

**ansm**

Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

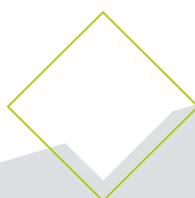
# RAPPORT

Données de sécurité des vaccins obligatoires  
pour les enfants vaccinés avant l'âge de 2 ans  
en 2018 (bilan au 30 juin 2019)

**JUIN 2020**



# SOMMAIRE



Liste des acronymes.....	4
Résumé .....	5
Introduction .....	6
Objectifs.....	6
1 Méthodologie.....	7
2 Résultats du bilan des cas notifiés d'enfants vaccinés entre 0 et 23 mois durant l'année 2018 – Données issues de la base nationale de pharmacovigilance .....	12
3 Résultats du bilan des cas graves notifiés pour les enfants vaccinés entre 0 et 23 mois durant l'année 2018 – Données issues des bases de pharmacovigilance des laboratoires pharmaceutiques.....	22
4 Mésusages.....	24
5 Discussion.....	26
Conclusion .....	27
Références.....	28
Annexe .....	30

## LISTE DES ACRONYMES

<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché	<b>IQ</b>	Interquartile
<b>ANSM</b>	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	<b>IRM</b>	Imagerie par résonance magnétique
<b>ATC</b>	Anatomique, thérapeutique et chimique	<b>LCR</b>	Liquide céphalo-rachidien
<b>BNPV</b>	Base nationale de pharmacovigilance	<b>MAPI</b>	Manifestation post-vaccinale indésirable
<b>Ca</b>	Valence coquelucheuse acellulaire	<b>MenC</b>	Vaccin contre les infections invasives à Méningocoque de séro groupe C
<b>CRPV</b>	Centre régional de pharmacovigilance	<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>D</b>	Valence diphtérique	<b>P</b>	Valence poliomyélitique
<b>DROM</b>	Départements-Régions d'Outre-mer	<b>PCR</b>	Polymerase chain reaction
<b>DTCaPHibHepB</b>	Vaccin combiné hexavalent	<b>PMSI</b>	Programme de médicalisation des systèmes d'information
<b>DTCaPHib</b>	Vaccin combiné pentavalent	<b>Pn</b>	Vaccin contre les infections invasives à pneumocoque
<b>DTCaP</b>	Vaccin combiné tétravalent	<b>RCP</b>	Résumé des caractéristiques du produit
<b>EEG</b>	Électroencéphalogramme	<b>ROR</b>	Vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole
<b>EI/Evl</b>	Effet/évènement indésirable	<b>SA</b>	Semaine d'aménorrhée
<b>EIIP</b>	Effet/évènement indésirable d'intérêt particulier	<b>SOC</b>	System Organ Class
<b>ET</b>	Écart-type	<b>T</b>	Valence tétanique
<b>HepB</b>	Valence contre l'hépatite B	<b>UMR</b>	Unité mixte de recherche
<b>Hib</b>	Valence contre les infections à <i>Haemophilus b</i>		
<b>HSI</b>	Réaction d'Hypersensibilité immédiate		
<b>IIMC</b>	Infections invasives à méningocoque de séro groupe C		

# RÉSUMÉ

**D**epuis l'entrée en vigueur de la loi sur l'extension de l'obligation vaccinale chez les nourrissons nés depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2018, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) met à disposition des professionnels de santé et du grand public 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 cas notifiés d'effets/d'évènements indésirables (Ei/Evl) 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<sup>er</sup> 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<sup>(1)</sup>.

Ce rapport a pour objectif de présenter le bilan des données de pharmacovigilance recueillies pour les enfants vaccinés durant l'année 2018.

Sur le total d'enfants vaccinés durant cette période d'analyse, 203 ont fait l'objet d'une notification à un CRPV et 81 (40%) d'entre eux ont été classés en cas graves. Comme pour la période d'analyse antérieure 2012-2017, les cas les plus fréquemment notifiés ont concerné des enfants présentant des troubles d'ordre général (55% ; 111/203), notamment de la fièvre et des affections cutanées (33,5% ; 68/203). Ces mêmes catégories d'Ei/Evl ont été identifiées parmi les 34 cas graves additionnels notifiés aux laboratoires pharmaceutiques concernés.

Durant l'année de mise en œuvre de l'obligation vaccinale des enfants de moins de 2 ans, aucun signal de sécurité n'a été identifié à travers les données de pharmacovigilance analysées.

Au final, les profils de sécurité d'emploi des vaccins obligatoires demeurent comparables et conformes à l'attendu en termes de typologie et de fréquence des Ei/Evl.

[1] <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-un-rapport-qui-confirme-la-securite-des-vaccins-obligatoires-pour-les-enfants-de-moins-de-2-ans-Point-dInformation>



## INTRODUCTION

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

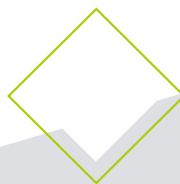
Ces vaccinations figurent dans le calendrier vaccinal depuis plusieurs années, même si ce dernier a évolué notamment dans le sens d'une simplification (réduction du nombre de doses et modification des dates de rappel).

Afin d'accompagner cette extension de l'obligation vaccinale chez les nourrissons nés depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2018, l'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 entre 0 et 23 mois.

Les données qui y sont analysées proviennent du système national de pharmacovigilance qui recueille et analyse les cas notifiés de survenue d'EI/Evl. Le dispositif de pharmacovigilance en France est présenté en annexe.

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

Les données analysées dans ce rapport couvrent la période de vaccination des enfants de 0 à 23 mois durant l'année 2018, correspondant aux douze premiers mois de la mise en place de l'obligation vaccinale.



## OBJECTIFS

L'objectif de ce rapport a été d'établir un bilan descriptif de tous les cas notifiés au système national de pharmacovigilance à la suite de la survenue d'EI/Evl chez des enfants vaccinés entre 0 et 23 mois sur **la période du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2018** et contenant les valences devenues obligatoires en 2018.

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

# 1

## MÉTHODOLOGIE

◆ <b>Données issues de la base nationale de pharmacovigilance</b> .....	<b>8</b>
Source des données.....	<b>8</b>
Vaccins.....	<b>8</b>
Classification des cas notifiés.....	<b>9</b>
Population d'étude et données analysées.....	<b>9</b>
◆ <b>Données issues des bases de pharmacovigilance des laboratoires pharmaceutiques</b> .....	<b>10</b>
Source des données.....	<b>10</b>
Vaccins.....	<b>10</b>
Population d'étude et données analysées.....	<b>10</b>
◆ <b>Informations préalables à l'interprétation des résultats</b> .....	<b>11</b>

## Données issues de la base nationale de pharmacovigilance

### SOURCE DES DONNÉES

Les données ont été extraites de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) sur la période d'analyse mais étendue jusqu'au 30 juin 2019 afin d'être en mesure d'intégrer les cas d'enfants vaccinés en 2018 mais dont la notification a eu lieu en 2019. 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 concernent celles disponibles sur le marché national pour tous les enfants nés à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2018. Il s'agit des :

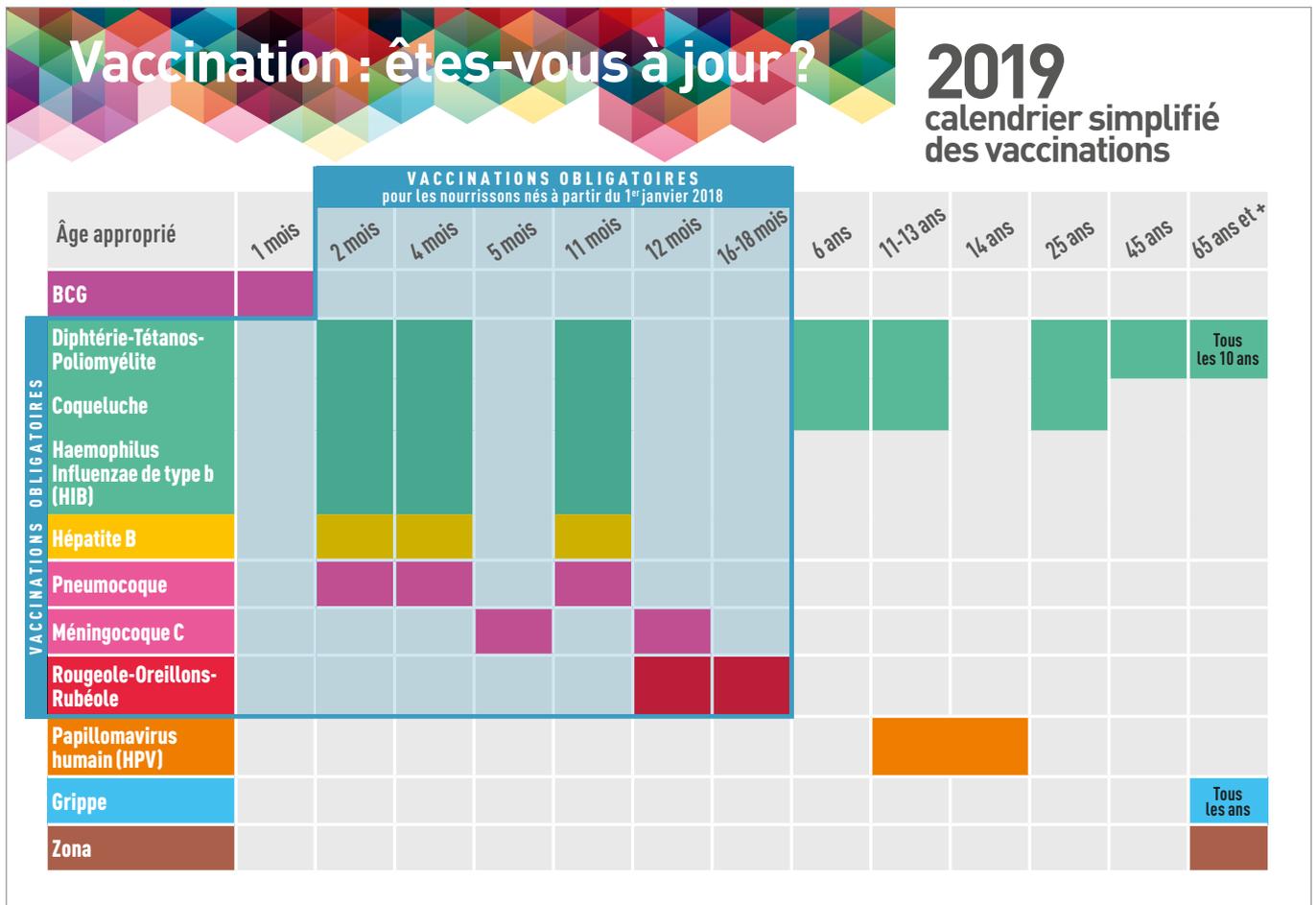
- ◆ Vaccins contenant les valences Diphtérie (D), tétanos (T), coqueluche acellulaire (Ca), poliomyélite (P), *Haemophilus influenzae* de type b (Hib), hépatite B (Hep B) : hexavalents (Infanrix Hexa, Hexyon, Vaxelis), pentavalents (Infanrix Quinta,

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 sérotype C (MenC) : Neisvac, Menjugate ;
- ◆ Vaccins contenant les valences Rougeole-Oreillons-Rubéole (ROR) : Priorix, M-M-RVaxPro.

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

Le calendrier vaccinal des nourrissons en vigueur disponible sur le site de Vaccination Info Service 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 sérotype 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](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 le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et 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 effets/évènements indésirables 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

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 en 2018 ;
- ◆ première date d'enregistrement dans la BNPV comprise entre le 01/01/2018 et le 30/06/2019.

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

**Au final, la population d'étude initiale a comporté 203 enfants.**

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

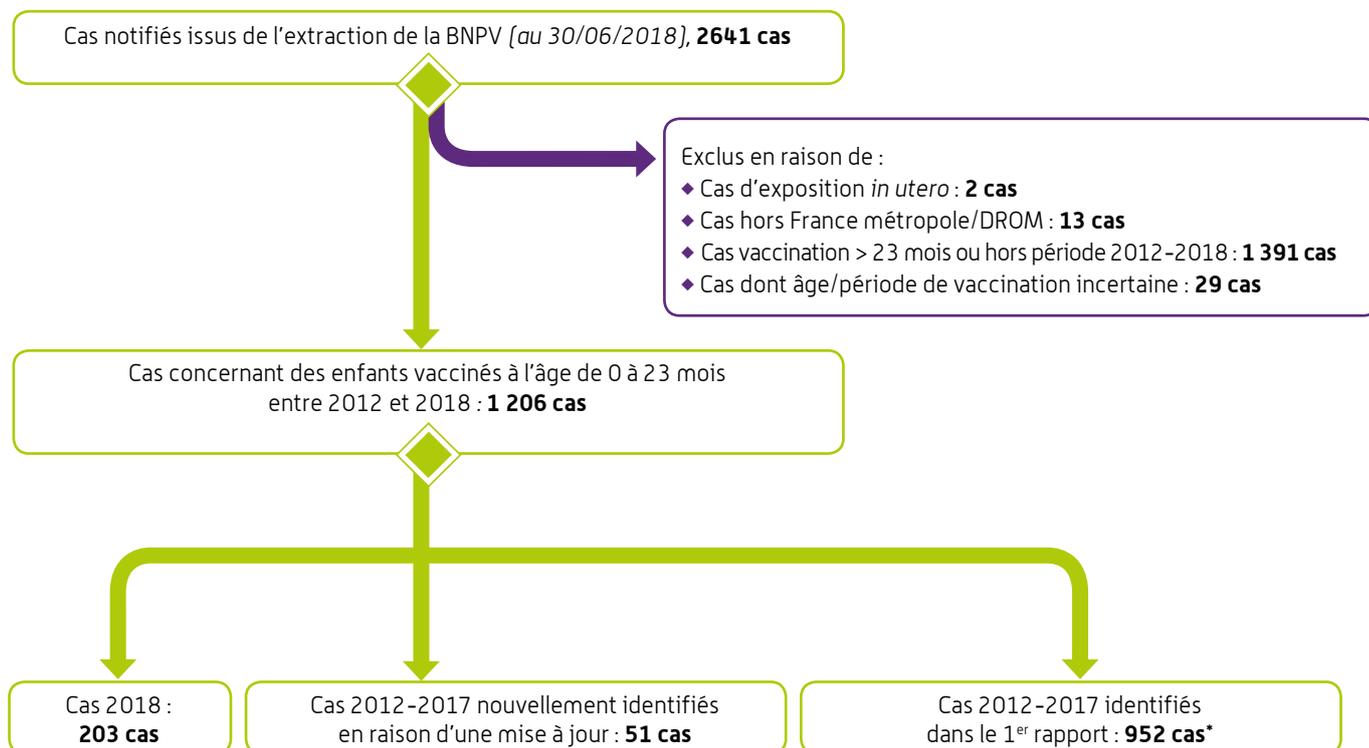
Les analyses ont été stratifiées selon le groupe d'âge à la vaccination des enfants (lorsque celui-ci pouvait être déterminé avec certitude), le sexe, le type de déclarant, le type de gravité, la catégorie des vaccins (groupe de valences vaccinales), le code ATC associé aux vaccins (ex. JO7CA02 : diphtérie - 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 ou régions d'outre-mer/DROM) ou au Luxembourg ont été exclus.

Les taux de couverture vaccinale des enfants vaccinés avant 2 ans en 2018 estimés par Santé Publique France n'étant pas disponibles au moment de l'analyse, les cas notifiés n'ont pas été rapportés aux effectifs d'enfants vaccinés et les taux de notification n'ont pas été calculés.

Les équipes des CRPV de Lyon et de Bordeaux ont assuré la relecture de l'ensemble des observations de cette période afin d'identifier les EEIP selon les définitions préalablement établies et d'analyser leurs caractéristiques.

**FIGURE 1 : DIAGRAMME DES RÈGLES D'IDENTIFICATION DE LA POPULATION D'ÉTUDE VACCINÉE À 0-23 MOIS DURANT LA PÉRIODE 2012 - 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).

## Données issues des bases de pharmacovigilance des laboratoires pharmaceutiques

### SOURCES DES DONNÉES

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

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

Les analyses ont été réalisées par les CRPV de Lyon et de Bordeaux.

### VACCINS

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

### POPULATION D'ÉTUDE ET DONNÉES ANALYSÉES

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

- ◆ Enfants vaccinés entre 0 et 23 mois révolus ;
- ◆ Période de vaccination entre le 01/01/2018 et le 31/12/2018.

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

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

**Au final, 34 cas graves additionnels, non retrouvés dans la BNPV, ont été identifiés.**

## Informations préalables à l'interprétation des résultats

- ◆ En raison du délai de déclaration de certains cas d'El/Evl retardé par rapport à leur date de survenue, le bilan des cas notifiés demeure préliminaire et nécessitera une actualisation.
- ◆ Le système de notification spontanée de pharmacovigilance par les professionnels de santé et les usagers ne permet pas et, n'a pas pour objectif, d'estimer la fréquence d'apparition des effets/événements indésirables. Ainsi, les taux de notification reflètent une activité de notification des cas présentant des effets indésirables et l'analyse au cas par cas permet de détecter des signaux. Les taux de notification calculés à partir du nombre de cas notifiés et rapportés à un dénominateur approprié ne doivent pas être interprétés comme des taux d'incidence du fait de la sous-notification inhérente au dispositif de pharmacovigilance (notification spontanée).
- ◆ Les données présentées dans ce rapport concernent 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'El/Evl, celui-ci appartient à une catégorie d'organe spécifique (SOC). Un cas comportant des El/Evl appartenant à des SOC différents a été pris en compte dans chaque SOC.
- ◆ Les cas notifiés pour des El/Evl 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 L'ANNÉE 2018 – DONNÉES ISSUES DE LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

◆ <b>Description globale de la population</b> .....	<b>13</b>
◆ <b>Description par catégorie de vaccins</b> .....	<b>15</b>
Vaccins combinés DTCaPHibHepB ou DTCaPHib ou DTCaP .....	<b>15</b>
Vaccin pneumococcique conjugué 13 valent (Pn).....	<b>15</b>
Vaccins méningococciques conjugués de séro groupe C (MenC) .....	<b>15</b>
Vaccins rougeole-oreillons-rubéole (ROR) .....	<b>16</b>
Co-administrations).....	<b>16</b>
◆ <b>Description des cas notifiés présentant les effets/événements indésirables les plus fréquemment rapportés</b> .....	<b>17</b>
Description globale.....	<b>17</b>
Description par catégorie de vaccins .....	<b>17</b>
Effets et événements indésirables "d'intérêt particulier" (EIIP).....	<b>19</b>

## Description globale de la population

Durant l'année 2018, 203 enfants vaccinés entre 0 et 23 mois ont fait l'objet d'une notification pour un ou plusieurs effet(s)/événement(s) indésirable(s) post-vaccinaux (**Tableau 2**).

- ◆ Le sexe-ratio garçons/filles était de 1,3 (114/87).
- ◆ L'âge précis à la vaccination a pu être calculé pour l'ensemble des nourrissons. L'âge médian à la vaccination était de 9 mois (3 - 13). 124 d'entre eux appartenaient à la tranche d'âges 0-11 mois (61% ; 124/203) et les 79 restants à celle des 12-23 mois (39% ; 79/203). La répartition des cas par tranche d'âges et par catégorie de vaccins est cohérente avec les recommandations du calendrier vaccinal pour cette population (vaccins combinés et Pn avant 12 mois, ROR après 11 mois).
- ◆ Parmi ces 203 cas notifiés, 81 présentaient un critère de gravité (40%). Aucun décès n'a été rapporté et saisi dans la BNPV durant cette période d'analyse.
- ◆ 150 notifications (74%) provenaient de professionnels de santé alors que les 53 restantes (26%) étaient déclarées par l'entourage proche du nourrisson.
- ◆ La région d'origine de la notification était renseignée pour 191 observations. Près de la moitié d'entre elles provenaient de trois régions : Ile-de-France (16%), Grand-Est (14%) et Auvergne-Rhône-Alpes (11%).

- ◆ Entre 2017 et 2018, le nombre de cas notifiés, toute gravité confondue et par année de vaccination, a augmenté de 8,6%. Cette tendance a concerné uniquement les cas non graves, soit +23,2% car celui des cas graves a diminué de 8,1% (**Figure 2**).
- ◆ Le délai moyen entre la date de vaccination et la date de survenue de(s) EI/EVI était de 12 jours (ET : 38), le délai médian de 2 jours (IQ : 0 ; 9) et l'étendue comprise entre 0 et 296 jours.
- ◆ Le délai moyen entre la date de survenue de(s) EI/EVI et la date de notification était de 41 jours (ET : 64), le délai médian de 17 jours (IQ : 4 ; 49) et l'étendue comprise entre 0 et 404 jours.
- ◆ Le nombre moyen de médicaments (vaccins et autres médicaments) co-suspects notifiés par cas était de 1,5 (ET : 0,6) et le nombre médian de 1 (IQ : 1 ; 2).
- ◆ Le nombre moyen d'EI/EVI observés par cas notifié était de 2,6 (ET : 1,6) et le nombre médian de 2 (IQ : 1 ; 3).

**FIGURE 2 : NOMBRE DE CAS NOTIFIÉS APRÈS SURVENUE D'EI/EVI SELON LA GRAVITÉ, CHEZ LES ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS DURANT 2012-2018.**



**TABLEAU 2 : CARACTÉRISTIQUES DES CAS NOTIFIÉS APRÈS SURVENUE D'EI/EVI CHEZ DES ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS EN 2018, PAR CATÉGORIE DE VACCINS. (SOURCE : BNPV)**

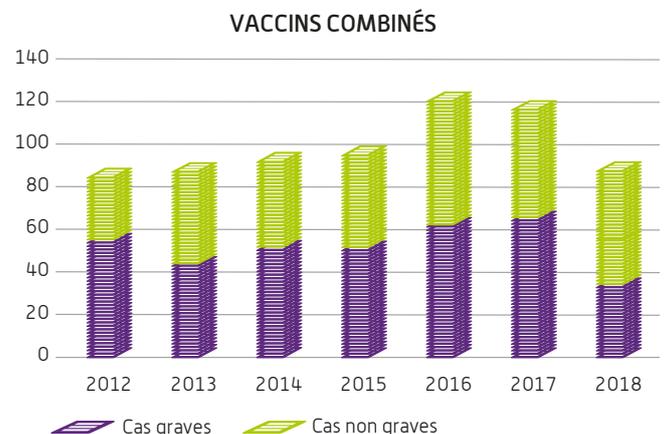
		GLOBAL (n=203)			DTCaPHibHepB DTCaPHib* (n=90)			Pn* (n=93)			MenC* (n=29)			ROR* (n=69)		
		N	Nb de cas	%	N	Nb de cas	%	N	Nb de cas	%	N	Nb de cas	%	N	Nb de cas	%
Sexe	Fille	201	87	42,9	90	40	44,4	92	43	46,6	29	13	44,8	68	28	40,6
	Garçon		114	56,2		50	55,6		49	52,7		16	55,2		40	58,0
Âge à la vaccination (mois)	0-11	203	124	61,1	90	78	86,7	93	84	90,3	29	12	41,4	69	6	8,7
	12-23		79	38,9		12	13,3		9	9,7		17	58,6		63	91,3
Gravité	Grave	203	81	39,9	90	38	42,2	93	47	50,5	29	13	44,8	69	21	30,4
	Non grave		122	60,1		52	57,8		46	49,5		16	55,2		48	69,6
Type de déclarant	Professionnel de santé	203	150	73,9	90	68	75,6	93	71	76,3	29	22	75,9	69	52	75,4
	Non professionnel de santé		53	26,1		22	24,4		22	23,7		7	24,1		17	24,6

## Description par catégorie de vaccins

### VACCINS COMBINÉS DTCaPHibHepB OU DTCaPHib OU DTCaP

- ◆ 90 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 1,25 (50/40).
- ◆ L'âge précis à la vaccination était renseigné pour l'ensemble des cas. Pour les vaccins combinés, l'âge moyen à la vaccination était de 5,2 mois (ET : 5,0) et l'âge médian de 3 mois (IQ : 2; 10).
- ◆ Parmi ces 90 cas notifiés, 38 d'entre eux ont été qualifiés de "graves" (42%).
- ◆ 68 notifications (76%) provenaient de professionnels de santé alors que 22 cas (24%) ont été notifiés par l'entourage proche du nourrisson.
- ◆ La région d'origine de la notification était renseignée pour 85 observations. Près de la moitié d'entre elles provenaient de trois régions : Grand Est (18%), Ile-de-France (14%) et Auvergne-Rhône-Alpes (11%).
- ◆ Entre 2017 et 2018, le nombre de cas notifiés, toute gravité confondue et par année de vaccination a diminué de 27%. Cette tendance a concerné les cas non graves et graves, soit une diminution de 10,3% et de 42,2%, respectivement. (Figure 3a).

**FIGURE 3a : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE CAS NOTIFIÉS APRÈS SURVENUE D'EI/EVI PAR CATÉGORIE DE VACCINS ET SELON LA GRAVITÉ, CHEZ LES ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS DURANT 2012-2018.**

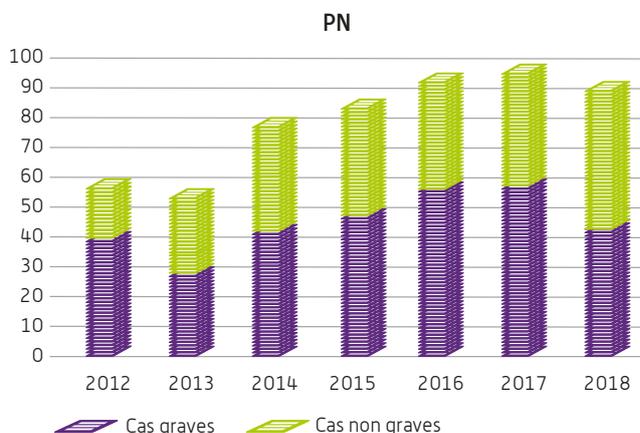


\*Les cas d'EI/Evl survenus suite à l'administration concomitante de plusieurs vaccins sont comptabilisés dans les différentes catégories correspondantes.

### VACCIN PNEUMOCOCCIQUE CONJUGUÉ 13 VALENT (PN)

- ◆ 93 cas de nourrissons ayant manifesté un ou plusieurs EI/EvI 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 1,1 (49/43).
- ◆ L'âge précis à la vaccination était renseigné pour l'ensemble des cas. Pour le vaccin Pn, l'âge moyen à la vaccination était de 5,3 mois (ET : 4,7) et l'âge médian de 4 mois (IQ : 2 ; 10).
- ◆ Parmi ces 93 cas notifiés, 47 d'entre eux ont été qualifiés de "graves" (50,5%).
- ◆ 71 notifications (76%) provenaient de professionnels de santé alors que 22 cas (24%) ont été notifiés par l'entourage proche du nourrisson.
- ◆ La région d'origine de la notification était renseignée pour 89 observations. Près de la moitié d'entre elles provenaient de trois régions : Grand-Est (18%), Ile-de-France (17%) et Occitanie (10%).
- ◆ Entre 2017 et 2018, le nombre de cas notifiés, toute gravité confondue et par année de vaccination, a diminué de 5%. (**Figure 3b**).

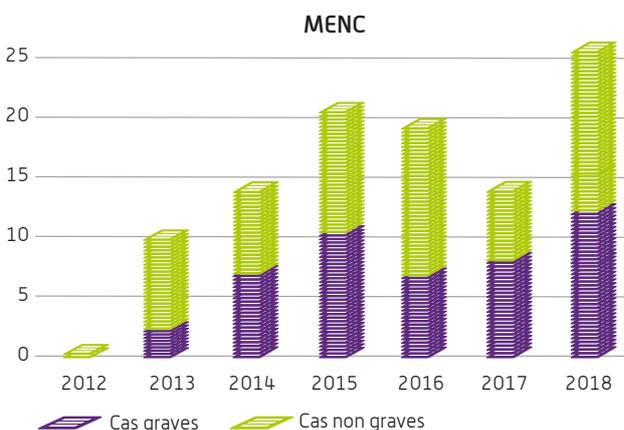
FIGURE 3b : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE CAS NOTIFIÉS APRÈS SURVENUE D'EI/EVI PAR CATÉGORIE DE VACCINS ET SELON LA GRAVITÉ, CHEZ LES ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS DURANT 2012-2018.



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

- ◆ 29 cas de nourrissons ayant manifesté un ou plusieurs EI/EvI 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 1,2 (16/13).
- ◆ L'âge précis à la vaccination était renseigné pour l'ensemble des cas. Pour les vaccins MenC, l'âge moyen à la vaccination était de 9,5 mois (ET : 4,6) et l'âge médian de 12 mois (IQ : 5 ; 12).
- ◆ Parmi ces 29 cas notifiés, 13 d'entre eux ont été qualifiés de "graves" (45%).
- ◆ 22 notifications (76%) provenaient de professionnels de santé alors que 7 cas (24%) ont été notifiés par l'entourage proche du nourrisson.
- ◆ La région d'origine de la notification était renseignée pour 27 observations. Plus de la moitié d'entre elles provenaient de quatre régions à proportions égales (14%) : Grand Est, Auvergne-Rhône-Alpes, Bourgogne et Pays de Loire.
- ◆ Entre 2017 et 2018, le nombre de cas notifiés, toute gravité confondue et par année de vaccination, a doublé (14 cas vs 28\*). Cette tendance a essentiellement concerné les cas non graves (7 cas vs 16). (**Figure 3c**).

FIGURE 3c : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE CAS NOTIFIÉS APRÈS SURVENUE D'EI/EVI PAR CATÉGORIE DE VACCINS ET SELON LA GRAVITÉ, CHEZ LES ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS DURANT 2012-2018.



\*un cas concernant un enfant vacciné en 2018 a été notifié en 2019

## VACCINS ROUGEOLE-OREILLONS-RUBÉOLE (ROR)

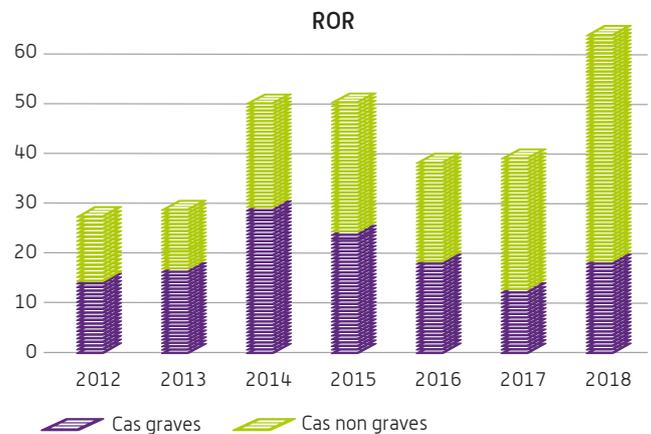
- ◆ 69 cas de nourrissons ayant manifesté un ou plusieurs EI/EVI au décours de l'injection d'un vaccin ROR entre 0 et 23 mois ont fait l'objet d'une notification au système national de pharmacovigilance (**Tableau 2**).
- ◆ Le sexe-ratio garçons/filles était de 1,4 (40/28).
- ◆ L'âge précis à la vaccination était renseigné pour l'ensemble des cas. Pour les vaccins ROR, l'âge moyen à la vaccination était de 14,9 mois (ET : 3,4) et l'âge médian de 14 mois (IQ : 12 ; 17).
- ◆ Parmi ces 69 cas notifiés, 21 d'entre eux ont été qualifiés de "graves" (30%).
- ◆ 52 notifications (75%) provenaient de professionnels de santé alors que 17 cas (25%) ont été notifiés par l'entourage proche du nourrisson.
- ◆ La région d'origine de la notification était renseignée pour 64 observations. Près de la moitié d'entre elles provenaient de quatre régions : Ile-de-France (17%), Bourgogne (12%), Nouvelle Aquitaine (12%) et Occitanie (10%).
- ◆ Entre 2017 et 2018, le nombre de cas notifiés, toute gravité confondue et par année de vaccination, a augmenté de 65,8% (41 cas en 2017 vs 68 cas en 2018\*). Cette tendance a concerné à proportions identiques les cas non graves (+65,5%) et graves (+66,7%). (**Figure 3d**).

## CO-ADMINISTRATIONS

Parmi les 203 observations chez des enfants de 0 à 23 mois vaccinés en 2018, 84 observations (41%) rapportent une co-administration le même jour et en des sites différents de vaccins. Il s'agit de :

- ◆ Vaccin combiné + Vaccin Pn + Vaccin ROR (1 cas non grave) ;
- ◆ Vaccin combiné + Vaccin Pn (68 cas dont 36 graves) ;
- ◆ Vaccin MenC + Vaccin ROR (14 cas dont 6 graves) ;
- ◆ Vaccin Pn + Vaccin ROR (1 cas non grave).

FIGURE 3d : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE CAS NOTIFIÉS APRÈS SURVENUE D'EI/EVI PAR CATÉGORIE DE VACCINS ET SELON LA GRAVITÉ, CHEZ LES ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS DURANT 2012-2018.



\*un cas concernant un enfant vacciné en 2018 a été notifié en 2019]

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

### DESCRIPTION GLOBALE

La répartition des 203 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 122 cas "non graves" a été déclaré. Ces cas comportaient pour 68% (n=83) des réactions d'ordre général : essentiellement des fièvres. Les affections cutanées étaient présentes chez 43% (n=53) des cas notifiés, les plus fréquentes étant à type de rash.

Parmi les 81 cas "graves" notifiés, 35% présentaient des troubles d'ordre général (n=28), essentiellement de la fièvre. Les affections du système nerveux retrouvées pour 30% des cas (n=24) se sont manifestées principalement par des convulsions et des épisodes d'hypotonie. Les affections cutanées concernaient 19% (n=15) des cas notifiés, les plus fréquentes étant à type de rash.

**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 / Evl le plus fréquemment observé
Cas non graves (n=122)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	83	68,0	Fièvre, pleurs persistants
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	53	43,4	Rash
Cas graves (n=81)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	28	34,6	Fièvre
	Affections du système nerveux	24	29,6	Convulsions, épisode d'hypotonie
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	15	18,5	Rash

### DESCRIPTION PAR CATÉGORIES DE VACCINS

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

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

Un total de 52 cas "non graves" a été notifié avec les vaccins combinés. Ces cas notifiés comportaient pour 81% (n=42) d'entre eux des réactions d'ordre général, essentiellement de la fièvre et des pleurs persistants. Les affections cutanées correspondaient à 27% (n=14) des cas notifiés, les plus fréquents étant à type de rash.

Parmi les 38 cas "graves" notifiés avec les vaccins combinés, 42% présentaient des troubles d'ordre général (n=16), essentiellement de la fièvre. Les affections du système nerveux retrouvées pour 32% des cas (n=12) se sont manifestées principalement par des convulsions et des épisodes d'hypotonie.

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

Un total de 46 cas "non graves" a été notifié avec le vaccin Pn. Ces cas notifiés comportaient pour 80% (n=37) d'entre eux des réactions d'ordre général, essentiellement de la fièvre et des pleurs persistants. Les affections cutanées ont correspondu à 26% (n=12) des cas notifiés, les plus fréquents étant à type de rash.

Parmi les 47 cas "graves" notifiés avec le vaccin Pn, 30% présentaient des troubles d'ordre général (n=14). Il s'agissait majoritairement de fièvre. Les affections du système nerveux chez 28% des cas (n=13) se sont manifestées principalement par des épisodes d'hypotonie.

#### Vaccins méningococciques de séro groupe C (MenC)

Un total de 16 cas "non graves" a été notifié avec les vaccins MenC. Ces cas notifiés comportaient pour 56% (n=9) d'entre eux des affections cutanées, il s'agissait essentiellement de rash. Les réactions d'ordre général ont correspondu à 37,5% (n=6) des cas notifiés, les plus fréquents étant de la fièvre.

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

Parmi les 13 cas "graves" notifiés avec les vaccins MenC, 46% présentaient des affections du système nerveux (n=6). Il s'agissait majoritairement de convulsions. Les troubles d'ordre général chez 31% des cas (n=4) se sont manifestées principalement par de la fièvre.

Un total de 21 cas "graves" a été notifié avec les vaccins ROR. Ces cas notifiés comportaient pour 38% (n=8) d'entre eux des réactions d'ordre général, essentiellement de la fièvre. Les affections hématologiques ont correspondu à 33% (n=7) des cas notifiés, les plus fréquents étant des purpuras thrombopéniques.

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

Parmi les 48 cas "non graves" notifiés avec les vaccins ROR, 62,5% ont présenté des réactions d'ordre général (n=30), essentiellement de la fièvre. Les affections cutanées étaient présentes chez 58% des cas (n=28), les plus fréquentes étant des manifestations à type de rash, érythème et urticaire.

**TABEAU 4 : RÉPARTITION DES CAS LES PLUS FRÉQUEMMENT NOTIFIÉS PAR CATÉGORIE DE VACCINS ET PAR CATÉGORIES D'ORGANES OU DE SYSTÈMES D'ORGANES (SOC) SELON LA GRAVITÉ CHEZ LES ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS EN 2018**

Catégorie de vaccins	Gravité	Catégorie d'organe ou systèmes d'organes (SOC)	Total cas	%	Type d'EI / Evi le plus fréquemment observé
Vaccins combinés	cas non graves (n=52)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	42	80,8	Fièvre
		Affections de la peau et du tissu sous-cutané	14	26,9	Rash
	cas graves (n=38)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	16	42,1	Fièvre
		Affections du système nerveux	12	31,6	Convulsions, épisode d'hypotonie
Vaccins Pn	cas non graves (n=46)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	37	80,4	Fièvre
		Affections de la peau et du tissu sous-cutané	12	26,0	Rash
	cas graves (n=47)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	14	29,8	Fièvre
		Affections du système nerveux	13	27,7	Épisode d'hypotonie
Vaccins MenC	cas non graves (n=16)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	6	37,5	Fièvre
		Affections de la peau et du tissu sous-cutané	9	56,2	Rash
	cas graves (n=13)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	4	30,8	Fièvre
		Affections du système nerveux	6	46,2	Convulsions
Vaccins ROR	cas non graves (n=48)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	30	62,5	Fièvre
		Affections de la peau et du tissu sous-cutané	28	58,3	Rash
	cas graves (n=21)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	8	38,1	Fièvre
		Affections hématologiques et du système lymphatique	7	33,3	Thrombopénie

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

Parmi les cas notifiés, 47 ont rapporté un effet ou un évènement indésirable "d'intérêt particulier". Les effets ou évènements indésirables d'intérêt particulier sont décrits dans le **Tableau 5**.

**TABLEAU 5 : NOMBRE DE CAS RAPPORTANT UN EFFET OU ÉVÈNEMENT INDÉSIRABLE D'INTÉRÊT PARTICULIER**

Effets ou évènements indésirables d'intérêt particulier (EIIP) (n=47)		Nb cas	% par rapport au total de 47 cas	% par rapport au total de 203 cas
<b>Évènements ou effets indésirables attendus</b>	Réaction d'hypersensibilité immédiate	1	2,1	0,5
	Thrombopénie	8	17,0	3,9
	Apnée	9	19,1	4,4
	Convulsions	11	23,4	5,4
	Épisode d'hypotonie-hyporéactivité	7	14,9	3,4
	Encéphalopathie aiguë	1	2,1	0,5
	Échec vaccinal confirmé	7	14,9	3,4
<b>Évènements indésirables dits sensibles</b>	Décès	0	0,0	0,0
	Troubles du neurodéveloppement	0	0,0	0,0
	Myofasciite à macrophages	0	0,0	0,0
	Atteintes démyélinisantes centrales	2	4,3	1,0
	Atteintes démyélinisantes périphériques	0	0,0	0,0
	Maladie de Kawasaki	1	2,1	0,5

### Effets/Évènements indésirables attendus

#### Réaction d'hypersensibilité immédiate (n=1)

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

#### Thrombopénies (n=8)

Il s'agit de 8 observations de thrombopénie survenues chez des enfants d'âge compris entre 2 et 21 mois (âge médian de 13,5 mois ; âge moyen 13,3 ± 6,6 mois) et un délai de survenue allant de 9 jours à 46 jours. Toutes comportaient un critère de gravité (hospitalisation) :

- ◆ Dans 5 cas d'évolution favorable, un vaccin ROR était seul suspect avec un délai de survenue compris entre 15 et 43 jours. La prise en charge a consisté en l'administration d'immunoglobulines pour 2 cas, l'administration de corticoïdes puis d'immu-

noglobulines pour 1 cas, de corticoïdes seuls pour 1 cas ; aucun traitement n'a été administré dans 1 cas.

- ◆ Dans 2 cas, la thrombopénie est survenue après administration concomitante des vaccins hexavalents / Pn :
  - Un cas, très succinct, est rapporté chez un enfant de 2 mois, né prématuré (29 SA) chez lequel une thrombopénie à 39 G/L est découverte 9 jours après la vaccination. Il n'est pas mentionné de symptomatologie associée ni d'éléments concernant la prise en charge et l'évolution.
  - Un deuxième cas est survenu chez une enfant de 12 mois, 46 jours après la vaccination. La prise en charge a consisté en l'administration d'immunoglobulines, avec une amélioration en cours au moment de la notification.

- ◆ Pour le cas restant, un vaccin MenC était seul suspect, chez une enfant de 6 mois, avec un délai de survenue de 15 jours : début des signes cliniques avec pétéchies 15 jours après la vaccination, mais diagnostic de thrombopénie posé 2 mois après la vaccination. Un traitement par immunoglobulines a été réalisé avec remontée de la numération plaquettaire, mais avec au cours du suivi une récurrence avec nouvelle baisse de la numération plaquettaire à 1 mois et 2 mois, soit respectivement 3 mois et 4 mois après la vaccination.

#### **Apnée (n=9)**

Neuf observations d'apnée ont été recueillies via le PMSI dans le cadre d'une pharmacovigilance intensive (CRPV de Strasbourg). Tous les enfants avaient pour antécédent une prématurité (< 28 SA pour 6 enfants ; 28-32 SA pour 3 enfants). L'âge réel allait de 2 à 4 mois (âge médian : 2 mois ; âge moyen :  $2,5 \pm 0,7$  mois). Toutes les observations impliquaient une association vaccinale par les vaccins combinés/Pn. Dans 7 cas, il s'agissait d'un vaccin DTCaPHibHepB (non précisé dans 2 cas). Les symptômes étaient superposables : un ou plusieurs épisodes avec désaturation et bradycardie associée (renseignée pour 7 cas). L'évolution était favorable pour l'ensemble des cas.

#### **Convulsions (n=11)**

Onze cas de convulsions ont été rapportés. Celles-ci étaient associées à une fièvre dans 6 cas (fébricule mentionnée dans un 7<sup>ème</sup> cas). L'âge allait de 2 à 17 mois (âge médian : 10 mois ; âge moyen :  $8,5 \pm 5,8$  mois). On retrouve dans 8 d'entre eux des convulsions tonico-cloniques (1 ou 2 épisodes) ; des convulsions tonico-cloniques avec au total 4 épisodes, dont 2 crises asymétriques, dans 1 cas ; des convulsions toniques dans 1 cas ; des convulsions cloniques à type de spasmes dans 1 cas. Pour ce dernier, l'EEG avait mis en évidence une hypsarythmie avec une récurrence des épisodes de spasmes par la suite. Un diagnostic de syndrome de West idiopathique a été posé, avec une stabilité sous traitement anti-épileptique.

Le délai de survenue allait de 12h à 10 jours après la vaccination.

Dans 6 cas, il s'agissait d'un vaccin MenC, seul dans 1 cas, associé à un vaccin ROR dans 4 cas et associé à un vaccin méningococcique B dans 1 cas. Dans 4 cas, il s'agissait d'une association vaccinale DTCaPHibHepB / Pn. Dans 1 cas, il s'agissait d'une vaccination par le vaccin Pn seul.

Un contexte infectieux possible (amygdalite aigue, otite) est associé dans 2 cas de convulsions fébriles.

L'évolution était favorable dans 10 cas. Dans un cas, un traitement antiépileptique a été instauré.

L'EEG (renseigné dans 6 cas) était normal dans 4 cas ; compatible avec un état post-critique dans 1 cas ; avec des anomalies à type d'hypsarythmie évoquant un syndrome de West dans 1 cas (cf. ci-avant).

#### **Épisode d'hypotonie-hyporéactivité (n=7)**

Sept cas d'hypotonie-hyporéactivité ont été notifiés, chez des enfants âgés de 2 à 4 mois (âge médian : 2,5 mois ; âge moyen :  $2,8 \pm 1$  mois) et sont survenus dans les 24 h après la vaccination.

Les valences impliquées étaient DTCaHib / Pn dans 5 cas, vaccin DTCaHib seul dans 1 cas et vaccin Pn seul dans 1 cas.

Trois cas ont conduit à une hospitalisation pour surveillance (dont une hospitalisation à distance pour un cas) et 1 cas a nécessité une consultation aux urgences.

Dans un cas, l'épisode d'hypotonie-hyporéactivité est survenu 30 minutes après la vaccination chez une enfant de 2 mois dans un contexte d'infection néo-natale tardive traitée par antibiothérapie depuis 24h.

Un cas très succinct, non confirmé médicalement, rapporte une fièvre à 40°C, avec vomissements et des épisodes hypotoniques pendant 6 heures, dans la nuit suivant la deuxième injection des vaccins DTCaPHibHepB / Pn chez une enfant de 4 mois.

L'évolution était favorable pour l'ensemble des cas.

#### **Encéphalopathie aiguë (n=1)**

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

#### **Échec vaccinal confirmé (n=7)**

Sept cas d'échec vaccinal confirmé (4 infections à pneumocoque, 2 coqueluches et 1 méningite à *Haemophilus influenzae* de type b) ont été rapportés chez des enfants ayant reçu au moins une injection vaccinale en 2018, avec un schéma vaccinal respecté. L'âge de survenue allait de 6 mois à 20 mois (âge médian : 9 mois ; âge moyen :  $11,7 \pm 5,6$  mois). Le délai médian de survenue des symptômes après la dernière injection vaccinale était de 4 mois (étendue : 1,5 - 9 mois).

## Évènements indésirables dits "sensibles"

---

### Atteintes démyélinisantes centrales (n=2)

Il s'agit d'un cas de myélite transverse avec paraparésie puis tétraparésie chez un enfant de 1 an apparu 3 jours après l'administration concomitante des vaccins DTCaPHibHepB / Pn. Parmi les antécédents médicaux étaient retrouvé un contexte de virose digestive puis de virose ORL récente. L'IRM médullaire était en faveur d'une myélite C5-C6. Le bilan étiologique était négatif (ponction lombaire, culture LCR recherches virales et bactériennes, bilan d'auto-immunité). Le fond d'œil n'a retrouvé aucun signe de neuromyérite optique. Une prise en charge par corticoïdes et immunoglobulines a permis une nette amélioration au niveau des membres, mais une persistance des troubles au niveau des membres inférieurs à 5 jours de la prise en charge par des séances régulières de kinésithérapie.

Le second cas concerne une atteinte isolée du nerf oculomoteur, avec survenue de ptosis et strabisme divergent de l'œil gauche 3 jours après une vaccination MenC / ROR chez une enfant de 15 mois. L'examen ophtalmologique était en faveur d'une atteinte du nerf III extrinsèque, sans autre anomalie. La ponction lombaire était normale. L'évolution clinique a été spontanément résolutive en 3-4 jours, mais avec une récurrence d'épisodes de ptosis au cours des 4 mois suivants. Il a été mis en évidence un épaississement nodulaire du nerf oculo-moteur à l'IRM. L'angioscanner était normal. La recherche de myasthénie était négative. Le fond d'œil était normal. La patiente était non rétablie à 1 an de suivi : l'IRM cérébrale à 1 an avec comparaison avec les IRM précédentes note

une stabilité de l'épaississement micronodulaire de l'émergence du nerf III gauche.

### Maladie de Kawasaki (n=1)

Il s'agit d'un cas de maladie de Kawasaki survenue 1 mois et 4 jours après la vaccination ROR chez un enfant de 13 mois ayant comme antécédents une atopie familiale et une bronchiolite à l'âge de 8 mois. Il a présenté initialement une fièvre jusqu'à 41 °C, puis au deuxième jour survenue d'une éruption au niveau du visage puis extension au tronc et aux membres, puis au troisième jour survenue d'une conjonctivite. Le diagnostic de maladie de Kawasaki a été posé et l'enfant a reçu un traitement par immunoglobulines et aspirine avec une évolution favorable sans aucune séquelle à 12 jours. Les échographies cardiaques étaient normales.

# 3

RÉSULTATS DU BILAN DES CAS GRAVES NOTIFIÉS  
POUR LES ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS  
DURANT L'ANNÉE 2018 – DONNÉES ISSUES  
DES BASES DE PHARMACOVIGILANCE DES  
LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES

Parmi les cas graves notifiés aux laboratoires ont pu être identifiés 34 cas additionnels (non recensés dans la BNPV) d'enfants vaccinés entre 0 et 23 mois en 2018 et ayant présenté un ou plusieurs effet(s)/évènement(s) indésirable(s) post-vaccinaux.

Ces 34 observations graves concernent 33 enfants (pour un enfant, deux observations liées ont été enregistrées).

L'âge médian au moment de l'effet indésirable est de 6,5 mois (non précisé : 1) et le sexe ratio garçons/filles : 1 (non précisé dans 4 cas).

Le nombre médian de vaccins suspectés par cas notifié est de 2 [1-2].

Parmi les 34 cas graves de pharmacovigilance notifiés, ceux-ci ont le plus fréquemment présenté des affections du système nerveux (8 cas) à type de convulsions, des troubles généraux (7 cas), essentiellement de la fièvre et, des affections cutanées (n=6) regroupant des manifestations à type de rash et d'urticaire.

Treize observations graves rapportent un effet indésirable pouvant entrer dans la définition des EILP. Elles ont concerné :

- ◆ Une observation de thrombopénie survenue chez un nourrisson de 13 mois, moins d'1 mois après l'administration concomitante d'une première dose des vaccins MenC / ROR (absence d'information sur la numération plaquettaire, la présence de signes hémorragiques associés, la prise en charge et l'évolution).
- ◆ Deux cas d'apnée liés chez un enfant. Cas très succincts, déclaration *a posteriori* pour un nourrisson âgé de 12 mois : vaccination en 2018 mais sans précision des dates de vaccination. Survenue d'une apnée dans la nuit, soit moins de 24h après la 1<sup>ère</sup> injection (à l'âge de 2 mois), puis à nouveau moins de 24h après la 2<sup>ème</sup> injection (à l'âge de 5 mois) d'un vaccin DTCaPHibHepB. Évolution favorable.
- ◆ Quatre cas de convulsion fébrile :
  - Convulsions fébriles chez un enfant de 2 mois (né à 37 SA + 4j), survenues 30h après vaccination par DTCaPHibHepB/Pn. Hospitalisation pour bilan et évolution favorable après administration de diazépam.
  - Convulsions fébriles survenues 2 jours après vaccination (1<sup>ères</sup> injections) par ROR / MenC, chez une fille de 12 mois, avec fièvre > 40°C, gardée en observation une nuit à l'hôpital.
  - Convulsions fébriles avec cyanose survenues le lendemain de la vaccination (1<sup>ère</sup> injection) par un vaccin ROR chez une fille de 13 mois, avec fièvre à 39,7°C. Appel des pompiers, transfert à l'hôpital, traitement par paracétamol et diazépam, gardée en observation à l'hôpital.
  - Convulsions, moins de 24h après vaccination (2<sup>èmes</sup> doses) par DTCaPHibHepB/Pn chez une fille de 4 mois. Apparition de convulsions tonico-cloniques et de fièvre. La patiente a été hospitalisée en réanimation pédiatrique. La température mesurée lors de l'hospitalisation était de 38°C. Un traitement par diazépam et valproate de sodium a été instaurée. L'EEG et le scanner cérébral sont normaux. Pas de survenue de nouvel épisode de convulsions.

◆ Trois cas d'hypotonie-hyporéactivité chez :

- Une fille de 2 mois, 6h après vaccination par DTCaPHibHepB / Pn, d'évolution favorable. Cas peu documenté.
- Une fille de 2 mois quelques minutes après vaccination par DTCaPHibHepB / Pn, d'évolution spontanément favorable.
- Un garçon de 4 mois, 6h après vaccination par DTCaPHibHepB/Pn. Épisode d'hypotonie-hyporéactivité avec hypotonie de la tête, fièvre à 38,5 °C, hospitalisation.

◆ Un cas d'échec vaccinal confirmé : survenue d'une coqueluche chez un garçon de 17 mois, vacciné par un vaccin DTCaPHib (âge à la primovaccination : 2 mois, 3<sup>ème</sup> dose reçue en 2018), soit 187 jours après la 3<sup>ème</sup> dose : apparition d'une toux légère mais persistante ; 2 semaines plus tard, la PCR *Bordetella pertussis* est légèrement positive et *Bordetella paraptussis* négative. Une antibiothérapie par clarithromycine a été administrée pendant 8 jours. L'évolution a été favorable.

◆ Deux cas de décès :

- Mort inattendue du nourrisson : garçon de 4 mois, mort subite 48 h après vaccination par DTCaPHibHepB / Pn (2<sup>ème</sup> dose). Enfant retrouvé mort à 14h en position ventrale avec une régurgitation. L'autopsie a mis en évidence une inhalation bronchio-alvéolaire multifocale bilatérale de lait, qui a été considérée comme la cause du décès. Il s'agissait d'un enfant né à 39 SA, poids de naissance 3540 g, chez lequel un diagnostic de reflux gastro-œsophagien avait été posé avec prescription d'un lait spécial. Il avait comme traitement associé de la vitamine D.
- Décès dans un contexte infectieux (méningite pneumococcique), échec vaccinal possible : enfant de 10 mois, vaccinée à l'âge de 2 et 4 mois par DTCaPHibHepB / Pn. Vers l'âge de 10 mois, la 3<sup>ème</sup> injection a été reportée, en raison d'une rhinopharyngite avec fièvre. Elle a présenté par la suite une bronchite, avec fièvre, avec plusieurs consultations aux urgences et chez le médecin, avec initialement prescription de josamycine et de paracétamol, avec persistance de la fièvre. Consultation médicale, puis nouvelle admission aux urgences le lendemain, avec hospitalisation ; survenue de convulsions et diagnostic de méningite pneumococcique (hémoculture positive, sérotype non précisé). Traitement par céfotaxime, diazépam et mannitol. Décès moins de 24h après l'hospitalisation.

# 4

## MÉSUSAGES

◆ Données issues de la BNPV .....	25
◆ Données issues des bases de pharmacovigilance des laboratoires .....	25

## Données issues de la BNPV

---

Parmi les 203 observations chez des enfants de 0 à 23 mois vaccinés en 2018, 2 observations rapportent une erreur médicamenteuse, sans effet indésirable associé :

- ◆ Administration chez un enfant de 11 mois du vaccin Pn, périmé de 2-3 mois, sans vérification de la date de péremption. Le lendemain l'enfant allait bien.
- ◆ Erreur de pratique, lors de la préparation des vaccins, avec administration chez un enfant de 2 mois du vaccin Pn dans une cuisse et d'un vaccin DTCaPHibHepB sans le composant lyophilisé (qui contient la valence Hib) dans l'autre cuisse. Pensant que la suspension injectée ne contenait que l'excipient du vaccin DTCaPHibHepB, le médecin a administré le vaccin DTCaPHibHepB à nouveau. Il s'agit donc d'une erreur lors de la préparation du vaccin combiné, suivie d'une double administration des valences DTCaPHepB. Aucun effet indésirable n'était constaté.

Par ailleurs, dans une observation, notifiée à la fois dans la BNPV et au laboratoire, rapportant un échec vaccinal possible, avec survenue d'une méningite à *Haemophilus influenzae*, de type non précisé, chez un enfant de 10 mois, vaccinée par un vaccin DTCaPHibHepB à l'âge de 2 mois puis de 4 mois, la voie d'administration des deux injections vaccinales était "sous-cutanée" selon les informations codées dans l'observation. Or la voie d'administration recommandée est intra-musculaire. Cependant, pour cette observation, la notification a été effectuée à distance de la vaccination, et par un notificateur qui n'était pas le professionnel de santé qui a administré les vaccins, les informations sur la voie d'administration ne peuvent pas être vérifiées et validées.

## Données issues des bases de pharmacovigilance des laboratoires

---

Parmi les cas transmis par les laboratoires et comportant un effet indésirable grave, l'un d'entre eux mentionne une erreur médicamenteuse ou un mésusage : enfant de 2 mois ayant présenté une fièvre, des cris persistants, une pâleur des extrémités et une plaque inflammatoire au site d'injection, 24h après injection d'une seconde dose des vaccins DTCaPHibHepB / Pn. Consultation à l'hôpital pour surveillance, l'évolution est favorable. À noter que

les vaccins DTCaPHibHepB et Pn avaient été reconstitués et administrés dans une seule seringue par le médecin vaccinateur pour la 1<sup>ère</sup> dose, sans effet indésirable constaté et pour la 2<sup>ème</sup> dose, qui a été suivie d'effets indésirables, afin de limiter le nombre d'injections. Il s'agit d'une utilisation volontaire hors AMM qui peut être qualifiée de "mésusage".



5  
DISCUSSION

La comparaison des résultats issus de l'analyse des données de sécurité colligées chez les nourrissons vaccinés avant l'âge de 2 ans durant les périodes 2012-2017 et l'année 2018 montre que les profils de sécurité d'emploi des vaccins concernés demeurent similaires.

Pour les enfants vaccinés avant l'extension de l'obligation vaccinale, le nombre de cas notifiés, toute gravité et tous vaccins confondus, avait augmenté de 42,3% entre 2012 et 2017, soit une moyenne de 8,5% par an. Ce nombre a augmenté de 8,6% entre 2017 et 2018<sup>[1]</sup>. Cette augmentation a concerné uniquement les cas non graves (+23%) car celui des cas graves a diminué de 8%.

L'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<sup>[2]</sup>. Par ailleurs, l'interprétation de l'évolution des effectifs d'enfants faisant l'objet d'une notification de pharmacovigilance doit également tenir compte de celle des taux de couverture vaccinale. En effet, une augmentation du nombre de doses de vaccins administrés se traduira logiquement par une augmentation du nombre d'EI/EiV attendus pour les vaccins concernés.

Par catégorie de vaccins, entre les deux années de vaccination 2017 et 2018, le nombre de cas notifiés, toute gravité confondue est passé de 122 à 90 pour les vaccins combinés et de 98 à 93 pour le vaccin Pn. En revanche, le nombre de cas notifiés a doublé pour les vaccins MenC passant de 14 à 29 et multiplié par 1,7 pour les vaccins ROR, passant de 41 à 69. Le doublement des cas pour les vaccins méningococciques C peut s'expliquer en partie par l'augmentation de la couverture vaccinale déjà observée sur des données provisoires de Santé publique France<sup>[3]</sup>. Quant aux vaccins ROR, le nombre plus élevé de cas déclarés en 2018 peut être le reflet, dans un contexte épidémique<sup>[4]</sup>, d'une meilleure sensibili-

sation à cette vaccination ciblant les nourrissons les plus âgés et dont les effets indésirables sont bien connus, sachant que cette hausse de cas concerne essentiellement des EI/EiV non graves tels que de la fièvre (7 à 22 cas) et des rashes (6 à 15 cas).

La typologie des EI/EiV les plus fréquemment déclarés en 2018 est comparable aux années précédentes. Ils ont principalement concerné des troubles d'ordre général, notamment de la fièvre et des affections cutanées comme des rashes.

L'analyse des observations d'EIP chez les enfants vaccinés en 2018 et notifiés jusqu'au 30 juin 2019 n'a pas apporté d'éléments nouveaux par rapport à la période d'analyse 2012-2017. Comme pour les années précédentes, la typologie des EIP les plus fréquemment notifiés était comparable à celle déjà décrite dans la littérature et mentionnée dans les RCP (résumés des caractéristiques des produits) et les notices patient. Il s'agit essentiellement de : thrombopénie au décours d'une vaccination ROR, épisodes d'apnée chez le prématuré, épisodes d'hypotonie-hyporéactivité rares mais attendus au décours de l'administration de la valence coquelucheuse et des convulsions fébriles/non fébriles. Quant au nombre réduit de cas d'hypersensibilité immédiate déclarés (n=1), il confirme la rareté bien décrite dans la littérature de ce type de réaction indésirable post-vaccination en termes de fréquence de survenue (<1/million de vaccinés). [1-12]

Concernant les EIP à type d'encéphalopathie, maladie de Kawasaki, troubles du neuro-développement, atteintes démyélinisantes centrales, les données publiées relatives à l'incidence de ces événements indésirables dans la population générale associées à celles relatives aux facteurs de risque identifiés, autres que la vaccination, ne permettent pas d'établir, à ce jour, un lien entre un sur-risque de ces EIP et la vaccination des nourrissons. [13-26]

Quant aux échecs vaccinaux, l'efficacité d'un vaccin n'étant pas systématiquement de 100%, il est bien établi qu'ils peuvent s'observer même chez certaines personnes ayant reçu un schéma vaccinal complet.

Aucun décès imputable aux vaccins n'a été déclaré jusqu'au 30 juin 2019 pour les enfants vaccinés en 2018.



## CONCLUSION

Les données de pharmacovigilance disponibles à ce jour concernant les vaccins obligatoires chez les enfants de moins de 2 ans confirment leur sécurité d'emploi.

Comme pour les enfants vaccinés entre 2012 et 2017, avant la mise en œuvre de l'extension de l'obligation vaccinale, aucun signal particulier de sécurité n'a été observé à ce jour pour les enfants vaccinés en 2018.

L'extension de la vaccination obligatoire pour les enfants nés à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2018 n'a pas généré un afflux important de notifications d'EI/EiV compte tenu de la tendance à l'augmentation déjà observée pour les enfants vaccinés pendant les 6 années la précédant.

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

[1] Pour les cas d'enfants vaccinés en 2018 et déclarés jusqu'au 30 juin 2019, date d'extraction des données pour le rapport.

[2] 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

[3] <https://www.gouvernement.fr/la-couverture-vaccinale-est-en-nette-augmentation-en-france>

[4] <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rougeole/documents/bulletin-national/synthese-des-donnees-de-surveillance-de-la-rougeole-du-1er-janvier-2008-au-30-septembre-2019>



## RÉFÉRENCES

- ◆ **[1] REINERT P., et al.**

---

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

---

Vaccine administration and the development of immune thrombocytopenic purpura in children. *Hum Vaccines Immunother*, 2013, vol. **9**(5), p. 1158-62.
- ◆ **[3] HACKING D.F., et al.**

---

Frequency of respiratory deterioration after immunisation in preterm infants. *J Paediatr Child Health*, 2010 ; vol. **46**(12), p. 742-48.
- ◆ **[4] KLEIN N.P., et al.**

---

Risk factors for developing apnea after immunization in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics*, 2008, vol. **121**(3), p. 463-9.
- ◆ **[5] CLIFFORD V., et al.**

---

Recurrent apnoea post immunisation: Informing re-immunisation policy. *Vaccine*, 2011, vol. **29**(34), p. 5681-87.
- ◆ **[6] DU VERNOY T.S., et al.**

---

Hypotonic-hypo-responsive episodes reported to the vaccine adverse event reporting system (VAERS), 1996-1998. *Pediatrics*, 2000, vol. **106**(4), e52.
- ◆ **[7] MILLER E.**

---

Overview of recent clinical trials of acellular pertussis vaccines. *Biologicals*, 1999, vol. **27**(2), p. 79-86.
- ◆ **[8] HAMBIDGE S.J., et al.**

---

Timely versus delayed early childhood vaccination and seizures. *Pediatrics*, 2014, vol. **133**(6), e1492-9.
- ◆ **[9] BARLOW W.E., et al.**

---

The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *N Engl J Med*, 2001, vol. **345**(9), p. 656-61.
- ◆ **[10] PICHLER W.J., [ed]**

---

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

---

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

---

Vaccine hypersensitivity-update and overview. *Swiss Med Wkly*, 2010, vol. **140**(17-18), p.238-46.
- ◆ **[13] MILLER D., et al.**

---

Measles vaccination and neurological events. *Lancet*, 1997, vol. **349**(9053), p. 729-30.
- ◆ **[14] WEIBEL R.E., et al.**

---

Acute encephalopathy followed by permanent brain injury or death associated with further-attenuated measles vaccines: a review of claims submitted to the National Vaccine Injury Compensation Program. *Pediatrics*, 1998, vol. **101**, p. 383-7.
- ◆ **[15] DUCLOS P., et al.**

---

Measles vaccines: A review of adverse events. *Drug Safety*, 1998, vol. **19**(6), p. 435-54.
- ◆ **[16] CİMAZ R., et al.**

---

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

---

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

---

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

---

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

---

A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med*, 2002, vol. **347**(19), p. 1477-82.

◆ **[21] 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, vol. **351**(9112), p. 1327-8.

◆ **[22] TAYLOR B., et al.**

---

Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: No epidemiological evidence for a causal association. *Lancet*, 1999, vol. **353**(9169), p. 2026-9.

◆ **[23] HVIID A., et al.**

---

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

◆ **[24] BECKWITH J.B.**

---

Defining the sudden infant death syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2003, vol. **157**(3), p. 286-290.

◆ **[25] KUGENER B., et al.**

---

Prévention du syndrome de mort subite du nourrisson. *Mt Pédiatrie*, 2013, vol. **16**(2), p. 81-9.

◆ **[26] VENNEMANN M.M., et al.**

---

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





## ANNEXE

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

### Organisation du système de pharmacovigilance

Le système de pharmacovigilance comprend :

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

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

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

Le système européen permet :

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

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

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

#### Détection des signaux

Elle repose notamment sur :

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

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

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

#### Analyse de risque

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

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

### Gestion du risque

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Définitions et pharmacovigilance

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

### ÉVÈNEMENT INDÉSIRABLE (EVI)

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

### EFFET INDÉSIRABLE (EI)

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

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

### EFFET INDÉSIRABLE GRAVE (EIG)

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

### EFFET INDÉSIRABLE INATTENDU

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

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

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

## CAS MARQUANT

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

## ENQUÊTE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

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

## La base nationale de pharmacovigilance

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

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

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

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

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

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

## IMPUTABILITÉ

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

## RISQUES LIÉS À L'UTILISATION DU MÉDICAMENT

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

## SIGNAL

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

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

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

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

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

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

### RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ IMMÉDIATE

#### Définition<sup>(1,2)</sup>

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

Ou

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

Ou

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

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

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

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

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

## THROMBOPÉNIE

### Définition<sup>(1)</sup>

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

### Délai d'apparition

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

## APNÉE

### Définition<sup>(5,6)</sup>

Épisode de plus de 20 secondes sans respiration.

### Délai d'apparition

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

## CONVULSIONS

### Définition<sup>(8)</sup>

Les convulsions sont caractérisées par :

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

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

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

#### ◆ Niveau 1

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

#### ◆ Niveau 2

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

### Critère d'exclusion

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

### Délai d'apparition

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

## ENCÉPHALOPATHIE AIGUË

### Définition<sup>(10)</sup>

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

### Délai d'apparition

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

## ÉPISODE HYPOTONIE-HYPORÉACTIVITÉ (EHH)

### Définition<sup>(12,13,14)</sup> :

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

### Délai d'apparition

Jusqu'à 48 heures post-immunisation.

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

- [1] RODEGHIERO F., et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*, 2009, vol. **113**(11), p. 2386-2393.
- [2] CECINATI V., et al. Vaccine administration and the development of immune thrombocytopenic purpura in children. *Hum Vaccin Immunother*, 2013, vol. **9**(5), p. 1158-62.
- [3] O'LEARY S.T., et al. The risk of immune thrombocytopenic purpura after vaccination in children and adolescents. *Pediatrics*, 2012, vol. **129**(2), p. 248-55.
- [4] MILLER E., et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Arch Dis Child*, 2001, vol. **84**(3), p. 227-9.
- [5] BOTHAM S.J., et al. Incidence of apnoea and bradycardia in preterm infants following DTPw and Hib immunization: a prospective study. *J Paediatr Child Health*, 1997, vol. **33**(5), p. 418-21.
- [6] LEE J., et al. Frequency of apnea, bradycardia, and desaturations following first diphtheria-tetanus-pertussis-inactivated polio-Haemophilus influenzae type B immunization in hospitalized preterm infants. *BMC Pediatrics*, 2006, **6** : 20.
- [7] SANCHEZ P.J., et al. Apnea after immunization of preterm infants. *J Pediatr*, 1997, vol. **130**(5), p. 746-51.
- [8] SMQ MedDRA Convulsions généralisées après immunisation.
- [9] MA S.J., et al. Risk of febrile seizure after measles-mumps-rubella-varicella vaccine: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, 2015; **33** (31): p. 3636-49.
- [10] MENGE T., et al. Acute disseminated encephalomyelitis: an acute hit against the brain. *Curr Opin Neurol*, 2007; **20**(3): p. 247-53.
- [11] PAHUD B.A., et al. Lack of association between childhood immunizations and encephalitis in California, 1998-2008. *Vaccine*, 2012, vol. **30**(2), p. 247-53.
- [12] Guide d'introduction aux questions MedDRA Normalisées ou SMQ (Standardised MedDRA Queries) version 21.0 (Mars 2018).
- [13] BUETTCHER M., et al. Hypotonic-Hyporesponsive Episode (HHE) as an adverse event following immunization in early childhood: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. *Vaccine*, 2007, vol. **25**(31), p. 5875-81.
- [14] <http://brightoncollaboration.org>

## ÉCHEC VACCINAL CONFIRMÉ

### Définition

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

Exemple :

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

### Délai d'apparition

Supérieur à 15 jours post immunisation.

## MALADIE DE KAWASAKI

### Définition<sup>[15,16,18]</sup> :

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

Le tableau associe :

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

ET

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

### Délai d'apparition<sup>[17]</sup>

Jusqu'à 60 jours post-immunisation.

## DÉCÈS<sup>[19]</sup>

### Définition

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

### Délai d'apparition

Tout délai post immunisation.

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

### Source

DSMIV ; pas de SMQ.

Proposition CRPV d'élargir à la définition suivante :

### Inclusion

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

### Délai d'apparition

Tout délai post immunisation.

## MYOFASCIITE À MACROPHAGES

### Définition (rapport CTPV de novembre 2017)

Entité anatomo-pathologique identifiée en 1993 :

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

### Symptômes (à titre indicatif)

Asthénie invalidante, arthro-myalgies et parfois troubles mnésiques.

### Inclusion (retenue dans le rapport CTPV)

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

### Délai d'apparition

Tout délai post immunisation.

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

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

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

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

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

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

## PATHOLOGIES DÉMYÉLINISANTES CENTRALES

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

### Définitions<sup>[1]</sup>:

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

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

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

- Durée des symptômes : rapidement progressif (quelques heures à quelques jours) ; récupération commence habituellement 2 à 4 semaines après le début des symptômes (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<sup>[6,7]</sup>** (ou Névralgie amyotrophique de l'épaule)

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

- Symptomatologie :

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

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

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

- Symptomatologie :

- Ataxie (manque de coordination des mouvements volontaires) ;
- Aréflexie (absence de réflexes) ;
- 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<sup>ème</sup> 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](http://ansm.sante.fr)