneumococcique et 2 cas d'infection invasive à Hib ont été notifiés. Le sexe-ratio G/F était de 1,9. L'âge moyen était de  $29,1 \pm 17$  mois. Le délai médian d'apparition des symptômes après la dernière injection était de 22,5 mois [1 - 46]. Un cas de pneumopathie à pneumocoque de sérotype vaccinal (19F) d'évolution fatale est survenu chez une fillette âgée de 24 mois vaccinée avec Pn (voir chapitre Décès ci-dessous).

### Encéphalopathie aiguë (n=5)

Un total de cinq cas d'encéphalopathie aiguë a été notifié (4 cas avec ROR et 1 avec MenC) : 1 cas d'encéphalopathie, 1 cas de rhombencéphalite, 1 cas de syndrome cérébelleux et 2 cas d'ataxie cérébelleuse.

Ils ont concerné 2 garçons et 3 filles d'âge moyen 14,2 mois (12-17 mois). Les symptômes sont apparus entre 1 et 23 jours après la vaccination (délai moyen : 9 jours). L'évolution a été favorable pour l'ensemble des cas.

## ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES DITS SENSIBLES

### Maladie de Kawasaki (n=5)

Cinq cas de maladie de Kawasaki ont été notifiés. L'âge moyen des nourrissons était de 11,6 (ET: 6,1) mois avec un sexe-ratio G/F de 4,0. Dans deux observations, l'association d'un vaccin DTCaPHibHepB et Pn a été identifiée. Dans les trois cas restants, seul le ROR a été suspecté.

Le délai moyen d'apparition de la maladie après vaccination était de  $3,6 \pm 2,4$  jours. L'évolution a été favorable après administration d'immunoglobulines. Dans trois cas, le tableau clinique s'est compliqué d'une atteinte des coronaires.

### Décès (n=23)

Vingt-trois décès ont été notifiés. Parmi l'ensemble de ces cas :

- ◆ 12 d'entre eux ont été rapportés chez des nourrissons d'âge moyen  $7,4 \pm 7,8$  mois pour lesquels une cause du décès a pu être identifiée (1 cas d'asthme aigu dans un contexte d'infection virale, 1 cas d'hyperthermie avec état de mal convulsif compliqué d'hypoxie cérébrale [cas évoqué ci-dessus dans le chapitre Convulsions], 1 cas de syndrome hémolytique et urémique, 2 cas chez des enfants avec des antécédents de cardiopathie congénitale, 1 cas d'entérocolite ulcéro-nécrosante néonatale chez un prématuré [26 SA], 1 cas de pneumopathie, 1 cas de méningite à pneumocoque à sérotype non vaccinal, 1 cas de décompensation respiratoire virale avec surinfection bactérienne chez un prématuré [28 SA] suivi pour bronchodysplasie, 1 cas d'acidose métabolique avec suspicion de pathologie mitochondriale ou autre maladie métabolique, 1 cas lié à une invagination intestinale aiguë [association DTCaPHibHepB, Pn et vaccin anti-rotavirus], 1 cas de pneumopathie à pneumocoque à sérotype vaccinal identifié parmi les 20 échecs vaccinaux confirmés évoqués ci-dessus) ;
- ◆ 11 morts inattendues chez des nourrissons d'âge moyen  $3,9 \pm 4,1$  mois (MIN) dont 5 morts subites du nourrisson (MSN).

### Troubles du neuro-développement (n=16)

Parmi les 16 observations de troubles du neuro-développement notifiées chez des nourrissons vaccinés entre 2012 et 2017, neuf d'entre elles ont concerné des troubles du spectre autistique ou TSA (60% ; 9/16).

Le sexe-ratio G/F est de 1,5 et l'âge moyen au diagnostic de  $14,2 \pm 7,6$  mois (âge non renseigné pour 5 cas).

Neuf observations rapportent des troubles du spectre de l'autisme et 3 des retards de langage. Outre ces 12 cas, on retrouve 4 observations concernant :

- ◆ un cas d'ataxie cérébelleuse intermittente avec de nombreuses crises évoluant sur plusieurs mois, la première survenant *a priori* 48 heures après l'injection de ROR (diagnostic de déshydratation retenu à l'hospitalisation) ;
- ◆ un cas de troubles de la marche non confirmé médicalement avec notion d'épisodes de fièvre, douleurs, cris, épilepsie suivant chaque vaccination (DTCPHibHep B, Pn, anti-rotavirus, DTCPHib) et ce, dès l'âge de 2 mois. À 4 ans, l'enfant serait handicapé psycho-moteur sans plus d'information ;
- ◆ un cas de troubles neuro-moteurs à type d'hypotonie axiale avec hypertonie périphérique asymétrique et retard de développement. La recherche étiologique est restée négative (caryotype, IRM cérébrale, EEG et recherche de maladie métabolique) et l'évolution inconnue ;
- ◆ un cas a concerné la survenue de troubles de la marche d'apparition progressive entre 12 et 34 mois chez un enfant ayant reçu 3 doses de DTCaPHibHepB et Pn et 2 doses de vaccin anti-rotavirus. L'imagerie retrouve des signes IRM faisant évoquer une hypomyélinisation. Le reste du bilan étiologique était négatif.

### Atteintes démyélinisantes centrales (n=2)

Deux cas de myélite transverse (l'un après injection d'un vaccin DTCaPHibHepB et le second après l'association vaccinale ROR, HepB, DTCaPHib et Pn) ont été notifiés chez des patients (1 garçon et 1 fille) âgés de 12 et 19 mois. Le délai d'apparition des premiers troubles neurologiques après vaccination était de 2 et 3 jours, respectivement. Au moment de la notification de ces observations, les troubles moteurs inférieurs persistaient malgré un recours à la kinésithérapie.

# 3

## RÉSULTATS DU BILAN DES CAS NOTIFIÉS D'ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS DURANT LE 1<sup>er</sup> SEMESTRE 2018 - DONNÉES ISSUES DE LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

◆ <b>Description de la population globale</b> .....	25
◆ <b>Description par catégorie de vaccins</b> .....	27
Vaccins combinés DTCaPHibHepB ou DTCaPHib ou DTCaP .....	27
Vaccin pneumococcique conjugué 13 valent (Pn).....	27
Vaccins méningococciques conjugués de sérogroupe C (MenC) .....	27
Vaccins rougeole-oreillons-rubéole (ROR) .....	27
◆ <b>Description des cas notifiés présentant les effets/événements indésirables les plus fréquemment rapportés</b> .....	27
Description globale .....	27
Description par catégorie de vaccins suspectés.....	28
◆ <b>Effets ou événements indésirables "d'intérêt particulier" (EIIP)</b> .....	29
Effets/Évènements indésirables attendus.....	30
Évènements indésirables dits sensibles.....	30

## Description de la population globale

Durant le premier semestre 2018, 75 enfants vaccinés entre 0 et 23 mois ont fait l'objet d'une notification pour un ou plusieurs effets/événements indésirables post-vaccinaux (**Tableau 8**). Le sexe-ratio garçons/filles était de 1,03 [38/37]. L'âge précis à la vaccination était renseigné pour l'ensemble des nourrissons. L'âge médian à la vaccination était de 10 mois [1,5 - 22]. Quarante-quatre d'entre eux appartiennent à la tranche d'âges 0-11 mois (58,7%, 44/75) et les 31 restants dans celle des 12-23 mois (41,3% ; 31/75). La répartition des cas par tranches d'âge et par catégorie de vaccins est cohérente avec les recommandations du calendrier vaccinal pour cette population (Combinés et Pn avant 12 mois, ROR après 11 mois).

Parmi ces 75 cas notifiés, 33 présentaient un critère de gravité (44%) dont aucun décès. 69 notifications (92%) provenaient de professionnels de santé alors que les 6 restantes (8%) de l'entourage proche du nourrisson. La région était renseignée pour l'ensemble des cas notifiés. Près de la moitié d'entre eux provenaient de cinq régions : Ile-de-France (17%), Nouvelle-Aquitaine (13%), Grand-Est (13%), Auvergne-Rhône-Alpes (11%) et Provence-Alpes-Côte d'Azur (11%).

Entre janvier et juin 2018, le nombre moyen mensuel de cas notifiés graves et non graves de pharmacovigilance était de l'ordre de 5,5 et 7,0 respectivement (**Figure 6 -8**).

**TABLEAU 8 : CARACTÉRISTIQUES DES CAS NOTIFIÉS APRÈS SURVENUE D'EI/EVI CHEZ DES ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS DURANT LE 1<sup>er</sup> SEMESTRE 2018, PAR CATÉGORIE DE VACCINS (SOURCE : BNPV)**

		Global (n=75)			Combinés (n=47)			Pn (n=40)			MenC (n=5)			ROR (n=23)		
		N	Nb de cas	%	N	Nb de cas	%	N	Nb de cas	%	N	Nb de cas	%	N	Nb de cas	%
Sexe	Fille	75	37	49,3	47	20	42,55	40	19	47,50	5	1	20,00	23	14	60,87
	Garçon		38	50,7		27	57,45		21	52,50		4	80,00		9	39,13
Age à la vaccination (mois)	0-11	75	44	58,7	47	38	80,85	40	32	80,00	5	3	60,00	23	2	8,70
	12-23		31	41,3		9	19,15		8	20,00		2	40,00		21	91,30
Gravité	Grave	75	33	44,0	47	24	51,06	40	22	55,00	5	2	40,00	23	7	30,43
	Non grave		42	56,0		23	48,94		18	45,00		3	60,00		16	69,57
Type de déclarant	Professionnels de santé	75	69	92,0	47	43	91,49	40	38	95,00	5	5	100,00	23	22	95,65
	Non professionnels de santé		6	8,0		4	8,51		2	5,00		0	0,00		1	4,35
Catégorie de vaccins*	DTCaPHibHepB	75	44	58,7												
	Autres combinaisons		3	4,0												
	Pn		40	53,3												
	MenC		5	6,7												
	ROR		23	30,7												
Régions de résidence	Auvergne-Rhône-Alpes	75	8	10,7	47	2	4,26	40	1	2,50	5	2	40,00	23	4	17,39
	Bourgogne-Franche-Comté		2	2,7		2	4,26		2	5,00		0	0,00		0	0,00
	Bretagne		5	6,7		4	8,51		3	7,50		0	0,00		1	4,35
	Centre-Val-de-Loire		1	1,3		1	2,13		1	2,50		0	0,00		0	0,00
	Corse		0	0,0		0	0,00		0	0,00		0	0,00		0	0,00
	Grand-Est		10	13,3		10	21,28		9	22,50		0	0,00		0	0,00
	Hauts-de-France		6	8,0		3	6,38		4	10,00		1	20,00		1	4,35
	Ile-de-France		13	17,3		8	17,02		7	17,50		1	20,00		4	17,39
	Normandie		3	4,0		1	2,13		1	2,50		0	0,00		2	8,70
	Nouvelle-Aquitaine		10	13,3		5	10,64		4	10,00		1	20,00		5	21,74
	Occitanie		6	8,0		2	4,26		1	2,50		0	0,00		4	17,39
	Pays-de-Loire		3	4,0		3	6,38		3	7,50		0	0,00		0	0,00
	Provence-Alpes-Côte d'Azur		8	10,7		6	12,77		4	10,00		0	0,00		2	8,70
	Martinique		0	0,0		0	0,00		0	0,00		0	0,00		0	0,00
	Guyane		0	0,0		0	0,00		0	0,00		0	0,00		0	0,00
	La Réunion		0	0,0		0	0,00		0	0,00		0	0,00		0	0,00
Guadeloupe	0	0,0	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00						
Mois de vaccination	Janvier	75	9	12,0	47	7	14,89	40	6	15,00	5	0	0,00	23	2	8,70
	Février		15	20,0		7	14,89		7	17,50		2	40,00		6	26,09
	Mars		21	28,0		12	25,53		10	25,00		2	40,00		6	26,09
	Avril		18	24,0		12	25,53		10	25,00		1	20,00		5	21,74
	Mai		7	9,3		5	10,64		4	10,00		0	0,00		2	8,70
	Juin		5	6,7		4	8,51		3	7,50		0	0,00		2	8,70
Mois de notification	Janvier	75	3	4,0	47	3	6,38	40	2	5,00	5	0	0,00	23	0	0,00
	Février		7	9,3		4	8,51		5	12,50		1	20,00		2	8,70
	Mars		12	16,0		4	8,51		4	10,00		2	40,00		5	21,74
	Avril		16	21,3		13	27,66		10	25,00		2	40,00		1	4,35
	Mai		22	29,3		11	23,40		10	25,00		0	0,00		11	47,83
	Juin		15	20,0		12	25,53		9	22,50		0	0,00		4	17,39

\* Les cas comportant l'administration concomitante de plusieurs vaccins sont comptabilisés dans des catégories différentes.

FIGURE 6 : ÉVOLUTION MENSUELLE DU NOMBRE DE CAS NOTIFIÉS TOUTE GRAVITÉ CONFONDUE ET PAR CATÉGORIE DE VACCINS CHEZ LES ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS DURANT LE 1<sup>er</sup> SEMESTRE 2018

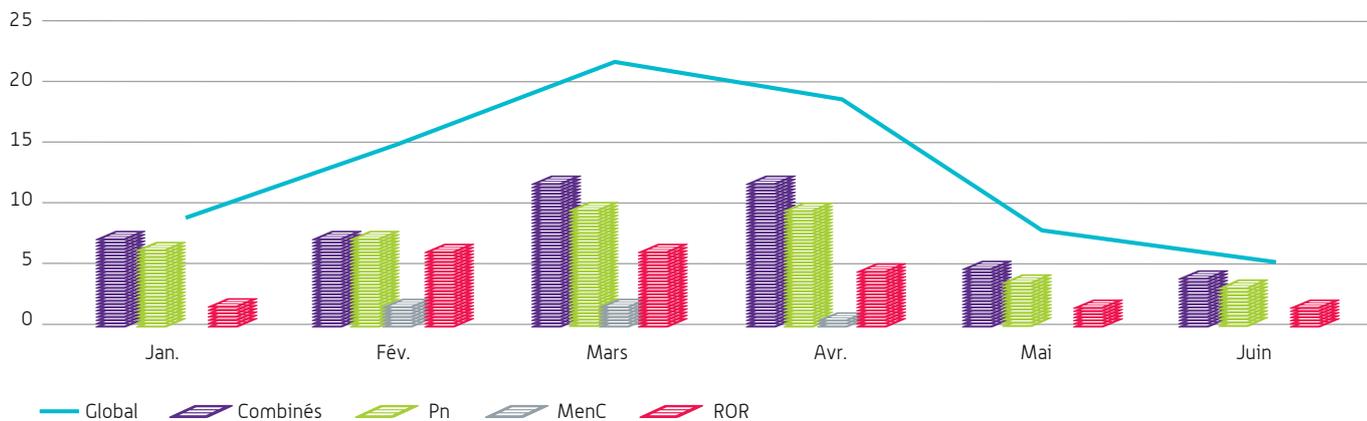


FIGURE 7 : ÉVOLUTION MENSUELLE DU NOMBRE DE CAS GRAVES NOTIFIÉS PAR CATÉGORIE DE VACCIN CHEZ LES ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS DURANT LE 1<sup>er</sup> SEMESTRE 2018

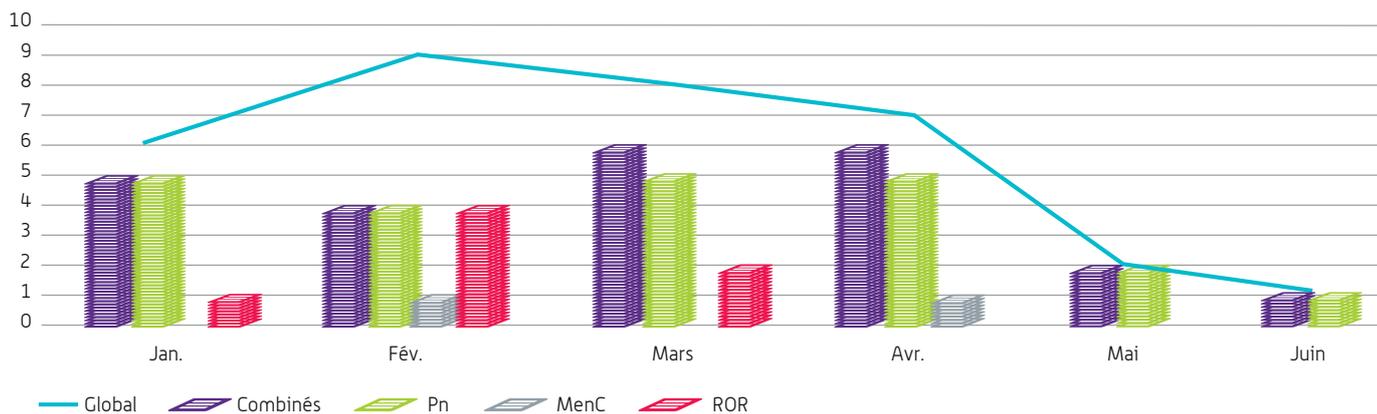


FIGURE 8 : ÉVOLUTION MENSUELLE DU NOMBRE DE CAS NON GRAVES PAR CATÉGORIE DE VACCINS CHEZ LES ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS DURANT LE 1<sup>er</sup> SEMESTRE 2018



## Description par catégorie de vaccins

### VACCINS COMBINÉS DTCaPHibHep OU DTCaPHib OU DTCaP

Entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 30 juin 2018, un total de 47 nourrissons vaccinés par un vaccin combiné (DTCaPHibHepB ou DTCaPHib ou DTCaP) à 0-23 mois a fait l'objet d'une notification pour un ou plusieurs EI/Evl post-vaccinaux (**Tableau 8**).

Le sexe-ratio garçons/filles était de 1,35 (27/20).

L'âge précis à la vaccination était renseigné pour l'ensemble des nourrissons, soit 38 d'entre eux dans la tranche d'âges 0-11 mois (81% ; 38/47) et 9 dans celle des 12-23 mois (19% ; 9/47).

Parmi ces 47 cas notifiés, 24 d'entre eux ont été qualifiés de "graves" (51%).

43 notifications (91,5%) provenaient de professionnels de santé alors que 4 (8,5%) d'entre elles ont été faites par l'entourage proche du nourrisson.

Le nombre total de cas notifiés par région était renseigné pour l'ensemble des observations. Près de la moitié d'entre eux provenaient de trois régions : Grand-Est (21%), Ile-de-France (17%) et Provence-Alpes-Côte d'Azur (13%).

### VACCIN PNEUMOCOCCIQUE CONJUGUÉ 13 VALENT (Pn)

Durant le 1<sup>er</sup> semestre 2018, 40 nourrissons vaccinés par le vaccin Pn entre 0 et 23 mois ont fait l'objet d'une notification pour un ou plusieurs EI/Evl post-vaccinaux (**Tableau 8**).

Le sexe-ratio garçons/filles était de 1,10 (21/19).

L'âge précis à la vaccination était renseigné pour l'ensemble des enfants, soit 32 d'entre eux dans la tranche d'âges 0-11 mois (80% ; 32/40) et 8 dans celle des 12-23 mois (20% ; 8/40).

Parmi ces 40 cas notifiés, 22 ont été qualifiés de "graves" (55%).

Un total de 38 notifications (95%) provenaient de professionnels de santé alors que 2 (5%) d'entre elles ont été faites par l'entourage proche du nourrisson.

Le nombre total de cas notifiés déclarés par région était renseigné pour l'ensemble des observations. Près de 40% d'entre eux provenaient de deux régions : Grand-Est (22,5%) et Ile-de-France (17,5%).

### VACCINS MÉNINGOCOCCIQUES CONJUGUÉS DE SÉROGROUPE C (MenC)

Entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 30 juin 2018, 5 nourrissons vaccinés par un vaccin MenC entre 0 et 23 mois ont fait l'objet d'une notification pour un ou plusieurs EI/Evl post-vaccinaux (**Tableau 8**).

Le sexe-ratio garçons/filles était de 4,0 (4/1).

L'âge précis à la vaccination était renseigné pour l'ensemble des enfants, soit 3 d'entre eux dans la tranche d'âges 0-11 mois (60% ; 3/5) et 2 dans celle des 12-23 mois (40% ; 2/5).

Parmi ces 5 cas notifiés, 2 ont été qualifiés de "graves" (40%).

L'ensemble des cas a été notifié par des professionnels de santé.

Le nombre total de cas notifiés déclarés par région était renseigné pour l'ensemble des observations : 2 cas en Auvergne-Rhône-Alpes, 1 cas dans les Hauts-de-France, 1 cas en Ile-de-France et 1 cas en Nouvelle Aquitaine.

### VACCINS ROUGEOLE-OREILLONS-RUBÉOLE (ROR)

Durant le 1<sup>er</sup> semestre 2018, 23 nourrissons vaccinés par un vaccin ROR entre 0 et 23 mois ont fait l'objet d'une notification pour un ou plusieurs EI/Evl post-vaccinaux (**Tableau 8**).

Le sexe-ratio garçons/filles était de 0,64 (9/14).

L'âge précis à la vaccination était renseigné pour l'ensemble des enfants, soit 2 d'entre eux dans la tranche d'âges 0-11 mois (9% ; 2/23) et 21 dans celle des 12-23 mois (91% ; 21/23).

Parmi ces 23 cas notifiés, 7 d'entre eux ont été qualifiés de "graves" (30%).

22 notifications (95,6%) provenaient de professionnels de santé alors qu'une seule (4%) d'entre elles a été faite par l'entourage proche du nourrisson.

Le nombre total de cas notifiés déclarés par région était renseigné pour l'ensemble des observations. Plus de la moitié d'entre eux provenaient de quatre régions : Nouvelle-Aquitaine (22%), Auvergne-Rhône-Alpes (17%), Ile-de-France (17%) et Occitanie (17%).

## Description des cas notifiés présentant les effets/événements indésirables les plus fréquemment rapportés<sup>(1)</sup>

### DESCRIPTION GLOBALE

La répartition des 75 cas notifiés par gravité et par catégories d'organes ou de systèmes d'organes (SOC) les plus fréquemment atteints au décours de l'injection d'un ou de plusieurs vaccins concerné(s) par l'obligation vaccinale est présentée dans le **Tableau 9**.

Un total de 42 cas "non graves" a été déclaré. Ces cas comportaient pour 71% (n=30) des réactions d'ordre général : essentiellement des fièvres. Les affections cutanées étaient présentes chez 48% (n=20) des cas notifiés, les plus fréquentes étant des éruptions cutanées sans autre information (SAI) et des rashes.

Parmi les 33 cas "graves" notifiés, 33% présentaient des troubles d'ordre général (n=11), essentiellement de la fièvre. Les affections du système nerveux retrouvées pour 30% des cas (n=10) se sont manifestées principalement par des convulsions et des épisodes d'hypotonie. Les affections cutanées concernaient 21% (n=7) des cas notifiés, les plus fréquentes étant des éruptions cutanées SAI.

(1) Un cas notifié correspond à un patient ayant manifesté un ou plusieurs effet(s)/événement(s) indésirable(s) au décours de l'injection d'un seul vaccin ou de plusieurs vaccins en différents sites d'injection. Selon la typologie de l'EI/Evl, celui-ci appartient à une catégorie d'organe spécifique (SOC). À noter qu'un cas comportant des EI/Evl appartenant à des SOC différents peut être comptabilisé plusieurs fois.

**TABLEAU 9 : RÉPARTITION DES CAS LES PLUS FRÉQUEMMENT NOTIFIÉS PAR CATÉGORIE DE VACCINS ET PAR CATÉGORIES D'ORGANES OU DE SYSTÈMES D'ORGANES (SOC) SELON LA GRAVITÉ CHEZ LES ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS DURANT LE 1<sup>er</sup> SEMESTRE 2018**

Gravité	Catégories d'organes ou systèmes d'organes (SOC)	Total cas	%	Type d'EI/Evl le plus fréquemment observé
<b>Cas non graves (n=42)</b>	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	30	71,4	Fièvre
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	20	47,6	Éruption cutanée SAI, rash
<b>Cas graves (n=33)</b>	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	11	33,3	Fièvre
	Affections du système nerveux	10	30,3	Convulsions, épisode d'hypotonie
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	7	21,2	Éruption cutanée SAI

### DESCRIPTION PAR CATÉGORIE DE VACCINS SUSPECTÉS

La répartition des cas notifiés selon la gravité par catégorie de vaccins et par catégories d'organes ou de systèmes d'organes (SOC) les plus fréquemment atteints au décours de l'injection d'un ou de plusieurs vaccins concerné(s) par l'obligation vaccinale est présentée dans le **Tableau 10**.

#### Vaccins combinés (DTCaPHibHepB ou DTCaPHib ou DTCaP)

Un total de 23 cas "non graves" a été notifié avec les vaccins combinés. Ces cas notifiés comportaient pour 91% (n=21) d'entre eux des réactions d'ordre général, essentiellement de la fièvre. Les affections cutanées ont correspondu à 43,5% (n=10) des cas notifiés, les plus fréquents étant des rashes.

Parmi les 24 cas "graves" notifiés avec les vaccins combinés 42% présentaient des affections du système nerveux (n=10). Il s'agissait essentiellement de convulsions et d'épisodes d'hypotonie.

#### Vaccin pneumococcique conjugué 13 valent (Pn)

Les 18 cas "non graves" notifiés avec le vaccin Pn ont tous présenté des réactions d'ordre général, essentiellement de la fièvre.

Parmi les 22 cas "graves" notifiés avec le vaccin Pn 37% présentaient des troubles d'ordre général (n=8). Il s'agissait majoritairement de fièvre. Les affections du système nerveux chez 37% des cas (n=8) se sont manifestées principalement par des convulsions.

#### Vaccins méningococciques conjugués de séro groupe C (MnC)

Un total de 3 cas non graves a été notifié : 1 cas de dyspnée survenant plusieurs heures après la vaccination et pouvant évoquer un syndrome viral, 1 cas de douleur abdominale, 1 cas d'éruption cutanée maculeuse associée à une fièvre ayant duré 3 jours.

Quant aux 2 cas graves d'évolution favorable, il s'agissait de :

- ◆ 1 cas de bronchospasme survenant 2 heures après la vaccination ;
- ◆ 1 cas d'ictère apparu dans le jour suivant l'administration concomitante de vaccins MenC et ROR chez un patient subfébrile avec vomissements et selles liquides.

#### Vaccins rougeole-oreillons-rubéole (ROR)

Parmi les 16 cas "non graves" notifiés avec les vaccins ROR, 81% ont présenté des réactions d'ordre général (n=13), essentiellement de la fièvre. Les affections cutanées étaient présentes chez 75% des cas (n=12), les plus fréquentes étant des éruptions cutanées et des érythèmes.

Parmi les 7 cas "graves" notifiés avec les vaccins ROR dont le cas d'ictère décrit ci-dessus, 3 présentaient des troubles généraux. Il s'agissait essentiellement de fièvre. Les affections hématologiques se sont manifestées pour 3 cas, principalement par des thrombopénies.

TABLEAU 10 : RÉPARTITION DES CAS LES PLUS FRÉQUEMMENT NOTIFIÉS PAR CATÉGORIE DE VACCINS\* ET PAR CATÉGORIES D'ORGANES OU DE SYSTÈMES D'ORGANES (SOC) SELON LA GRAVITÉ CHEZ LES ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS AU COURS DU 1<sup>er</sup> SEMESTRE 2018

Catégorie de vaccins	Gravité	Catégorie d'organe ou système d'organes (SOC)	Total cas	%	Type d'EI/ Evi le plus fréquemment observé
Vaccins combinés	Cas non graves (n=23)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	21	91,3	Fièvre
		Affections de la peau et du tissu sous-cutané	10	43,5	Rashes
	Cas graves (n=24)	Affections du système nerveux	10	41,7	Convulsions, épisode d'hypotonie
Vaccins Pn	Cas non graves (n=18)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	18	100	Fièvre
	Cas graves (n=22)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	8	36,4	Fièvre
		Affections du système nerveux	8	36,4	Convulsions
Vaccins ROR	Cas non graves (n=16)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	13	81,3	Fièvre
		Affections de la peau et du tissu sous-cutané	12	75,0	Éruption cutanée SAI, érythème
	Cas graves (n=7)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	3	42,9	Fièvre
		Affections hématologiques et du système lymphatique	3	42,9	Thrombopénie

\* Les vaccins MenC sont décrits dans le texte.

## Effets ou événements indésirables "d'intérêt particulier" (EIIP)

Les effets ou événements indésirables d'intérêt particulier sont décrits dans le **Tableau 11**.

TABLEAU 11 : PRINCIPAUX EFFETS OU ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES D'INTÉRÊT PARTICULIER

EFFETS OU ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES D'INTÉRÊT PARTICULIER (EIIP) n=20		Nb cas	% par rapport au total de 20 cas	% par rapport au total de 75 cas
Évènements ou effets indésirables attendus	Réaction d'hypersensibilité immédiate	1	5,0	1,3
	Thrombopénie	4	20,0	5,3
	Apnée	5	25,0	6,7
	Convulsions	4	20,0	5,3
	Épisode d'hypotonie-hyporéactivité	3	15,0	4,0
	Encéphalopathie aiguë	1	5,0	1,3
	Échec vaccinal confirmé	1	5,0	1,3
Évènements indésirables dits "sensibles"	Décès	0	0,0	0,0
	Troubles du neurodéveloppement	0	0,0	0,0
	Myofasciite à macrophages	0	0,0	0,0
	Atteintes démyélinisantes centrales	1	5,0	1,3
	Atteintes démyélinisantes périphériques	0	0,0	0,0
	Maladie de Kawasaki	0	0,0	0,0

## EFFETS/ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES ATTENDUS

### Réaction d'hypersensibilité immédiate [HSI] (n=1)

Il s'agit de la survenue d'une éruption maculeuse érythémateuse intense en plaques sur le tronc et la face d'évolution favorable, épargnant le dos et les membres, dans les minutes suivant l'administration concomitante des vaccins DTCaPHibHepB et Pn chez un enfant de 2 mois né prématurément à 36 SA (important retard de croissance intra-utérin). Sont apparus 2 épisodes de désaturation à 69 et 70% dans l'heure suivant la vaccination. Aucun bilan immuno-allergologique n'a été réalisé.

### Thrombopénies (n=4)

Il s'agit de 4 observations de thrombopénie d'évolution non renseignée survenues chez des nourrissons vaccinés d'âge moyen :  $14,3 \pm 8,7$  mois.

Pour 3 d'entre eux, le délai d'apparition des premiers signes cliniques était compris entre 19 et 43 jours après l'administration d'un vaccin ROR (score de Buchanan modéré pour 2 cas avec nadir des plaquettes à 4G/L et 33G/L et mineur à peu sévère pour 1 cas avec nadir des plaquettes à 6G/L). Le traitement instauré a reposé sur des immunoglobulines pour 2 cas et une corticothérapie pour 1 cas.

Pour le cas restant, peu documenté, il s'agit d'une apparition chez un enfant de 2 mois, né prématurément à 29 SA, d'une thrombopénie à 39 G/L, 9 jours après l'administration concomitante des vaccins DTCaPHibHepB et Pn.

### Apnée (n=5)

Cinq observations d'apnée ont été notifiées, toutes en provenance du CRPV de Strasbourg dans le cadre d'une pharmacovigilance intensive. Tous les enfants avaient pour antécédent une prématurité (<28 SA pour 3 enfants ; 28-32 SA pour 2 enfants). L'âge réel moyen était de  $2,6 \pm 0,9$  mois. Toutes les observations impliquaient une association vaccinale par Infanrix et Pn. Dans 3 cas il s'agissait du DTCaPHibHepB (non précisé dans les autres cas). Les symptômes étaient superposables : plusieurs épisodes avec désaturation et bradycardie associée (renseignés pour 3 cas). L'évolution était favorable pour tous les enfants.

### Épisode d'hypotonie-hyporéactivité [HHR] (n=3)

Trois cas d'hypotonie-hyporéactivité ont été notifiés, chez des enfants d'âge moyen  $3 \pm 1$  mois. Les valences impliquées étaient DTCaPHib en association avec Pn (n=2), et DTCaPHib seul dans 1 cas. Les délais de survenue étaient de 1h, 3h, et 6h post immunisation. Les 3 cas ont conduit à une hospitalisation pour surveillance (dont une hospitalisation à distance pour un cas). L'évolution a toujours été favorable.

### Convulsions (n=4)

Quatre cas de convulsions ont été notifiés, tous avec un critère de gravité. L'âge moyen des nourrissons était de  $7,25 \pm 6,4$  mois. Pour l'ensemble des cas, il a été observé des convulsions tonico-cloniques (1 ou 2 épisodes) associées dans 2 observations à une hyperthermie (information non disponible dans les autres cas), survenant entre 12 heures et 4 jours après la vaccination. Dans 3 cas, il s'agissait d'une association vaccinale DTCaPHib/Pn ; dans le quatrième cas il s'agissait d'une vaccination par Pn seul. L'EEG lorsqu'il était renseigné (n=3) était normal. L'évolution a été favorable dans tous les cas. Dans un cas un traitement antiépileptique par Keppra a été instauré.

### Encéphalopathie aiguë (n=1)

Un cas d'ataxie non associé à un trouble de la conscience a été notifié chez un enfant de 21 mois sans antécédent personnel 10 jours après une vaccination ROR. Aucune information n'a été disponible sur le bilan étiologique. L'évolution était en nette amélioration dans les 4 jours suivants le début des symptômes. La présence d'antécédents familiaux à type de syndrome cérébelleux post vaccinal (ROR/MenC) d'évolution favorable et d'un retard de langage ont été rapportés chez la sœur aînée.

### Échec vaccinal confirmé (n=1)

Un cas de coqueluche d'évolution favorable chez une enfant de 7 mois sans antécédent, 3 mois après l'administration du DTCaPHibHepB a été notifié. Le schéma de primovaccination était complet et la PCR positive à Bordetella Pertussis.

## ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES DITS SENSIBLES

### Pathologies démyélinisantes centrales (n=1)

Il s'agit d'un cas de myélite d'évolution non renseignée avec para puis tétraparésie chez un enfant de 1 an apparu 3 jours après l'administration concomitante des vaccins DTCaPHibHepB et Pn. Parmi les antécédents médicaux était retrouvé un contexte de virose digestive puis de virose ORL récente. L'IRM médullaire était en faveur d'une myélite C5-C6. Le bilan étiologique était négatif (ponction lombaire, culture LCR recherches virales et bactériennes, bilan d'auto-immunité). Le fond d'œil n'a retrouvé aucun signe de neuromyéélite optique. Une prise en charge par corticoïdes et immunoglobulines a permis une nette amélioration au niveau des membres, mais une persistance des troubles au niveau des membres inférieurs à J5 de la prise en charge était notée. L'évolution n'est pas connue.

# 4

RÉSULTATS DU BILAN DES CAS NOTIFIÉS POUR LES ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS DURANT LE 1<sup>er</sup> SEMESTRE 2018 - DONNÉES ISSUES DES BASES DE PHARMACOVIGILANCE DES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES

Parmi les cas notifiés aux laboratoires, ont pu être identifiés 40 cas additionnels (non recensés dans la BNPV) d'enfants vaccinés entre 0 et 23 mois durant le premier semestre 2018 et ayant présenté un ou plusieurs effets indésirables post-vaccinaux.

Le sexe-ratio garçons/filles était de 1,0. L'âge médian à la vaccination était de 11 mois (IQ : 1-22). Parmi ces 40 cas notifiés, 11 présentaient un critère de gravité (27,5%). Aucun cas de décès n'a été rapporté.

Le nombre médian de vaccins suspectés par observation est de 1,5 [IG : 1-2]. Les valences les plus représentées parmi ces 40 observations ont concerné les valences DTCaPHibHepB majoritairement en association avec la valence pneumococcique d'une part, et les valences ROR d'autre part, ce qui est conforme aux recommandations du calendrier vaccinal pour cette population d'enfants vaccinés entre 0-23 mois.

Parmi les 40 cas de pharmacovigilance notifiés, les cas ont le plus fréquemment présenté, toute gravité confondue, des troubles généraux (18 cas) à type de fièvre et de réactions locales et des affections cutanées (n=13) regroupant les éruptions à distance du site d'injection.

Quatre observations rapportaient un effet indésirable pouvant entrer dans la définition des EII. Elles ont concerné :

- ◆ Une observation de thrombopénie survenue chez un nourrisson de 13 mois, moins d'1 mois après l'administration concomitante d'une première dose de vaccin méningococcique conjugué de sérotype C et d'un vaccin ROR (absence d'information sur la valeur des plaquettes, la présence de signes hémorragiques associés, la prise en charge et l'évolution).
- ◆ Deux cas d'hypotonie-hyporéactivité d'évolution favorable rapportés chez des filles âgées de 2 mois après l'administration concomitante d'un vaccin DTCaPHibHepB et du vaccin pneumococcique conjugué 13-valent. Pour l'un des cas, l'épisode d'HHR est apparu dans les minutes suivant la vaccination ; pour l'autre cas, 6h après.
- ◆ Un cas de convulsion fébrile d'évolution favorable sous valium survenu chez un nourrisson de 2 mois dans les 30 heures après l'administration concomitante d'un vaccin DTCaPHibHepB et du vaccin pneumococcique conjugué 13-valent.



# 5

## DISCUSSION

Le système de notification spontanée de pharmacovigilance par les professionnels de santé et les usagers ne permet pas et n'a pas pour objectif d'estimer la fréquence d'apparition des effets/événements indésirables. Ainsi, les taux de notification reflètent une activité de notification des cas présentant des effets/événements indésirables et l'analyse au cas par cas permet de détecter des signaux. On peut supposer que l'exhaustivité de la notification des cas qualifiés de "graves" (notamment ayant conduit à une hospitalisation) est plus importante par rapport à celle des cas non graves, notamment quand ils sont considérés comme reliés à la vaccination et/ou nouveaux.

L'interprétation de l'évolution des effectifs d'enfants faisant l'objet d'une notification de pharmacovigilance doit également tenir compte de celle des taux de couverture vaccinale. En effet, une augmentation du nombre de doses de vaccins administrées se traduira logiquement par une augmentation du nombre d'effets/événements indésirables attendus pour les vaccins concernés.

De façon générale, la discussion du lien de causalité entre l'injection d'un vaccin et un effet indésirable repose sur la vraisemblance biologique par rapport à l'antigène administré, la spécificité de la réponse (caractéristiques spécifiques du vaccin), la relation temporelle entre l'apparition de l'effet indésirable et la vaccination et la reproductibilité (récidive des symptômes lors de la ré-administration du même vaccin). Ainsi, une analyse au cas par cas permet parfois, en fonction de critères d'imputabilité, de distinguer ce qui relève d'une simple coïncidence temporelle ou d'un réel effet indésirable [1]. Néanmoins, les études pharmaco-épidémiologiques restent ainsi indispensables pour la détermination d'un lien de cause à effet entre le vaccin et l'effet indésirable.

Une fois administré, le vaccin peut déclencher dans l'organisme une cascade d'évènements immunologiques. Par convention, le délai a toujours été considéré comme "compatible" dès que l'effet indésirable est apparu après la vaccination selon les définitions retenues (voir p.43). Sur le plan sémiologique, à l'exception des réactions locales et des fébricules transitoires, les signes sont rarement évocateurs du rôle du vaccin, sachant qu'ils surviennent fréquemment au décours d'une vaccination associant plusieurs vaccins le même jour, ce qui rend difficile la mise en cause spécifique d'un vaccin ou d'une valence [1].

Les résultats montrent qu'en période pré-extension vaccinale, les taux de notification ne sont pas stables, avec une tendance à l'augmentation du nombre de notifications pour survenue d'effets/événements indésirables post-vaccinaux au cours des années les plus récentes, pour l'ensemble des vaccins excepté les vaccins méningococciques conjugués de séro-groupe C. L'augmentation des taux de notification des vaccins concerne essentiellement des cas avec des effets/événements indésirables non graves c'est-à-dire résolutifs et n'ayant pas conduit à l'hospitalisation. Une augmentation des notifications a été également observée pour les médicaments hors vaccins entre 2012 et 2016 (années de déclaration) toute gravité et tous âges confondus (enfants, adolescents, adultes), mais moins marquée que pour les vaccins (+18% vs 60%).

Sur cette même période, des dispositions réglementaires européennes telles que la clarification de la définition de l'effet indésirable et l'amélioration de la communication et de la transparence en matière de pharmacovigilance auprès des patients et des professionnels de santé ont sûrement contribué à cette hausse de déclarations de pharmacovigilance (directives 2010/84/UE du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 et 2012/26/UE du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2012 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain).

Pour toutes ces raisons auxquelles peut parfois s'ajouter l'impact médiatique de certains dossiers de pharmacovigilance, il apparaît important d'interpréter avec précaution, en termes d'imputabilité, toute augmentation du nombre d'enfants présentant des effets/événements indésirables d'un médicament sur une période donnée. On peut citer l'exemple du Méningitec, vaccin méningococcique conjugué de séro-groupe C, non disponible à ce jour sur le marché national. En 2014, certains lots de vaccins avaient présenté un défaut de qualité et la publication de l'ANSM en septembre 2014<sup>(1)</sup> annonçait le retrait, par principe de précaution, de ces lots. En 2015, le nombre de notifications concernant ce vaccin au système national de pharmacovigilance était multiplié par 6 par rapport à l'année précédente. Ces notifications étaient faites en majorité par les usagers pour des effets/événements indésirables essentiellement d'ordre général (réactions locales et fièvre) et d'affections gastro-intestinales (diarrhée et douleur abdominale transitoire) survenus en 2014 ou antérieurement, suite à l'administration de vaccins appartenant aux lots incriminés. La préoccupation des parents a conduit à des dépôts de plaintes relayées largement par les médias et peut expliquer cette augmentation des déclarations. L'avis d'experts toxicologues, sollicités dans le cadre d'un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) réuni en mai 2016, a confirmé l'absence de risque lié au défaut de qualité pour les personnes ayant été vaccinées par le vaccin Méningitec<sup>(2)</sup>.

Parmi l'ensemble des enfants vaccinés à 0-23 mois en France entre 2012 et 2017, la majorité des effets/événements indésirables graves concernaient, par fréquence décroissante, des réactions attendues transitoires à type de fièvre, des convulsions et des épisodes d'hypotonie.

Pour chacune des catégories de vaccins, les types d'effets/événements indésirables les plus fréquemment notifiés sont ceux déjà décrits dans la littérature et mentionnés dans les RCP (résumés des caractéristiques des produits).

Comme tout autre médicament, les vaccins peuvent être responsables de réactions d'hypersensibilité. Les réactions présumées allergiques aux vaccins ne sont pas exceptionnelles avec 5% à 13% de sujets vaccinés manifestant des réactions généralisées de chronologie diverse. Les allergies vraies aux vaccins, et en particulier les réactions anaphylactiques (urticaire, angioedème et pour les plus graves, choc anaphylactique) sont extrêmement rares, soit en moyenne 0,65 cas par million d'injections (2-4).

[1] <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Meningitec-suspension-injectable-en-seringue-preremplie-retrait-de-lots-a-titre-de-precaution-Point-d-information>

[2] <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Meningitec-pas-de-risque-pour-les-personnes-vaccinees-Point-d-Information>

Concernant les thrombopénies, un vaccin ROR administré seul ou en association a été identifié dans 72,7% de l'ensemble des 33 cas notifiés (24/33) durant les deux périodes d'analyse. Dans de très rares cas, les vaccins contenant des antigènes rougeoleux, ourliens et rubéoleux peuvent provoquer une thrombopénie. Ce risque consécutif à la vaccination ROR est de l'ordre de 1 pour 30 000 à 1 pour 40 000 enfants vaccinés, soit un risque 10 fois moins élevé qu'après une rougeole ou une rubéole (5). Si l'on considère l'histoire naturelle de la maladie, il est plus vraisemblable que la composante rougeoleuse soit en cause (6,7). La deuxième dose du ROR n'augmente pas le risque de thrombopénie. À l'exception de 2 cas survenus après injection isolée de DTCaPHibHepB, les observations restantes avec ce même vaccin ne peuvent être formellement attribuées en raison de son association le même jour avec d'autres vaccins (Pn ou MenC). Bien qu'il existe des cas rapportés après tous les vaccins, les données publiées à ce jour, ne permettent pas de retenir un lien de causalité avec les vaccins à l'étude hors valences ROR (8).

Parmi les 37 épisodes d'apnée rapportés entre 2012 et 2017, des antécédents de prématurité ont été identifiés dans 92% des cas (34/37). Diverses études ont démontré que les prématurés nés à moins de 32 semaines pouvaient présenter lors de la vaccination une recrudescence d'apnées, de bradycardies et/ou de désaturation, en particulier chez les enfants suffisamment instables pour nécessiter encore une hospitalisation à 60 jours de vie. Ce risque connu exige une surveillance cardiorespiratoire durant 48 heures dans les services de néonatalogie des enfants prématurés de moins de 32 SA et/ou d'un poids inférieur à 1 500 grammes (9-11).

Sur la période 2012-2017, un épisode d'hypotonie-hyporéactivité (HHR) a été notifié chez 34 nourrissons où la valence coquelucheuse (incluse dans les vaccins combinés) a été retrouvée dans 97% des cas. Ce risque post-vaccinal peu fréquent se manifeste par une diminution de l'état de veille ou une perte de conscience de courte durée accompagnée d'une pâleur et d'une hypotonie musculaire. Il a été décrit chez des enfants de moins de 2 ans qui recevaient les vaccins entiers contre la coqueluche, soit 1 à 67 pour 100 000 doses injectées (12,13). Avec l'utilisation des vaccins coquelucheux acellulaires depuis 2002, cette réaction est rarement signalée après la vaccination (14).

Parmi les 66 cas de convulsions notifiés sur la période 2012-2017, 29 d'entre eux concernent une convulsion fébrile isolée. Cet EI observé après certaines vaccinations chez l'enfant représente une complication, pouvant justifier une hospitalisation, mais dont l'incidence totale reste globalement faible (15). De surcroît, selon une étude, le nombre absolu de nourrissons atteints de convulsions fébriles est très faible, soit de 6 à 9 sur 100 000 dans le cas de l'administration des valences DTP et de 25 à 34 sur 100 000 dans le cas du ROR (16). Enfin, des éléments sur le contexte de survenue de l'épisode convulsif ont été rapportés dans 17 observations (25,7% des cas) où une étiologie non vaccinale pourrait être évoquée, telle qu'un diagnostic final d'épilepsie (n=9 dont 2 cas dans un contexte syndromique) et la prescription d'un traitement antiépileptique au long cours (n=8).

Un total de 5 cas d'encéphalopathie aiguë a été notifié durant la période d'analyse. Quatre d'entre eux dont 3 affections cérébelleuses sont survenus après injection du ROR. La sérologie rougeoleuse n'a pas été renseignée pour ces trois derniers cas. Dans les données de la littérature, des cas similaires ont été observés dans les suites d'une infection naturelle avec les souches sauvages ourlienne et rougeoleuse. Dans 2 cas, le délai de survenue est très court, donc peu compatible avec la virémie post-vaccinale (1 à 2 jours). Pour autant, les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure à un lien de causalité entre le ROR et la survenue d'ataxie. Ainsi, au Royaume-Uni, les résultats d'un suivi de 10 ans dans le cadre de l'étude NCES (British National Childhood Encephalopathy Study, ou étude nationale britannique sur les encéphalopathies de l'enfant) n'a pas mis en évidence de risque accru d'anomalies neurologiques permanentes à la suite de la vaccination contre la rougeole (17). En analysant les plaintes pour encéphalopathie aiguë après vaccination contre la rougeole aux États-Unis d'Amérique, on a constaté que les manifestations de ce genre étaient regroupées sur une période de 8 à 9 jours après l'administration du vaccin, ce qui va dans le sens d'une responsabilité éventuelle du vaccin (18, 19). Le risque était inférieur à 1 cas par million de doses, ce qui est mille fois moins que le risque imputable à l'infection rougeoleuse elle-même.

Vingt cas d'infections bactériennes, faisant suspecter une inefficacité vaccinale (considérée en tant qu'effet indésirable en pharmacovigilance) ont été notifiés entre 2012 et 2017. Pour l'ensemble des observations, les informations recueillies au sujet de l'identification de l'agent infectieux, d'un schéma vaccinal complet pour l'âge et d'un délai d'apparition de l'infection d'au moins 15 jours après la dernière injection viennent confirmer l'échec vaccinal. Concernant les échecs vaccinaux associés aux infections invasives à pneumocoque, les souches retrouvées dans les données analysées correspondent à celles retrouvées dans une étude réalisée en Grande-Bretagne où les sérotypes 3 et 19A contenues dans le vaccin Pn sont impliquées dans 64,7% des échecs vaccinaux recensés (20).

Cinq cas de maladie de Kawasaki ont été notifiés, cependant le court délai de survenue (3,6 jours en moyenne) ne plaide pas en faveur du rôle de la vaccination. La maladie de Kawasaki est la cause la plus fréquente de cardiopathies acquises chez les enfants dans les pays industrialisés. Elle a été rapportée dans le monde entier, mais elle est beaucoup plus fréquente dans les populations asiatiques et spécialement au Japon (21). L'incidence de la maladie chez les enfants de moins de 5 ans est estimée à 8,1/100 000 au Royaume-Uni, 17,1/100 000 aux États-Unis et 112/100 000 au Japon. L'étiologie reste inconnue bien que plusieurs données suggèrent le lien entre infection et maladie de Kawasaki (22). À ce jour, il n'y a pas de lien établi entre un sur-risque de maladie de Kawasaki et la vaccination des enfants (23).

Parmi les 23 décès recensés, 12 d'entre eux ont été rapportés chez des sujets nourrissons pour lesquels une cause du décès a pu être identifiée. Un cas concerne un décès des suites d'une pneumopathie à pneumocoque à sérotype vaccinal (19F) identifié parmi les 20 échecs vaccinaux confirmés. Les cas restants corres-

pondent à 11 morts inattendues (MIN) dont 5 morts subites du nourrisson (MSN) [24]. Il y a environ 300 MIN en France par an et l'incidence a été estimée à 0,28/1 000 naissances vivantes en 2010 [25]. Les relations entre vaccination et MIN ont été largement étudiées sans pour autant qu'un lien ait pu être établi. Une méta-analyse conclut que la vaccination diminue le risque de MIN [26]<sup>[1]</sup>. En France chaque année, un peu moins de 3 000 enfants décèdent avant leur premier anniversaire, soit environ 3,7 décès pour 1 000 naissances vivantes. Cette mortalité infantile se concentre surtout dans les premiers jours de vie<sup>[2]</sup>.

Parmi les 15 troubles du neuro-développement, plus de la moitié correspondait à des troubles du spectre autistique (TSA) notifiés au décours d'une vaccination. Les troubles du spectre autistique représentent une série de troubles cognitifs et neurocomportementaux comprenant l'autisme. La prévalence de l'autisme varie considérablement en fonction de la détermination des cas, et va de 0,7 à 21,1 pour 10 000 enfants, tandis que la prévalence des troubles du spectre autistique est estimée à un chiffre compris entre 1 et 6 pour 1000 [27]. Selon un rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS) de février 2018 relatif au TSA<sup>[3]</sup>, une revue de littérature avec méta-analyse, incluant 41 études dans 18 pays a estimé la prévalence mondiale des TSA (chez les moins de 27 ans) à 7,6/1 000 en 2010, soit 1/132 personnes. Quant à la prévalence mondiale de l'autisme, elle était estimée à 2,4/1 000, avec une prédominance chez les hommes (3,6/1 000) par rapport aux femmes (1,2/1 000) [ratio 3:1]. En France, les données épidémiologiques disponibles sont issues d'une cohorte d'enfants avec un handicap, provenant des registres de deux régions. La prévalence en 2003 chez les enfants de moins de 7 ans était alors estimée à 4,1/1 000 pour les TSA et 0,7/1 000 pour l'autisme infantile. Une sous-estimation de la prévalence réelle est possible étant donné que des cas de troubles modérés ne sont pas identifiés dans ces registres.

Les préoccupations soulevées par l'existence d'un lien possible entre la vaccination par le ROR et l'autisme sont apparues à la fin des années 90, à la suite de la publication d'une étude affirmant qu'il y avait une association entre les souches naturelles et vaccinales de virus rougeoleux et les maladies inflammatoires intestinales et par ailleurs entre le vaccin ROR, la maladie intestinale et l'autisme. L'article a été rétracté par la revue et l'auteur accusé de fraude scientifique en 2010<sup>[4]</sup>. Onze études épidémiologiques (représentant les études les plus récentes) ont été examinées en détail, en tenant compte de la conception de l'étude (notamment : études écologiques, cas-témoins, "case-cross-over" et de cohorte) et de ses limites. Cet examen a permis de conclure que les études existantes ne montrent aucune preuve d'une association entre le risque d'autisme ou de troubles autistiques et le vaccin ROR<sup>[5]</sup> [28-30]. Enfin, la publication récente des résultats d'une vaste étude danoise menée sur plus de 650 000 enfants nés entre 1999

et 2010 a confirmé l'absence de lien causal entre un risque augmenté d'autisme au décours d'une vaccination ROR. Ainsi, aucune n'a été observée entre les enfants vaccinés versus les non-vaccinés [31].

Enfin, parmi les pathologies démyélinisantes centrales, deux cas de myélites transverses de bilan étiologique négatif ont été notifiés et 1 cas de troubles de la marche d'apparition progressive. À ce jour, leur évolution n'est pas renseignée. L'incidence spontanée des myélites transverses est estimée chez l'enfant à 2 cas/million/an avec plusieurs pics de distribution (<3 ans puis >5 ans). Une étude américaine récente, portant sur l'évaluation du risque de myélite transverse ou d'encéphalopathie aiguë disséminée après une vaccination (quel que soit l'âge de vaccination) n'a pas identifié de sur-risque [32].

L'analyse des observations d'effets ou d'évènements indésirables d'intérêt particulier (EIIP) notifiés du 01/01/2018 au 30/06/2018 n'a pas identifié d'augmentation de la notification (comparaison du pourcentage annuel de chaque EIIP entre les périodes 1<sup>er</sup> semestre 2018 et 2012-2017). Le cluster géographique pour l'EIIP "apnée" (déjà identifié sur les données rétrospectives et pour lequel une pharmacovigilance intensive est mise en place au sein du CRPV de Strasbourg) est également observé sur les données du premier semestre 2018. Aucun décès n'a été rapporté. Parmi les autres observations graves ou inattendues analysées sur les données prospectives, il n'a pas été mis en évidence de signal.

Plus spécifiquement s'agissant des observations transmises par les laboratoires, il faut souligner que :

- ◆ la méthodologie d'extraction des données n'a pas été homogène entre les différents laboratoires et n'est pas toujours précisée ce qui ne permet pas de valider l'exhaustivité des cas transmis [période d'extraction, âge concernés...];
- ◆ le nombre d'exclusion en raison d'une date de vaccination inconnue ou un âge à la vaccination non connu est important. En effet, la méthodologie requise par l'ANSM repose sur un âge à la vaccination, âge non calculé dans les bases de pharmacovigilance et qui nécessite d'avoir l'information précise de plusieurs dates (date de début de traitement, date de naissance, date d'effet indésirable). Or, les observations laboratoires sont nettement moins bien documentées que les données issues de la BNPV ;
- ◆ peu de doublons entre les laboratoires ont été identifiés (n=3) alors que l'on s'attend à des co-administrations fréquentes dans la population des enfants vaccinés entre 0-23 mois et comme cela a pu être observé dans les données issues de la BNPV.

[1] <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-sociologiques/Controverses/Mort-inattendue-du-nourrisson>

[2] <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3560308>

[3] [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-02/trouble\\_du\\_spectre\\_de\\_lautisme\\_de\\_lenfant\\_et\\_ladolescent\\_-\\_argumentaire.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-02/trouble_du_spectre_de_lautisme_de_lenfant_et_ladolescent_-_argumentaire.pdf)

[4] <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-sociologiques/Controverses/Autisme>

[5] <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1174.pdf>



## CONCLUSION

À l'issue de l'analyse des données concernant des effets/événements indésirables survenus chez des enfants vaccinés entre 0 et 23 mois sur la période allant de 2012 à 2017 et ayant fait l'objet d'une déclaration au réseau national des CRPV, le profil de sécurité d'emploi des vaccins devenus obligatoires en 2018 apparaît conforme à celui décrit dans leurs résumés des caractéristiques du produit (RCP) respectifs au moment de leur mise sur le marché national. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été mis en évidence.

Une augmentation de la couverture vaccinale des nourrissons a été observée en 2018, notamment pour les vaccinations contre le méningocoque C, la rougeole, les oreillons et la rubéole<sup>[6]</sup>. À l'issue de l'analyse des données de sécurité des vaccins déclarées au réseau national des CRPV et aux laboratoires pharmaceutiques concernés pour des enfants vaccinés entre 0 et 23 mois durant le 1<sup>er</sup> semestre 2018, aucun signal n'a été identifié et le profil de sécurité est comparable à celui observé sur les données de 2012-2017 avant la mise en place de l'extension vaccinale.

L'étude réalisée par l'ANSM confirme la sécurité des vaccins obligatoires pour les enfants de moins de deux ans.

Afin de disposer d'un recul nécessaire, le suivi sera prolongé au cours des années à venir.

[6] <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Bulletin-de-veille-sanitaire/Tous-les-numeros/Bulletin-de-sante-publique-vaccination.-Avril-2019>



## RÉFÉRENCES

- ◆ **[1] LÉ LOUËT H., et al.**  
Quelle pharmacovigilance pour les vaccins ? *Thérapie*, 2007, vol. **62**(3), p. 241-4.
- ◆ **[2] PICHLER W.J. [ed].**  
Drug hypersensitivity. *Basel: Karger*, 2007, p 331-5.
- ◆ **[3] BOHLKE K., et al.**  
Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics*, 2003; vol. **112**(4), p. 815-20.
- ◆ **[4] FRITSCHÉ P.J., et al.**  
Vaccine hypersensitivity-update and overview. *Swiss Med Wkly*, 2010, vol. **140**(17-18), p. 238-46.
- ◆ **[5] REINERT P., et al.**  
35-year measles, mumps, rubella vaccination assessment in France. *Arch Pediatr*, 2003, vol. **10**(11), p. 948-54.
- ◆ **[6] JADAVJI T., et al.**  
Thrombocytopenia after immunization of Canadian children, 1992 to 2001. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, vol. **22**(2), p. 119-22.
- ◆ **[7] BEELER J., et al.**  
Thrombocytopenia after immunization with measles vaccines: review of the vaccine adverse events reporting system (1990 to 1994). *Pediatr Infect Dis J*, 1996, vol. **15**(1), p. 88-90.
- ◆ **[8] CECINATI V., et al.**  
Vaccine administration and the development of immune thrombocytopenic purpura in children. *Hum Vaccines Immunother*, 2013, vol. **9**(5), p. 1158-62.
- ◆ **[9] HACKING, D.F., et al.**  
Frequency of respiratory deterioration after immunisation in preterm infants. *J Paediatrics and Child Health*, 2010, vol **46**(12), p. 742-48.
- ◆ **[10] KLEIN N.P., et al.**  
Risk factors for developing apnea after immunization in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics*, 2008, vol. **121**(3), p. 463-9.
- ◆ **[11] CLIFFORD V., et al.**  
Recurrent apnoea post immunisation: Informing re-immunisation policy. *Vaccine*, 2011, vol **29**(34), p. 5681-87.
- ◆ **[12] DU VERNOY T.S., et al.**  
Hypotonic-hyporesponsive episodes reported to the vaccine adverse event reporting system (VAERS), 1996-1998. *Pediatrics*, 2000, vol. **106**(4), e52.
- ◆ **[13] MILLER E.**  
Overview of recent clinical trials of acellular pertussis vaccines. *Biologicals*, 1999, vol. **27**(2), p. 79-86.
- ◆ **[14] LE SAUX N., et al.**  
Decrease in hospital admissions for febrile seizures and reports of hypotonic-hyporesponsive episodes presenting to hospital emergency departments since switching to acellular pertussis vaccine in Canada: a report from IMPACT. *Pediatrics*, 2003, vol. **112**(5), e348.
- ◆ **[15] HAMBIDGE S.J., et al.**  
Timely versus delayed early childhood vaccination and seizures. *Pediatrics*, 2014, vol **133**(6), e1492-9.
- ◆ **[16] BARLOW W.E., et al.**  
The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *N Engl J Med*, 2001, vol. **345**(9), p. 656-61.
- ◆ **[17] MILLER D., et al.**  
Measles vaccination and neurological events. *Lancet*, 1997, vol. **349**(9053), p. 729-30.
- ◆ **[18] WEIBEL R.E., et al.**  
Acute encephalopathy followed by permanent brain injury or death associated with further-attenuated measles vaccines: a review of claims submitted to the National Vaccine Injury Compensation Program. *Pediatrics*, 1998, vol. **101**, p. 383-7.
- ◆ **[19] DUCLOS P., et al.**  
Measles vaccines: A review of adverse events. *Drug Safety*, 1998, vol. **19**(6), p. 435-54.
- ◆ **[20] OLIGBU G., et al.**  
Characteristics and Serotype Distribution of Childhood Cases of Invasive Pneumococcal Disease Following Pneumococcal Conjugate Vaccination in England and Wales, 2006-2014. *Clin Infect Dis*, 2017, vol. **65**(7), p. 1191-8.

- ◆ **[21] CIMAZ R., et al.**

---

Kawasaki disease. *Rev Prat*, 2007, vol. **57**(18), p. 1985-8.
- ◆ **[22] PRINCIPI N., et al.**

---

The role of infection in Kawasaki syndrome. *J Infect*, 2013, vol. **67**(1), p. 1-10.
- ◆ **[23] ABRAMS J.Y., et al.**

---

Childhood vaccines and Kawasaki disease, Vaccine Safety Datalink, 1996-2006. *Vaccine*, 2015, vol. **33**(2), p. 382-7.
- ◆ **[24] BECKWITH J.B.**

---

Defining the sudden infant death syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2003, vol. **157**(3), p. 286-290.
- ◆ **[25] KUGENER B., et al.**

---

Prévention du syndrome de mort subite du nourrisson. *Mt Pédiatrie*, 2013, vol. **16**(2), p. 81-9.
- ◆ **[26] VENNEMANN M.M., et al.**

---

Do immunisations reduce the risk for SIDS? A meta-analysis. *Vaccine*, 2007, vol. **25**(26), p. 4875-9.
- ◆ **[27] WHO**

---

MMR and autism. *WER*, 2003, vol. **4**(78), p. 17-24.
- ◆ **[28] MADSEN K.M., et al.**

---

A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *The New England Journal of Medicine*, 2002, vol. **347**(19), p. 1477-82.
- ◆ **[29] PELTOLA H., et al.**

---

No evidence for measles, mumps, and rubella vaccine-associated inflammatory bowel disease or autism in a 14-year prospective study. *The Lancet*, 1998, vol. **351**(9112), p. 1327-8.
- ◆ **[30] TAYLOR B., et al.**

---

Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: No epidemiological evidence for a causal association. *The Lancet*, 1999, vol. **353**(9169), p. 2026-9.
- ◆ **[31] HVIID A., et al.**

---

Measles, mumps, rubella vaccination and autism. A nationwide cohort study. *Ann Intern Med*, 2019 Mar 5. Doi: 10.7326/M18-2101.
- ◆ **[32] BAXTER R., et al.**

---

Acute Demyelinating Events Following Vaccines: A Case-Centered Analysis. *Clin Infect Dis*, 2016, vol. **63**(11), p. 1456-62.



## ANNEXE

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion des effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments et produits.

### Organisation du système de pharmacovigilance

Le système de pharmacovigilance comprend :

- ◆ **Un échelon régional** avec 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) répartis sur toute la France de façon à favoriser les échanges de proximité avec les professionnels de santé. Les CRPV assurent le recueil et la transmission des EI/Evl à l'ANSM. Ils sont principalement chargés de remplir une mission de détection à partir de signalements réalisés dans leur région, et une mission d'expertise notamment en conduisant les enquêtes de pharmacovigilance confiées par l'ANSM. Ils assurent également une mission de formation et d'information.
- ◆ **Un échelon national**
  - L'ANSM définit les objectifs stratégiques du système national de pharmacovigilance et ses missions principales. Elle assure la mise en œuvre de ces orientations par les centres et pilote le réseau des CRPV. Elle participe au système de pharmacovigilance européen.

- L'ANSM assure la détection de signaux, la surveillance renforcée, l'évaluation et la gestion du risque au plan national via la mise en œuvre des mesures de réduction du risque et la mesure de leur impact.

- ◆ **Un échelon européen** : EMA (Agence européenne du médicament)

Le système européen permet :

- une identification et un échange d'information rapide et efficace sur les problèmes de pharmacovigilance,
- une coopération dans l'évaluation des risques liés à l'utilisation des médicaments,
- la mise en place de mesures coordonnées pour répondre à un problème de pharmacovigilance,
- une information harmonisée sur les médicaments.

Le PRAC (Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance) émet des avis basés sur l'évaluation partagée par les États membres des risques liés à l'utilisation des médicaments ainsi que les mesures de suivi et de gestion de ces risques.

### Objectifs de la pharmacovigilance : détection des signaux, surveillance renforcée, évaluation et gestion des risques

#### Détection des signaux

Elle repose notamment sur :

- ◆ les cas marquants (détection qualitative) : il s'agit d'une détection de signal à partir des notifications de pharmacovigilance effectuée par les CRPV. Ils sont évalués par les CRPV et l'ANSM en fonction de leur niveau de risque. La détection de ces cas marquants est basée sur l'application d'un algorithme et l'expertise médicale et pharmacologique exercée par chaque CRPV à partir des informations disponibles et recherchées sur chaque notification.
- ◆ Les enquêtes nationales de PV (détection semi-quantitative) : l'analyse de l'ensemble des données disponibles en termes de pharmacovigilance (notifications, littérature, détection statistique...) sur un produit permet de détecter un signal non identifié par la méthode qualitative. Cette expertise confiée aux CRPV s'applique sur plus d'une centaine de produits placés sous surveillance renforcée à la recherche de potentiels signaux. L'ensemble des notifications de PV reçues par les CRPV sont colligées dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) afin de faciliter le partage de l'expérience de ces situations et ainsi l'expertise des CRPV et de l'ANSM.

- ◆ La détection statistique à partir des notifications de PV (détection quantitative) : soit à partir de la BNPV qui est administrée par l'ANSM, base européenne de pharmacovigilance (Eudravigilance) administrée par l'EMA ou base mondiale de pharmacovigilance (VigiBase) administrée par l'OMS. Il s'agit de la recherche de disproportionnalité statistique entre les différents effets et l'ensemble des produits.

La veille de la littérature et les échanges internationaux permettent la prise en compte de signaux de pharmacovigilance non identifiés au niveau national.

#### Analyse de risque

En cas de doute sur un signal, de besoin de caractériser un signal identifié ou d'une surveillance *a priori*, l'ANSM ou l'EMA déclenchent une surveillance renforcée du produit. Elle s'appuie notamment sur :

- ◆ Les enquêtes nationales de PV : elles permettent, par l'analyse de l'ensemble des données disponibles en termes de pharmacovigilance (notifications, littérature, détection statistique...), de confirmer un signal potentiel, caractériser un signal avéré ou surveiller le profil de sécurité d'emploi d'un médicament. Elles peuvent s'inscrire dans le cadre plus large d'une enquête européenne. Elles sont confiées aux CRPV. 92 enquêtes de pharmacovigilance étaient en cours en 2017 avec 8 nouvelles enquêtes ouvertes.
- ◆ Les études de pharmaco-épidémiologie : elles permettent de quantifier le risque, d'estimer l'incidence des effets indésirables et de confirmer un signal.

### Gestion du risque

Elle comprend la mise en place de mesures de réduction du risque, la communication des mesures, et l'étude d'impact des mesures.

- ◆ Lettres aux professionnels de santé.
- ◆ Mesures additionnelles de réduction du risque : outils ou documents d'information à destination des professionnels de santé et/ou des patients sous forme de divers supports (lettres, guides, check-list, brochures, cartes-patients, programmes de formation).
- ◆ Programme d'accès restreint : l'accès au produit est soumis au respect de mesures spécifiques en termes de prescription, dispensation ou d'utilisation.

## La surveillance des vaccins après la mise sur le marché

Comme tous les médicaments, les vaccins peuvent provoquer des EI/Evl. En France, il n'existe pas de dispositif de pharmacovigilance spécifique des vaccins, ces derniers étant considérés comme des médicaments. L'ANSM surveille la sécurité d'emploi des vaccins en général, notamment par le suivi des notifications de pharmacovigilance et la conduite d'études pharmaco-épidémiologiques.

### VACCINS CONTENANT LES VALENCES OBLIGATOIRES CHEZ L'ENFANT : UN DISPOSITIF DE SURVEILLANCE RENFORCÉE

Ce dispositif de surveillance, coordonné par l'ANSM, consiste à sensibiliser de façon proactive les professionnels de santé et le grand public à la notification des effets indésirables.

Parmi les modalités prévues par l'ANSM pour assurer de manière optimale cette surveillance renforcée figurent :

- ◆ une aide à la saisie d'un signalement spécifique aux vaccins sur

le portail des signalements [signalement-sante.gouv.fr](http://signalement-sante.gouv.fr) en complément du suivi d'indicateurs et de seuils d'alerte à partir des signalements recueillis sur ce portail ;

- ◆ la mise en place d'une détection statistique des signaux sur la BNPV ;
- ◆ la mise en place d'indicateurs de suivi des cas d'effets indésirables enregistrés dans la BNPV adaptés à chacun des vaccins concernés.

En plus des activités de pharmacovigilance, l'ANSM va utiliser les informations issues du Système National des Données de Santé (SNDS) pour suivre l'évolution de l'incidence des événements indésirables post-vaccinaux identifiables à partir des données d'hospitalisations.

Si nécessaire, des études de pharmaco-épidémiologie complémentaires pourront être menées.

## Définitions et pharmacovigilance

Ces définitions reprennent pour l'essentiel les définitions posées par le code de la Santé publique, la directive 2001/83/CE modifiée, le règlement d'exécution (UE) n°520/2012, les bonnes pratiques de pharmacovigilance françaises et l'annexe I des bonnes pratiques de pharmacovigilance européennes ("good pharmacovigilance practices")

### ÉVÈNEMENT INDÉSIRABLE (EVI)

Toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne traitée par un/des médicament(s) (les vaccins étant des médicaments), sans préjuger d'un lien avec le(s) médicament(s).

### EFFET INDÉSIRABLE (EI)

Réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament (le vaccin étant un médicament) survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du médicament y compris en cas d'usage hors-AMM, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'interaction, lors d'une prise pendant la grossesse, l'allaitement et lors d'une exposition professionnelle.

Par conséquent, un effet indésirable est un événement indésirable susceptible d'être lié à un médicament.

### EFFET INDÉSIRABLE GRAVE (EIG)

Effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. Peut également être considéré comme grave tout effet indésirable jugé comme tel par un professionnel de santé.

### EFFET INDÉSIRABLE INATTENDU

Effet indésirable dont la nature, la sévérité, ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit.

## CAS D'EFFETS INDÉSIRABLES / OBSERVATION INDIVIDUELLE D'EFFETS INDÉSIRABLES

Ensemble des informations (format et contenu) relatives à la survenue d'un effet indésirable chez un patient.

## CAS MARQUANT

Un ou plusieurs cas d'effets indésirables pouvant constituer un signal potentiel et porté(s) à la connaissance de l'ANSM.

## ENQUÊTE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Travail d'évaluation ou de ré-évaluation, rétrospectif et/ou prospectif, réalisé par un expert d'un CRPV à la demande de l'ANSM, concernant le risque d'effet indésirable d'un médicament et entrepris à la suite de l'identification d'un signal potentiel ou avéré, ou pour une surveillance particulière du profil de sécurité d'emploi du médicament.

## La base nationale de pharmacovigilance

La Base Nationale de Pharmacovigilance a été créée initialement en 1977 au sein des Hospices Civils de Lyon puis redéveloppée en 1995 au sein de l'ANSM avec une intégration des anciens cas à partir de 1985.

La BNPV regroupe tous les cas graves et non graves d'EI susceptibles d'être liés à la prise d'un médicament sur le territoire français (9,10). Elle compte à ce jour environ 800 000 cas.

Les cas sont notifiés par les professionnels de santé et depuis 2011 par les patients eux-mêmes ou les associations agréées de patients. Les notifications spontanées sont saisies par les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), après analyse et évaluation. Ces centres, au nombre de 31, sont répartis sur l'ensemble du territoire français et prennent chacun en charge une zone géographique définie.

L'ANSM utilise pour le codage des médicaments dans la BNPV un dictionnaire spécifique. Ce dictionnaire est basé sur un référentiel de médicaments dénommé "Codex" et interne à l'ANSM.

La BNPV respecte les standards de codage édictés par la Conférence Internationale sur l'Harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH).

Les effets indésirables sont codés dans la BNPV selon le dictionnaire Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)<sup>[1]</sup>. Ce dictionnaire, développé par l'ICH, offre une terminologie médicale standardisée pour faciliter, à l'échelle internationale, l'échange d'informations réglementaires.

## IMPUTABILITÉ

Estimation de la probabilité de relation entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable. Il s'agit d'une analyse individuelle pour un cas donné, qui ne peut prétendre estimer le potentiel de dangerosité du médicament dans l'absolu ou l'importance du risque induit par le médicament dans une population. La méthode française d'imputabilité combine des critères "chronologiques", "sémiologiques" (imputabilité intrinsèque) d'une part et "bibliographiques" (imputabilité extrinsèque) d'autre part.

## RISQUES LIÉS À L'UTILISATION DU MÉDICAMENT

Tout risque pour la santé du patient ou la santé publique lié à la qualité, à la sécurité ou à l'efficacité du médicament (Directive 2001/CE modifiée).

## SIGNAL

Toute information mentionnant un risque, quelle qu'en soit la source, dont le caractère nouveau ou inhabituel, qualitatif et/ou quantitatif nécessite une investigation.

La classification des événements indésirables MedDRA repose sur la hiérarchisation suivante :

- ◆ **LLT** (Low Level Term) : les LLT constituent le niveau le plus bas de la terminologie c'est-à-dire les termes les plus spécifiques. Chaque LLT est relié à un seul PT ;
- ◆ **PT** (Preferred Term) : un PT est un terme descriptif d'un symptôme, d'un signe, d'une maladie, d'un diagnostic, d'une indication thérapeutique, d'une investigation, d'une intervention chirurgicale ou médicale, d'une caractéristique d'antécédent (médical, social ou familial) ;
- ◆ **HLT** (High Level Term) : un HLT représente une catégorie contenant les PT qui lui sont liés, les PT étant associés par l'anatomie, la pathologie, la physiologie, l'étiologie ou la fonction ;
- ◆ **HLGT** (High Level Group Term) : un HLGT représente une catégorie contenant les HLT qui lui sont liés, les HLT étant associés par l'anatomie, la pathologie, la physiologie, l'étiologie ou la fonction. Par exemple le niveau HLGT "Troubles hypertensifs vasculaires" relie les termes HLT "Hypertension artérielle accélérée et maligne", "Hypertensions pulmonaires" et "Hypertensions rénales" ;
- ◆ **SOC** (System Organ Class) : il représente le plus haut niveau de la hiérarchie fournissant les termes les plus larges. Les SOC regroupent des termes par site de manifestation (exemple : "SOC Affections cardiaques"), par étiologie (exemple : "SOC Infections et infestations") ou par but / finalité (exemple : "SOC Actes médicaux et chirurgicaux").

Les requêtes MedDRA normalisées (en anglais Standardised MedDRA Queries ou SMQ) sont des regroupements de termes MedDRA, se trouvant au niveau des termes préférentiels (PT), qui se rapportent à une affection médicale ou à un domaine d'intérêt défini.

[1] MedDRA Version 22.0 [Internet]. ICH: <https://www.meddra.org/news-and-events/news/meddra-version-220-will-be-made-available-1-march-2019>.

## Définitions des évènements et effets indésirables qualifiés d'intérêt particulier

### RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ IMMÉDIATE

#### Définition<sup>(1,2)</sup>

Au moins 2 critères majeurs dans 2 systèmes organes différents (CV/dermato ou respiratoire) ;

Ou

Au moins 1 critère majeur dans un système organe associé à au moins 2 autres critères mineurs dans d'autres systèmes organes ;

Ou

Bilan immuno-allergologique bien conduit positif à l'un des composants du vaccin ou tryptasémie augmentée au moment de la vaccination et normalisée à distance.

	Dermato	CV	Respiratoire	Gastro
Majeur	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Urticaire/érythème généralisé</li> <li>◆ Angioedème</li> <li>◆ Prurit généralisé avec éruption / rash cutané</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Hypotension</li> <li>◆ Choc [au moins 3 critères parmi : tachycardie, recharge capillaire de plus de 3 secondes, volume d'éjection central réduit, perte ou baisse de conscience]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Respiration sifflante bilatérale</li> <li>◆ Stridor</li> <li>◆ Gonflement des voies respiratoires supérieures</li> <li>◆ Détresse respiratoire [au moins 2 parmi : tachypnées, utilisation du muscle accessoire, récession, cyanose, grognements]</li> </ul>	
Mineur	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Prurit généralisé sans éruption / rash cutané</li> <li>◆ Sensation de picotements généralisée</li> <li>◆ Urticaire au site d'injection</li> <li>◆ Yeux rouges qui démangent</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Circulation périphérique réduite [au moins 2 parmi : tachycardie, recharge capillaire de plus de 3 secondes sans hypotension, niveau de conscience abaissé]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Toux sèche persistante</li> <li>◆ Voix rauque</li> <li>◆ Difficultés à respirer sans sifflement / stridor</li> <li>◆ Sensation de gorge fermée/ encombrée</li> <li>◆ Éternuements / rhinorrhées</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Diarrhées</li> <li>◆ Douleurs abdominales</li> <li>◆ Nausées</li> <li>◆ Vomissements</li> </ul>

Délai d'apparition dans les 12 h post immunisation<sup>(2)</sup>

[1] CHENG D.R., et al. Pediatric anaphylactic adverse events following immunization in Victoria, Australia from 2007 to 2013. *Vaccine*, 2015, vol. 33(13), p. 1602-1607.

[2] RÜGGEBERG J.U., et al. Anaphylaxis: Case definition and guidelines for data collection analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*, 2007, vol. 25(31), p. 5675-5684.

## THROMBOPÉNIE

### Définition<sup>(1)</sup>

Thrombopénie isolée avec plaquettes <100 G/L (+ ou - présence d'auto-anticorps [Orphanet]).

### Délai d'apparition

Jusqu'à 6 semaines post immunisation<sup>(2,3,4)</sup>.

## APNÉE

### Définition<sup>(5,6)</sup>

Épisode de plus de 20 secondes sans respiration.

### Délai d'apparition

Dans les 72 heures post-immunisation<sup>(7)</sup>.

## CONVULSIONS

### Définition<sup>(8)</sup>

Les convulsions sont caractérisées par :

- ◆ Des contractions musculaires involontaires d'apparition soudaine ;
- ◆ Des troubles sensoriels ;
- ◆ Une dysfonction du système autonome ;
- ◆ Des anomalies du comportement ;
- ◆ Un trouble ou perte de connaissance.

**Convulsions généralisées** : le patient perd connaissance et présente des convulsions du corps entier.

La définition du groupe collaboratif Brighton d'un cas de convulsions généralisées suite à une immunisation décrit les niveaux suivant de certitude diagnostique :

#### ◆ Niveau 1

- En présence de témoin, perte soudaine de connaissance ;  
ET
- Manifestations généralisées, toniques, cloniques, tonico-cloniques ou atoniques motrices.

#### ◆ Niveau 2

- Histoire de perte de connaissance ;  
ET
- Manifestations généralisées, toniques, cloniques, tonico-cloniques ou atoniques motrices.

### Critère d'exclusion

Convulsions non isolées survenant dans autre contexte (ex : encéphalopathie, arrêt cardio-respiratoire...).

### Délai d'apparition

Jusqu'à 60 jours post immunisation<sup>(9)</sup>.

## ENCÉPHALOPATHIE AIGUË

### Définition<sup>(10)</sup>

Trouble de la conscience de plus de 24h associé à au moins un autre symptôme tel que convulsions, fièvre, signe neurologique focal, pléocytose ou EEG anormal ou imagerie compatible avec une encéphalite.

### Délai d'apparition

Jusqu'à 3 mois post immunisation<sup>(11)</sup>.

## ÉPISODE HYPOTONIE-HYPORÉACTIVITÉ (EHH)

### Définition<sup>(12,13,14)</sup> :

- ◆ Baisse subite du tonus musculaire ;
- ◆ Hyporéactivité (à la stimulation verbale ou autre) ;
- ◆ Changement de couleur de la peau (pâleur, cyanose) ;
- ◆ Jusqu'à un tiers des cas décrivent aussi une fièvre.

### Délai d'apparition

Jusqu'à 48 heures post-immunisation.

NB : durée habituelle de quelques minutes à quelques dizaines de minutes.

[1] RODEGHIERO F., et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*, 2009, vol. **113**(11), p. 2386-2393.

[2] CECINATI V., et al. Vaccine administration and the development of immune thrombocytopenic purpura in children. *Hum Vaccin Immunother*, 2013, vol. **9**(5), p. 1158-62.

[3] O'LEARY S.T., et al. The risk of immune thrombocytopenic purpura after vaccination in children and adolescents. *Pediatrics*, 2012, vol. **129**(2), p. 248-55.

[4] MILLER E., et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Arch Dis Child*, 2001, vol. **84**(3), p. 227-9.

[5] BOTHAM S.J., et al. Incidence of apnoea and bradycardia in preterm infants following DTPw and Hib immunization: a prospective study. *J Paediatr Child Health*, 1997, vol. **33**(5), p. 418-21.

[6] LEE J., et al. Frequency of apnea, bradycardia, and desaturations following first diphtheria-tetanus-pertussis-inactivated polio-Haemophilus influenzae type B immunization in hospitalized preterm infants. *BMC Pediatrics*, 2006, **6** : 20.

[7] SANCHEZ P.J., et al. Apnea after immunization of preterm infants. *J Pediatr*, 1997, vol. **130**(5), p. 746-51.

[8] SMQ MedDRA Convulsions généralisées après immunisation.

[9] MA S.J., et al. Risk of febrile seizure after measles-mumps-rubella-varicella vaccine: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, 2015; **33** (31): p. 3636-49.

[10] MENGE T., et al. Acute disseminated encephalomyelitis: an acute hit against the brain. *Curr Opin Neurol*, 2007; **20**(3): p. 247-53.

[11] PAHUD B.A., et al. Lack of association between childhood immunizations and encephalitis in California, 1998-2008. *Vaccine*, 2012, vol. **30**(2), p. 247-53.

[12] Guide d'introduction aux questions MedDRA Normalisées ou SMQ (Standardised MedDRA Queries) version 21.0 (Mars 2018).

[13] BUETTCHER M., et al. Hypotonic-Hyporesponsive Episode (HHE) as an adverse event following immunization in early childhood: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. *Vaccine*, 2007, vol. **25**(31), p. 5875-81.

[14] <http://brightoncollaboration.org>

## ÉCHEC VACCINAL CONFIRMÉ

### Définition

Confirmation biologique d'une maladie survenant alors qu'il existe la preuve de la réalisation du schéma de primovaccination complet et que le délai de survenue post-dernière dose du schéma de primovaccination est > 15 jours (délai nécessaire pour atteindre une séroprotection suffisante).

Exemple :

- ◆ Cas retenu: coqueluche biologiquement confirmée après au moins 2 doses ; infection à pneumocoque d'une souche couverte par la vaccination après au moins 2 doses de vaccin.
- ◆ Cas non retenu : coqueluche biologiquement confirmée après 1 seule dose de vaccin.

### Délai d'apparition

Supérieur à 15 jours post immunisation.

## MALADIE DE KAWASAKI

### Définition<sup>[15,16,18]</sup> :

Vascularite systémique fébrile, qui en l'absence de traitement se complique d'anévrismes coronaires dans 25 à 30% des cas.

Le tableau associe :

- ◆ une fièvre constante (souvent > 5 jours) ;

ET

- ◆ au moins 4 des 5 critères suivants :
  - conjonctivite;
  - atteinte oropharyngée (pharyngite, langue framboisée, chéilite...);
  - éruption cutanée ;
  - atteinte des pieds et des mains ;
  - adénopathies cervicales.

### Délai d'apparition<sup>[17]</sup>

Jusqu'à 60 jours post-immunisation.

## DÉCÈS<sup>[19]</sup>

### Définition

Regroupe tous les cas ayant conduit au décès avec un sous-groupe considérant les cas de mort subite (décès brutal sans cause identifiée).

### Délai d'apparition

Tout délai post immunisation.

## TROUBLES DU NEURODÉVELOPPEMENT<sup>[20]</sup>

### Source

DSMIV ; pas de SMQ.

Proposition CRPV d'élargir à la définition suivante :

### Inclusion

Tous les cas où il est rapporté un trouble du neurodéveloppement (inclus troubles moteurs et troubles cognitifs), nécessitant une prise en charge médicale.

### Délai d'apparition

Tout délai post immunisation.

## MYOFASCIITE À MACROPHAGES

### Définition (rapport CTPV de novembre 2017)

Entité anatomo-pathologique identifiée en 1993 :

- ◆ infiltration centripète de l'épimysium, du péri-mysium et de l'endomysium périfasciculaire ;
- ◆ macrophages PAS ;
- ◆ absence de nécrose ;
- ◆ inclusions aluminiques (ME).

### Symptômes (à titre indicatif)

Asthénie invalidante, arthro-myalgies et parfois troubles mnésiques.

### Inclusion (retenue dans le rapport CTPV)

Tous les cas qui mentionnent une MMF et pour lesquels il y a eu une biopsie.

### Délai d'apparition

Tout délai post immunisation.

[15] ABRAMS J.Y., et al. Childhood vaccines and Kawasaki disease, Vaccine Safety Datalink, 1996-2006. *Vaccine*, 2015, vol. 33(2), p. 382-7.

[16] Orphanet : <https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Kawasaki-FRfrPro788v01.pdf3>

[17] PHUONG L.K., et al. Kawasaki disease and immunisation: A systematic review. *Vaccine*, 2017, vol. 35(14), p. 1770-9.

[18] PHUONG L.K., et al. Kawasaki disease and immunisations: Standardised case definitions & guidelines for data collection analysis. *Vaccine*, 2016, vol. 34(51), p. 6582-96.

[19] JORCH G., et al. Unexplained sudden death, including SIDS, in the first and second years of life: Case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*, 2007, vol. 25(31), p. 5707-16.

[20] LEE P.F., et al. Approach to autism spectrum disorder. *Can Fam Physician*, 2015, vol. 61(5), p. 421-4.

## PATHOLOGIES DÉMYÉLINISANTES CENTRALES

Pathologies démyélinisantes centrale de l'enfant<sup>[1]</sup> à l'exception des encéphalomyélites aiguës disséminées à rebasculer avec les encéphalopathies<sup>[2]</sup>.

### Définitions<sup>[1]</sup>:

- ◆ **SEP**: affection inflammatoire chronique du système nerveux central (SNC). Le diagnostic repose sur les notions de dissémination spatiale (au moins deux lésions) et de dissémination temporelle (au moins deux épisodes neurologiques séparés d'au moins 1 mois). Ces deux critères peuvent être remplis par des données cliniques et/ou IRM.

*Proposition de retenir également dès que le diagnostic est posé par un neurologue (même si imprécision dans la description clinique).*

- ◆ **Neuromyérite optique (NMO)**: épisodes aigus et souvent sévères, de cécité et de paraparésie ou tetraparésie, accompagnés de troubles sensoriels et sphinctériens.

NMO certaine : Névrile optique et Myélite aiguë et au moins deux des trois critères suivants :

- Lésion médullaire contiguë étendue sur 3 segments vertébraux ou plus à l'IRM.
- IRM cérébrale ne remplissant pas les critères diagnostiques de SEP.
- Présence d'anticorps IgG-NMO.

- ◆ **Syndrome démyélinisant cliniquement isolé**: atteinte monofocale (neuropathies optiques inflammatoires, myélites partielles et atteintes du tronc cérébral en sont les présentations les plus communes) ou multifocale d'une durée d'au moins 24h et ne rentrant pas dans les 2 définitions précédentes.

### Délai d'apparition

Tout délai post immunisation.

## PATHOLOGIES DÉMYÉLINISANTES PÉRIPHÉRIQUES

Pathologies démyélinisantes périphériques de l'enfant.

### Délai d'apparition

6 semaines post immunisation.

### Définitions proposées

- ◆ **Syndrome de Guillain Barré<sup>[3,4,5]</sup>**: **Atteinte motrice et sensorielle symétrique, d'évolution progressive** pouvant aller de la parésie modérée à une paralysie complète.

- Durée des symptômes : rapidement progressif (quelques heures à quelques jours) ; récupération commence habituellement 2 à 4 semaines après le début des symptômes (environ 2 mois).

- Critère d'exclusion : absence de début d'amélioration au-delà de 2 mois après le début des symptômes.

- ◆ **Syndrome de Parsonage-Turner<sup>[6,7]</sup>** (ou Névralgie amyotrophique de l'épaule)

Douleur violente d'apparition brutale de l'épaule, suivie d'une paralysie et d'une amyotrophie de répartition inégale, touchant les muscles de la ceinture scapulaire et parfois plus distaux du membre supérieur, dont l'innervation dépend essentiellement du plexus brachial. D'autres troncs nerveux peuvent être atteints (nerf phrénique, nerfs crâniens), et la présence de signes sensitifs est fréquente. Des douleurs scapulaires persistantes de type neuropathique peuvent faire suite au tableau aigu.

- Symptomatologie :

- Douleurs inexpliquées (sensations de broiement ou de brûlure) et douleurs soudaines et intenses affectant l'épaule, le bras, l'avant-bras et parfois le cou (disparition au bout d'une quinzaine de jours) ;
- Puis paralysie (difficulté à bouger l'épaule ou le bras) ;
- Amyotrophie sévère : fonte musculaire des muscles de l'épaule et parfois du bras ;
- Troubles de la sensibilité superficielle.

- ◆ **Syndrome de Miller-Fischer<sup>[8,9]</sup>**

Variante du Syndrome de Guillain-Barré associant typiquement des troubles de la sensibilité (paresthésies), des anomalies dans la coordination des mouvements (ataxie) et des déficits moteurs habituellement observés au niveau des nerfs oculomoteurs avec une vision double ou trouble. Il existe également parfois des troubles de la déglutition dus à une atteinte des nerfs crâniens.

- Symptomatologie :

- Ataxie (manque de coordination des mouvements volontaires) ;
- Aréflexie (absence de réflexes) ;
- Ophthalmoplégie (paralysie des muscles moteurs des yeux) entraînant une diplopie (vision double).

[1] KRUPP L.B., et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*, 2013, vol. 19(10), p. 1261-7.

[2] MENGE T., et al. Acute disseminated encephalomyelitis: an acute hit against the brain. *Curr Opin Neurol*, 2007, vol. 20(3), p. 247-54.

[3] HARRISON 18<sup>ème</sup> édition (page 3476) - SMQ MedDRA se base sur la définition de Harrison.

[4] POLAKOWSKI L.L., et al. Chart-confirmed guillain-barre syndrome after 2009 H1N1 influenza vaccination among the Medicare population, 2009-2010. *Am J Epidemiol*, 2013 Sep 15, vol. 178(6), p. 962-73.

[5] GEE J., et al. Risk of Guillain-Barré Syndrome following quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine*, 2017 Oct 13, vol. 35(43), p. 5756-8.

[6] SEROR P. The Parsonage and Turner syndrome or nevralgic amyotrophy. *La lettre du neurologue* 2009, vol. 8(1), p. 10-6.

[7] FEINBERG J.H., et al. Parsonage-Turner syndrome. *HSS J*, 2010, vol. 6(2), p 199-205.

[8] LO Y.L. Clinical and immunological spectrum of the Miller Fischer syndrome. *Muscle & Nerve*, 2007, vol. 36(5), p. 615-27.

[9] ARANYI Z., et al. Miller Fischer syndrome: brief overview and update with a focus on electrophysiological findings. *Eur J Neurol*, 2012, vol. 19(1), p. 15-20.





143/147, boulevard Anatole France  
F-93285 Saint-Denis Cedex  
Tél. : +33 (0) 1 55 87 30 00

  @ansm

[ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr)