

**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 2019 (bilan au 30 juin 2020)

**JUIN 2021**



# SOMMAIRE



Liste des acronymes.....	4
Résumé .....	5
Introduction .....	6
Objectifs.....	6
<b>1</b> Méthodologie.....	7
<b>2</b> Résultats du bilan des cas notifiés d'enfants vaccinés entre 0 et 23 mois durant l'année 2019 – Données issues de la base nationale de pharmacovigilance .....	12
<b>3</b> Résultats du bilan des cas graves notifiés pour les enfants vaccinés entre 0 et 23 mois durant l'année 2019 – Données issues des bases de pharmacovigilance des laboratoires pharmaceutiques .....	22
<b>4</b> Mésusages.....	24
<b>5</b> 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>MenC</b>	Vaccins contre les infections invasives à méningocoque de séro groupe C
<b>BNPV</b>	Base nationale de pharmacovigilance	<b>MAPI</b>	Manifestation post-vaccinale indésirable
<b>Ca</b>	Valence coquelucheuse acellulaire	<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>CRPV</b>	Centre régional de pharmacovigilance	<b>P</b>	Valence poliomyélique
<b>D</b>	Valence diphtérique	<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction
<b>DROM</b>	Départements et Régions d'Outre-mer	<b>PMI</b>	Protection médicale et infantile
<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 et la rubéole
<b>EHH</b>	Épisode d'hypotonie-hyporéactivité	<b>SA</b>	Semaine d'aménorrhée
<b>EI/Evl</b>	Effet/Évènement indésirable	<b>SOC</b>	<i>System Organ Class</i>
<b>EIIP</b>	Effet/Évènement indésirable d'intérêt particulier	<b>T</b>	Valence tétanique
<b>ET</b>	Écart-type	<b>UMR</b>	Unité mixte de recherche
<b>HepB</b>	Valence contre l'hépatite B		
<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

Depuis 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 déjà publié trois rapports 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 :

- ◆ En juin 2019, un rapport couvrant deux périodes : 1/ l'une de six années avant la mise en place de l'extension de l'obligation vaccinale (période 2012-2017) et 2/ l'autre relative au 1<sup>er</sup> semestre 2018 ;
- ◆ En juin 2020, un rapport concernant une mise à jour au 30 juin 2019, des données de sécurité collectées entre 2012 et 2017 et durant l'ensemble de l'année 2018.

A 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.

Ce présent rapport a pour objectif de présenter un bilan au 30 juin 2020 des données de pharmacovigilance recueillies pour les enfants vaccinés avant l'âge de 2 ans durant l'année 2019 et de le comparer aux données mises à jour recueillies pour les enfants vaccinés avant l'âge de 2 ans durant l'année 2018.

Sur un total de plus de 1,4 million d'enfants vaccinés durant cette période d'analyse, 235 d'entre eux ont fait l'objet d'une notifica-

tion d'EI à un CRPV et 84 (35,7%) d'entre eux ont été classés en cas graves. Comme pour l'année 2018, les cas les plus fréquemment notifiés ont concerné des enfants présentant des troubles d'ordre général (62,1% ; 146/235) et des affections cutanées (29,8% ; 70/235). Les cas les plus fréquemment notifiés concernaient les effets indésirables suivants : fièvre, réactions locales au site d'injection et rashes.

La couverture vaccinale observée au cours de l'année 2018, notamment pour les vaccinations contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite, les infections à Hib, l'hépatite B, les infections pneumococciques, la rougeole, les oreillons et la rubéole s'est stabilisée durant l'année 2019. En revanche, une tendance à la hausse de la couverture vaccinale contre les infections méningococciques de sérogroupe C a été observée entre 2018 et 2019 (soit +7,5%). [<https://www.santepubliquefrance.fr/>].

Le nombre de cas notifiés, toutes gravités et tous vaccins confondus, a augmenté de 4,9% entre 2018 et 2019. Cette augmentation a uniquement concerné les cas non graves (+14,4%). En revanche le nombre de cas graves notifiés a diminué de 8,7%.

Durant ces deux années 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 durant les deux périodes d'analyse (2018 versus 2019).



## 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 (IIIMC), la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR) jusqu'alors recommandées dans le calendrier vaccinal en vigueur (loi du 30 décembre 2017)<sup>[1]</sup>.

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

Afin d'accompagner cette extension de l'obligation vaccinale chez les nourrissons nés depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2018, l'ANSM a souhaité mettre à disposition des professionnels de santé et du

grand public une information régulièrement actualisée sur les données de sécurité des 11 valences vaccinales désormais obligatoires chez les enfants entre 0 et 23 mois.

Ce document fait suite au bilan de l'année 2018 réalisé par l'ANSM et publié sur son site en juin 2020. Les données qui y sont analysées proviennent d'une part, du réseau national des CRPV qui recueille et analyse les cas notifiés d'EI/Evl et d'autre part, des laboratoires pharmaceutiques commercialisant les vaccins pour les cas graves qui leur ont été notifiés.

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'une enquête nationale ayant pour objectif d'identifier, en temps réel, tout signal potentiel de sécurité.

Les données analysées dans ce rapport couvrent la période de vaccination des enfants de moins de 24 mois durant l'année 2019.



## OBJECTIF

L'objectif de ce rapport a été d'établir un bilan descriptif de tous les cas notifiés au système national de pharmacovigilance suite à la survenue d'EI/Evl chez des enfants vaccinés entre 0 et 23 mois, **sur la période du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2019** 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. Cependant, cette dernière a été étendue jusqu'au 30 juin 2020 afin d'être en mesure d'intégrer les cas d'enfants âgés de moins de 2 ans vaccinés en 2019 mais dont la notification a eu lieu lors du premier semestre 2020. Elles concernent tous les cas d'EI/EVl comprenant au moins un vaccin contenant une valence concernée par l'extension de l'obligation vaccinale et codé "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 :

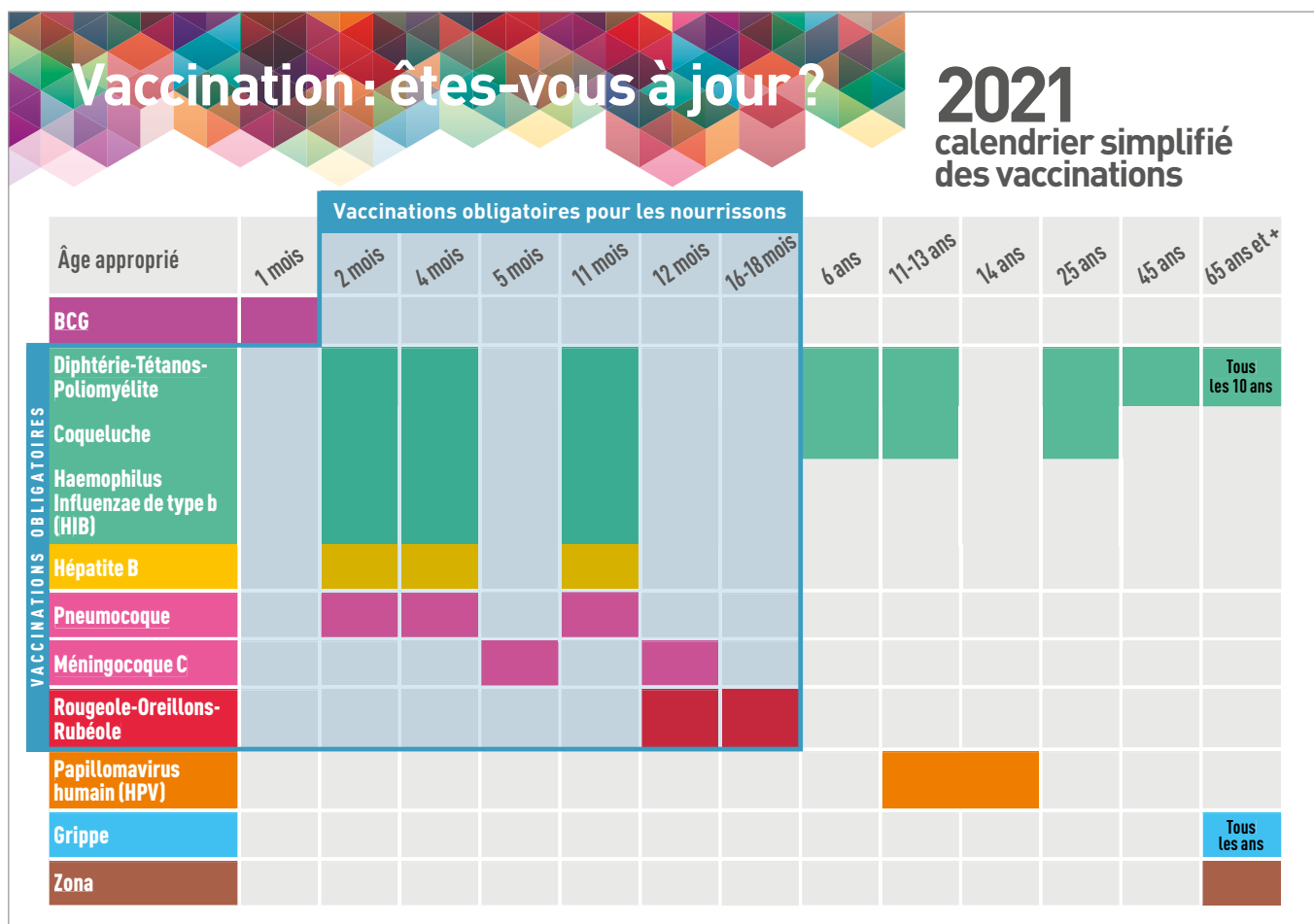
- ◆ Vaccins contenant les valences diphtérie (D), tétanos (T), coqueluche acellulaire (Ca), poliomyélite (P), *Haemophilus influenzae* de type b (Hib), hépatite B (Hep B) : hexavalents (Infanrix Hexa, Hexyon, Vaxelis), pentavalents (Infanrix Quinta,

Pentavac), tétravalents (Infanrix Tetra, Tetravac acellulaire), monovalents (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 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 (<https://vaccination-info-service.fr>) 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] [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinations\\_2020.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2020.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, démontré.

Un **effet indésirable (EI)** est défini comme 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.

A noter que chaque cas notifié correspond à 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 attendu (mentionné) ou non inattendu (non mentionné).

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 du 1<sup>er</sup> rapport publié en juin 2019. Ces EEIP sont présentés dans le **Tableau 1**.

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

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

## POPULATION D'ÉTUDE ET DONNÉES ANALYSÉES

### Données notifiées pour des enfants vaccinés en 2019

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*).

A 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 2019 ;
- ◆ Première date d'enregistrement dans la BNPV comprise entre le 01/01/2019 et le 30/06/2020.

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 235 enfants.

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

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

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

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

- ◆ **Numérateur** : le nombre de cas notifiés concernant des enfants vaccinés entre 0 et 23 mois pendant une année donnée par catégorie de vaccins (primovaccinations et rappels), quelle que soit la date de survenue des EI/EVI.

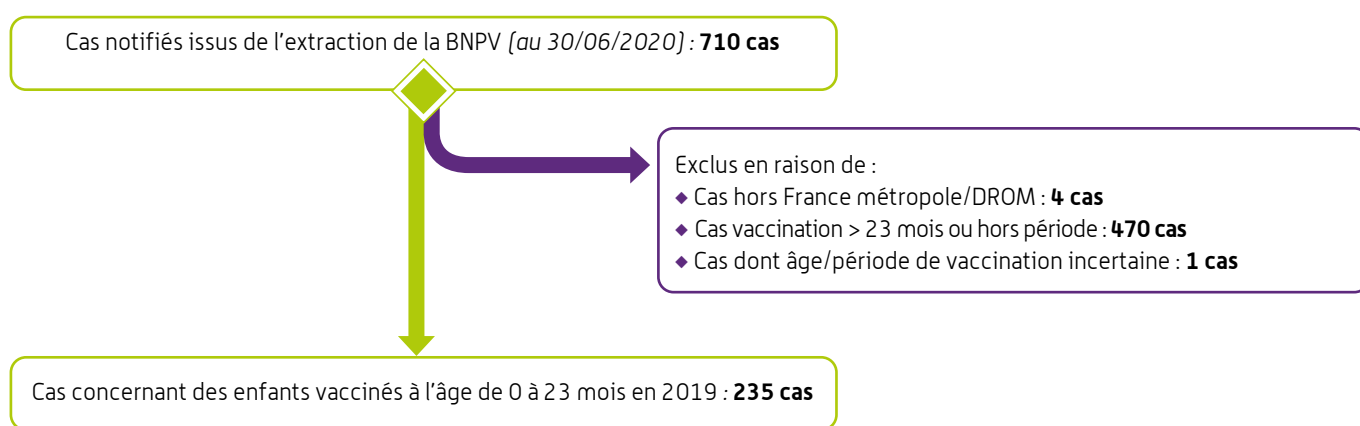
◆ **Dénominateur** : le nombre total d'enfants vaccinés entre 0 et 23 mois pendant une année donnée par catégories de vaccins, estimé à partir des effectifs de population de l'Insee (cohortes de naissances vivantes, [www.insee.fr](http://www.insee.fr)) et des données de couverture vaccinale estimées par Santé Publique France ([www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr)).

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

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

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

FIGURE 1 : DIAGRAMME DES RÈGLES D'IDENTIFICATION DE LA POPULATION D'ÉTUDE VACCINÉE À 0-23 MOIS DURANT 2019



## Données issues des bases de pharmacovigilance des laboratoires pharmaceutiques

### SOURCES DES DONNÉES

Dans le cadre de l'enquête nationale de pharmacovigilance conduite par le CRPV de Bordeaux (CRPV de Lyon relecteur), l'ANSM a sollicité les quatre industriels (Sanofi Pasteur Europe, MSD, GSK, Pfizer) commercialisant les spécialités concernées par l'extension de l'obligation vaccinale.

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

Les analyses ont été réalisées par le CRPV de Bordeaux et le CRPV de Lyon en a assuré la relecture.

### 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

A 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 01/01/2019 et le 31/12/2019.

Les cas en 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.

Les analyses ont été réalisées par le CRPV de Bordeaux.

**Au final, 21 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'EI/EvI 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 majoritairement des effets indésirables suspectés qui ne sont pas obligatoirement liés ou dus aux vaccins.
- ◆ Un "cas notifié" correspond à un enfant vacciné entre 0 et 23 mois chez lequel la survenue d'un ou plusieurs effet(s) ou événement(s) indésirable(s) après l'administration d'un ou plusieurs vaccin(s) a donné lieu à une notification de pharmacovigilance. Selon la typologie de l'EI/EvI, celui-ci appartient à une catégorie d'organe spécifique (SOC). Un cas comportant des EI/EvI appartenant à des SOC différents a été pris en compte dans chaque SOC.
- ◆ Les cas notifiés pour des EI/EvI suspectés d'être liés à des vaccins co-administrés ont été pris en compte dans chacune des catégories de vaccins (combinés, Pn, MenC ou ROR).

# 2

## RÉSULTATS DU BILAN DES CAS NOTIFIÉS D'ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS DURANT L'ANNÉE 2019 – DONNÉES ISSUES DE LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

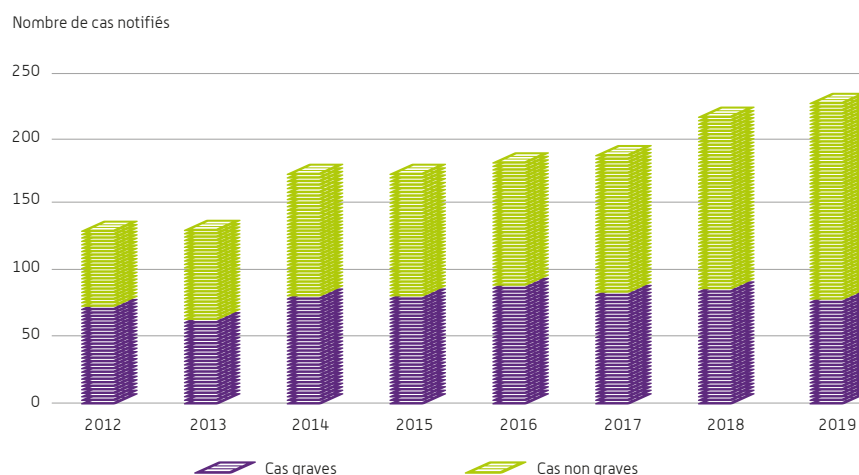
◆ <b>Description de la population globale</b> .....	<b>13</b>
◆ <b>Description par catégorie de vaccins</b> .....	<b>15</b>
Vaccins combinés DTCaPHibHepB ou DTCaPHib ou DTCaP .....	<b>15</b>
Vaccin pneumococcique conjugué 13 valent (Pn).....	<b>15</b>
Vaccins méningococciques conjugués de séro groupe 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 suspectés.....	<b>17</b>
Évolution annuelle des taux de notification des cas selon la catégorie de vaccins suspectés et la gravité.....	<b>18</b>
Effets et événements indésirables "d'intérêt particulier" (EIIP).....	<b>19</b>

## Description de la population globale

Durant l'année 2019, 235 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 1,4 (135/96).
- ◆ L'âge précis à la vaccination était renseigné pour l'ensemble des nourrissons. L'âge médian à la vaccination était de 6 mois (3 -12). 152 d'entre eux appartiennent à la tranche d'âges 0-11 mois (64,7% ; 152/235) et les 83 restants dans celle de 12-23 mois (35,3% ; 83/235). La répartition des cas par tranche d'âge 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 235 cas notifiés, 84 présentaient un critère de gravité (35,7%). Deux cas de mort inattendue du nourrisson ont été rapportés et saisis dans la BNPV durant cette période d'analyse<sup>[1]</sup>. Les données disponibles ne permettent pas de conclure que ces décès sont liés au vaccin.
- ◆ 159 notifications (67,7%) provenaient de professionnels de santé alors que les 76 restantes (32,3%) étaient déclarées par l'entourage proche du nourrisson.
- ◆ La région était renseignée pour 221 observations. Près de la moitié d'entre eux provenaient de trois régions : Ile-de-France (19,4%), Auvergne-Rhône-Alpes (14,9%) et Occitanie (10,6%).
- ◆ Suite à une mise à jour au 30 juin 2020 des données de sécurité collectées dans les suites d'une vaccination réalisée en 2018, 20 cas notifiés supplémentaires ont été identifiés. En conséquence, le nombre des cas rapportés dans les suites de la vaccination d'un nourrisson en 2018 passe de 204 à 224 (dont 92 graves ; 41,1%). Ainsi, entre 2018 et 2019, le nombre de cas notifiés, toutes gravités confondues et par année de vaccination, n'a augmenté que de 4,9%. Cette tendance n'a concerné que les cas non graves, soit +14,4% car celui des cas graves a diminué de 8,7%. (**Figure 2**)
- ◆ Le délai moyen entre la date de vaccination et la date de survenue de(s) EI/EVI était de 7 jours (ET : 24), la médiane de 2 jours (IQ : 0 ; 7) et l'étendue comprise entre 0 et 292 jours.
- ◆ Le délai moyen entre la date de survenue de(s) EI/EVI et la date de notification était de 46 jours (ET : 63), la médiane de 21 jours (IQ : 5 ; 62) et l'étendue comprise entre 0 et 289 jours.
- ◆ Le nombre moyen de médicaments (vaccins et autres médicaments) co-suspects notifiés par cas était de 1,6 (ET : 0,6) et la médiane de 2 (IQ : 1 ; 2).
- ◆ Le nombre moyen d'EI/EVI observés par cas notifié était de 3,0 (ET : 2,4) et la médiane de 2 (IQ : 2 ; 4).

**FIGURE 2 :**  
**NOMBRE ANNUEL DE CAS NOTIFIÉS**  
**APRÈS SURVENUE D'EI/EVI SELON**  
**LA GRAVITÉ, CHEZ LES ENFANTS**  
**VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS**  
**DE 2012 À 2019.**



[1] À noter, en France, environ 500 morts inattendues du nourrisson sont observées chaque année chez les enfants de moins de 12 mois [1-3]

**TABLEAU 2 : CARACTÉRISTIQUES DES CAS NOTIFIÉS APRÈS SURVENUE D'EI/EVI CHEZ DES ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS EN 2019, PAR CATÉGORIE DE VACCINS. (SOURCE : BNPV)**

		GLOBAL (n=235)			DTCaPHibHepB DTCaPHib* (n=127)			Pn* (n=110)			MenC* (n=49)			ROR* (n=65)		
		N	Nb de cas	%	N	Nb de cas	%	N	Nb de cas	%	N	Nb de cas	%	N	Nb de cas	%
Sexe	Fille	231	96	41,6	125	54	43,2	109	51	46,8	48	21	43,7	63	23	36,5
	Garçon		135	58,4		71	56,8		58	53,2		27	63,5		40	63,5
Âge à la vaccination (mois)	0-11	235	152	64,7	127	114	89,8	110	99	90,0	49	22	44,9	65	9	13,8
	12-23		83	35,3		13	10,2		11	10,0		27	55,1		56	86,2
Gravité	Grave	235	84	35,7	127	48	37,8	110	49	44,5	49	16	32,7	65	18	27,7
	Non grave		151	64,3		79	62,2		61	55,5		33	67,3		47	72,3
Type de déclarant	Professionnel de santé	235	159	67,7	127	89	70,1	110	80	72,7	49	33	67,3	65	45	69,2
	Non professionnel de santé		76	32,3		38	29,9		30	27,3		16	32,7		20	30,8

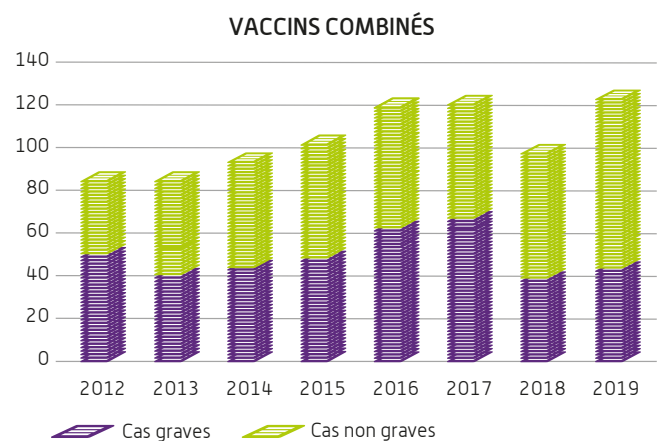
\*Les cas d'EI/Evi survenus suite à l'administration concomitante de plusieurs vaccins sont comptabilisés dans des catégories différentes.

## Description par catégorie de vaccins

### VACCINS COMBINÉS DTCaPHibHepB OU DTCaPHib OU DTCaP

- ◆ 127 cas de nourrissons ayant manifesté un ou plusieurs EI/Evi 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 1,3 (71/54).
- ◆ 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 5,1 mois (ET : 4,2) et l'âge médian de 4 mois (IQ : 2 ; 8).
- ◆ Parmi ces 127 cas notifiés, 48 d'entre eux ont été qualifiés de "graves" (37,8%).
- ◆ 89 notifications (70,1%) provenaient de professionnels de santé alors que 38 cas (29,9%) ont été notifiés par l'entourage proche du nourrisson.
- ◆ Le nombre total de cas notifiés par région était renseigné pour 121 observations. Près de la moitié d'entre eux provenaient de trois régions : Ile-de-France (24,4%), Auvergne-Rhône-Alpes (15,7%) et Grand Est (14,2%).
- ◆ Entre 2018 et 2019, le nombre de cas notifié, toutes gravités confondues et par année de vaccination, a augmenté de 24,5% (passant de 102 à 127 cas). Cette tendance a essentiellement concerné les cas non graves, soit +33,9% et de moindre importance les cas graves (+11,6%). (Figure 3). Cette hausse est liée à une augmentation du nombre d'EI/EiV attendus suivants : réactions au site d'injection (25 à 32) et fièvre (19 à 25) pour les cas non graves et épisodes d'apnée (4 à 11) et également fièvre (5 à 9) pour les cas graves. (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 DE 2012 À 2019.**



## VACCIN PNEUMOCOCCIQUE CONJUGUÉ 13 VALENT (Pn)

- ◆ 110 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 (58/51).
- ◆ 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 5,2 mois (ET : 4,7) et l'âge médian de 4 mois (IQ : 2 ; 8).
- ◆ Parmi ces 110 cas notifiés, 49 d'entre eux ont été qualifiés de "graves" (44,5%).
- ◆ 80 notifications (72,7%) provenaient de professionnels de santé alors que 30 cas (27,3%) ont été notifiés par l'entourage proche du nourrisson.
- ◆ Le nombre total de cas notifiés par région était renseigné pour 105 observations. Près de la moitié d'entre eux provenaient de trois régions : Ile-de-France (25,5%), Auvergne-Rhône-Alpes (16,4%) et Grand-Est (15,5%).
- ◆ Entre 2018 et 2019, le nombre de cas notifiés, toutes gravités confondues et par année de vaccination, n'a augmenté que de 10,0% (passant de 100 à 110 cas). Cette tendance a concerné uniquement les cas non graves, soit +24,5%. **(Figure 3)**. Cette hausse est liée à une augmentation du nombre d'EI/EiV attendus suivants : fièvre (de 17 à 21), réactions au site d'injection (de 16 à 19) et diarrhée (de 3 à 6). **(Figure 3b)**

## VACCINS MÉNINGOCOCCIQUES CONJUGUÉS DE SÉROGROUPE C (MenC)

- ◆ 49 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 1,3 (27/21).
- ◆ 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 10,4 mois (ET : 5,1) et l'âge médian de 12 mois (IQ : 5 ; 13).
- ◆ Parmi ces 49 cas notifiés, 16 d'entre eux ont été qualifiés de "graves" (32,7%).
- ◆ 33 notifications (67,3%) provenaient de professionnels de santé alors que 16 cas (32,7%) ont été notifiés par l'entourage proche du nourrisson.
- ◆ Le nombre total de cas notifiés par région était renseigné pour 45 observations. Près de la moitié d'entre eux provenaient de trois régions à proportions égales : Ile-de-France (16,3%), Auvergne-Rhône-Alpes (14,3%) et Occitanie (12,2%).
- ◆ Entre 2018 et 2019, le nombre de cas notifiés, toutes gravités confondues et par année de vaccination, a augmenté de 58,1% (passant de 31 à 49 cas). Cette tendance a essentiellement concerné les cas non graves, soit +94,1% et de moindre importance les cas graves (+14,3%). **(Figure 3)**. Cette hausse est liée à une augmentation du nombre des EI/EiV non graves attendus suivants : fièvre (de 6 à 10), pleurs (de 0 à 4) et érythème (de 0 à 4). **(Figure 3c)**

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 DE 2012 À 2019.

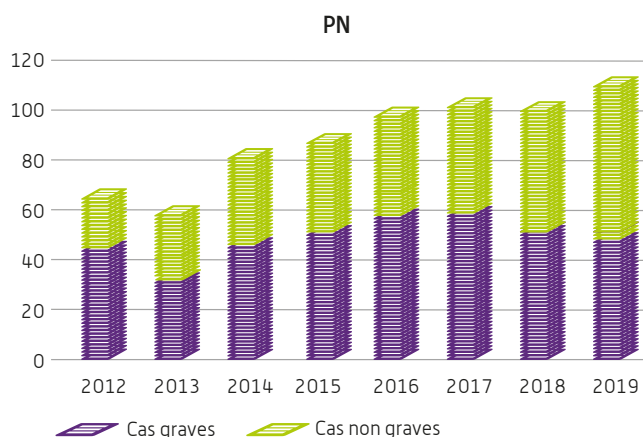
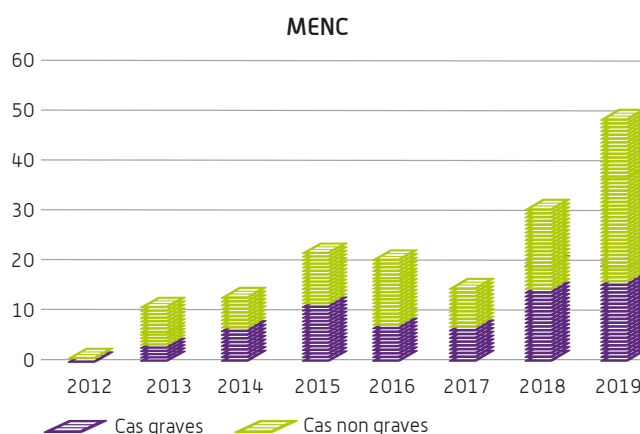


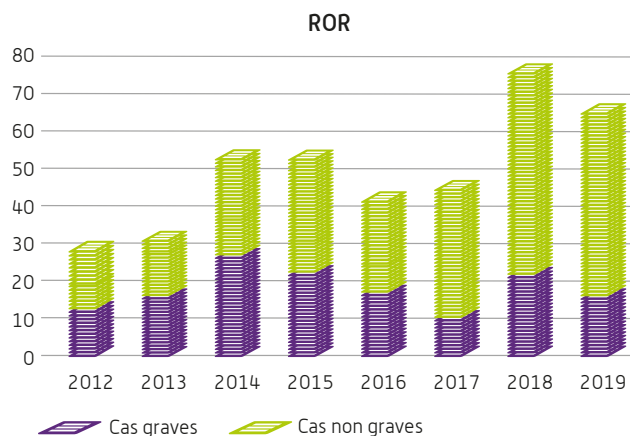
FIGURE 3c : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE CAS NOTIFIÉS APRÈS SURVENUE D'EI/EVI PAR CATÉGORIE DE VACCINS ET SELON LA GRAVITÉ, CHEZ LES ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS DE 2012 À 2019.



## VACCINS ROUGEOLE-OREILLONS-RUBÉOLE (ROR)

- ◆ 65 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 1,7 (40/23).
- ◆ 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 13,4 mois (ET : 4,1) et l'âge médian de 13 mois (IQ : 12 ; 16).
- ◆ Parmi ces 65 cas notifiés, 18 d'entre eux ont été qualifiés de "graves" (27,7%).
- ◆ 45 notifications (69,2%) provenaient de professionnels de santé alors que 20 cas (30,8%) ont été notifiés par l'entourage proche du nourrisson.
- ◆ Le nombre total de cas notifiés par région était renseigné pour 60 observations. Près de la moitié d'entre eux provenaient de trois régions : Occitanie (13,8%), Auvergne-Rhône-Alpes (13,8%) et région PACA (10,8%).
- ◆ Entre 2018 et 2019, le nombre de cas notifiés, toutes gravités confondues et par année de vaccination, a diminué de -13,3% (passant de 75 à 65 cas). Cette tendance a concerné les cas non graves (-7,8%) et graves (-25,0%). (Figure 3d).

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 DE 2012 À 2019.



## Description des cas notifiés présentant les effets/événements indésirables les plus fréquemment rapportés

### DESCRIPTION GLOBALE

La répartition des 235 cas notifiés par gravité et par 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 151 cas "non graves" a été déclaré. Ces cas comportaient pour 72,2% (n=109) des réactions d'ordre général : essentiellement des fièvres. Les affections cutanées étaient présentes dans 36,4% (n=55) des cas notifiés, les plus fréquentes étant des rashes.

Parmi les 84 cas "graves" notifiés, 44 % présentait des troubles d'ordre général (n=37), essentiellement de la fièvre. Les affections du système nerveux retrouvées pour 22,6 % des cas (n=19) se sont manifestées principalement par des convulsions et des épisodes d'hypotonie.

TABLEAU 3 : RÉPARTITION DES CAS LES PLUS FRÉQUEMMENT NOTIFIÉS PAR CATÉGORIES D'ORGANES OU DE SYSTÈMES ORGANES (SOC) SELON LA GRAVITÉ CHEZ LES ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS EN 2019.

Gravité	Catégories d'organes ou systèmes d'organes (SOC)	Total cas	%	Type d'EI/ EvI le plus fréquemment observé
Cas non graves (n=151)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	109	72,2	Fièvre, réactions locales
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	55	36,4	Rash
Cas graves (n=84)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	37	44,0	Fièvre
	Affections du système nerveux	19	22,6	Convulsions, épisode d'hypotonie



## DESCRIPTION PAR CATÉGORIE DE VACCINS SUSPECTÉS

La répartition des cas notifiés selon la gravité par catégorie de vaccins et 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 79 cas "non graves" a été notifié avec les vaccins combinés. Ces cas notifiés comportaient pour 74,7% (n=59) d'entre eux des réactions d'ordre général, essentiellement de la fièvre. Les affections cutanées correspondaient à 31,6% (n=25) des cas notifiés, les plus fréquentes étant des rashes.

Parmi, les 48 cas "graves" notifiés avec les vaccins combinés, 41,7% présentaient des troubles d'ordre général (n=20), essentiellement de la fièvre. Les affections cardiaques retrouvées pour 29,2% des cas (n=14) se sont manifestées principalement par des bradycardies transitoires dans un contexte d'épisodes apnéiques.

### Vaccin pneumococcique conjugué 13 valent (Pn)

Un total de 61 cas "non graves" a été notifié avec le vaccin Pn. Ces cas notifiés comportaient pour 75,4% (n=46) d'entre eux des réactions d'ordre général, essentiellement de la fièvre et des réactions au site d'injection. Des affections cutanées ont été retrouvées dans 32,8% (n=20) des cas notifiés, les plus fréquentes étant des rashes.

Parmi les 49 cas "graves" notifiés avec le vaccin Pn, 42,9% présentaient des troubles d'ordre général (n=21). Il s'agissait majoritairement de fièvre. A proportion égale, les affections du système nerveux et cardiaques dans 26,5% des cas (n= 13) se sont manifestées principalement par des convulsions et des épisodes d'hypotonie ; et des bradycardies dans un contexte d'épisodes apnéiques, respectivement.

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

Un total de 33 cas "non graves" a été notifié avec les vaccins MenC. Ces cas notifiés comportaient pour 57,6% (n=19) d'entre eux des réactions d'ordre général, essentiellement de la fièvre. Les affections cutanées ont correspondu à 45,5% (n=15) des cas notifiés, les plus fréquentes étant des rashes et des érythèmes.

**TABEAU 4 : RÉPARTITION DES CAS LES PLUS FRÉQUEMMENT NOTIFIÉS PAR CATÉGORIE DE VACCINS ET PAR CATÉGORIES D'ORGANES OU DE SYSTÈMES ORGANES (SOC) SELON LA GRAVITÉ CHEZ LES ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS EN 2019.**

Catégorie de vaccins	Gravité	Catégorie d'organe ou systèmes d'organes (SOC)	Total cas	%	Type d'EI / EvI le plus fréquemment observé
DTcAPHibHepB DTCaPHib	cas non graves (n=79)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	59	74,7	Fièvre
		Affections de la peau et du tissu sous-cutané	25	31,6	Rash
	cas graves (n=48)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	20	41,7	Fièvre
		Affections cardiaques	14	29,2	Bradycardie
Pn	cas non graves (n=61)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	46	75,4	Fièvre, réactions locales
		Affections de la peau et du tissu sous-cutané	20	32,8	Rash
	cas graves (n=49)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	21	42,9	Fièvre
		Affections du système nerveux	13	26,5	Épisode d'hypotonie, convulsions
MenC	cas non graves (n=33)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	19	57,6	Fièvre
		Affections de la peau et du tissu sous-cutané	15	45,5	Rash
	cas graves (n=16)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	6	37,5	Fièvre
		Affections de la peau et du tissu sous-cutané	5	31,2	Rash, érythème
ROR	cas non graves (n=47)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	34	72,3	Fièvre
		Affections de la peau et du tissu sous-cutané	22	46,8	Rash
	cas graves (n=18)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	12	66,7	Fièvre
		Affections de la peau et du tissu sous-cutané	8	44,4	Rash

Parmi les 16 cas "graves" notifiés avec les vaccins MenC, 37,5% présentaient des réactions d'ordre général (n=6). Il s'agissait majoritairement de fièvre. A proportion égale, les affections cutanées et du système nerveux chez 31,2% des cas (n=5) se sont manifestées principalement par des rashes et des convulsions, respectivement.

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

Parmi les 47 cas "non graves" notifiés avec les vaccins ROR, 72,3% ont présenté des réactions d'ordre général (n=34), essentiellement de la fièvre. Les affections cutanées étaient présentes dans 46,8% des cas (n=22), les plus fréquentes étant des rashes.

Un total de 18 cas "graves" a été notifié avec les vaccins ROR. Ces cas notifiés comportaient pour 66,7% (n=12) d'entre eux des réactions d'ordre général, essentiellement de la fièvre. Les affections cutanées ont correspondu à 44,4% (n=8) des cas notifiés, les plus fréquents étant des rashes.

## ÉVOLUTION ANNUELLE DES TAUX DE NOTIFICATION DES CAS SELON LA CATÉGORIE DE VACCINS SUSPECTÉS ET LA GRAVITÉ

Les taux annuels de notification des cas déclarés selon la gravité sont présentés dans le **Tableau 5**.

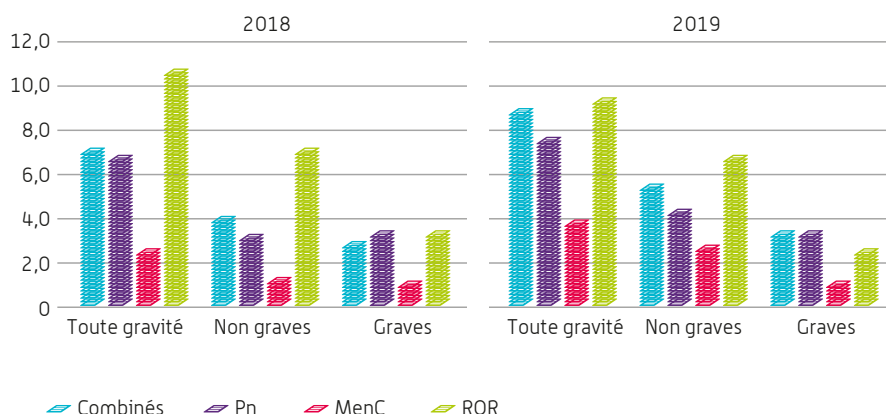
**TABLEAU 5 : TAUX DE NOTIFICATION ANNUELS DES ANNÉES 2018 ET 2019 POUR 100 000 ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS.**

Catégorie de vaccins	TAUX DE NOTIFICATION ANNUELS POUR 100 000 ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS					
	2018			2019		
	Toute gravité confondue	Non grave	Grave	Toute gravité confondue	Non grave	Grave
Combinés (DTCaPHibHepB et DTCaPHib)	7,1	4,1	3,0	8,9	5,5	3,4
Pn	6,8	3,3	3,5	7,6	4,2	3,4
MenC	2,6	1,4	1,2	3,8	2,6	1,2
ROR	10,7	7,3	3,4	9,4	6,8	2,6

L'évolution annuelle des taux de notification estimés pour chaque catégorie de vaccins entre 2018 et 2019 montre en **Figure 4** :

- ◆ Une tendance à la hausse pour les vaccins administrés le même jour conformément aux recommandations du calendrier vaccinal à savoir les vaccins combinés et le vaccin Pn, soit +25% (de 7,1 à 8,9/100 000 vaccinés) et +11,8% (de 6,8 à 7,6/100 000 vaccinés), respectivement. Le taux annuel de notifications des cas d'El/Evl graves demeurant stable entre 2018 et 2019 pour ces deux catégories de vaccins (en moyenne 3/100 000 vaccinés), cette hausse s'avère liée à une augmentation des cas d'El/EiV non graves à type de fièvre et diarrhée avec une hausse du taux annuel de notifications de l'ordre de +34,2% pour les vaccins combinés (de 4,1 à 5,5/100 000 vaccinés) et de +27,3% pour le vaccin Pn (de 3,3 à 4,2/100 000 vaccinés).
- ◆ Une hausse de +46,1% pour les vaccins méningococciques de sérotype C (de 2,6 à 3,8/100 000 vaccinés) qui peut s'expliquer d'une part, par une poursuite de l'augmentation de la couverture vaccinale (+7,5%) et d'autre part, par celle des cas d'El/Evi non graves à type de fièvre (de 6 à 9 cas). Le taux annuel de notifications des cas d'El/Evl graves s'est stabilisé à 1,2/100 000 vaccinés.
- ◆ Une tendance à la baisse pour les vaccins ROR, soit -12,1% (de 10,7 à 9,4/100 000 vaccinés).

**FIGURE 4 : ÉVOLUTION ANNUELLE DU TAUX DE NOTIFICATION ESTIMÉ DES CAS (TOUTE GRAVITÉ CONFONDUE, NON GRAVE ET GRAVE) PAR CATÉGORIE DE VACCINS CHEZ LES ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS EN 2018 ET 2019.**



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

Parmi les cas notifiés, 42 d'entre eux concernent un effet ou un évènement indésirable "d'intérêt particulier" **Tableau 6**.

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

Effets ou évènements indésirables d'intérêt particulier (EIIP) (n=42)		Nb cas	% par rapport au total de 42 cas	% par rapport au total de 235 cas
<b>Évènements ou effets indésirables attendus</b>	Réaction d'hypersensibilité immédiate	1	2,4	0,4
	Thrombopénie	3	7,1	1,3
	Apnée	11	26,2	4,7
	Convulsions	12	28,6	5,1
	Épisode d'hypotonie-hyporéactivité	4	9,5	1,7
	Encéphalopathie aiguë	1	2,4	0,4
	Échec vaccinal confirmé	6	14,3	2,6
<b>Évènements indésirables dits sensibles</b>	Décès	2	4,8	0,9
	Troubles du neurodéveloppement	0	0,0	0,0
	Myofasciite à macrophages	0	0,0	0,0
	Atteintes démyélinisantes centrales	1	2,4	0,4
	Atteintes démyélinisantes périphériques	0	0,0	0,0
	Maladie de Kawasaki	1	2,3	0,4

Pour rappel, les 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, démontré.

### Effets/Évènements indésirables attendus

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

Il s'agit d'un choc anaphylactique à type d'exanthème des deux membres inférieurs avec tachycardie à 200 battements par minute et tension artérielle à 10/5 cm Hg d'évolution favorable sous traitement adapté survenu chez un nourrisson de sexe masculin âgé de 4 mois dans les secondes suivant l'administration de la première dose d'un vaccin hexavalent. Les antécédents médicaux de cet enfant né par césarienne ont concerné un malaise et une hypotonie sans autre précision. Son bilan allergique était négatif.

#### Thrombopénies (n=3)

Au total, 3 observations graves de thrombopénies ont été rapportées chez des enfants dont l'âge était compris entre 3 et 15 mois. Ces troubles hématologiques sont apparus selon un délai compris entre 3 jours et 1 mois au décours de l'administration du vaccin du vaccin ROR, associé au vaccin méningococcique C dans 2 cas et du vaccin DTCaPHibHepB associé au vaccin Pn et à un vaccin anti-rotavirus pour le cas restant.

La nature de ces thrombopénies a concerné :

- ◆ 2 cas de purpura thrombopénique avec thrombopénie marquée d'évolution favorable sous traitement adapté chez un garçon de 15 mois et une fille de 3 mois survenus dans le mois suivant la vaccination (1ère dose de ROR associée à une seconde dose de MenC et DTCaPHibhepB associé à Pn et un vaccin anti-rotavirus ; respectivement) ;
- ◆ 1 cas de purpura d'évolution favorable survenu chez une enfant âgée de 12 mois dans les 3 jours suivant l'administration d'une 1ère dose de ROR associée à une 2nde dose de MenC dans un contexte d'éruption fébrile apparue le jour même de la vaccination. Thrombopénie à 62 G/L avec normalisation spontanée en 5 jours à 302 G/L.

Au total, le nombre de thrombopénies rapporté entre 2018 et 2019 a chuté de 62,5% (8 cas versus 3 cas).

### Apnée (n=11)

Au total, 11 observations d'apnée ou de désaturation en oxygène ont été rapportées. Dix d'entre elles en provenance du CRPV de Strasbourg ont été obtenues via le PMSI dans le cadre d'une pharmacovigilance intensive sollicitée. L'ensemble des enfants avait un antécédent de prématurité (< 28 SA pour 5 enfants ; 28-32 SA pour 5 enfants et non précisé pour 1 enfant). Leurs âges étaient compris entre 2 et 4 mois (âge médian : 2 mois). Dans 10 cas, les épisodes apnéiques sont survenus au décours de l'administration d'un vaccin hexavalent associé à Pn. Pour le cas restant, il s'agit de l'administration d'un vaccin hexavalent seul. Ces manifestations d'apnée étaient généralement associées à une désaturation en oxygène avec bradycardie. L'évolution a été favorable pour tous les enfants.

Au total, le nombre d'apnées rapporté entre 2018 et 2019 a faiblement augmenté, soit 2 cas supplémentaires (de 9 à 11 cas).

### Convulsions (n=12)

Au total, 12 observations de convulsions ont été rapportées chez des nourrissons d'âge compris entre 2 et 14 mois (âge médian : 7 mois). Six d'entre elles concernent une convulsion fébrile. Le délai d'apparition au décours de la vaccination était compris entre quelques heures à 10 jours après la vaccination. Les vaccins concernés étaient les suivants : MenC seul dans 3 cas, MenC associé au ROR dans 2 cas, hexavalent associé au Pn dans 6 cas et Pn seul dans 1 cas. L'évolution a été favorable pour l'ensemble des enfants à l'exception d'un nourrisson âgé de 2 mois qui a manifesté une convulsion fébrile dans les 10 jours suivant l'administration d'un vaccin hexavalent associé au Pn et évoluant vers un état de mal épileptique puis une épilepsie pharmaco-résistante. Au final, il s'agit d'une épilepsie d'origine génétique (exon : variant de pathogénicité de classe IV, gène KCTN1).

Parmi les onze cas d'évolution favorable, deux d'entre eux ont présenté un épisode convulsivant récidivant (rechallenge positif). Il s'agit pour l'un de la survenue de convulsions à l'âge de 5 mois après l'administration concomitante d'un vaccin hexavalent et du Pn puis à 6 mois après l'injection du MenC. Le second cas concerne la survenue de convulsions fébriles dans les 10 jours suivant l'injection de la 1ère dose de MenC et les 8 jours suivant celle de la seconde dose de MenC.

La mise à jour au 30 juin 2020 du nombre de convulsions notifiés chez les nourrissons vaccinés en 2018 a permis d'identifier 1 cas supplémentaire de convulsions. Il s'agit d'un état de mal fébrile avec fièvre à 39°C, hypertonie, perte de connaissance et clonies survenus chez une enfant de 17 mois dans les 72 heures suivant l'administration d'une 2ème dose de ROR : tomodensitométrie (TDM) cérébrale, ponction lombaire (PL), bilan sanguin et électroencéphalogramme (EEG) normaux. L'évolution est favorable.

Au total, le nombre de convulsions rapporté entre 2018 et 2019 demeure identique (12 cas/an).

### Épisode d'hypotonie-hyporéactivité (n=4)

Au total, en 2019, 4 cas d'EHH d'évolution favorable (dont 3 graves) ont été rapportés chez les enfants vaccinés avec un vaccin DTTPCaHibHepB associé au Pn. Pour trois enfants âgés entre 2 et 4 mois, les EHH sont survenus dans les 24 heures suivant l'administration des vaccins. Pour le cas restant, il s'agit d'un enfant de 11 mois ayant manifesté une somnolence inhabituelle dans les 2 heures suivant l'injection des vaccins suivie d'un EHH 70 heures après ce trouble du sommeil.

Au total, le nombre d'EHH rapporté entre 2018 et 2019 a diminué de 42,9% (de 7 à 4 cas).

### Encéphalopathie aiguë (n=1)

Il s'agit d'un cas suspecté de méningoencéphalite d'évolution favorable sous traitement adapté survenu chez un nourrisson de sexe féminin âgé de 22 mois. La patiente a manifesté une réaction fébrile dans les 9 jours suivant l'administration de la seconde dose de ROR. Devant la persistance de la fièvre durant une semaine compliquée d'une raideur de la nuque et d'une dégradation de l'état neurologique, l'enfant est hospitalisé. Les résultats du bilan infectieux font état d'une suspicion de méningite puriforme aseptique.

Au total, le nombre d'encéphalopathie aiguë rapporté entre 2018 et 2019 demeure identique (1 cas/an).

### Échec vaccinal confirmé (n=6)

Au total, 6 cas d'échec vaccinal confirmé sous traitement adapté ont été rapportés chez des enfants d'âge compris entre 5 à 11 mois (âge médian : 6 mois). Il s'agit de :

- ◆ 4 cas d'infection à *Haemophilus influenzae* :
  - 3 cas de méningite, dont 2 avec des collections sous-durales,
  - 1 infection avec *purpura fulminans* d'évolution favorable avec séquelles (amputation de 2 doigts). Une sérologie *Haemophilus* de type b et tétanos a révélé un taux faible de réponse vaccinale. L'enfant n'était pas immunodéficient ;
- ◆ 1 cas de méningite à pneumocoque ;
- ◆ 1 cas de coqueluche confirmée par PCR.

La mise à jour au 30 juin 2020 du nombre d'EIP notifiés chez les nourrissons vaccinés en 2018 a permis d'identifier 6 cas supplémentaires d'échec vaccinal confirmé. Il s'agit de : 5 cas de coqueluche et d'1 cas de méningite à pneumocoque (sérotypage 19F), tous d'évolution favorable.

Au total, le nombre d'échec vaccinal confirmé rapporté entre 2018 et 2019 a diminué de 53,8% (de 13 à 6 cas).

## Évènements indésirables dits "sensibles"

---

Pour rappel, les 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, démontré.

### Décès (n=2)

Au total, 2 cas de mort inattendue du nourrisson (MIN), survenues le lendemain de la vaccination ont été rapportés au réseau des CRPV :

- ◆ Le premier cas concerne un nourrisson de 4 mois, né à terme. Un épisode fébrile à 38°8 ° C survient le soir de l'administration concomitante d'un vaccin hexavalent et du Pn. Le lendemain, lors de la sieste après son biberon de midi, l'enfant est retrouvée inanimée.
- ◆ Le second cas concerne un nourrisson de 5 mois né à 38 SA. Environ 10 jours avant l'administration du vaccin MenC, il a présenté une laryngite aiguë et a été traité par corticoïdes et antibiotiques pendant 5 jours. Un jour après la vaccination et environ 5 heures après son biberon le nourrisson est retrouvé dans son lit en arrêt cardio-respiratoire. Une autopsie a été réalisée [résultats non disponibles].

Au total, aucun décès n'a été rapporté en 2018 *versus* 2 cas en 2019. Les données disponibles ne permettent pas de conclure que ces décès sont liés au vaccin.

### Atteintes démyélinisantes centrales (n=1)

Il s'agit d'un cas de myélite cervicale survenu chez un enfant de 10 mois dans les 22 jours suivant l'administration de la 3<sup>ème</sup> dose de Pn. Parmi les antécédents médicaux, étaient retrouvés un reflux gastro-oesophagien (ésoméprazole) et des infections ORL récurrentes. Le bilan infectieux a identifié la présence de coxsackivirus A10 et de rhinovirus. Le scanner cérébral était normal, la recherche de toxiques négative ainsi que le bilan auto-immun. L'état du patient était en cours d'amélioration sous traitement adapté.

Au total, 2 cas d'atteintes démyélinisantes centrales ont été rapportés en 2018 *versus* 1 cas en 2019.

### Maladie de Kawasaki (n=1)

Il s'agit de la survenue de signes cliniques évocateurs d'une maladie de Kawasaki (fièvre persistante durant plus d'une semaine, chéilite, éruption cutanée, adénopathies cervicales, desquamation en doigts de gant et thrombocytose) dans les 15 jours suivant l'administration concomitante des vaccins ROR et MenC chez un enfant âgé de 1 an. L'état du patient est en cours d'amélioration sous traitement adapté.

Au total, le nombre de maladie de Kawasaki rapporté entre 2018 et 2019 demeure identique (1 cas/an).

# 3

RÉSULTATS DU BILAN DES CAS GRAVES NOTIFIÉS  
D'ENFANTS VACCINÉS ENTRE 0 ET 23 MOIS DURANT  
L'ANNÉE 2019 – DONNÉES ISSUES DES BASES  
DE PHARMACOVIGILANCE DES LABORATOIRES  
PHARMACEUTIQUES

Parmi les cas graves notifiés aux laboratoires, 21 cas additionnels (non recensés dans la BNPV) d'enfants vaccinés entre 0 et 23 mois en 2019 et ayant présenté un ou plusieurs EI/Evl post-vaccinaux ont été rapportés aux laboratoires pharmaceutiques concernés.

Ces 21 observations graves ont concerné 11 filles et 10 garçons (sexe ratio H/F : 0,91). L'âge médian au moment de l'effet indésirable est de 7 mois (étendue : 2-15 mois).

La répartition des critères de gravité (en tenant compte du critère le plus sévère par observation) est la suivante :

- ◆ Décès : 1 cas ;
- ◆ Hospitalisation : 10 cas ;
- ◆ Autre situation médicalement grave : 10 cas.

La répartition des cas d'EI/Evl par SOC, selon l'effet indésirable principal, fait état majoritairement d'affections du système nerveux (n=6), d'infections (n=6) et de troubles généraux (n=5).

8 observations graves rapportent un effet indésirable défini en tant qu'EIIP. Elles ont concerné :

- ◆ 3 cas de convulsions :
  - Convulsions fébriles survenues chez une enfant de 4 mois le lendemain de la 2<sup>ème</sup> injection de vaccin hexavalent et évoluant vers un état de mal épileptique. Un syndrome de Dravet est diagnostiqué ;
  - Réaction fébrile dans les suites d'une vaccination ROR chez un enfant de 15 mois, suivie 1 mois après l'injection, d'une roséole et de convulsions. Ce patient présente des antécédents de convulsions fébriles après vaccination hexavalente ;
  - Spasmes en flexion des membres dans les 4 jours suivant l'administration d'un vaccin MenC chez un enfant de 6 mois suivis de convulsions (date non précisée). L'EEG est normal.
- ◆ 1 cas d'EHH d'évolution favorable survenu chez un garçon de 2 mois, né à terme, dans les 5 heures suivant l'administration concomitante d'un vaccin hexavalent et du Pn. Le bilan infectieux est négatif et l'EEG normal. La seconde dose vaccinale est prévue à 4 mois sans administration de la valence coqueluche.
- ◆ 3 cas d'échec vaccinal confirmé :
  - 2 cas de coqueluche confirmée par PCR d'évolution favorable chez deux filles âgées de 6 et 10 mois ;
  - 1 cas de mastoïdite à pneumocoque (sérotipe vaccinal 19F) d'évolution favorable chez un garçon de 7 mois.
- ◆ 1 cas de mort inattendue d'un nourrisson âgé de 2 mois sans antécédent médical survenue 8 jours après l'administration concomitante d'une 1<sup>ère</sup> dose de vaccin hexavalent et de Pn. Suite à sa dernière tétée vers 2 heures du matin, l'enfant est retrouvé inanimé environ 2 heures plus tard. Aucune autopsie n'a été réalisée. Le scanner du corps entier n'a pas révélé la cause du décès. Les données disponibles ne permettent pas de conclure que ce décès est lié au vaccin.

La mise à jour au 30 juin 2020 des données de sécurité colligées par les laboratoires chez les nourrissons vaccinés en 2018 a permis d'identifier 7 cas graves supplémentaires dont 5 EIIP qui viennent s'ajouter aux 34 observations du bilan 2018 publié en juin 2020. Les cas d'EIIP issus de cette mise à jour ont concerné :

- ◆ 1 cas de purpura thrombopénique idiopathique survenu chez une enfant de 18 mois dans le mois suivant l'administration de la seconde dose d'un vaccin ROR. Quatre mois plus tard, une leucémie aiguë lymphoblastique est diagnostiquée.
- ◆ 1 cas de convulsions fébriles chez un enfant de 9 mois dans l'heure suivant l'injection d'une seconde dose d'un vaccin hexavalent. Par la suite, ce patient a manifesté des convulsions au décours d'une vaccination ROR.
- ◆ 3 cas d'échec vaccinal confirmé (coqueluche) après vaccination hexavalente.



# 4

## ERREURS MÉDICAMENTEUSES ET MÉSUSAGES



Parmi les 235 observations collectées par le réseau national des CRPV chez des enfants de 0 à 23 mois vaccinés en 2019, 11 observations rapportent une erreur médicamenteuse : aucun Ei/Evl pour 7 d'entre elles. Les Ei/Evl signalés pour les 4 observations restantes sont les suivants :

- ◆ Il s'agit d'une réaction au site d'injection associé à un fébricule survenus chez un nourrisson de 12 mois dans les suites de l'administration concomitante d'un vaccin hexavalent et du Pneumovax (vaccin indiqué à partir de l'âge de 2 ans) au lieu du Prévenar 13.
- ◆ Le second cas d'évolution favorable concerne un enfant de 2 mois ayant reçu en PMI le vaccin ROR (non indiqué à l'âge du patient) en plus des vaccins hexavalent et Pn recommandés. Une douleur locale et une fièvre surviennent dans les suites des vaccinations.

- ◆ Le troisième cas concerne la survenue d'une fièvre associée à une réaction locale d'évolution favorable chez un enfant de 16 mois ayant reçu l'administration concomitante d'une 3<sup>ème</sup> dose de MenC et d'une seconde dose de ROR.

- ◆ L'observation restante fait état de l'apparition d'une réaction fébrile persistante durant une semaine chez un enfant de 2 mois après avoir été vacciné par un vaccin ROR au lieu du Pn. L'évolution est favorable.

Quant à l'analyse des données fournies par les laboratoires concernés, aucun Ei/Evl grave n'a été rapporté dans les suites d'une erreur médicamenteuse ou d'un mésusage.



# 5

## DISCUSSION

Les résultats issus de l'analyse des données de sécurité colligées chez les nourrissons vaccinés avant l'âge de 2 ans durant l'année 2019 dans le cadre de l'obligation vaccinale, montrent que les profils de sécurité d'emploi des vaccins concernés demeurent comparables à ceux observés en 2018.

Le nombre de cas notifiés, toutes gravités et tous vaccins confondus, a augmenté de 4,9% entre 2018 et 2019. Cette augmentation a uniquement concerné les cas non graves (+14,4%) liée essentiellement à une hausse du nombre de fièvre (de 53 à 61 cas), d'appétit diminué (de 7 à 13 cas) et de réactions au site d'injection (de 33 à 39 cas). En revanche, le nombre de cas graves notifiés a diminué de 8,7%.

Entre 2018 et 2019, le nombre de cas notifiés toutes gravités confondues et par catégorie de vaccins, est passé de 102 à 127 cas (+24,5%) pour les vaccins combinés, de 99 à 110 cas (+11,16%) pour le vaccin Pn, de 31 à 49 cas (+58,1%) pour les vaccins MenC et de 75 à 65 cas (-13,3%) pour les vaccins ROR. La forte augmentation du nombre de cas notifiés pour les vaccins MenC peut s'expliquer en partie par une augmentation de la couverture vaccinale, soit +7,5%. ([www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr)).

La hausse de nombre de cas notifiés pour les trois premières catégories de vaccins concerne essentiellement des EI/Evl attendus non graves suivants :

- ◆ Réactions au site d'injection (de 25 à 32 cas) et fièvre (de 19 à 25 cas) pour les vaccins combinés ;
- ◆ Fièvre (de 17 à 21 cas) pour le vaccin Pn ;
- ◆ Fièvre (de 6 à 10 cas), pleurs et érythème (de 0 à 4 cas, respectivement) pour les vaccins MenC.

La typologie des EI/Evl les plus fréquemment déclarés en 2019 demeure comparable à celle observée en 2018. Ils ont principalement concerné des troubles d'ordre général, notamment de la fièvre ou des réactions au site d'injection et des affections cutanées à type de rash.

Quant aux EIIP, une comparaison du nombre total rapporté au réseau national des CRPV et aux laboratoires concernés entre 2018 et 2019, montre une diminution (-30,6%, soit -22 cas) pour un nombre annuel de nourrissons vaccinés comparable.

Parmi les cas marquants d'EIIP, trois décès rapportés en 2019 *versus* 2 cas en 2018 ont été identifiés. L'ensemble de ces observations a concerné une mort inattendue du nourrisson (MIN). Ces trois décès n'ont pas été considérés comme reliés aux vaccins. Ces données sont à confronter également au nombre annuel de

MIN collectées en France dans la population générale des nourrissons, soit 500 MIN avant l'âge de 12 mois. [1-3]

L'évolution annuelle du nombre des autres EIIP ciblés depuis l'entrée en vigueur de la loi de l'obligation vaccinale des nourrissons vaccinés avant l'âge de 2 ans montre pour certains d'entre eux une stabilité avec 1 cas/an pour les HSI, les encéphalopathies aiguës et la maladie de Kawasaki, 11 cas/an pour les épisodes apnéiques et pour d'autres une tendance à la baisse, soit -8 cas pour les échecs vaccinaux confirmés, -7 cas pour les thrombopénies et -5 cas pour les EHH. Pour les atteintes démyélinisantes, seul un cas a été rapporté en 2019 *versus* 2 cas en 2018.

Enfin, il est important de noter qu'aucun cas de troubles du neuro-développement, de myofasciite à macrophages et d'atteintes démyélinisantes périphériques n'a été déclaré au système national de pharmacovigilance entre le 1<sup>er</sup> janvier 2018 et le 30 juin 2020 chez les enfants de moins de 2 ans vaccinés en 2018 et 2019.

Comme pour tout EiV/EI notifié, les EIIP ciblés dans ce rapport font l'objet d'une évaluation rigoureuse de l'imputabilité des vaccins sur la base des données cliniques et paracliniques disponibles et de celles décrites dans la littérature. Cependant, le nombre de cas d'EIIP notifiés possiblement jugés imputables aux vaccins concernés administrés tels que les HSI, les thrombopénies après vaccination ROR, les épisodes apnéiques associées à une désaturation en oxygène et la bradycardie transitoire chez les prématurés après administration concomitante d'un hexavalent au vaccin pneumococcique conjugué 13-valent, de convulsions plus particulièrement observées avec la valence coquelucheuse sont restés rares. [4-16]

En revanche, concernant les atteintes du système nerveux à type d'encéphalopathie aiguë ou d'autres 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 risques identifiés, autres que la vaccination, ne permettent pas d'établir, à ce jour, un lien entre un surrisque de ces EIIP et la vaccination des nourrissons. [17-26].

Quant aux échecs vaccinaux, l'efficacité d'un vaccin n'étant pas toujours de 100%, ils sont attendus même pour certaines personnes ayant reçu un schéma vaccinal complet.

Enfin, durant la période d'analyse, aucun nouveau signal n'a été identifié dans les suites d'une erreur médicamenteuse ou d'un mésusage.

## CONCLUSION

Les données de pharmacovigilance colligées et analysées durant les deux premières années de mise en vigueur de la loi sur l'obligation vaccinale chez les enfants de moins de 2 ans demeurent rassurantes en termes de sécurité d'emploi. L'absence de signal particulier de sécurité pour les enfants vaccinés six années auparavant à partir de l'analyse quantitative et de l'analyse qualitative

des EIIP de l'ensemble des cas notifiés dans la BNPV et des cas graves notifiés aux laboratoires se pérennise en 2018 et 2019.

Afin de poursuivre la surveillance de la sécurité d'emploi des vaccins de l'obligation vaccinale et d'identifier tout signal potentiel de sécurité, le suivi sera poursuivi sur les données des enfants vaccinés en 2020.



## RÉFÉRENCES

- ◆ **[1] BECKWITH J.B.**  
Defining the sudden infant death syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2003, vol. **157**(3), p. 286-90.
- ◆ **[2] KUGENER B., et al.**  
Prévention du syndrome de mort subite du nourrisson. *Mt Pédiatrie*, 2013, vol. **16**(2), p. 81-9.
- ◆ **[3] VENNEMANN M.M., et al.**  
Do immunisations reduce the risk for SIDS? A meta-analysis. *Vaccine*, 2007, vol. **25**(2), p. 4875-9.
- ◆ **[4] PICHLER W.J., (ED)**  
Drug hypersensitivity. *Basel: Karger*, 2007, p. 331-5.
- ◆ **[5] BOHLKE K., et al.**  
Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics*, 2003, vol. **112**(4), p. 815-20.
- ◆ **[6] FRITSCHÉ P.J., et al.**  
Vaccine hypersensitivity-update and overview. *Swiss Med Wkly*, 2010, vol. **140**(17-18), p. 238-46.
- ◆ **[7] REINERT P., et al.**  
35-year measles, mumps, rubella vaccination assessment in France. *Arch Pediatr*, 2003, vol. **10**(11), p. 948-54.
- ◆ **[8] CECINATI V., et al.**  
Vaccine administration and the development of immune thrombocytopenic purpura in children. *Hum Vaccines Immunother*, 2013, vol. **9**(5), p. 1158-62.
- ◆ **[9] HACKING, D.F., et al.**  
Frequency of respiratory deterioration after immunisation in preterm infants. *J Paediatrics and Child Health*, 2010, vol. **46**(12), p. 742-48.
- ◆ **[10] KLEIN N.P., et al.**  
Risk factors for developing apnea after immunization in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics*, 2008, vol. **121**(3), p. 463-9.
- ◆ **[11] CLIFFORD V., et al.**  
Recurrent apnoea post immunisation : Informing re-immunisation policy. *Vaccine*, 2011, vol. **29**(34), p. 5681-87.
- ◆ **[12] DU VERNOY T.S., et al.**  
Hypotonic-hyporesponsive episodes reported to the vaccine adverse event reporting system (VAERS), 1996-1998. *Pediatrics*, 2000, vol. **106**(4), E52.
- ◆ **[13] MILLER E.**  
Overview of recent clinical trials of acellular pertussis vaccines. *Biologicals*, 1999, vol. **27**(2), p. 79-86.
- ◆ **[14] HAMBIDGE S.J., et al.**  
Timely versus delayed early childhood vaccination and seizures. *Pediatrics*, 2014: vol. **133**(6), e1492-9.
- ◆ **[15] 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.
- ◆ **[16] MILLER D., et al.**  
Measles vaccination and neurological events. *Lancet*, 1997, vol. **349**(9053), p. 729-30.
- ◆ **[17] 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.
- ◆ **[18] DUCLOS P., et al.**  
Measles vaccines: A review of adverse events. *Drug Safety*, 1998, vol. **19**(6), p. 435-54.
- ◆ **[19] CIMAZ R., et al.**  
Kawasaki disease. *Rev Prat*, 2007, vol. **57**(18), p. 1985-8.
- ◆ **[20] PRINCIPI N., et al.**  
The role of infection in Kawasaki syndrome. *J Infect*, 2013, vol. **67**(1), p. 1-10.

◆ **[21] ABRAMS J.Y., et al.**

---

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

◆ **[22] WHO**

---

MMR and autism. *WER*, 2003, vol. 4(78), p. 17-24.

◆ **[23] MADSEN K.M., et al.**

---

A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *The New England Journal of Medicine*, 2002, vol. 347(19), p. 1477-82.

◆ **[24] PELTOLA H., et al.**

---

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

◆ **[25] TAYLOR B., et al.**

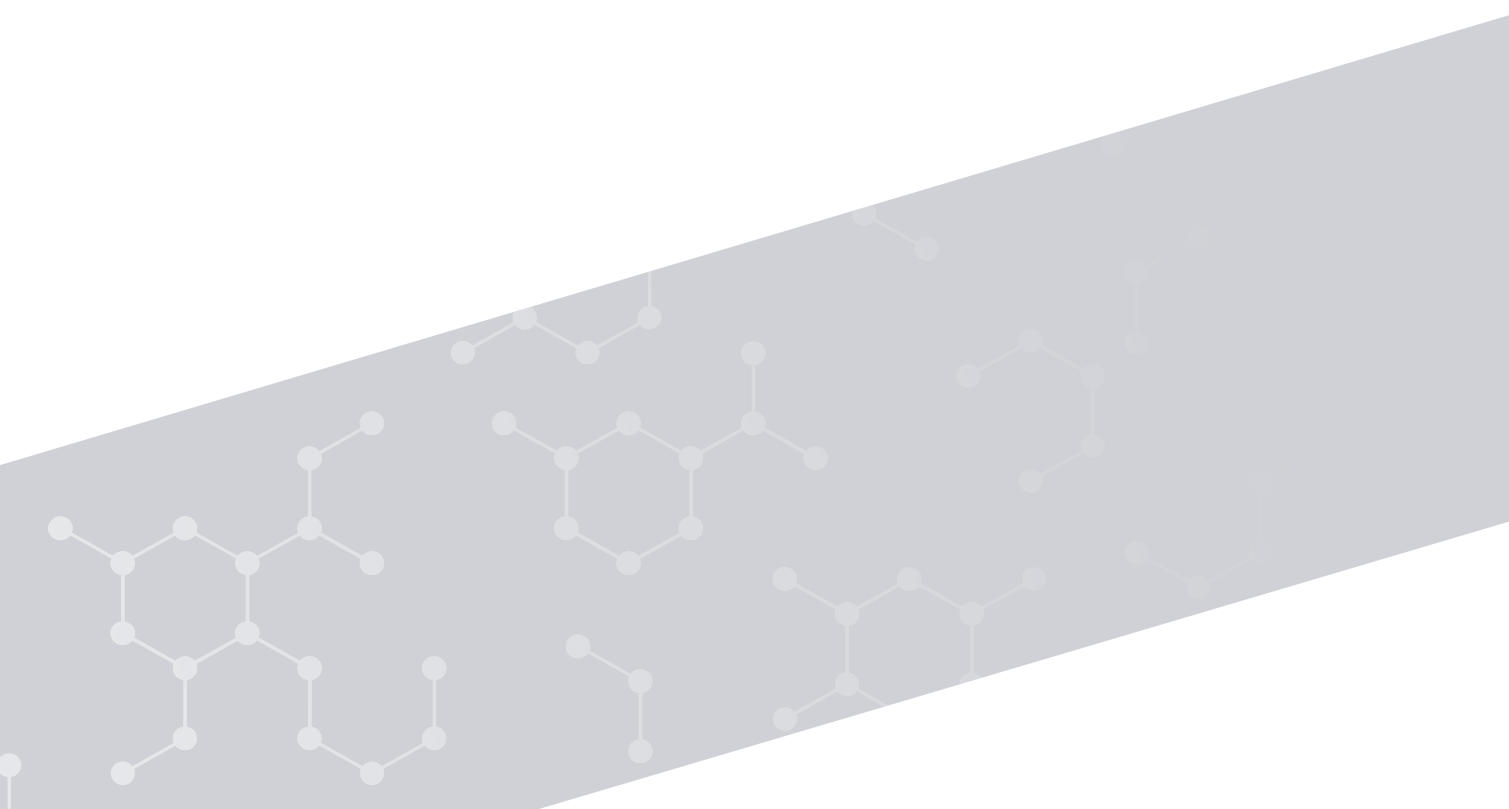
---

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

◆ **[26] HVID A., et al.**

---

Measles, mumps, rubella vaccination and autism. A nationwide cohort study. *Ann Intern Med*, 2019 Mar 5. Doi: 10.7326/M18-2101.





## ANNEXE

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

### Organisation du système de pharmacovigilance

Le système de pharmacovigilance comprend :

- ◆ **Un échelon régional** avec 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) répartis sur toute la France de façon à favoriser les échanges de proximité avec les professionnels de santé. Les CRPV assurent le recueil et la transmission des EI/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>◆ Angioedème</li> <li>◆ Prurit généralisé avec éruption / rash cutané</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Hypotension</li> <li>◆ Choc [au moins 3 critères parmi : tachycardie, recharge capillaire de plus de 3 secondes, volume d'éjection central réduit, perte ou baisse de conscience]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Respiration sifflante bilatérale</li> <li>◆ Stridor</li> <li>◆ Gonflement des voies respiratoires supérieures</li> <li>◆ Détresse respiratoire [au moins 2 parmi : tachypnées, utilisation du muscle accessoire, récession, cyanose, grognements]</li> </ul>	
Mineur	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Prurit généralisé sans éruption / rash cutané</li> <li>◆ Sensation de picotements généralisée</li> <li>◆ Urticaire au site d'injection</li> <li>◆ Yeux rouges qui démangent</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Circulation périphérique réduite [au moins 2 parmi : tachycardie, recharge capillaire de plus de 3 secondes sans hypotension, niveau de conscience abaissé]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Toux sèche persistante</li> <li>◆ Voix rauque</li> <li>◆ Difficultés à respirer sans sifflement / stridor</li> <li>◆ Sensation de gorge fermée / encombrée</li> <li>◆ Éternuements / rhinorrhées</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Diarrhées</li> <li>◆ Douleurs abdominales</li> <li>◆ Nausées</li> <li>◆ Vomissements</li> </ul>

Délai d'apparition dans les 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)