

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

SYNTHÈSE

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 6 premiers mois de sa mise en œuvre

JUIN 2019

Extension de l'obligation vaccinale pour les enfants de moins de 2 ans

RAPPEL DE CONTEXTE

Depuis le 1^{er} janvier 2018, la vaccination obligatoire des nourrissons contre la diphtérie (D), le tétanos (T) et la poliomyélite (P) a été étendue à huit maladies supplémentaires : infections invasives à pneumocoque (Pn), coqueluche (Ca), infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib), hépatite B (HepB), infections invasives à méningocoque de séro groupe C (IIMC), rougeole, oreillons et rubéole (ROR).

Afin d'accompagner cette extension de l'obligation vaccinale chez les nourrissons nés depuis le 1^{er} janvier 2018, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a souhaité mettre à disposition du grand public et des professionnels de santé une information régulièrement actualisée sur les données de sécurité de ces onze valences vaccinales désormais obligatoires chez les enfants de moins de 2 ans.

CONCERTATION SUR LES INFORMATIONS DE SÉCURITÉ RELATIVES AUX VACCINS OBLIGATOIRES À PUBLIER

L'ANSM a mis en place en juillet 2018 une consultation publique des parties prenantes concernées sous la forme d'un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) composé de personnes issues d'horizons très divers (professionnels de santé dont professionnels de la vaccination, représentants d'associations de patients et de la société civile, sociologues). Cette consultation a 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. Il a été décidé à cette occasion de produire un rapport annuel de sécurité dont le premier état des lieux est présenté ici.

Objectifs du premier rapport de sécurité des vaccins obligatoires

L'objectif principal est de **dresser un état des lieux sur la sécurité des vaccins obligatoires pour les enfants de moins de deux ans avant la mise en œuvre de l'extension de l'obligation vaccinale et au cours des six premiers mois suivant cette dernière.**

De façon plus spécifique, il s'agit de :

- ◆ Dresser un bilan de l'ensemble des cas d'évènements ou d'effets indésirables notifiés au système national de pharmacovigilance avant l'extension de l'obligation vaccinale. Une période de six années a été retenue afin de disposer d'un recul suffisant pour mesurer des évolutions qui surviendraient après la mise en place de l'extension. Ont ainsi été étudiés les cas notifiés suite à la

survenue d'effets indésirables (EI) et d'évènements indésirables (Evi) chez les enfants vaccinés entre 0 et 23 mois avec des valences devenues obligatoires en 2018, sur la période du 1^{er} janvier 2012 au 31 décembre 2017⁽¹⁾.

- ◆ Décrire en parallèle, à partir de la BNPV, tous les cas notifiés d'évènements ou d'effets indésirables au système national de pharmacovigilance au cours des six premiers mois de l'extension de l'obligation vaccinale à la suite de l'administration des vaccins contenant les valences devenues obligatoires en 2018 à des enfants de moins de 24 mois entre le 1^{er} janvier et le 30 juin 2018⁽²⁾.

[1] Enfants vaccinés entre 0 et 23 mois révolus dont la première date d'enregistrement dans la BNPV était comprise entre le 1^{er} janvier 2012 et le 30 juin 2018 (pour tenir compte des effets survenant jusqu'à 6 mois après une injection).

[2] Tous les cas entre le 1^{er} janvier et le 30 juin 2018 pour les enfants vaccinés de 0 à 23 mois révolus.

Méthodologie

SOURCE DE DONNÉES

L'analyse est issue des données de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) permettant de recenser le nombre annuel de cas d'effets et d'évènements indésirables notifiés au réseau national des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).

Une analyse des cas français d'évènements indésirables notifiés aux laboratoires pharmaceutiques a également été réalisée.

VACCINS ÉTUDIÉS

Il s'agit des spécialités vaccinales suivantes :

- ◆ Vaccins diphtérie (D), tétanos (T), coqueluche acellulaire (Ca), poliomyélite (P), *hæmophilus 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 B, HBVaxPro) ;
- ◆ Vaccin pneumocoque conjugué 13 valent (Pn) : Prevenar 13 ;
- ◆ Vaccin méningococcique conjugué contre le sérotype C (MenC) : Neisvac, Menjugate ;
- ◆ Vaccin rougeole-oreillons-rubéole (ROR) : Priorix, M-M-RVaxPro.

Classification des cas notifiés

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

Par définition :

- ◆ Un évènement indésirable correspond à toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez un nourrisson vacciné, sans préjuger d'un lien de causalité.
- ◆ Un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un vaccin et survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme du vaccin. Un effet indésirable est donc un évènement indésirable susceptible d'être dû à un vaccin.

Les cas notifiés d'effets indésirables sont classés selon leur gravité (grave ou non grave), la description dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice des effets ou évènements indésirables observés (attendus ou inattendus).

Par ailleurs, l'ANSM s'est intéressée à une liste d'effets et d'évènements d'intérêt particulier (EIIP), certains d'entre eux ayant présenté un caractère dit "sensible" 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.

Les EIIP retenus par l'ANSM sont présentés dans le tableau ci-dessous :

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

Effets ou évènements indésirables attendus	Évènements indésirables dit "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	

Principaux résultats

Les données présentées dans ce rapport concernent des effets ou des événements survenus après vaccination mais qui ne sont pas obligatoirement liés ou dus aux vaccins.

BILAN DES CAS NOTIFIÉS D'EFFETS ET ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES AU SYSTÈME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE (PÉRIODE 2012-2017)

Le nombre annuel moyen, entre 2012 et 2017, de nourrissons vaccinés (primo-vaccination ou 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 (Pn) ;
- ◆ 400 000 pour les vaccins méningococciques de séro-groupe C (MenC) ;
- ◆ 730 000 pour les vaccins contenant les valences rougeole, oreillons, rubéole (ROR).

Au total, entre 2012 et 2017, pour près de 38 millions de doses de vaccins administrées, 962 nourrissons vaccinés entre 0 et 23 mois ayant manifesté un ou plusieurs effets ou événements indésirables ont fait l'objet d'une notification au système national de pharmacovigilance.

Le sexe-ratio garçons/filles était de 1,14 et l'âge moyen à la vaccination était de 8,8 mois. La répartition par tranche d'âge et par catégorie de vaccins était conforme aux recommandations du calendrier vaccinal.

Près de 83% des déclarations ont été réalisées par des professionnels de santé alors que 17% d'entre elles ont été notifiées par les proches des patients. Trois régions (Ile-de-France, Auvergne-Rhône-Alpes et Occitanie) totalisaient près de la moitié des déclarations.

Le délai moyen entre la date de vaccination et la date de survenue de l'EI était de 27,7 jours. Le nombre moyen d'effets ou d'événements indésirables notifiés par cas déclarés était de 1,7. Près de la moitié des nourrissons vaccinés ayant fait l'objet d'une déclaration ont présenté au moins un effet ou événement indésirable grave, généralement du fait d'une hospitalisation.

Les cas non graves notifiés présentant les effets ou événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont concerné pour 66,5% (317/477) des réactions d'ordre général (essentiellement fièvre, réactions locales et pleurs persistants), des affections cutanées (39% ; 188/477), les plus fréquentes étant des rashes et des urticaires. Enfin, 9% (41/477) des cas non graves notifiés ont présenté des affections gastro-intestinales à type de diarrhée ou vomissement.

Parmi les 485 notifications "graves" déclarées, les cas notifiés les plus fréquents présentaient des troubles d'ordre général (44% ; 215/485). Il s'agissait essentiellement de fièvre. Les affections du système nerveux (29% ; 139/485) se sont manifestées principalement par des convulsions et des épisodes d'hypotonie. Les affections cutanées concernaient 16% (79/485) des cas notifiés, les plus fréquentes étant des rashes. Enfin, 9% (44/485) des cas notifiés présentaient des affections hématologiques avec une prédominance de thrombopénies.

Les convulsions représentaient plus d'un quart des effets/événements d'intérêt particulier (et près de 7% de l'ensemble des effets

indésirables notifiés). Il s'agissait majoritairement de convulsions fébriles isolées.

Sur l'ensemble de la période, 23 décès ont été notifiés, parmi lesquels près de la moitié sont survenus chez des enfants souffrant de lourds antécédents ou d'affections sévères pouvant expliquer l'issue fatale. En dehors d'un décès des suites d'une pneumopathie à pneumocoque identifiée parmi les échecs vaccinaux confirmés, les autres cas correspondaient à 11 morts inattendues (MIN) dont 5 morts subites du nourrisson (MSN)⁽³⁾.

Au cours des années les plus récentes, une tendance à l'augmentation du nombre de déclarations de cas d'effets indésirables post-vaccinaux est observée pour l'ensemble des vaccins excepté les vaccins méningococciques C. Il s'agit le plus souvent de cas non graves.

Cette augmentation est à mettre au regard de celle de la déclaration pour les médicaments en général observée suite aux actions entreprises pour optimiser le circuit de déclaration ainsi que l'ouverture du système national de pharmacovigilance aux patients et aux associations de patients pouvant déclarer directement un effet indésirable depuis juin 2011.

BILAN SUR LA PÉRIODE DU 1^{ER} JANVIER AU 30 JUIN 2018

75 nourrissons vaccinés avant l'âge de 23 mois, vaccinés au cours du premier semestre 2018, ont fait l'objet d'une déclaration pour un ou plusieurs effets ou événements indésirables post-vaccinaux. Le sexe-ratio garçons/filles était de 1,03 avec un âge médian à la vaccination de 10 mois.

Près de 92% des déclarations ont été réalisées par des professionnels de santé et cinq régions (Ile-de-France, Auvergne-Rhône-Alpes, PACA, Nouvelle Aquitaine et Grand Est) ont totalisé près de la moitié des déclarations.

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 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 sans autre information.

Les cas notifiés d'effet ou d'événement indésirable "d'intérêt particulier" représentent 27% des cas (n=20) et étaient principalement des apnées. Des convulsions et des hypotonies ont également été rapportées. L'évolution a été favorable pour l'ensemble des enfants. Il est à noter qu'aucun cas de décès n'a été rapporté sur cette période.

Parmi les cas notifiés aux laboratoires pharmaceutiques, 40 cas additionnels ont pu être identifiés sur cette période. La typologie est similaire à celle observée pour les cas notifiés au système national de pharmacovigilance.

Ces données seront amenées à évoluer après prise en compte des notifications reçues au second semestre 2018

[3] Il y a environ 300 morts inattendues (MIN) en France par an et leur incidence est estimée à 0,28/1 000 naissances en 2010.

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.

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.

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^{er} 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 chez les enfants de moins de deux ans. Le suivi sera prolongé au cours des années à venir et donnera lieu à des actualisations du rapport.



**Le système de pharmacovigilance repose
sur la notification spontanée des effets indésirables.
Professionnels de santé et patients, déclarez tout
effet indésirable sur le portail des vigilances :
www.signalement-sante.gouv.fr**



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

  @ansm

ansm.sante.fr