

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

RAPPORT




Données de sécurité des vaccins obligatoires
pour les enfants vaccinés avant l'âge de 2 ans
entre 2012 et 2017
(Bilan au 30 juin 2019)

JUIN 2020



SOMMAIRE



Liste des acronymes	4
Résumé	5
Introduction.....	6
Objectifs	6
 Méthodologie.....	7
 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
 Discussion	23
Conclusion.....	25
Références bibliographiques.....	26
Annexe	27

LISTE DES ACRONYMES

AMM	Autorisation de mise sur le marché	IQ	Interquartile
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
ATC	Anatomique, thérapeutique et chimique	IRM	Imagerie par résonance magnétique
BNPV	Base nationale de pharmacovigilance	LCR	Liquide céphalo-rachidien
Ca	Valence coquelucheuse acellulaire	MAPI	Manifestation post-vaccinale indésirable
CDC	Centers for disease control and prevention	MenC	Vaccin contre les infections invasives à méningocoque de séro groupe C
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance	MIN	Mort inattendue du nourrisson
D	Valence diphtérique	MSN	Mort subite du nourrisson
DTP	Diphtérie, tétanos, poliomyélite	NCES	British national childhood encephalopathy study
DROM	Départements-Régions d'Outre-mer	NS	Non significatif
DTCaPHibHepB	Vaccin combiné hexavalent	OMS	Organisation mondiale de la santé
DTCaPHib	Vaccin combiné pentavalent	ORL	Oto-rhino-laryngologie
DTCaP	Vaccin combiné tétravalent	P	Valence poliomyélitique
EEG	Electroencéphalogramme	PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
EEH	Episode d'hypotonie-hyporéactivité	Pn	Valence pneumococcique
EI	Effet indésirable	PRAC	Pharmacovigilance risk assessment committee
EIG	Effet indésirable grave	PTI	Purpura thrombocytopenique auto-immun
EIIP	Effet/Évènement indésirable d'intérêt particulier	PV	Pharmacovigilance
EvI	Evènement indésirable	RCP	Résumé des caractéristiques du produit
EMA	Agence européenne des médicaments	ROR	Rougeole, oreillons, rubéole
ET	Écart-type	SOC	System Organ Class
HepB	Valence contre l'hépatite B	T	Valence tétanique
Hib	Valence contre les infections à <i>Haemophilus b</i>	TN	Taux de notification
HSI	Hypersensibilité immédiate	TSA	Trouble du spectre autistique
IC	Intervalle de confiance	UMR	Unité mixte de recherche
IIMC	Infections invasives à méningocoque de séro groupe C		

RÉSUMÉ

Depuis l'entrée en vigueur de la loi sur l'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) met à disposition des professionnels de santé et du grand public des données de sécurité sur les onze valences vaccinales obligatoires chez les enfants de moins de 2 ans.

Dans ce contexte, l'ANSM a publié, dès juin 2019, un premier rapport portant sur l'analyse des données relatives aux cas déclarés d'effets/d'événements indésirables (EI/EvI) survenus chez des enfants vaccinés avant l'âge de 2 ans avant la mise en place de l'extension de l'obligation vaccinale (période 2012-2017), et au cours du 1^{er} semestre 2018. À l'issue de l'analyse de ces données, le profil de sécurité de ces vaccins apparaissait conforme à celui connu et décrit dans leurs résumés des caractéristiques des produits (RCP) et leurs notices patient.

Une actualisation des données concernant les enfants vaccinés au cours de la période 2012-2017, réalisée depuis et présentée dans ce rapport, confirme les résultats préalablement obtenus en termes de typologie et de fréquence des EI/EvI observés. Cette mise à jour au 30 juin 2019, justifiée en raison de la notification de nouveaux cas, a également permis de prendre en compte des informations non disponibles pour l'analyse précédente et de mettre à jour, en conséquence, le bilan 2012-2017 antérieur.

Ainsi, durant les six années ayant précédé l'extension de l'obligation vaccinale, 1003 enfants, soit 51 cas supplémentaires par rapport au bilan publié en juin 2019, ont fait l'objet d'une notification à un centre régional de pharmacovigilance pour un ou plusieurs EI/EvI pour environ 38 millions de doses vaccinales administrées aux nourrissons. Parmi ce total d'enfants, les cas d'EI/EvI ont été classés comme graves pour 50,1% (503/1003) d'entre eux en raison principalement d'une hospitalisation.

Les cas notifiés concernaient majoritairement des troubles d'ordre général (56% ; 561/1003) à type de fièvre, de pleurs persistants et de réactions locales ainsi que des réactions cutanées (28% ; 279/1003) telles que rash ou urticaire. Pour les cas graves, on retrouvait des troubles d'ordre général (46% ; 231/503) avec essentiellement des fièvres ainsi que des affections du système nerveux (29% ; 146/503) telles que des convulsions ou des épisodes d'hypotonie.

Quant aux taux de notification annuels moyens pour 100 000 enfants vaccinés, ils étaient de l'ordre de 6,7 après vaccination avec les vaccins combinés (dirigés contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite, les infections à *Haemophilus b* et l'hépatite B) ; de 5,2 après vaccination avec le vaccin contre les infections pneumococciques ; de 3,9 après vaccination contre les infections méningococciques de sérogroupe C et de 5,6 après vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole.

Durant cette période d'analyse actualisée au 30 juin 2019, aucun signal de sécurité n'a été identifié à travers les données de pharmacovigilance analysées chez les enfants vaccinés de moins de 2 ans sur la période 2012-2017.



INTRODUCTION

Depuis le 1^{er} 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 (IIMC), la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR) jusqu'alors recommandées dans le calendrier vaccinal en vigueur (loi du 30 décembre 2017^[1]).

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^{er} janvier 2018, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (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 vaccinés entre 0 et 23 mois.



OBJECTIFS

L'objectif de ce rapport est de présenter un bilan au 30 juin 2019 de l'ensemble des cas notifiés au système national de pharmacovigilance à la suite de la survenue d'EI/EVI chez les enfants vaccinés entre 0 et 23 mois sur la période du **1^{er} 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.

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

[2] En raison de notifications tardives (au-delà du 31/12/2017), le nombre de cas recensés durant la période d'analyse 2012-2017 diffère de celui présenté dans le premier rapport (1003 cas notifiés versus 962).

1

MÉTHODOLOGIE

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

Données issues de la base nationale de pharmacovigilance

SOURCE DES DONNÉES

Les données ont été extraites de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) sur la période 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

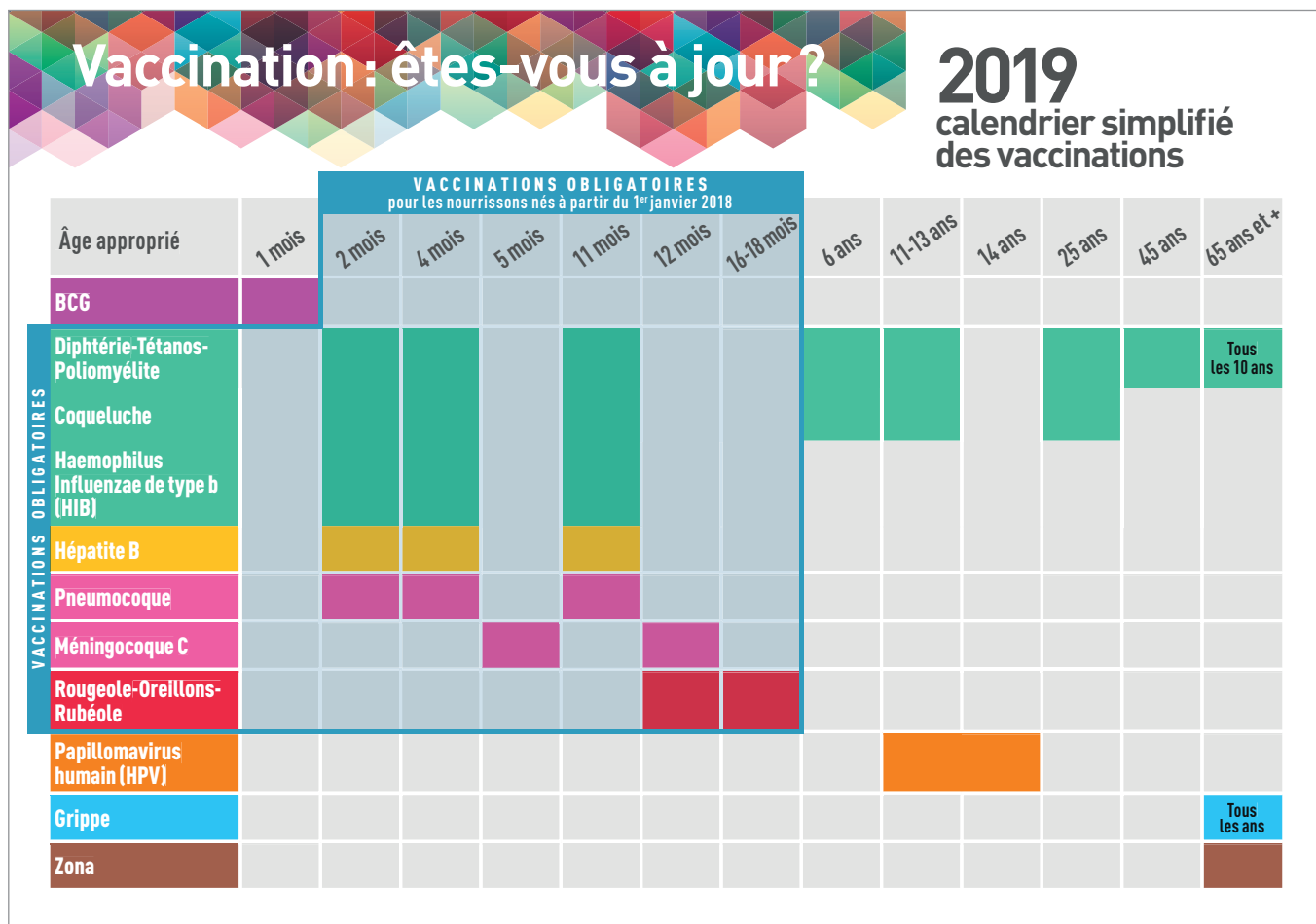
Les spécialités vaccinales prises en compte dans le rapport durant la période d'analyse 2012-2017 concernent celles disponibles sur le marché national pour tous les enfants nés à partir du 1^{er} janvier 2018⁽¹⁾. Il s'agit des :

- ◆ 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⁽²⁾ 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 à 9 mois pour les nourrissons en collectivités ; 4/ de nouveaux vaccins hexavalents depuis 2013 (Hexyon) et 2016 (Vaxelis).

Le tableau du calendrier vaccinal des nourrissons en vigueur disponible sur le site de Vaccination Info Service montre que les vaccins de l'obligation vaccinale sont souvent co-administrés le même jour en des sites différents lors des différents rendez-vous vaccinaux.



(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.

(2) 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 effet(s) ou évènement(s) indésirable(s) 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 évènements 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 ou non dans la section "Effets indésirables" du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et de la notice patient des EI/EVI observés : cas avec EI/EVI attendus (mentionnés) ou inattendus (non mentionnés) ;

Les définitions sont présentées en annexe.

Les cas les plus fréquemment notifiés ont fait l'objet d'une présentation spécifique de leur fréquence en fonction des EI/EVI survenus par catégories d'organes ou classes d'organes (SOC) au niveau global ou par catégories de vaccins.

L'ANSM a élaboré une liste des **effets et évènements indésirables qualifiés "d'intérêt particulier" (EEIP)** dont certains correspondent à des EI/EVI dits "sensibles".

Les définitions utilisées pour identifier les EEIP sont également présentées en annexe. 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 30/06/2019.

Les règles de décision pour l'identification des populations d'étude spécifiques à la période d'analyse sont illustrées dans la **Figure 1**.

Au final, la population d'étude initiale a comporté 1003 enfants.

La description des cas identifiés dans ces populations 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/DROM) ou au Luxembourg ont été exclus.

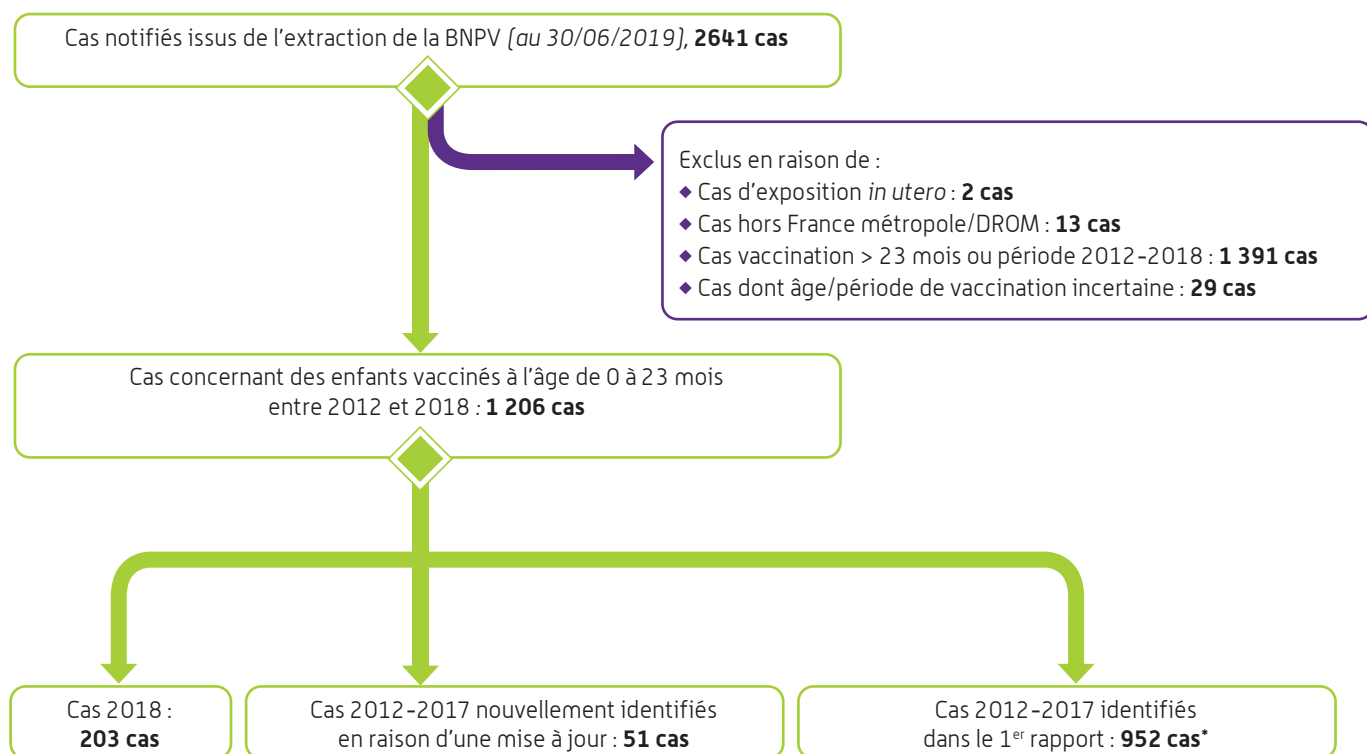
Les taux annuels de notification ont été estimés en utilisant au :

- ◆ Numérateur : le nombre de cas notifiés concernant des enfants vaccinés entre 0 et 23 mois pendant une année donnée par catégorie de vaccins (primo-vaccinations et rappels), quelle que soit la date de survenue des EI/EvI;
- ◆ 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) et des données de couverture vaccinale estimées par Santé Publique France (www.santepubliquefrance.fr).

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

L’équipe du CRPV de Bordeaux a assuré la relecture des observations nouvellement identifiées de cette période afin d’identifier les EIP supplémentaires selon les définitions préalablement établies et d’analyser leurs caractéristiques. Le CRPV de Lyon avait assuré l’évaluation des EIP identifiés jusqu’au 30/06/2018.

FIGURE 1 : DIAGRAMME DES RÈGLES D’IDENTIFICATION DE LA POPULATION D’ÉTUDE VACCINÉE À 0-23 MOIS ENTRE 2012 ET 2018



* Parmi les 962 cas 2012-2017 considérés initialement dans le rapport de juin 2019, 10 d’entre eux ont été exclus lors de la mise à jour des données : 4 en raison d’un âge incertain et 6 en raison d’un âge supérieur à 23 mois (dont 2 ayant manifesté un EIP à type de thrombopénie).

Informations préalables à l'interprétation des résultats

- ◆ 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 EI/EvI. 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 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 effet(s) ou événement(s) indésirable(s) 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 – DONNÉES ISSUES DE LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

◆ Effectifs de la population exposée aux vaccins entre 0 et 23 mois	13
◆ Description globale de la population	13
◆ Description globale par catégorie de vaccins	15
Vaccins combinés DTCaPHibHepB ou DTCaPHib ou DTCaP	15
Vaccin pneumococcique conjugué 13 valent (Pn).....	15
Vaccins méningococciques conjugués de sérogroupe C (MenC)	16
Vaccins rougeole-oreillons-rubéole (ROR)	16
◆ Description des cas notifiés présentant les effets/événements indésirables les plus fréquemment rapportés	17
Description globale	17
Description par catégorie de vaccins suspectés	17
Évolution annuelle du taux de notification des cas selon la catégorie de vaccins suspectés et la gravité	19
Effets et événements indésirables "d'intérêt particulier" (EIIP).....	20

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 (DTCaPHibHepB) ; et les vaccins contenant les valences D, T, Ca, P et Hib (DTCaPHib) ;
- ◆ 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 et 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, 1003 nourrissons, vaccinés entre 0 et 23 mois, ont fait l'objet d'une notification pour avoir manifesté un ou plusieurs EI/Evl post-vaccinaux. Les caractéristiques des cas notifiés sont présentées dans le **Tableau 2**.

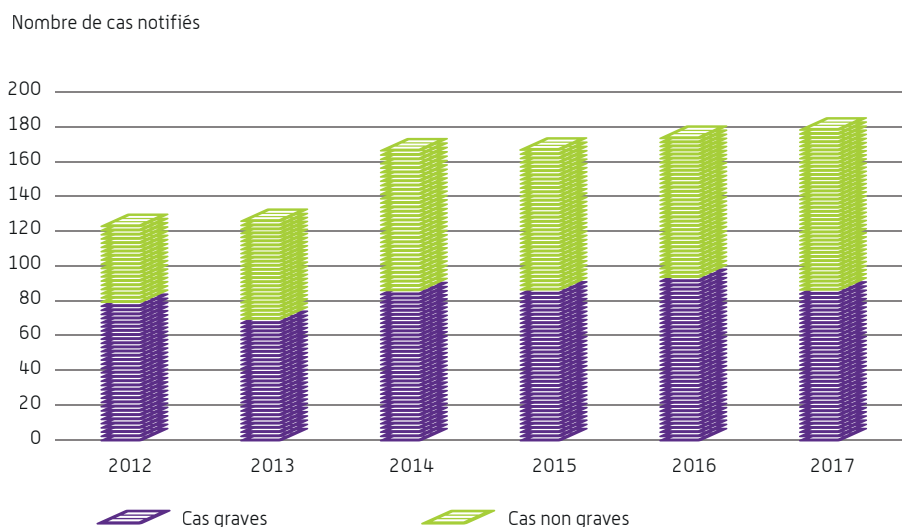
- ◆ Le sexe-ratio garçons/filles était de 1,2 (536/459).
- ◆ L'âge précis à la vaccination a pu être calculé pour 1002 nourrissons. L'âge moyen à la vaccination était de 8,7 mois (ET : 6,4) et l'âge médian de 9 mois (IQ : 2 ; 13).
- ◆ Parmi ces 1003 cas notifiés, 503 d'entre eux présentaient un critère de gravité (50%).
- ◆ Au total, 824 cas (82%) ont été notifiés par des professionnels de santé alors que 178 cas (18%) ont été notifiés par l'entourage du nourrisson.
- ◆ La région d'origine de la notification était renseignée pour 906 observations. Près de la moitié d'entre elles provenaient de trois régions : Ile-de-France (16%), Auvergne-Rhône-Alpes (14%) et Occitanie (11%).

- ◆ Entre 2012 et 2017, le nombre de cas notifiés, toute gravité confondue et par année de vaccination, a augmenté de 42,3%. Cette tendance a essentiellement concerné les cas non graves, soit +87% vs +12% pour les graves (**Figure 2**).
- ◆ Le délai moyen entre la date de vaccination et la date de survenue de(s) EI/Evl était de 33 jours (ET : 171) et le délai médian de 2 jours (IQ : 0 ; 8).
- ◆ Le délai moyen entre la date de survenue de(s) EI/Evl et la date de notification était de 107 jours (ET : 239) et le délai médian de 29 jours (IQ : 7 ; 99).
- ◆ Le nombre moyen de médicaments (vaccins et autres médicaments) co-suspects notifiés par cas était de 1,8 (ET : 1,0) et le nombre médian de 2 (IQ : 1 ; 2).
- ◆ Le nombre moyen d'EI/Evl observés par cas notifié était de 2,5 (ET : 1,8) et le nombre médian de 2 (IQ : 1 ; 3).

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

		GLOBAL (n=1003)			DTCaPHibHepB DTCaPHib* (n=633)			Pn* (n=490)			MenC* (n=85)			ROR* (n=251)		
		N	Nb de cas	%	N	Nb de cas	%	N	Nb de cas	%	N	Nb de cas	%	N	Nb de cas	%
Sexe	Fille	995	459	45,8	628	291	46,0	485	221	45,1	84	45	52,9	250	119	47,4
	Garçon		536	53,4		337	53,2		264	53,9		39	45,9		131	52,2
Âge à la vaccination (mois)	0-11	1002	597	59,5	632	476	75,2	490	405	82,7	85	17	20,0	251	39	15,5
	12-23		405	40,4		156	24,6		85	17,3		68	80,0		212	84,5
Gravité	Grave	1003	503	50,1	633	326	51,5	490	287	58,6	85	34	40,0	251	118	47,0
	Non grave		500	49,9		307	48,5		203	41,4		51	60,0		133	53,0
Type de déclarant	Professionnel de santé	1002	824	82,2	632	522	82,5	490	406	82,9	85	75	88,2	251	211	84,1
	Non professionnel de santé		178	17,7		110	17,4		84	17,1		10	11,8		40	15,9

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



*Les cas d'Ei/Evi survenus suite à l'administration concomitante de plusieurs vaccins sont comptabilisés dans les différentes catégories correspondantes.

Description globale par catégorie de vaccins

VACCINS COMBINÉS DTCaPHibHepB OU DTCaPHib OU DTCAP

Entre 2012 et 2017, 633 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 1,15 (337/291).

L'âge précis à la vaccination était renseigné pour 632 nourrissons. Pour les vaccins combinés, l'âge moyen à la vaccination était de 7 mois (ET : 6,1) et l'âge médian de 4 mois (IQ : 2 ; 11).

Parmi ces 633 cas notifiés, 326 d'entre eux ont été qualifiés de "graves" (51,5%).

522 notifications (82,5%) provenaient de professionnels de santé alors que 110 cas (17%) ont été notifiés par l'entourage proche du nourrisson.

La région d'origine de la notification était renseignée pour 569 observations. Près de la moitié d'entre elles provenaient de trois régions : Ile-de-France (16%), Auvergne-Rhône-Alpes (14%) et Occitanie (10%).

Entre 2012 et 2016, le nombre de cas notifiés, toute gravité confondue et par année de vaccination, a augmenté de 43,5% pour se stabiliser en 2017. Quant aux cas graves, le nombre annuel reste stable avec une moyenne de l'ordre de 53 déclarations (extrêmes : 44 - 64) (**Figure 3**).

VACCIN PNEUMOCOCCIQUE CONJUGUÉ 13 VALENT (Pn)

Entre 2012 et 2017, 490 cas de nourrissons ayant manifesté un ou plusieurs EI/Evl au décours de l'injection du 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 1,2 (264/221).

L'âge précis à la vaccination était renseigné pour l'ensemble des nourrissons. Pour le vaccin Pn, l'âge moyen à la vaccination était de 5,6 mois (ET : 4,9) et l'âge médian de 3 mois (IQ : 2 ; 11).

Parmi ces 490 cas notifiés, 287 d'entre eux ont été qualifiés de "graves" (59%).

406 notifications (83%) provenaient de professionnels de santé alors que 84 cas (17%) ont été notifiés par l'entourage proche du nourrisson.

La région d'origine de la notification était renseignée pour 442 observations. Près de la moitié d'entre elles provenaient de quatre régions : Ile-de-France (16%), Auvergne-Rhône-Alpes (14%), Occitanie (10%), et Grand-Est (9%).

Entre 2012 et 2017, le nombre de cas notifiés, toute gravité confondue et par année de vaccination, a augmenté de 43,5%. Le nombre de cas graves a augmenté de 23,1% (**Figure 3**).

VACCINS MÉNINGOCOCCIQUES CONJUGUÉS DE SÉROGROUPE C (MenC)

Entre 2012 et 2017, 85 cas de nourrissons ayant manifesté un ou plusieurs EI/Evl 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 0,9 (39/45).

L'âge précis à la vaccination était renseigné pour l'ensemble des nourrissons. Pour les vaccins MenC, l'âge moyen à la vaccination était de 13 mois (ET : 3,7) et l'âge médian de 13 mois (IQ : 12 ; 14).

Parmi ces 85 cas notifiés, 34 d'entre eux ont été qualifiés de "graves" (40%).

75 notifications (88%) provenaient de professionnels de santé alors que 10 cas (12%) ont été notifiés par l'entourage proche du nourrisson.

La région d'origine de la notification était renseignée pour 76 observations. Près de la moitié d'entre elles provenaient de trois régions : Auvergne-Rhône-Alpes (13%), Occitanie (13%) et Ile-de-France (12%).

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 16,0 (extrêmes : 11 - 22). Quant au nombre moyen annuel de cas graves, il reste faible entre 2012 et 2017, soit de l'ordre de 5,7 cas (**Figure 3**).

VACCINS ROUGEOLE-OREILLONS-RUBÉOLE (ROR)

Entre 2012 et 2017, 251 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 (131/119).

L'âge précis à la vaccination était renseigné pour l'ensemble des nourrissons. Pour les vaccins ROR, l'âge moyen à la vaccination était de 13,7 mois (ET : 4,4) et l'âge médian de 13 mois (IQ : 12 ; 17).

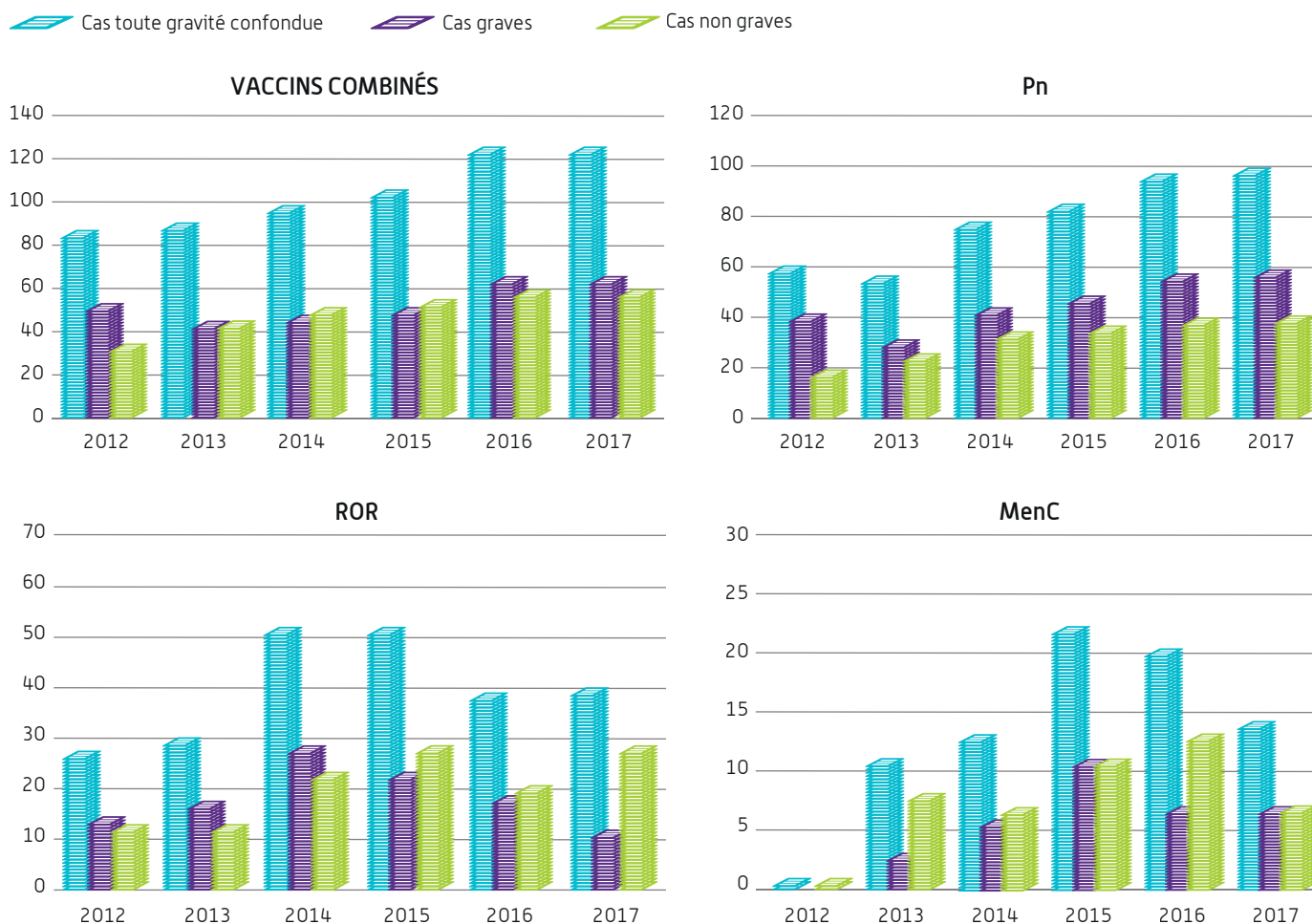
Parmi ces 251 cas notifiés, 118 d'entre eux ont été qualifiés de "graves" (47%).

211 notifications (84%) provenaient de professionnels de santé alors que 40 cas (16%) ont été notifiés par l'entourage proche du nourrisson.

La région d'origine de la notification était renseignée pour 224 observations. Près de la moitié d'entre elles provenaient de trois régions : Auvergne-Rhône-Alpes (17%), Ile-de-France (14%), et Occitanie (10%).

Entre 2012 et 2015, le nombre de cas notifiés, toute gravité confondue et par année de vaccination, a augmenté de 89,3% pour décroître de -24,5% en 2016 puis se stabiliser en 2017. Quant aux cas graves, le nombre annuel a augmenté entre 2012 et 2015 (de 15 à 29 cas) pour ensuite décroître de 58,6% jusqu'en 2017 (passant de 29 à 12 cas) (**Figure 3**).

FIGURE 3 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE CAS NOTIFIÉS APRÈS SURVENUE D'EI/EVL 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

DESCRIPTION GLOBALE

La répartition des 1003 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 3**.

Un total de 500 cas "non graves" a été notifié. Ces cas présentaient pour 66% (n=330) des réactions d'ordre général : essentiellement fièvre, réactions locales et pleurs persistants. Les affections cutanées correspondaient à 40% (n=200) des cas notifiés, les plus fréquentes étant des manifestations à type de rash et d'urticaire.

Enfin, 9% (n=43) des cas notifiés ont présenté des affections gastro-intestinales à type de diarrhée ou vomissement.

Parmi les 503 notifications "graves" déclarées, les cas notifiés les plus fréquents présentaient des troubles d'ordre général (46%, n=231). Il s'agissait essentiellement d'une fièvre. Les affections du système nerveux (29%, n=146) se sont manifestées principalement par des convulsions et des épisodes d'hypotonie. Les affections cutanées concernaient 16% (n=79) des cas notifiés, les plus fréquentes étant à type de rash. Enfin, 9% (n=42) des cas notifiés ont présenté des affections hématologiques à type de purpura thrombopénique pour les plus fréquemment rapportées.

TABLEAU 3 : 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 EN 2018

Gravité	Catégorie d'organe ou système d'organes (SOC)	Total cas	%	Type d'EI / EvI le plus fréquemment observé
Cas non graves (n=500)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	330	66,0	Fièvre, réaction locale, pleurs persistants
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	200	40,0	Rash, urticaire
	Affections gastro-intestinales	43	8,6	Diarrhée, vomissement
Cas graves (n=503)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	231	45,9	Fièvre
	Affections du système nerveux	146	29,0	Convulsions, épisode d'hypotonie
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	79	15,7	Rash
	Affections hématologiques et du système lymphatique	42	8,3	Purpura thrombopénique

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 4**.

VACCINS COMBINÉS (DTCaPHibHepB OU DTCaPHib OU DTCaP)

Un total de 307 cas "non graves" a été notifié avec les vaccins combinés. Ces cas notifiés comportaient pour 74% (n=228) d'entre eux des réactions d'ordre général : essentiellement réaction locale, fièvre et pleurs persistants. Les affections cutanées étaient présentes chez 35,5% (n=109) des cas notifiés, les plus fréquentes étant des manifestations à type de prurit, d'urticaire et de rash.

Parmi les 326 cas "graves" notifiés avec les vaccins combinés, 50% (n=164) présentaient des troubles d'ordre général, essentiellement de la fièvre. Les affections du système nerveux se sont manifestées dans 30% des cas (n=98) principalement par des convulsions et des épisodes d'hypotonie. Les affections cutanées concernaient 14% des cas (n=46), les plus fréquentes étant des manifestations à type d'urticaire et de rash. Enfin, les affections cardiaques (bradycardie) concernaient 11% des cas (n=37).

VACCIN PNEUMOCOCCIQUE CONJUGUÉ 13 VALENT (Pn)

Un total de 203 cas "non graves" a été notifié avec le vaccin Pn. Ces cas notifiés comportaient pour 67,5% (n=137) d'entre eux des réactions d'ordre général : essentiellement réaction locale, fièvre et pleurs persistants. Les affections cutanées étaient présentes chez 36,5% des cas (n=74), les plus fréquentes étant des manifestations à type d'urticaire et de rash.

Parmi les 287 cas "graves" notifiés avec le vaccin Pn, 50% présentaient des troubles d'ordre général (n=144), essentiellement de la fièvre. Les affections du système nerveux chez 30% des cas (n=87) se sont manifestées principalement par des convulsions et des épisodes d'hypotonie.

VACCINS MÉNINGOCOCCIQUES DE SÉROGROUPE C (MenC)

Un total de 51 cas "non graves" a été notifié avec les vaccins MenC. Ces cas notifiés pour 57% (n=29) d'entre eux correspondaient à des réactions d'ordre général, essentiellement de la fièvre. Les affections cutanées étaient présentes chez 43% des cas (n=22), les plus fréquentes étant des manifestations à type de rash, de prurit et d'urticaire.

Parmi les 34 cas "graves" notifiés avec les vaccins MenC, 41% ont présenté des troubles d'ordre général (n=14). Il s'agissait essentiellement de fièvre.

VACCINS ROUGEOLE-OREILLONS-RUBÉOLE (ROR)

Un total de 133 cas "non graves" a été notifié avec les vaccins ROR. Ces cas notifiés comportaient pour 53% (n=70) d'entre eux des affections cutanées : essentiellement à type de rash. Les troubles d'ordre général étaient présents chez 48% (n=64) des cas, les plus fréquentes étant des fièvres.

Parmi les 118 cas "graves" notifiés avec les vaccins ROR, 31% présentaient des affections du système nerveux (n=37), essentiellement des convulsions. Les affections cutanées présentes chez 26% des cas (n=31) se sont manifestées principalement par un rash. Les troubles d'ordre général étaient présents chez 25% (n=30) des cas, les plus fréquentes étant des fièvres. Enfin, 20% (n=24) des cas notifiés ont présenté des affections hématoLOGIQUES à type de purpura thrombopénique majoritairement.

TABLEAU 4 : 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 ET 2017⁽¹⁾

	Gravité	Catégorie d'organe ou système d'organes (SOC)	Total cas	%	Type d'EI / Evl le plus fréquemment observé
DTcAPHibHepB DTCaPHib	Cas non graves (n=307)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	228	74,3	Fièvre, réaction locale, pleurs persistants
		Affections de la peau et du tissu sous-cutané	109	35,5	Prurit, rash, urticaire
	Cas graves (n=326)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	164	50,3	Fièvre
		Affections du système nerveux	98	30,1	Convulsions, épisode d'hypotonie
		Affections de la peau et du tissu sous-cutané	46	14,1	Urticaire, rash
Pn	Cas non graves (n=203)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	137	67,5	Fièvre, réaction locale, pleurs persistants
		Affections de la peau et du tissu sous-cutané	74	36,5	Prurit, urticaire, rash
	Cas graves (n=287)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	144	50,2	Fièvre
		Affections du système nerveux	87	30,3	Convulsions, épisode d'hypotonie
MenC	Cas non graves (n=51)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	29	56,9	Fièvre
		Affections de la peau et du tissu sous-cutané	22	43,1	Rash, prurit, urticaire
ROR	Cas non graves (n=133)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	70	52,6	Rash
		Affections de la peau et du tissu sous-cutané	64	48,1	Fièvre
	Cas graves (n=118)	Affections du système nerveux	37	31,4	Convulsions
		Affections de la peau et du tissu sous-cutané	31	26,3	Rash
		Troubles généraux et anomalies au site d'administration	30	25,4	Fièvre

(1) Une erreur s'est glissée dans le tableau 5 du précédent rapport publié au mois de juin. Le tableau 4 du présent rapport présente les données corrigées et actualisées de la répartition des cas les plus fréquemment notifiés.

Évolution annuelle du 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 5**.

Les taux de notification annuels moyens pour 100 000 enfants vaccinés étaient de 6,7 après vaccination avec les vaccins combinés ; de 5,2 après vaccination avec le vaccin contre le pneumocoque ; de 3,9 après vaccination contre le méningocoque conjugué de sérotype C et de 5,6 après vaccination contre la rougeole, les oreillons, et la rubéole (ROR).

TABLEAU 5 : TAUX DE NOTIFICATION ANNUELS MOYENS SUR LA PÉRIODE 2012-2017 POUR 100 000 ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS

Catégorie de vaccins	Toute gravité confondue	Non grave	Grave
DTCaPHibHepB DTCaPHib	6,7	3,2	3,5
Pn	5,2	2,2	3,1
MenC	3,9	2,3	1,5
ROR	5,6	3,0	2,6

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 notification pour ces deux catégories de vaccins a été observée entre 2014 et 2016 suivie d'une stabilisation en 2017.

Pour les vaccins méningococciques conjugués de sérotype C, les taux de notification les plus élevés ont été observés entre 2013 (6,1/100 000) et 2015 (5,6/100 000) avec un pic de notification en 2015 pour les cas graves (de l'ordre de 2,8/100 000).

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 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

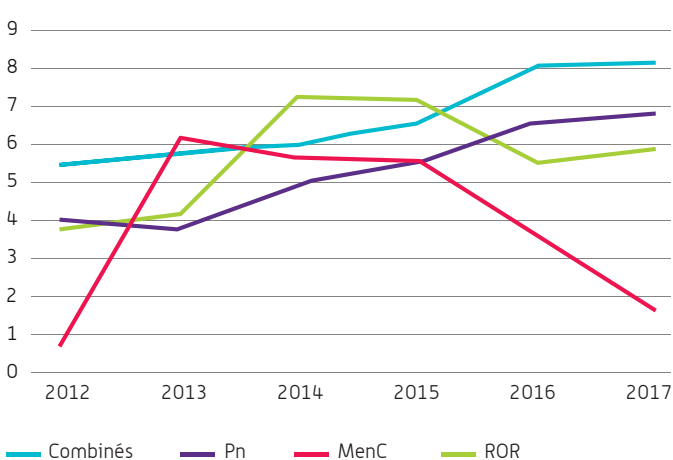


FIGURE 5A : ÉVOLUTION ANNUELLE DU TAUX DE NOTIFICATION ESTIMÉ DES CAS GRAVES PAR CATÉGORIE DE VACCINS CHEZ LES ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS DURANT 2012-2017

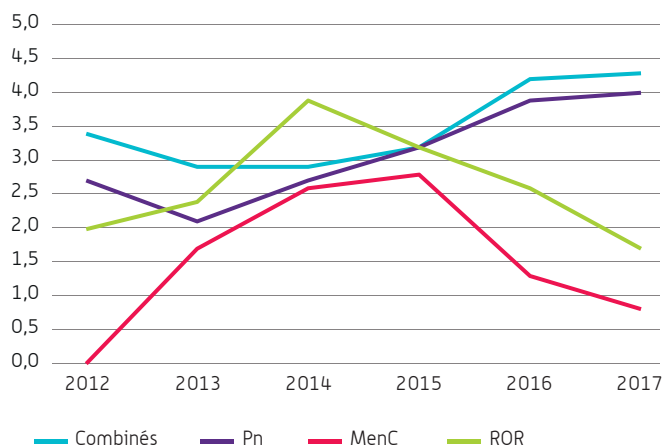
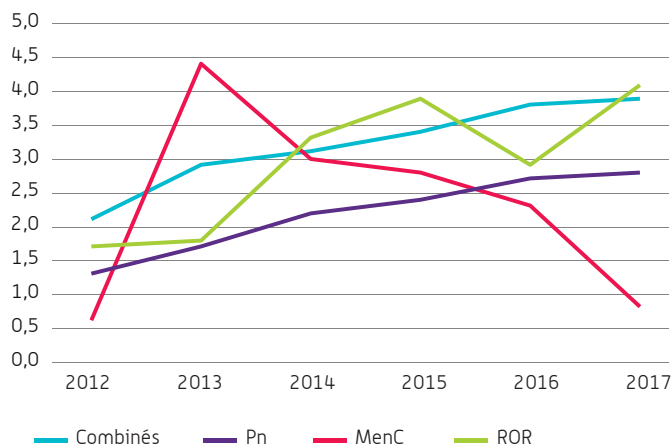


FIGURE 5B : ÉVOLUTION ANNUELLE DU TAUX DE NOTIFICATION ESTIMÉ DES CAS NON GRAVES PAR CATÉGORIE DE VACCINS CHEZ LES ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS DURANT 2012-2017



EFFETS OU ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES "D'INTÉRÊT PARTICULIER" (EIIP)

Parmi les cas notifiés, 250 ont rapporté un effet ou un évènement indésirable d'intérêt particulier (EIIP) et sont décrits dans le **Tableau 6**.

TABLEAU 6 : NOMBRE DE CAS RAPPORTANT UN EFFET OU ÉVÈNEMENT INDÉSIRABLE D'INTÉRÊT PARTICULIER

Effets ou évènements indésirables d'intérêt particulier (EIIP) (n=250)		Nb cas	% par rapport au total de 250 cas	% par rapport au total de 1003 cas
Évènements ou effets indésirables attendus	Réaction d'hypersensibilité immédiate	3	1,2	0,3
	Thrombopénie	27	10,8	2,7
	Apnée	37	14,8	3,7
	Convulsions	68	27,2	6,8
	Épisode d'hypotonie-hyporéactivité	34	13,6	3,4
	Encéphalopathie aiguë	7	2,8	0,7
	Échec vaccinal confirmé	29	11,6	2,9
Évènements indésirables dits sensibles	Décès ⁽¹⁾	23	9,2	2,3
	Troubles du neurodéveloppement	17	6,8	1,7
	Myofasciite à macrophages	0	0,0	0,0
	Atteintes démyélinisantes centrales	2	0,8	0,2
	Atteintes démyélinisantes périphériques	0	0,0	0,0
	Maladie de Kawasaki	5	2,0	0,5

[1] dont deux cas également retenus dans d'autres EIIP.

Effets/Évènements indésirables attendus

Réaction d'hypersensibilité immédiate (HSI) (n=3)

Trois cas d'évolution favorable ont été décrits.

Deux cas sont 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. Pour le troisième cas, il s'agit d'un cas d'urticaire d'évolution favorable survenu chez un garçon de 3 mois immédiatement après l'injection d'un vaccin DTCaPHibHepB.

Thrombopénie (n=27)

Vingt-sept cas ont été notifiés dont 67% d'entre eux après administration concomitante de vaccins. La typologie de ces thrombopénies correspondait majoritairement à des purpuras thrombopéniques [92,5%]. Les valences les plus représentées sont celles du ROR, seule ou en association [63%]. Le sexe-ratio garçon/fille était de 1,3 avec un âge moyen de $10,9 \pm 5,4$ mois. Le délai moyen de survenue des symptômes après vaccination était de $15,8 \pm 10,6$ jours [médiane de 14 jours [extrêmes : 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 [94,6% ; 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 (ré-administration 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 de la vaccination, dans les 12 heures et dans les 72 heures 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).

Convulsions (n=68)

Un total de 68 cas de convulsions a été notifié. Le sexe-ratio G/F était de 1,1 avec un âge moyen de 9,7 mois. Une association vaccinale a été retrouvée dans 68% de la totalité des cas. Plus de la moitié des cas sont survenus après l'administration concomitante du DTCaPHibHepB et du Pn [70,6% ; 48/68]. Le vaccin ROR était le seul vaccin suspect dans 10 cas [14,7%].

Le délai moyen d'apparition des symptômes après vaccination était de 4,3 jours.

Un contexte fébrile est retrouvé dans 73,5% des observations pour laquelle cette information est disponible.

L'évolution a été spontanément favorable pour l'ensemble des patients à l'exception de 19 cas d'épilepsie stabilisée sous traitement *ad hoc* et d'un cas d'évolution fatale chez un nourrisson de 5 mois ayant pour antécédent une prématurité [35 SA] avec une maladie des membranes hyalines, et ayant présenté une hyperthermie majeure (voir paragraphe Décès ci-dessous).

Épisode d'hypotonie-hyporéactivité [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].

Encéphalopathie aiguë (n=7)

Un total de sept cas d'encéphalopathie aiguë a été notifié [4 cas avec ROR, 1 cas DTCaPHibHepB et Pn, 1 cas DTCaPHib et Pn et, 1 cas avec MenC] : 3 cas d'encéphalopathie, 1 cas de rhombencéphalite, 1 cas de syndrome cérébelleux et 2 cas d'ataxie cérébelleuse.

Ils ont concerné 4 garçons et 3 filles d'âge moyen 11,6 mois [3-17 mois]. Les symptômes sont apparus entre 1 et 23 jours après la vaccination (délai moyen : 6,8 jours). L'évolution a été favorable pour l'ensemble des cas à l'exception d'un cas d'encéphalopathie non étiquetée avec toutefois une amélioration sur le plan clinique dans un contexte de prise en charge pluridisciplinaire.

Échec vaccinal confirmé (n=29)

Vingt-neuf cas d'échec vaccinal confirmé ont été notifiés. Il s'agit de 16 cas d'infections pneumococciques, 10 cas de coqueluche et 3 cas de méningite à Hib.

Évènements indésirables dits sensibles

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 29 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 neurodéveloppement (n=17)

Parmi les 17 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 (56,2% ; 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).

Trois observations rapportent des retards de langage. Outre ces 12 cas, on retrouve 5 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 (DTCaPHibHepB, Pn, anti-rotavirus, DTCaPHib) et ce, dès l'âge de 2 mois. À 4 ans, l'enfant serait handicapé psychomoteur 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.

- ◆ un cas de leucomalacie périventriculaire survenue chez un nourrisson de 11 mois dans les 9 jours suivant l'administration concomitante des vaccins DTCaPHibHepB / Pn.

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.

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.



5

DISCUSSION

Les résultats issus de l'analyse du bilan des données de pharmacovigilance actualisé au 30 juin 2019 incluant l'identification de 51 cas additionnels aboutissent à des conclusions similaires à celles émises dans le bilan antérieur publié en juin 2019 en termes d'évolution du nombre des notifications entre 2012 et 2017. Ainsi, pour les enfants vaccinés avant l'extension de l'obligation vaccinale, le nombre de cas notifiés, toute gravité et tous vaccins confondus, a augmenté de 42,3% entre 2012 et 2017, soit une moyenne de 8,5% par an.

Cette augmentation du nombre de notifications peut notamment s'expliquer par l'optimisation du circuit de déclaration ainsi que l'ouverture à la déclaration aux patients et aux associations de patients depuis juin 2011. En effet, une augmentation des notifications a été également observée pour les médicaments en général hors vaccins entre 2012 et 2016. Ainsi, sur cette même période, des dispositions réglementaires européennes telles que la clarification de la définition de l'effet indésirable, 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⁽¹⁾.

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) des vaccins concernés.

Cette mise à jour au 30 juin 2019 a permis d'identifier 15 nouveaux cas d'EIIP, plus de la moitié d'entre eux correspondant à des échecs vaccinaux, soit un total de 250 cas d'EIIP au lieu de 237.

Aucun nouveau cas de décès n'a été déclaré jusqu'au 30 juin 2019 pour les enfants vaccinés entre 2012 et 2017.

Un seul cas supplémentaire pouvant évoquer une réaction d'hyper-sensibilité immédiate à type d'urticaire, a été identifié. Les allergies vraies aux vaccins, et en particulier, les réactions anaphylactiques (urticaire, angioœdème et pour les plus graves, choc anaphylactique) sont extrêmement rares, soit en moyenne 0,65 cas par million d'injections [1-3].

Lors de la mise à jour des données avec vérification de l'âge, deux des 29 cas de thrombopénies identifiés dans le rapport de juin 2019, concernaient des enfants âgés de plus de 2 ans lors de la vaccination et ont donc été exclus de l'analyse. Les valences les plus représentées dans ces 27 observations sont celles du vaccin ROR, seul ou en association (18/27 cas, soit 67%). Sur la période de l'étude, plus de 4 millions d'enfants de 0-23 mois ont reçu au moins une dose de vaccin ROR, soit un taux de notification de l'ordre de 0,41/100 000 doses. Dans de très rares cas, les vaccins contenant des antigènes rougeoleux, ourliens et rubéoleux peuvent provoquer une thrombopénie. Ainsi, 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 [4]. Dans 9 cas (dont 2 cas Infanrix sans précision), la thrombopénie est survenue en dehors d'une vaccination par ROR. À partir des données d'exposition à l'ensemble des autres vaccins hors ROR, le taux de notification est estimé à 0,04 cas/100 000 doses. 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 [5].

Parmi les 66 cas initiaux de convulsions notifiés sur la période 2012-2017, deux cas supplémentaires ont été identifiés lors de cette mise à jour au décours de l'administration concomitante des vaccins DTCaPHibHepB et Pn. L'un d'entre eux concerne une convulsion fébrile isolée. Des éléments sur le contexte de survenue de l'épisode convulsif ont été rapportés par la suite pour cette observation où une étiologie non vaccinale à type d'encéphalopathie épileptique liée à l'X-variation gène *ARAF9* a été confirmée. Cet effet indésirable observé après certaines vaccinations chez l'enfant représente une complication potentiellement sévère, pouvant justifier une hospitalisation, mais dont l'incidence totale reste globalement faible [6]. 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 vaccin ROR [7].

Deux cas d'encéphalopathie aiguë supplémentaires viennent s'ajouter aux 5 cas précédemment identifiés en juin 2019. Ces deux observations sont survenues après injection d'un vaccin combiné et du vaccin Pn.

[1] 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.

Aux vingt cas initiaux d'infections bactériennes, faisant suspecter une inefficacité vaccinale (considérée en tant qu'effet indésirable en pharmacovigilance), viennent s'ajouter neuf cas supplémentaires soit : 4 infections à pneumocoques, 4 coqueluches et 1 méningite à Hib. Au total, entre 2012 et 2017, parmi le 29 cas d'échecs vaccinaux confirmés identifiés figurent 16 infections à pneumocoque liées à un sérotype vaccinal, 10 cas de coqueluche et 3 cas de méningite à Hib. 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 (8).

Un seul cas de troubles du neurodéveloppement supplémentaire vient s'ajouter aux 16 cas initiaux incluant 9 cas de troubles du spectre autistique (TSA). Il s'agit d'une leucomalacie périventriculaire. Il paraît important de rappeler que 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^[2]. 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^[3] (9-11). 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 et une vaccination ROR. Ainsi, aucune différence n'a été observée entre les enfants vaccinés versus les non-vaccinés. [12]



CONCLUSION

À l'issue de l'analyse du bilan actualisé au 30 juin 2019 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. Aucun signal de sécurité n'a été mis en évidence.

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

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



RÉFÉRENCES

- ◆ **[1] PICHLER W.J., (ED).**

Drug hypersensitivity. *Basel: Karger*, 2007: 331-5.
- ◆ **[2] BOHLKE K., et al.**

Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics*, 2003, **112**(4), p. 815-20.
- ◆ **[3] FRITSCHÉ P.J., et al.**

Vaccine hypersensitivity-update and overview. *Swiss Med Wkly*, 2010, **140**(17-18), p. 238-46.
- ◆ **[4] REINERT P., et al.**

35-year measles, mumps, rubella vaccination assessment in France. *Arch Pediatr*, 2003, **10**(11), p. 948-54.
- ◆ **[5] CECINATI V., et al.**

Vaccine administration and the development of immune thrombocytopenic purpura in children. *Hum Vaccines Immunother*, 2013, **9**(5), p. 1158-62.
- ◆ **[6] HAMBIDGE S.J., et al.**

Timely versus delayed early childhood vaccination and seizures. *Pediatrics*, 2014, **133**(6), e1492-9.
- ◆ **[7] 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, **345**(9), p. 656-61.
- ◆ **[8] 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, **65**(7), p. 1191-8.
- ◆ **[9] MADSEN K.M., et al.**

A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med*, 2002, **347**(19), p. 1477-82.
- ◆ **[10] PELTOLA H., et al.**

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

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

Measles, mumps, rubella vaccination and autism. A nationwide cohort study. *Ann Intern Med*, 2019, **170**(8), p.513-20. Doi: 10.7326/M18-2101.



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/Evi 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 (Eudravigi-

lance) 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 en complé-

ment 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.

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 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)⁽¹⁾. Ce dictionnaire, développé par l'ICH, offre une terminologie médicale standardisée pour faciliter, à l'échelle internationale, l'échange d'informations réglementaires.

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^(1,2)

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

Délat d'apparition dans les 12h post immunisation⁽²⁾

[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] RÜGGERBERG 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⁽¹⁾

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

Délai d'apparition

Jusqu'à 6 semaines post immunisation^(2,3,4).

APNÉE

Définition^(5,6)

Épisode de plus de 20 secondes sans respiration.

Délai d'apparition

Dans les 72 heures post-immunisation⁽⁷⁾.

CONVULSIONS

Définition⁽⁸⁾

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 une perte de connaissance.

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

(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.

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^[9].

ENCÉPHALOPATHIE AIGUË

Définition^[10]

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^[11].

ÉPISODE HYPOTONIE-HYPORÉACTIVITÉ (EHH)

Définition^[12,13,14]

- ◆ 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. 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^[15,16,18]

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^[17]

Jusqu'à 60 jours post-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://brighton-collaboration.org>

[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.

DÉCÈS^[19]

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^[20]

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.

[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⁽¹⁾ à l'exception des encéphalomyélites aiguës disséminées à rebasculer avec les encéphalopathies⁽²⁾.

Définitions⁽¹⁾:

- ◆ **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).

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

NMO certaine : Névrite 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^(3,4,5)** : **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 (environs 2 mois).

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

- ◆ **Syndrome de Parsonage-Turner^(6,7)** (ou Névralgie amyotrophique de l'épaule)

- ◆ **Syndrome de Miller-Fischer^(8,9)**

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) ;
- Ophtalmoplégie (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^{ème} édition (page 3476) - SMQ MedDRA se base sur la définition du 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