

# RAPPORT D'ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE

SUIVI NATIONAL VACCINS BEXSERO et TRUMENBA (*Rapport n°5 – CSP 30/06/2025*)

SPECIALITE(S)  
DCI  
LABORATOIRE(S)

Référence de l'enquête	E-2014-00520
Date d'ouverture de l'enquête	13/01/2013
CRPV rapporteur	AMIENS / ROUEN
Nom de l'expert rapporteur*	[REDACTED]
Autre(s) participant(s) du CRPV rapporteur- (nom et fonction dans le CRPV)	
CRPV relecteur	NA
Nom de l'expert relecteur*	NA
Noms des experts référents*	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
CRPV coordonnateur (le cas échéant)	NA
Nom de l'expert coordonnateur*	NA
Nom du ou des laboratoires	GSK Vaccines S.r.l. (BEXSERO) et PFIZER (TRUMENBA)
Date(s) du ou des rapports précédents +/- présentation en CSP Surveillance et Pharmacovigilance (Formation restreinte Expertise)	13 JANVIER 2015 15 DECEMBRE 2020 13 AVRIL 2022 05 JUIN 2023
Période couverte par le rapport	01/01/2023 au 31/12/2024

nb : tableau pré-rempli par ANSM

\*informations à occulter dans le rapport anonymisé (cf annexe)

Anonymisation effectuée par  NOM Signature (uniquement en cas d'anonymisation)

## TABLE DES MATIERES

<b>I/ INTRODUCTION.....</b>	<b>6</b>
<b>II/ GENERALITES.....</b>	<b>8</b>
<b>II.1 SUR BEXSERO (VACCIN MENINCOCOCCIQUE GROUPE B (ADNR, COMPOSANT, ADSORBE)) [RCP BEXSERO, HAS JUIN 2021, HCSP OCT 2013] .....</b>	<b>8</b>
A. DONNEES DE PHARMACODYNAMIE .....	8
B. DONNEES PHARMACOCINETIQUE .....	8
C. POPULATION CIBLE, INDICATION(S) ET POSOLOGIE.....	8
D. AVIS DE LA HAS.....	10
E. RECOMMANDATIONS DES SOCIETES SAVANTES .....	11
<b>II.2 SUR TRUMENBA (VACCIN MENINCOCOCCIQUE GROUPE B, RECOMBINANT, ADSORBE) [RCP TRUMENBA] .....</b>	<b>11</b>
A. DONNEES DE PHARMACODYNAMIE .....	11
B. DONNEES PHARMACOCINETIQUE .....	12
C. POPULATION CIBLE, INDICATION(S) ET POSOLOGIE.....	12
D. AVIS DE LA HAS.....	13
E. RECOMMANDATIONS DES SOCIETES SAVANTES .....	14
<b>III/ CONTEXTE/OBJECTIFS/PERIMETRES .....</b>	<b>14</b>
<b>IV/ METHODES.....</b>	<b>15</b>
A. DONNEES ISSUES DES BASES DE PV .....	15
B. DONNEES DU LABORATOIRE .....	15
C. DONNEES DE LA LITTERATURE .....	15
D. AUTRES.....	15
<b>V/ RESULTATS .....</b>	<b>16</b>
<b>V.1 BEXSERO.....</b>	<b>16</b>
A. CHIFFRES DE VENTE - DONNEES D'EXPOSITION (EN FRANCE ET/OU EUROPE OU MONDE) .....	16
B. DONNEES EN FRANCE.....	16
C. DONNEES AU NIVEAU MONDIAL.....	27
D. DONNEES ISSUES DES ESSAIS CLINIQUES .....	29
E. DONNEES DE LA LITTERATURE.....	29
F. PGR .....	30
<b>V.2 TRUMENBA.....</b>	<b>33</b>
A. CHIFFRES DE VENTE - DONNEES D'EXPOSITION (EN FRANCE ET/OU EUROPE OU MONDE) .....	33
B. DONNEES EN FRANCE.....	33
C. DONNEES AU NIVEAU MONDIAL.....	34
E. DONNEES DE LA LITTERATURE.....	35
F. PGR .....	35
G. SITUATIONS PARTICULIERES : MESUSAGES, ERREURS MEDICAMENTEUSES, SURDOSAGES, UTILISATIONS DANS UNE POPULATION PARTICULIERE, EXPOSITION DURANT LA GROSSESSE/ALLAITEMENT (LE CAS ECHEANT) .....	35
<b>VI DISCUSSION DES RESULTATS .....</b>	<b>35</b>
<b>VII. CONCLUSION .....</b>	<b>39</b>
<b>VIII. ANNEXES .....</b>	<b>41</b>

## ABREVIATION

AMM : autorisation de mise sur le marché  
BNPV : base nationale de pharmacovigilance  
CIOMS : Council for International Organizations of Medical Sciences  
CRPV : centre régional de pharmacovigilance  
EHH : Episode d'Hypotonie Hyporéactivité  
EMA : European Medicine Agency  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique  
IIM : infections invasives à méningocoques  
OAHN : Œdème aigu hémorragique du nourrisson  
OMS : organisation mondiale de la santé  
PBRER Periodic benefit risk evaluation Report  
PGR : plan de gestion de risques  
PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee  
PSUR : periodic safety update report  
PT : preferred term  
PTI : purpura thrombopénique immun

## 1- Introduction

BEXSERO est le premier vaccin anti-méningococcique recombinant concernant de multiples souches pathogènes du séro groupe B à avoir obtenu une AMM en Europe. Disponible en France à partir de janvier 2014 dans le cadre des campagnes vaccinales dans des zones ciblées d'hyperendémie, il est, depuis mars 2024, obligatoire pour tous les nourrissons (ajouté au calendrier vaccinal 2025). Il bénéficie depuis 2014 d'un suivi de pharmacovigilance avec 4 rapports déjà présentés. A l'issue du rapport n°3, un nouveau point de pharmacovigilance à un an avait été souhaité du fait de l'arrivée notamment d'un second vaccin antiméningococcique B, TRUMENBA destiné aux 10 ans et plus. Compte-tenu de la faible pénétration du TRUMENBA dans le marché français, il n'avait pas été possible au niveau du rapport n°4 de comparer le profil de sécurité entre ces 2 vaccins sur le territoire national ; ce rapport montrait néanmoins la persistance de cas d'erreurs médicamenteuses correspondant le plus souvent à des schémas incomplets ou erronés pour BEXSERO et des cas de confusion entre les spécialités des vaccins anti-méningocoques B. Dans ce contexte et compte tenu de la vaccination rendue obligatoire pour les plus petits, la poursuite du suivi national pour les 2 vaccins avait été jugée nécessaire, en ciblant les effets indésirables graves et les erreurs médicamenteuses.

## 2- Méthode

Les effets indésirables notifiés à la pharmacovigilance française (CRPV et laboratoire) ainsi que les erreurs médicamenteuses (y compris sans effet indésirable) après vaccination par le BEXSERO ou le TRUMENBA entre le 01/01/2023 et le 31/12/2024 ont été analysés et mis en perspective des données de la littérature.

## 3- Principaux résultats et discussion

L'analyse porte sur 854 cas impliquant le BEXSERO dont 160 graves (18,7%), décrivant 1719 effets indésirables, dont 387 graves (22,5%). Ils concernent majoritairement les nourrissons (49,3%) et sont toujours dominés par les troubles généraux et des réactions locales au point d'injection (48% des effets rapportés). Le taux de notification est comparable à ceux retrouvés dans la littérature.

On retrouve 4 décès chez des nourrissons (dont 1 cas de Kawasaki déjà vu sur la période précédente), survenus respectivement quelques heures, à J13 post-vaccination, dont le lien potentiel avec le vaccin reste difficile à statuer et est exclu pour 2.

Aucun signal majeur n'est relevé sur la période mais l'analyse objective de nouveaux cas de purpuras thrombopénique immun et vasculaire dont le lien avec le vaccin reste difficile à établir ainsi que des syndromes de Guillain-Barré, qui sont pour ces 2 effets, non mentionnés au RCP.

Parmi les effets de gravité moindres, on relève 3 cas de **Oedème Aigu Hémorragique du Nourrisson (OAHN)**, bénin mais cliniquement impressionnant, que nous **considérons comme un signal faible et de risque faible**. De la même manière, les **pigmentations et les hypertrichoses au site d'injection** bien que non graves sont inquiétantes pour les parents et à l'origine d'investigations inutiles et devraient faire l'objet d'une information par le biais du RCP et de la notice ; **il s'agit d'un signal fort et de risque faible**.

Considérant les effets d'intérêt, on retrouve toujours des cas d'épisodes d'hypotonie-hyporéactivité (EHH) rapportés chez des enfants de 2 ans et moins, des cas de convulsions fébriles et de méningisme, un cas d'anaphylaxie et 1 cas d'inefficacité avéré chez une patiente [REDACTED].

On observe toujours des cas d'impotence fonctionnelle chez les moins de 5 ans et il y a encore, sur cette période, 13 cas attirant l'attention sur une voie d'administration non conforme (injections dans la cuisse au lieu du deltoïde, responsables de troubles de la marche chez des enfants de 3 à 6 ans).

Comme précédemment, on retrouve un nombre important de cas rapportant des erreurs au cours du suivi (31,3%) mais non responsables d'effets indésirables. Ces erreurs correspondent le plus souvent à **des erreurs de stockage** conduisant à jeter inutilement des doses, en l'absence d'information, dans le RCP, sur la stabilité hors réfrigérateur ; **Il s'agit d'un signal fort et de risque faible**. On relève également des erreurs de schémas incomplets/inappropriés possiblement liées à la complexité du schéma vaccinal nous conduisant à réitérer notre demande d'un document de bon usage à l'attention des prescripteurs.

Pour le TRUMENBA, 1 seul cas d'erreur (hors période) d'administration de ce vaccin à la place de BEXSERO est rapporté sur la période, faisant écho aux 2 autres cas d'injections de BEXSERO à la place de TRUMENBA. Ces erreurs confirment la nécessité d'une information renforcée auprès des professionnels de santé et des patients, sur la non interchangeabilité. Il **s'agit d'un signal fort de risque élevé**.

#### **4- Conclusions**

L'objectif principal était de mesurer l'impact des nouvelles recommandations vaccinales et de l'arrivée du TRUMENBA.

Ce nouveau bilan reste globalement cohérent avec le RCP de BEXSERO même s'il identifie 4 nouveaux signaux de sécurité, les OAHN, les pigmentations, les hypertrichoses au site d'injection et les erreurs de stockage.

Concernant TRUMENBA les données restent limitées mais alertent sur les risques de confusion entre les spécialités des vaccins anti-méningocoque B (7 cas depuis le début du suivi), et il semble toujours d'actualité d'envisager des mesures visant à réduire **ce risque qui reste un signal fort et de risque élevé** compte-tenu de la population concernée.

**Au vu de l'ensemble des données analysées dans ce 5<sup>ème</sup> rapport, des nouvelles recommandations de mars 2025, des campagnes de vaccinations régionales, les rapporteurs proposent la poursuite du suivi national pour ces deux vaccins, en maintenant cette méthodologie ciblant les effets graves et les erreurs médicamenteuses, y compris sans effet indésirable.**

## I/ Introduction

	PRINCEPS	
<b>Nom commercial</b>	<b>BXSERO<sup>1</sup></b>	<b>TRUMENBA<sup>2</sup></b>
<b>DCI</b>	Protéine de fusion recombinante NHBA de <i>Neisseria meningitidis</i> groupe B Protéine recombinante NadA de <i>Neisseria meningitidis</i> groupe B Protéine de fusion recombinante fHbp de <i>Neisseria meningitidis</i> groupe B Vésicules de membrane externe (OMV) de <i>Neisseria meningitidis</i> groupe B, souche NZ98/254 mesurée en tant que proportion de l'ensemble des protéines contenant l'antigène PorA P	fHbp de la sous-famille A de <i>Neisseria meningitidis</i> de séro-groupe B fHbp de la sous-famille B de <i>Neisseria meningitidis</i> de séro-groupe B
<b>Classe ATC</b>	J07AH09	J07AH09
<b>Excipient(s) à effet notoire</b>	Adsorbées sur hydroxyde d'aluminium (0,5 mg Al <sup>3+</sup> )	/
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	Suspension injectable en seringue préremplie, dose de 0,5 ml	Suspension injectable en seringue préremplie, dose de 0,5 ml
<b>Classe pharmacologique</b>	Vaccins méningococciques	Vaccins méningococciques
<b>Indication(s)</b>	Immunisation active des sujets à partir de l'âge de 2 mois contre l'infection invasive méningococcique causée par <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe B	Immunisation active des sujets à partir de l'âge de 10 ans pour la prévention contre les maladies invasives méningococciques causées par <i>Neisseria meningitidis</i> de séro-groupe B
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	Liste 1	Liste 1
<b>Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et corapporteur si procédure européenne)</b>	Procédure centralisée	Procédure centralisée
<b>PSUR : EURD list,(oui/non) Si oui : - pays rapporteur - prochaine DLP</b>	Oui Pays rapporteur : Suède	

<sup>1</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/BXSERO-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/BXSERO-epar-product-information_fr.pdf)

<sup>2</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trumenba-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trumenba-epar-product-information_fr.pdf)

<b>- fréquence de soumission</b>		
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	Laboratoire GlaxoSmithKline	Laboratoire Pfizer
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	<b>13/01/2013</b>	
<b>Date de commercialisation en France</b>	<b>09/12/2013</b>	
<b>Pays en Europe commercialisant la spécialité(s)</b>		

*nb : tableau pré-rempli par ANSM*

## **II/ Généralités**

### **II.1 sur BEXSERO (vaccin méningococcique groupe B (ADNr, composant, adsorbé)) [RCP BEXSERO, HAS juin 2021, HCSP oct 2013]**

BEXSERO est le premier vaccin anti-méningococcique recombinant concernant de multiples souches pathogènes du séro groupe B à avoir obtenu une AMM en Europe. Il est aussi commercialisé aux États-Unis, au Canada ou encore en Australie.

#### **A. Données de pharmacodynamie**

Classe pharmacothérapeutique : vaccins méningococciques, Code ATC : J07AH09

##### **Mécanisme d'action :**

L'immunisation par BEXSERO vise à stimuler la production d'anticorps bactéricides qui reconnaissent les antigènes vaccinaux NHBA, NadA, fHbp et PorA P1.4 (l'antigène immunodominant présent dans le composant OMV) et sont considérés comme protecteurs contre l'infection invasive à méningocoque (IIM).

L'analyse d'environ 1 000 isolats de souches invasives de méningocoques B prélevés entre 2007 et 2008 dans 5 pays européens a montré que, selon le pays d'origine, entre 73 et 87 % des isolats de méningocoques B présentaient un profil antigénique MATS (Meningococcal antigen Typing system) couvert par le vaccin. Dans l'ensemble, 78 % (IC95% : 63-90) du millier de souches étaient potentiellement sensibles aux anticorps induits par la vaccination. Pour les souches circulant en France, la couverture prévue était de 85% (IC95% : 69-93) [Vogel U, 2013].

##### **Efficacité clinique :**

L'efficacité de BEXSERO n'a pas été évaluée dans le cadre d'essais cliniques. L'efficacité du vaccin a été déduite en démontrant l'induction de réponses en anticorps bactéricides dans le sérum vis-à-vis de chacun des antigènes vaccinaux (voir ci-dessous Immunogénicité).

##### **Immunogénicité :**

Les réponses en anticorps bactéricides du sérum à chacun des antigènes vaccinaux NadA, fHbp, NHBA et PorA P1.4 ont été évaluées en utilisant quatre souches de référence de méningocoques B. Les anticorps bactéricides contre ces souches ont été mesurés par l'étude de l'activité bactéricide du sérum en utilisant du sérum humain comme source de complément (hSBA).

La plupart des études principales d'immunogénicité étaient des essais cliniques randomisés, contrôlés et multicentriques. L'immunogénicité a été évaluée par des schémas d'administration à 2 ou 3 doses chez les nourrissons, les enfants, les adolescents et les adultes de moins de 50 ans.

#### **B. Données pharmacocinétique**

Sans objet

#### **C. Population cible, indication(s) et posologie**

Le méningocoque (*Nisseria meningitidis*) est une bactérie exclusivement retrouvée chez l'homme, commensale du rhinopharynx, qui se transmet par voie aérienne. Il est à l'origine d'infections invasives (II) rares mais graves, dont l'évolution peut être fatale. Ses principales manifestations sont la méningite, la méningococcémie et pour la forme la plus sévère, le purpura fulminans. Actuellement, 6 sérogroupes sont à l'origine de la plupart des cas d'infections invasives à méningocoques (IIM) : A, B, C, X, Y et W.

Les facteurs de survenue d'une IIM sont notamment ceux liés à la bactérie (virulence de la souche) et ceux liés à l'hôte, comme les altérations des défenses immunitaires, de la voie du complément ou de l'état de la muqueuse respiratoire.

En France, les IIM restent majoritairement liées aux méningocoques de séro groupe B (60,9 % des cas sur la période 2006-2015) [HAS juin 2021, Parent du Chatelet I, 2017]. Les IIM concernent principalement les enfants de moins de 5 ans, avec, à son apogée, en 2008, 179 cas, pour être réduit de moitié à 88 cas en 2019. Environ 6% des cas ont présenté des séquelles précoces. La létalité des IIM est comprise entre 9 % et 12 % et en 2019, chez les moins de 5 ans, 88 cas des IIM B et 3 décès ont été enregistrés [HAS juin 2021]. Depuis juin 2022, la recommandation de vacciner

tous les nourrissons contre les infections invasives à méningocoque de type B, à partir de 2 mois et avant l'âge de 2 ans, est inscrite dans le calendrier des vaccinations.

Une recrudescence importante des infections IIM a été observée au cours de la saison 2024-2025 avec un nombre exceptionnellement élevé de cas au mois de janvier 2025 (90 cas, données non consolidées). Les IIM liées au sérotype B restent les plus fréquentes. Pour l'ensemble de l'année 2024, 615 cas d'IIM ont été déclarés en France, correspondant au plus grand nombre annuel de cas depuis 2010. Le risque d'IIM est élevé chez les nourrissons dans les premiers mois de vie, mais on observe également de nombreux cas chez les adolescents et les adultes. Cinquante décès ont été déclarés entre les mois de juillet 2024 et janvier 2025, soit une létalité globale de 13,7 %. La létalité des IIM W est particulièrement élevée : elle était de 19,8 %, de 12,5 % pour les IIM B et 10,4 % pour les IIM Y [Santé Publique France infections invasives à méningocoques en France au 31/01/2025, publié le 19.02.2025].

Le RCP recommande actuellement, suivant l'âge, les schémas posologiques repris dans le Tableau ci-dessous .  
[RCP BEXSERO]

Résumé de la posologie / Age lors de la première dose	Primovaccination	Intervalles entre les doses de primovaccination	Rappel
<b>Nourrissons de 2 à 5 mois(a)</b>	Trois doses de 0,5 ml chacune	1 mois minimum	Oui, une dose entre l'âge de 12 et 15 mois avec un intervalle d'au moins 6 mois entre la primovaccination et la dose de rappel (b, c)
	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	
<b>Nourrissons de 6 à 11 mois</b>	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Oui, une dose au cours de la deuxième année avec un intervalle d'au moins 2 mois entre la primovaccination et la dose de rappel (c)
<b>Enfants de 12 à 23 mois</b>	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Oui, une dose avec un intervalle de 12 à 23 mois entre la primovaccination et la dose de rappel (c)
<b>Enfants de 2 à 10 ans</b>	Deux doses de 0,5 ml chacune	1 mois minimum	Selon les recommandations officielles, une dose de rappel peut être envisagée chez les sujets présentant un risque continu d'exposition à infection méningococcique (d)
<b>Adolescents (à partir de 11 ans) et adultes*</b>			

a La première dose ne doit pas être administrée avant l'âge de 2 mois. La sécurité et l'efficacité de BEXSERO chez les nourrissons de moins de 8 semaines n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

b En cas de retard, la dose de rappel ne doit pas être administrée au-delà de l'âge de 24 mois.

c Voir rubrique 5.1. La nécessité et le moment d'administration d'une dose de rappel n'ont pas encore été déterminés.

d Voir rubrique 5.1.

\* Il n'existe aucune donnée chez les adultes de plus de 50 ans.

Parmi les sujets vaccinés par Bexsero, 6 837 étaient des nourrissons et des enfants (de moins de 2 ans), 1 051 étaient des enfants (entre 2 et 10 ans) et 2 677 étaient des adolescents et des adultes. Les effets indésirables étaient :

*Nourrissons et enfants (jusqu'à l'âge de 10 ans) :*

*Affections hématologiques et du système lymphatique :* Fréquence indéterminée : lymphadénopathie.

*Affections du système immunitaire :* Fréquence indéterminée : réactions allergiques

*Troubles du métabolisme et de la nutrition :* très fréquent : troubles alimentaires

*Affections du système nerveux :* Très fréquent : somnolence, pleurs inhabituels, céphalées ; Peu fréquent : convulsions (y compris convulsions fébriles) ; Fréquence indéterminée : épisode d'hypotonie-hyporéactivité, irritation des méninges (des signes d'irritation des méninges, tels qu'une raideur de la nuque ou une photophobie, ont été rapportés sporadiquement peu de temps après la vaccination. Ces symptômes ont été de nature légère et transitoire).

*Affections vasculaires :* Peu fréquent : pâleur (rare après le rappel) ; Rare : syndrome de Kawasaki

*Affections gastro-intestinales :* Très fréquent : diarrhée, vomissements (peu fréquents après le rappel)

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Très fréquent : rash (enfants âgés de 12 à 23 mois) (peu fréquent après le rappel) ; Fréquent : rash (nourrissons et enfants âgés de 2 à 10 ans) ; peu fréquent : eczéma ; Rare : urticaire.  
**Affections musculo-squelettiques et systémiques** : Très fréquent : arthralgies.  
**Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Très fréquent : fièvre ( $\geq 38$  °C), sensibilité au niveau du site d'injection (y compris sensibilité sévère au site d'injection définie par des pleurs lors d'un mouvement du membre ayant reçu l'injection), érythème au site d'injection, gonflement du site d'injection, induration au site d'injection, irritabilité ; Peu fréquent : fièvre ( $\geq 40$  °C) ; Fréquence indéterminée : réactions au site d'injection (incluant un gonflement étendu du membre vacciné, vésicules au point d'injection ou autour du site d'injection et nodule au site d'injection pouvant persister pendant plus d'un mois).

**Adolescents (à partir de 11 ans) et adultes** :

**Affections hématologiques et du système lymphatique** : Fréquence indéterminée : lymphadénopathie.  
**Affections du système immunitaire** : Fréquence indéterminée : réactions allergiques  
**Affections du système nerveux** : Très fréquent : céphalées ; Fréquence indéterminée : syncope ou réaction vasovagale à l'injection, irritation des méninges (des signes d'irritation des méninges, tels qu'une raideur de la nuque ou une photophobie, ont été rapportés sporadiquement peu de temps après la vaccination. Ces symptômes ont été de nature légère et transitoire).  
**Affections gastro-intestinales** : Très fréquent : nausées  
**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Fréquence indéterminée : rash.  
**Affections musculo-squelettiques et systémiques** : Très fréquent : myalgies, arthralgies.  
**Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Très fréquent : douleur au point d'injection (y compris douleur sévère au point d'injection définie par une incapacité à mener à bien des activités quotidiennes normales), gonflement du site d'injection, induration au point d'injection, érythème au site d'injection, malaise ; Fréquence indéterminée : fièvre, réactions au site d'injection (incluant gonflement étendu du membre vacciné, vésicules au point d'injection ou autour du site d'injection et nodule au site d'injection pouvant persister plus d'un mois).

## D. Avis de la HAS

Dans le nouveau calendrier vaccinal de juin 2022, la vaccination contre les infections invasives à méningocoques (IIM) de séro groupe B par BEXSERO est recommandée chez l'ensemble des nourrissons dès l'âge de deux mois et avant l'âge de deux ans avec le schéma suivant : première dose à l'âge de 3 mois, 2<sup>e</sup> dose à 5 mois et dose de rappel à 12 mois (M3, M5, M12). La vaccination contre le méningocoque B est également recommandée pour l'entourage familial des personnes à risque élevé d'IIM. Un rappel de vaccination contre le méningocoque B tous les 5 ans est recommandé chez les personnes présentant un risque continu d'exposition aux IIM.

En mars 2024, renforcement de la stratégie vaccinale contre le séro groupe B en rendant obligatoire la vaccination chez les nourrissons selon le schéma M3, M5 et M12 avec une vaccination possible jusqu'à 2 ans. Par ailleurs, bien que non officiellement recommandée pour les adolescents à partir de 15 ans (*en raison de la durée courte de cette protection (3-5 ans), de la nécessité d'administrer deux injections et de l'absence d'efficacité du vaccin à conférer une protection collective indirecte aux populations non vaccinées*), la vaccination contre le méningocoque B avec rattrapage jusqu'à l'âge de 24 ans est désormais remboursée (BEXSERO ou TRUMENBA) [HAS mars, 2024].

En janvier 2025 : ajout au calendrier de l'obligation vaccinale chez les nourrissons de 2 ans.

En mars 2025, recommandation transitoire d'un rattrapage vaccinal par BEXSERO étendue jusqu'à l'anniversaire des 5 ans. A partir de 2 ans, le schéma vaccinal est à 2 doses en respectant un intervalle minimal d'1 mois entre les doses. Maintien du remboursement pour les 15 à 24 ans (BEXSERO ou TRUMENBA) [HAS mars, 2025].

Recommandations HAS 18 mars 2025

Sérogroupe	Nourrissons	Adolescents et jeunes adultes (11-24 ans)	Autres populations
B	<p>✔ Vaccination obligatoire chez les nourrissons selon le schéma :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1<sup>re</sup> dose à 3 mois</li> <li>- 2<sup>ème</sup> dose à 5 mois</li> <li>- Dose de rappel à 12 mois</li> <li>- Vaccination possible jusqu'à 2 ans</li> </ul> <p><b>Mesure transitoire</b> : rattrapage vaccinal jusqu'à 5 ans chez les enfants non vaccinés. A partir de 2 ans, schéma à deux doses en respectant un intervalle minimal d'un mois entre les doses.</p> <p>➔ <b>Vaccin</b> : Bexsero</p>	<p>✘ Ne pas élargir, à ce stade, à tous les adolescents la vaccination dirigée contre le séro groupe B</p> <p><b>Rendre effectif le remboursement de la vaccination dirigée contre le séro groupe B à partir de 15 ans, chez les 15 à 24 ans souhaitant se faire vacciner</b></p>	Maintien de la stratégie en vigueur chez les personnes à risques et en situation d'hyperendémie
			➔ <b>Vaccins</b> : Trumenba et Bexsero

### **Service Médical Rendu (SMR)**

#### **Important**

Le service médical rendu par BEXSERO reste important dans l'immunisation active contre les infections invasives à méningocoque de sérotype B, des sujets à partir de l'âge de 2 mois, uniquement dans les populations recommandées par la HAS le 3 juin 2021.

### **Amélioration du service médical rendu (ASMR)**

#### **Important**

Les modifications d'AMM et l'actualisation de la stratégie vaccinale n'ont pas modifié le niveau d'amélioration du service médical rendu qui reste important (ASMR II) dans la prévention des infections invasives méningococciques de sérotype B, dans les populations recommandées par la HAS en 2021.

## **E. Recommandations des sociétés savantes**

Les recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) n'ont pas été modifiées sur la période.

## **II.2 sur TRUMENBA (vaccin méningococcique groupe B, recombinant, adsorbé) [RCP TRUMENBA]**

TRUMENBA, qui dispose d'une AMM Européenne depuis le 24 mai 2017 n'est commercialisé en France que depuis le 21 septembre 2021 indiqué pour l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 10 ans pour la prévention contre les maladies invasives méningococciques causées par *Neisseria meningitidis* de sérotype B.

### **A. Données de pharmacodynamie**

Classe pharmacothérapeutique : vaccins méningococciques, Code ATC : J07AH09

#### **Mécanisme d'action :**

TRUMENBA est un vaccin composé de deux variants (A et B) de la lipoprotéine recombinante fHbp (protéine de liaison du facteur H). Le fHbp se trouve à la surface des bactéries méningococciques et facilite l'échappement immunitaire des bactéries de l'hôte. Les variants de fHbp se divisent en deux sous-familles immunologiquement distinctes, la sous-famille A et la sous-famille B, et plus de 96 % des isolats méningococciques de sérotype B en Europe expriment des variants de fHbp de l'une ou l'autre sous-famille à la surface des bactéries. L'immunisation par TRUMENBA est destinée à stimuler la production d'anticorps bactéricides capables de reconnaître le fHbp exprimée par les méningocoques. L'analyse de plus de 2 150 isolats de souches invasives de méningocoques de sérotype B différents collectés entre 2000 et 2014 dans 7 pays européens, aux États-Unis et au Canada a démontré que plus de 91 % de tous les isolats méningococciques de sérotype B exprimaient des niveaux de fHbp suffisants pour être sensibles à la destruction bactéricide par les anticorps induits par le vaccin.

#### **Efficacité clinique :**

L'efficacité de TRUMENBA n'a pas été évaluée dans le cadre d'essais cliniques. L'efficacité du vaccin a été déduite en démontrant l'induction de réponses en anticorps sériques bactéricides vis-à-vis de quatre souches test de méningocoque de sérotype B (voir rubrique Immunogénicité). Les quatre souches test expriment des variants de fHbp représentant les deux sous-familles (A et B) et, prises ensemble, elles sont représentatives des souches de méningocoque de sérotype B responsables des maladies invasives.

#### **Immunogénicité :**

La protection contre l'infection invasive méningococcique est conférée par les anticorps bactéricides sériques contre les antigènes bactériens de surface. Les anticorps bactéricides agissent de concert avec le complément humain pour détruire les méningocoques. Ce procédé est mesuré in vitro par l'étude de l'hSBA pour le méningocoque de sérotype B. Un titre hSBA  $\geq 1:4$  est supposé assurer une protection contre l'infection à méningocoque. Au cours d'une analyse d'immunogénicité effectuée avec TRUMENBA, un seuil de titre hSBA plus conservateur  $\geq 1:8$  ou  $1:16$  a été appliqué, selon la souche hSBA.

La couverture vaccinale a été étudiée à l'aide des quatre souches de référence de méningocoque de séro groupe B : deux exprimant le fHbp de la sous-famille A (variants A22 et A56) et deux exprimant le fHbp de la sous-famille B (variants B24 et B44). Afin de soutenir et d'élargir l'étendue de la couverture vaccinale, 10 autres souches test de méningocoque de séro groupe B ont été utilisées, dont six expriment le fHbp de la sous-famille A (variants A06, A07, A12, A15, A19 et A29) et quatre expriment le fHbp de la sous-famille B (variants B03, B09, B15 et B16).

La plupart des études principales d'immunogénicité étaient des essais cliniques randomisés, contrôlés et multicentriques. L'immunogénicité a été évaluée par des schémas d'administration à 2 ou 3 doses chez les personnes âgées de 10 à 25 ans.

## **B. Données pharmacocinétique**

Sans objet

## **C. Population cible, indication(s) et posologie**

TRUMENBA est indiqué pour l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 10 ans pour la prévention contre les maladies invasives méningococciques causées par *Neisseria meningitidis* de séro groupe B. Il ne doit pas être utilisé chez les nourrissons âgés de 2 à 6 mois en raison de préoccupations liées à la sécurité.

### *Schémas de primovaccination :*

2 doses : (de 0,5 ml chacune) administrées à 6 mois d'intervalle (voir rubrique 5.1).

3 doses : 2 doses (de 0,5 ml chacune) administrées à au moins 1 mois d'intervalle, suivies d'une troisième dose administrée au moins 4 mois après la deuxième dose (voir rubrique 5.1).

### *Dose de rappel*

Une dose de rappel devrait être envisagée à la suite de chacun des deux schémas posologiques chez les sujets présentant un risque continu d'infection invasive à méningocoque.

### *Autre population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de TRUMENBA chez les enfants âgés de moins de 10 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles chez les enfants âgés de 1 à 9 ans sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1 du RCP ; cependant, aucune recommandation posologique ne peut être donnée car les données sont limitées.

Le profil de sécurité présenté repose sur l'analyse de plus de 17 000 sujets (âgés de 1 an et plus) ayant été vaccinés avec au moins une dose de TRUMENBA au cours des études cliniques terminées. Chez plus de 16 000 sujets âgés de 10 ans et plus, les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient les céphalées, la diarrhée, les nausées, les douleurs musculaires, les douleurs articulaires, la fatigue, les frissons, ainsi que les douleurs, les gonflements et rougeurs au site d'injection.

Les effets indésirables consécutifs à la vaccination de rappel chez 301 sujets âgés de 15 à 23 ans ont été similaires aux effets indésirables observés dans le cadre du schéma de primovaccination par TRUMENBA, environ 4 ans plus tôt.

*Affections du système immunitaire* : Fréquence indéterminée : réactions allergiques

*Affections du système nerveux* : Très fréquent : céphalées

*Affections gastro-intestinales* : Très fréquent : diarrhée ; nausées ; Fréquent : vomissements

*Affections musculo-squelettiques et systémiques* : Très fréquent : douleurs musculaires (myalgies) ; douleurs articulaires (arthralgies)

*Troubles généraux et anomalies au site d'administration* : Très fréquent : frissons ; fatigue ; rougeur (érythème) ; gonflement (induration) et douleur au site d'injection ; Fréquent : fièvre  $\geq 38$  °C (pyrexie)

Dans une étude portant sur 220 nourrissons âgés de 1 à moins de 2 ans, les effets indésirables apparus à la fréquence « très fréquent » ( $\geq 1/10$ ) étaient somnolence, irritabilité (agitation), perte ou diminution de l'appétit, fièvre, ainsi que douleurs, gonflements et rougeurs au site d'injection.

Dans une étude portant sur 294 enfants âgés de 2 à 9 ans, les effets indésirables apparus à la fréquence « très fréquent » ( $\geq 1/10$ ) étaient céphalées, diarrhée, vomissements, douleurs musculaires, douleurs articulaires, fièvre, fatigue, ainsi que douleurs, gonflements et rougeurs au site d'injection.

Dans les études cliniques, la fièvre ( $\geq 38$  °C) est apparue plus fréquemment à mesure que l'âge du sujet diminuait. Parmi les sujets âgés de 1 à moins de 2 ans, 37,3 % ont présenté de la fièvre ; parmi les sujets âgés de 2 à 9 ans, 24,5 % ont présenté de la fièvre ; parmi les sujets âgés de 10 à 18 ans, 9,8 % ont présenté de la fièvre ; et parmi les sujets âgés de 18 à 25 ans, 4,4 % ont présenté de la fièvre. La fièvre a suivi un schéma prévisible après la vaccination

: elle est apparue dans les 2 à 4 jours, a duré 1 jour et a été de sévérité légère à modérée. Le taux et la sévérité de la fièvre ont eu tendance à diminuer avec les vaccinations ultérieures de TRUMENBA.

Dans une étude portant sur 115 nourrissons âgés de 2 mois et 48 nourrissons âgés de 6 mois ayant reçu TRUMENBA ou un vaccin méningococcique recombinant expérimental contenant TRUMENBA co-administré avec des vaccins autorisés pour ce groupe d'âge, les effets indésirables suivants sont apparus à la fréquence « très fréquent » ( $\geq 1/10$ ) : somnolence, irritabilité (agitation), perte ou diminution de l'appétit, fièvre, ainsi que douleurs, gonflements et rougeurs au site d'injection.

La fièvre ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ) a été rapportée chez 74 % des sujets, dont 69 % (33 sur 48) des sujets âgés de 6 mois et 76 % (87 sur 115) des sujets âgés de 2 mois. L'apparition d'une fièvre supérieure à  $38,9^\circ\text{C}$ -  $40,0^\circ\text{C}$  était très fréquente (12,0 à 25,0 %) dans les deux groupes d'âge, malgré l'utilisation de paracétamol. Le taux et la sévérité de la fièvre n'ont pas diminué avec la deuxième vaccination chez les nourrissons les plus jeunes.

L'étude a pris fin car deux nourrissons âgés de 2 mois ont développé de la fièvre ( $39,3^\circ\text{C}$  et  $39^\circ\text{C}$ , respectivement) après la première vaccination qui, malgré l'utilisation d'antipyrétiques, a nécessité une prise en charge médicale et des investigations comprenant une ponction lombaire.

#### D. Avis de la HAS

En mars 2024, renforcement de la stratégie vaccinale contre le séro groupe B en rendant obligatoire la vaccination chez les nourrissons selon le schéma M3, M5 et M12 avec une vaccination possible jusqu'à 2 ans par BEXSERO. Par ailleurs, bien que non officiellement recommandée pour les adolescents à partir de 15 ans (*en raison de la durée courte de cette protection (3-5 ans), de la nécessité d'administrer deux injections et de l'absence d'efficacité du vaccin à conférer une protection collective indirecte aux populations non vaccinées*), la vaccination contre le méningocoque B avec rattrapage jusqu'à l'âge de 24 ans est désormais remboursée (BEXSERO ou TRUMENBA) [HAS, mars 2024]. En mars 2025, recommandation transitoire d'un rattrapage vaccinal par BEXSERO étendue jusqu'à l'anniversaire des 5 ans. A partir de 2 ans, le schéma vaccinal est à 2 doses en respectant un intervalle minimal d'1 mois entre les doses. Maintien du remboursement pour les 15 à 24 ans (BEXSERO ou TRUMENBA) [HAS, mars 2025].

Les vaccins TRUMENBA et BEXSERO n'étant pas interchangeables, les personnes qui ont commencé un programme de vaccination avec l'un des vaccins doivent le poursuivre avec le même vaccin. Pour les personnes présentant un risque continu d'exposition à infection méningococcique, un rappel de vaccin contre les IIM de séro groupe B (TRUMENBA et BEXSERO) est recommandé tous les 5 ans.

A noter que TRUMENBA est remboursé comme pour le BEXSERO chez les 15-24 ans depuis mars 2024.

#### Service Médical Rendu (SMR)

##### **Important**

Le service médical rendu par TRUMENBA est important dans l'immunisation active contre les infections invasives à méningocoque de séro groupe B, des sujets à partir de l'âge de 10 ans, uniquement dans les populations recommandées par *la HAS le 3 juin 2021*.

#### Amélioration du service médical rendu (ASMR)

Compte tenu :

##### **V (absence)**

- du besoin médical à étoffer l'offre vaccinale contre les infections invasives à méningocoque de séro groupe B,
- de l'immunogénicité induite par TRUMENBA, vaccin méningococcique groupe B (recombinant, adsorbé) contre les souches méningococciques de séro groupe B,
- du profil de tolérance favorable,

Mais,

- de l'absence de données comparatives versus BEXSERO (vaccin méningococcique groupe B),

la Commission considère que TRUMENBA, vaccin méningococcique groupe B (recombinant, adsorbé), n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), dans la prévention des infections invasives méningococciques de séro groupe B, par rapport à BEXSERO (vaccin méningococcique groupe B).

### E. Recommandations des sociétés savantes

Les recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) n'ont pas été modifiées sur la période [HCSP 22 juin 2021]

## **III/ Contexte/Objectifs/Périmètres**

### A. Rappel Historique

Une souche invasive particulière de méningocoque de séro groupe B était responsable depuis 2003 d'une situation hyperendémique d'abord en Seine-Maritime, puis dans la Somme et enfin en Pyrénées-Atlantiques. Une campagne de vaccination par le vaccin MENBVAC a été débutée en 2006 sur ces trois zones d'hyperendémie. MENBVAC n'avait pas d'AMM.

Le vaccin BEXSERO ayant obtenu une AMM européenne le 14 janvier 2013, est utilisé suivant différentes modalités, intégré au schéma vaccinal national ou restreint aux populations à risques [European Centre for Disease 2017]. En France, le HCSP a recommandé dès février 2013 la substitution du vaccin MENBVAC par le vaccin BEXSERO. Ce vaccin a été utilisé à partir de janvier 2014 [HCSP, oct 2013].

En juillet 2014, le HCSP recommandait l'arrêt des campagnes de vaccination par MENBVAC et BEXSERO dans les zones ciblées.

Les CRPV d'Amiens et de Rouen ont été désignés par l'ANSM comme co-responsables du suivi de pharmacovigilance du vaccin BEXSERO.

Les conclusions du premier rapport de suivi de ce vaccin durant la campagne de vaccination ont été présentées au Comité Technique de Pharmacovigilance du 13/01/2015. Dans la majorité des cas, il s'agissait de réactions locales (65%), avec des tuméfactions au point d'injection (46%). Juste derrière en termes d'incidence, arrivaient les fièvres (56%). Seulement 4 cas avaient été cotés « médicalement grave ». Ainsi, aucun signal de sécurité particulier sur la période de suivi de près de 11 mois n'avait été mis en évidence. Cependant, compte tenu du faible recul, il semblait nécessaire de poursuivre la surveillance.

A la suite d'une modification de son AMM simplifiant le schéma de primo-vaccination chez les nourrissons et l'arrivée d'un second vaccin antiméningococcique B (TRUMENBA), la Haute Autorité de Santé (HAS) s'est autosaisie afin de réévaluer la place de BEXSERO dans la stratégie de prévention des infections invasives à méningocoques B en France [HAS, juin 2021]. Dans ce contexte, un nouveau bilan de pharmacovigilance a été présenté lors du CSP expertise du 15 décembre 2020 : il a été conclu que le profil de sécurité était cohérent avec les données du RCP et n'identifiait pas de signal majeur ; néanmoins, les cas de purpuras vasculaire et thrombopénique nécessitaient d'être surveillés, de même que les cas d'arthrites. Les impotences fonctionnelles et les erreurs médicamenteuses méritaient d'être considérées si une extension d'indication était décidée.

Dans ce contexte, une nouvelle évaluation à 6 mois de l'extension de l'indication avait initialement été souhaitée dont l'objectif principal était de mesurer l'impact des modifications de l'AMM, de l'extension de la vaccination à la population générale et de l'arrivée du TRUMENBA. Le 04/04/2022, les résultats des données entre le 01/07/2020 et le 30/06/2021 après vaccination par le BEXSERO ont été présentées au pré-CSP expertise : le nouveau bilan n'avait pas identifié de signal majeur de sécurité. Cependant, compte-tenu du contexte sanitaire de pandémie Covid-19 et de la campagne nationale de vaccination, de l'intervention tardive des nouvelles recommandations vaccinales (03/06/2021) et de la mise à disposition du TRUMENBA après la clôture de la période d'analyse (30/06/2021), il n'avait pas été possible de mesurer l'impact de ces modifications en termes de pharmacovigilance et une extension de la période de surveillance ainsi que la prise en compte des données concernant le TRUMENBA avait été jugées nécessaires et fait l'objet d'un rapport présenté le 05/06/2023 qui n'avait pas identifié de signal majeur de sécurité mais montrait la persistance de cas d'erreurs médicamenteuses (correspondant le plus souvent à des schémas incomplets ou erronés) et de cas de confusion entre les spécialités des vaccins anti-méningocoques B. Dans ce contexte, et compte tenu de l'extension de la recommandation vaccinale aux 2 ans et moins (rendue obligatoire depuis mars 2024), la poursuite du suivi

national pour les 2 vaccins avait été jugée nécessaire, en ciblant les effets indésirables graves et les erreurs médicamenteuses.

### **B. Objectifs :**

Analyser les données de sécurité issues du suivi de pharmacovigilance des vaccins BEXSERO et TRUMENBA dans ce nouveau contexte.

### **C. Périmètres :**

L'analyse s'étend du 01/01/2023 au 31/12/2024.

## **IV/ Méthodes**

Les effets signalés à la pharmacovigilance française (CRPV et laboratoire) après vaccination par le BEXSERO entre le 01/01/2023 et le 31/12/2024 ainsi que les cas rapportés pour TRUMENBA ont été analysés et mis en perspective des données de littérature. Chaque cas a été considéré de façon indépendante en l'absence de possibilité d'identifier de façon exhaustive les cas liés.

Pour chacun des signaux identifiés ou confirmés lors de l'enquête, le CRPV rapporteur s'est positionné sur la force du signal selon 3 niveaux : faible, modéré, élevé ainsi que sur son risque (en termes d'impact sanitaire) (SURV\_VIG\_DOC027 version 02).

### **A. Données issues des bases de PV**

Pour BEXSERO : L'extraction des cas de la base nationale de pharmacovigilance, cas graves et non graves, la détection automatisée des signaux (DAS), ainsi que les cas marquants nous ont été communiqués par l'ANSM.

Pour TRUMENBA : sur la période, il n'y a pas eu de cas identifié dans la BNPV néanmoins l'ANSM nous a communiqué un cas marquant survenu hors période couverte par ce rapport concernant une erreur de vaccin, injection de TRUMENBA à la place de BEXSERO.

Les EI spontanément rapportés ont été considérés comme inattendus dès lors qu'ils ne figuraient pas dans la rubrique 4.8 du RCP (Annexe VIII).

### **B. Données du laboratoire**

Les laboratoires ont fourni les cas graves et non graves notifiés sur la période sous forme de tableaux Excel (modèle ANSM) avec les fiches CIOMS correspondantes, ainsi que les données des chiffres de vente globaux pour BEXSERO (toutes populations confondues) et des données de littérature. Il nous a également été fourni le PBRER BEXSERO (*Periodic Benefit-Risk Evaluation Report*) du 14/01/2021 au 13/01/2024, la dernière version du PSUR 9 (Plan de gestion de 9 (29/10/2021 au 28/10/2024) et PGR 8 du 31/03/2024.

A noter que le laboratoire attribue à chaque effet indésirable un type de gravité et d'évolution. Le cas a été classé grave dès lors qu'un seul effet indésirable était considéré comme grave et l'évolution la moins favorable a été conservée pour caractériser le cas.

### **C. Données de la littérature**

L'identification des données de littérature a été réalisée via PubMed, Science Direct, Google Scholar, Reactions Weekly et interrogation de la base de données *Micromedex 2025* et sur les données communiquées par le laboratoire. L'interrogation de ces bases de données a été faite le 26/04/2025.

### **D. Autres**

Interrogation de la base de l'OMS, via *VigiLyze®* sur la période 01/01/2023 au 31/12/2024

## VI Résultats

### V.1 BEXSERO

#### A. Chiffres de vente - Données d'exposition (en France et/ou Europe ou monde)

Données figurant en Annexe VIII.

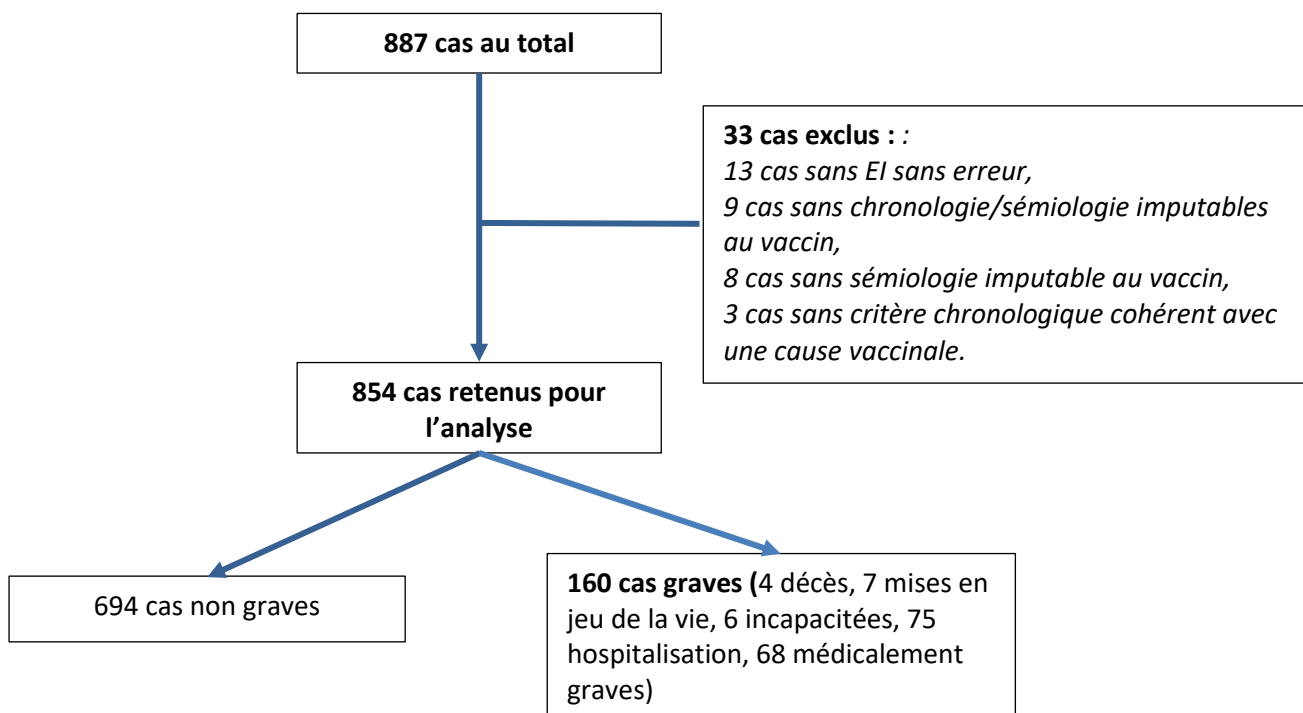
#### B. Données en France

##### B.1. Présentation générale des cas notifiés période du 01/01/2023 au 31/12/2024

	CRPV	Laboratoire(s)	TOTAL
Nombre de cas totaux reçus	322	565	887
Nombre de cas exclus de l'analyse	1	32	33
Nombre de doublons	-	-	-
Nombre de cas analysés	321	533	854
~ cas médicalement confirmé	257	479	736
~ cas non médicalement confirmé	64	54	118
• Nombre de cas graves	109	51	160
• Nombre de cas de décès	3	1	4*
• Nombre d'EI	1064	655	1719
• Nombre d'EI graves	192	195	387
• Nombre d'EI inattendus graves	47	53	100

\*4 cas de décès analysés dans ce rapport (Cf V.1.B.3)

#### Logigramme



- Répartition des cas par sexe, selon les classes d'âge de l'AMM :

	Classes d'âge								NR	Total
	< 2 mois	[2 - 5 mois]	6 - 11 mois	12 - 23 mois	2- 10 ans	[11 - 17 ans]	[18 à 49]	50 ans et +		
<b>Graves</b>		57	24	33	29	5	5	1	6	160
<b>Non graves</b>	1	99	69	138	128	25	15	17	202	694
<b>Total</b>	1	156	93	171	157	30	20	18	208	854

NR : non renseigné

- Répartition des cas par Gravité et évolution selon les classes d'âge de l'AMM

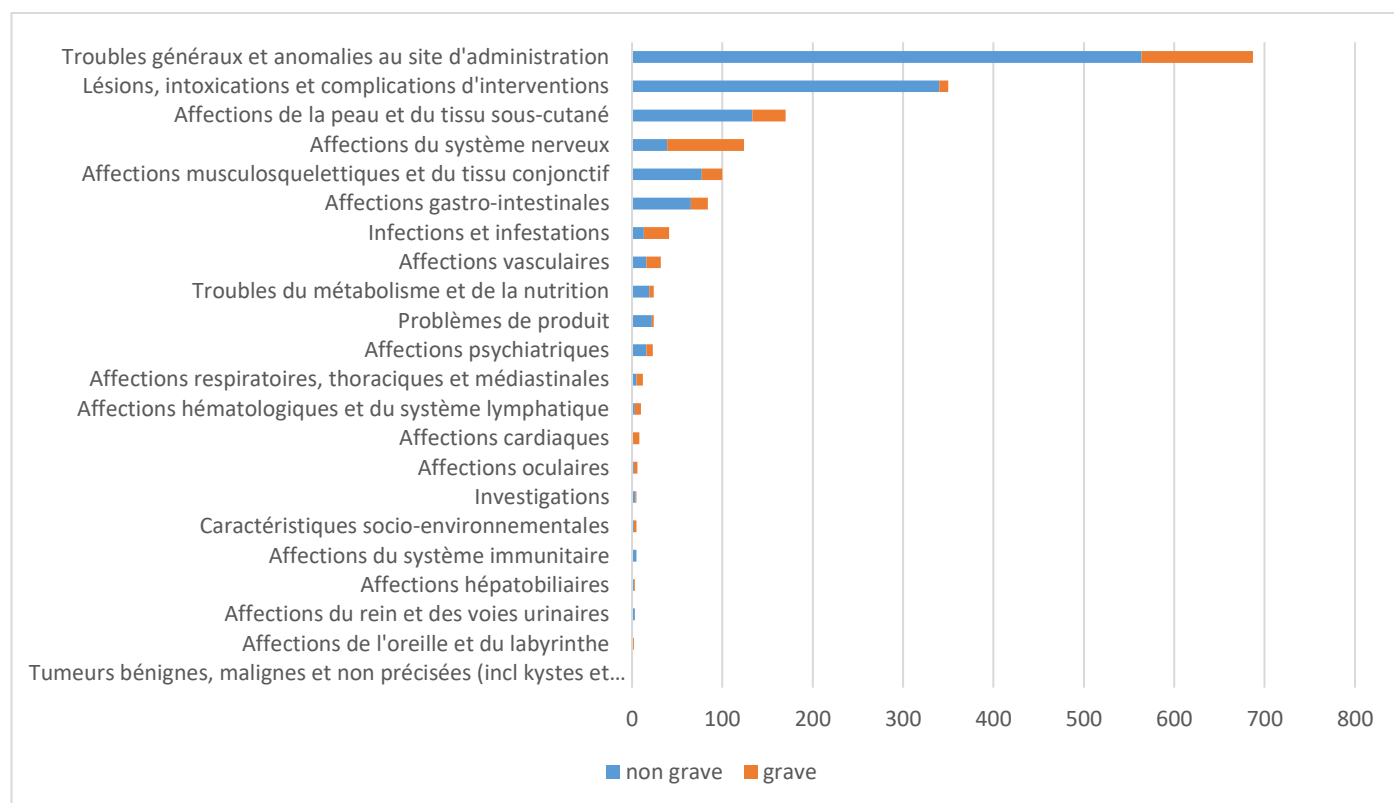
	Classes d'âge																Total		
	< 2 mois		[2 - 5 mois]		6 - 11 mois		12 - 23 mois		2- 10 ans		[11 - 17 ans]		[18 - 49 ans]		50 ans et +			NR	
	N	O	N	O	N	O	N	O	N	O	N	O	N	O	N	O		N	O
<b>GRAVITE</b>																			
<b>Décès</b>				1		1		2											4
<b>en cours</b>			7	7	4		23	6	16	4	6	2	2		2		3		82
<b>Inconnue</b>	1		45	12	45	6	58	7	55	6	13	2	6		15		178	6	455
<b>Non résolu</b>			13	3	8	5	19	4	20	7	1		4				10		94
<b>Rétabli</b>			34	34	11	12	37	13	37	12	5	1	3	5		1	11		216
<b>séquelles</b>					1		1	1											3
<b>Total général</b>	1		99	57	69	24	138	33	128	29	25	5	15	5	17	1	202	6	854

NR : non renseigné

## **B.2. Présentation quantitative des cas notifiés (laboratoire(s) et CRPV, période du 01/01/2023 au 31/12/2024 et le cas échéant en cumulé**

Nous souhaitons attirer l'attention sur le fait que les données fournies par le laboratoire GSK Vaccines ont nécessité un important retraitement avant leur analyse. D'abord, il convient de noter que toutes les données étaient en anglais et ont nécessité d'être traduites manuellement. Ensuite, certaines erreurs ont conduit à des inexactitudes dans les codages des événements indésirables, par exemple, une angine de poitrine a été enregistrée alors qu'il s'agissait d'une angine microbienne, ou encore un trouble de la motricité du membre injecté a été codé en tant que paralysie. Enfin des questions simples posées, telles que "Doit-on décaler la vaccination en cas de rhume ?", ont été transformées en événements indésirables, avec un codage erroné de rhinopharyngite sous vaccin, ou encore considérée comme EI une plasmaphérese réalisée le même jour que le vaccin. Ces éléments soulignent une qualité très approximative des données fournies et soulèvent des inquiétudes quant à un simple enregistrement de données sans véritable analyse médicale.

- Répartition des 1719 effets indésirables par classification Système-organes (SOC) et Gravité



- Répartition des 1719 effets indésirables par classification Système-organes (SOC), Gravité et classes d'âge

	< 2 mois (N = 1)		2 - 5 mois (N=298)		6 - 11 mois (N=163)		12 - 23 mois (N=376)		2- 10 ans (N=375)		Ado 11 - 17 ans (N=83)		Adulte < 50 ans [18 à 49] (N=48)		Adulte de 50 ans et + (N=41)		NR (334)		Total (N=1719)	%
	NG	G	NG	G	NG	G	NG	G	NG	G	NG	G	NG	G	NG	G				
<b>Total général</b>	<b>1</b>	<b>184</b>	<b>114</b>	<b>107</b>	<b>56</b>	<b>276</b>	<b>100</b>	<b>312</b>	<b>63</b>	<b>68</b>	<b>15</b>	<b>41</b>	<b>7</b>	<b>36</b>	<b>5</b>	<b>307</b>	<b>27</b>	<b>1719</b>	<b>100</b>	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		73	28	24	14	144	37	175	27	24	4	14	3	7		103	10	<b>687</b>	39,96	
Lésions, intoxications et complications d'interventions	1	27	2	48	4	41	1	43	2	11		11		21	1	137		<b>350</b>	20,36	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		30	5	12	5	45	20	19	7	8		1				18		<b>170</b>	9,89	
Affections du système nerveux		10	29	3	20	7	13	7	7	2	10	4	2	2		4	4	<b>124</b>	7,21	
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		1	2	5		6	5	27	6	10		4	1	6		18	9	<b>100</b>	5,82	
Affections gastro-intestinales		17	12	5	3	9	2	24	2	2		4				4		<b>84</b>	4,89	
Infections et infestations			7	1	2	8	14	2	4	1			1			1		<b>41</b>	2,39	
Affections vasculaires		6	8		4	4	1	3	1	1	1	1			1	1		<b>32</b>	1,86	
Problèmes de produit		3		3									2			14	2	<b>24</b>	1,40	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		3	1	2	2	6	1	5		2					1	1		<b>24</b>	1,40	
Affections psychiatriques		5	5	1		3		3	1							4	1	<b>23</b>	1,34	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		2	5				1		1	3								<b>12</b>	0,70	
Affections hématologiques et du système lymphatique		1	4	1	1	1			2									<b>10</b>	0,58	
Affections cardiaques			3				2		2						1			<b>8</b>	0,47	

Affections oculaires			2			1	1								1	1	6	0,35
Affections du système immunitaire		1				1		1		1					1		5	0,29
Caractéristiques socio-environnementales				1			2		1	1							5	0,29
Investigations		1						2		1					1		5	0,29
Affections du rein et des voies urinaires		2		1													3	0,17
Affections hépatobiliaires		1				1											3	0,17
Affections de l'oreille et du labyrinthe				1						1							2	0,12
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)		1															1	0,06

NG : non grave ; G : grave

### B.3. Analyse détaillée des cas d'effets indésirables notifiés pendant la période d'étude

#### Cas marquants reçus sur la période :

Onze cas ont été reçus.

	6 - 11 mois	[2 - 5 mois]	2- 10 ans	Total général
Crise convulsive hyperthermique	1			1
Diabète de type 1	1			1
Hypotonie hyporéactivité (EHH)	1			1
Méléna J3 de D2	1			1
Nodule persistant et trouble de la pilosité			1	1
OAHN	2			2
PTI			1	1
Réactogénicité et tachycardie supra ventriculaire		1		1
Syndrome de Guillain Barré			1	1
Trouble de la mobilité du membre injecté			1	1
<b>Total général</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>11</b>

#### Cas inattendus :

Après analyse des 100 effets indésirables inattendus, il s'avère que la majorité s'inscrit dans d'autres diagnostics ou présente un lien plus que douteux avec la vaccination (infections concomitantes par exemple). Néanmoins, certains effets inattendus ont été mis en avant en raison notamment de leur temporalité par rapport à la vaccination et seront discutés plus en détail au paragraphe B.4.

PT	<2mois	2-5 mois	6-11 mois	12-23 mois	2-10 ans	>10 ans	NR	Total	Analyse CRPV
Guillain Barré					2 (2)	1 (1)		3 (2)	Cf B.4 Discussion
Œdème aiguë hémorragique du nourrisson (OAHN)			2 (2)					2 (2)	
Hypertrichose				1	2 (1)			3 (1)	
Dépigmentation		1		1	2			4	
Méléna			1 (1)					1 (1)	
Diabète de type 1			1 (1)					1 (1)	

Tachycardie supraventriculaire		2 (2)		1 (1)	1 (1)	1 (1)		5 (5)
Surdité transitoire		1 (1)						1 (1)
Thrombopénie		2 (1)						2 (1)
Neutropénie		1 (1)						1 (1)
PTI					2 (2)			2 (2)
Purpura vasculaire		1			1 (1)			2 (1)

( ) nombre de cas graves

### Décès :

#### **Sur la période, on retrouve 4 cas de décès, survenus chez des nourrissons de moins de 2 ans**

Nourrisson [12-23 mois] décédé d'un arrêt cardiaque dans un contexte infectieux et d'inhalation à J13 de BEXSERO ; bilan infectieux négatif, pas d'autopsie. Lymphopénie importante T, B, NK, suspicion de déficit immunitaire à explorer (pas de suites).

Mort subite d'un nourrisson [6-11 mois] à J11 de BEXSERO (pas de contexte autre).

KAWASAKI déjà vu dans le rapport précédent

Choc septique à pneumocoque à J0 d'une D2 BEXSERO engendrant le décès d'un nourrisson [REDACTED]

### Mise en jeu du pronostic vital :

#### **Sur la période, on note 7 cas dont 3 ont fait l'objet de cas marquants :**

Cas marquant

Découverte d'un diabète de type 1 sur acido cétose chez un nourrisson à J9 d'une vaccination par BEXSERO, J92 d'une vaccination par NEISVAC, J113 d'une vaccination par INFANRIX HEXA et PREVENAR 13. [REDACTED]

Cas marquant. Syndrome de Guillain-Barré (SGB) (Cf B.4 Affections neurologiques)

Cas marquant. Survenue chez un nourrisson [2-5 mois] d'une tachycardie supraventriculaire [REDACTED] concomitante d'une fièvre [REDACTED] avec nécessité d'un traitement par triphosadénine, puis amiodarone pendant 6 mois. La D2 a été réalisée en hospitalisation, sans problème au décours, sous ce traitement ; pas de récurrence 18 mois plus tard.

#### **Les 4 autres cas correspondent à :**

Convulsion fébrile chez un nourrisson [6-11 mois] (Cf B.4 Affections neurologiques)

Survenue chez un nourrisson [2-5 mois] d'une infection à méningocoque B à J50 d'une première et unique dose de BEXSERO. Ce cas ne peut être tenu pour un échec, le nourrisson n'ayant pas eu l'entièreté du schéma.

Echec vaccinal avec infection à méningocoque B survenu 7 mois après la vaccination D1 BEXSERO (D2 réalisée entre 4 à 6 mois après la D1) chez une femme dans la vingtaine, [REDACTED] [REDACTED]

Sepsis à *Staphylococcus aureus* méti S producteur de LPV sur une dermohypodermite à point de départ osseux (arthrite septique du membre injecté) à J10 de BEXSERO chez un nourrisson [2-5 mois].

### Incapacité/séquelles :

Il y a 6 cas qui correspondent tous à des troubles de la mobilité du membre injecté avec une évolution connue, favorable pour 2 d'entre eux (Cf. B.4 Cas de troubles de la mobilité du membre injecté)

### Hospitalisations :

Il y a 75 cas correspondant, dont 4 cas marquants.

36 cas d'affections neurologiques (Cf B.4 Affections neurologiques)

11 cas de réactogénicité sans autre manifestation.

3 cas de troubles de la mobilité du membre injecté dont 1 cas marquant (Cf. B.4 Cas de troubles de la mobilité du membre injecté)

2 invaginations intestinales et 1 rectorragie/hématurie après co-administration de ROTARIX

2 cas de tachycardie

2 cas de syndrome de Kawasaki

2 cas de méningite aseptique

2 cas de purpura thrombopénique immun (dont 1 cas marquant)

4 cas de malaise (dont 2 vagues)

1 cas de purpura rhumatoïde (Cf affections de la peau et du tissu sous-cutané)

1 cas de surdité transitoire

1 cas d'hypersensibilité immédiate de grade 2 (vomissement, urticaire, bronchospasme chez nourrisson de [2-5 mois], 5 minutes après injection D2 BEXSERO et NEISVAC avec biologie normale (tryptase prélevée, résultat non connu); évolution favorable le jour même.

1 cas d'éruption cutanée prurigineuse

1 cas de diabète de type 1 (cas marquant)

1 cas d'épanchement articulaire

1 cas d'OAHN (1 cas marquant)

1 cas de sinusite

1 cas d'infection au site d'injection

1 cas de poussée d'eczéma

### Médicalement significatif : 68 cas

- 14 cas de convulsions (Cf. Affections du système nerveux)

- 15 cas de réactogénicité isolée systémique ou locale

- 11 cas de troubles de la mobilité du membre injecté (Cf B.4 Cas de troubles de la mobilité du membre injecté)

- 5 cas de EHH (Cf. Affections du système nerveux)

- 3 cas de rash

- 3 cas de malaise vagal (Cf. Affections du système nerveux)

- 2 cas de thrombopénie

- 1 cas de syndrome de Kawasaki

- 1 cas d'hypotonie (Cf. Affections du système nerveux)

- 1 cas de méningite aseptique

- 1 cas de cytolysse

- 1 cas de nodule persistant

- 1 cas d'échec vaccinal

- 1 cas de mastite

- 1 cas de méléna (Cf affections gastro-intestinales)

- 1 cas d'OAHN (Cf affections de la peau et du tissu sous-cutané)

- 1 crampe musculaire

- 1 syndrome de Guillain-Barré (Cf. Affections du système nerveux)

- 1 cas de cri persistant

- 1 infection au site d'une vaccination

- 1 cas de syndrome mains-pieds

- 1 cas de neutropénie persistante

### Anomalies congénitales :

Aucun cas d'anomalie congénitale n'a été rapporté durant cette période de suivi.

### Inefficacités vaccinales :

Trois cas d'inefficacité vaccinale ont été rapportés sur la période dont 1 seul cas d'échec avéré, précédemment évoqué, d'infection à méningocoque B survenu 7 mois après la vaccination D1 BEXSERO (D2 réalisée entre 4 à 6 mois après la D1) chez une femme dans la vingtaine, [REDACTED] correspond pour les rapporteurs à un échec vaccinal.

Pour les 2 autres cas, pour l'un, déjà évoqué, l'échec vaccinal est écarté (nourrisson [2-5 mois], 1 seule dose vaccinale reçue), l'autre cas ne possède pas assez d'élément pour conclure (enfant de [2-10 ans] qui a fait dans un délai inconnu après vaccination par BEXSERO, une infection à méningocoque B et [REDACTED])

### B.4. Analyse détaillée des cas d'intérêts de la période

#### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Nous avons sur la période 48% de cas qui comportent une mention de **réactogénicité systémique et/ou locale** ; il s'agit du seul effet indésirable rapporté dans 215 cas dont 23 cas graves.

Dans 40 cas, il y a des **nodules persistants** (2 graves) dont 3 cas avec **hypertrichose localisée** accompagnée de prurit chez 1 nourrisson et 2 enfants dont l'un, [REDACTED], a fait l'objet d'un cas marquant. Par ailleurs, il y a 4 cas de **troubles pigmentaires locaux** dont 2 isolés.

#### Cas de troubles de la mobilité du membre injecté

Il y a 102 cas de **troubles de la mobilité avec boiterie** (22 graves dont 1 cas marquant de spasmes de l'artère tibiale, 2h post-vaccinal, chez un enfant de [2-10 ans], résolutif spontanément en moins de 24heures).

Le site d'injection est connu dans 97 cas. Treize cas concernent les plus de 2 ans injectés dans la cuisse alors que le site d'injection recommandé à partir de cet âge est le deltoïde (enfants âgés de 3 à 6 ans). Cet effet s'est manifesté de manière équivalente à D1, D2 et D3, et un rechallenge positif a été observé à 3 reprises. Le délai de survenu connu dans 75 cas se concentre essentiellement à J0 et J1 (84%) ; ces différents délais figurent dans le tableau ci-après.

	6 à 11 mois		12 à 23 mois		2 à 10 ans		Sup 10 ans	NR		Total	%
	NG	O	NG	O	NG	O	NG	NG	O		
délai de survenue	3		18	9	38	10	4	17	3	102	100
J0			8	5	16	5		2	1	37	36,3
J1	3		5	3	8	4	1	2		26	25,5
J2			2		2		1			5	4,9
J3					1	1				2	1,9
≥ J4			1		1			3		5	4,9
NR			2	1	10		2	10	2	27	26,5

L'évolution, connue dans 66 cas est favorable dans 55 (40 cas rétablis, 1 cas rétabli avec séquelles (non précisées) et 14 cas en cours de rétablissement) après une durée moyenne de  $3,7 \pm 3,4$  jours [extrêmes <24h à 20 jours] ; 11 situations sont encore non rétablies au moment de la notification.

#### Affections du système nerveux

Il s'agit de 127 effets indésirables (88 graves), correspondant à 99 cas (65 cas graves) survenus chez des personnes âgées de 2 mois à 73 ans (médiane 8 mois), d'évolution favorable dans 62 cas, en cours dans 11 cas, non encore rétabli dans 9 cas, et inconnue dans 17 cas.

Concernant les cas graves (médiane d'âge, 6 mois), il s'agit majoritairement d'effets attendus au premier rang desquels **les convulsions (30 cas)**. Dans 20 cas, il s'agit de convulsions fébriles (dont 1 cas marquant), dans les 10 autres cas une fièvre n'est pas mentionnée ; à noter parmi eux, le cas d'un nourrisson [REDACTED] ayant présenté une convulsion à J0 de la D2, avec la notion d'antécédents [REDACTED]

Il y a **13 épisodes d'hypotonie-hyporéactivité (EHH)** chez les 2 ans et moins, survenues dans des délais allant de quelques minutes à 4 jours, toutes d'évolution rapidement favorable ; à noter que 2 de ces cas ont un délai de survenue supérieur à ceux habituels de moins de 48h en post-vaccinal, avec une apparition des symptômes à J3 et J4. Nous avons également 3 cas mentionnant une hypotonie ne remplissent pas la définition des EHH [Buettcher M, 2007]. Il s'agit de 3 nourrissons entre 3 et 15 mois qui présentent tous une hypotonie sans troubles du contact et/ou pâleur/cyanose.

Tous sont d'évolution rapidement favorable, sans étiologie retrouvée sur les examens complémentaires réalisés.

On note **4 cas de mouvements anormaux** comprenant 2 cas de spasmes des membres pendant 10 minutes (à J0 et J1 respectivement), 1 cas d'épisodes de quelques secondes de révulsion oculaire avec déviation du regard et de la tête sans autres manifestations cliniques le soir de la vaccination et 1 cas associant hyperextension/ regard dévié vers le haut/ déviation de la bouche (à J2), sans anomalie à l'EEG rapportée ; il y a également 1 cas de **spasme du sanglot**, 4h après la vaccination.

Il y a **5 malaises vagues** avec perte de connaissance, de survenue immédiate au décours de la vaccination pour les nourrissons/enfants dont un avec convulsion secondaire, sans fièvre, et décalés pour les plus grands (17 et 20 ans) avec une manifestation des symptômes la nuit pour l'une et le lendemain dans un contexte de réactogénicité pour l'autre.

Il y a **3 cas de syndrome de Guillain-Barré (SGB)**.

- Le premier cas concerne une adolescente vaccinée pour ses D2, le même jour par BEXSERO et NIMENRIX ayant présenté à J5 post-vaccins des douleurs des genoux, des paresthésies puis une installation progressive d'un déficit moteur ascendant. L'IRM est en faveur d'un SGB, l'ENMG est atypique. Aucune autre étiologie retrouvée. L'évolution est favorable sous immunoglobulines.
- Le second cas (cas marquant) est celui d'un enfant de [REDACTED], qui présentait une toux productive le jour de sa R1 BEXSERO ayant présenté à J18 de sa des troubles de l'équilibre, et plusieurs chutes évoluant vers une dégradation neurologique avec hypotonie axiale, tétraplégie flasque, disparition des réflexes ostéotendineux, absence de réflexe nauséux, troubles vésico-sphinctériens et de la déglutition. A l'hospitalisation, pharynx érythémateux (sans angine), adénopathies cervicales infra-centimétriques et un tympan droit congestif. Hyperleucocytose [REDACTED] et sans dissociation albumino cytologique à la ponction lombaire. Par la suite, dégradation respiratoire avec nécessité d'intubation. Neuropathie sensitivomotrice démyélinisante confirmée à l'ENMG. Pas de mention de recherche des causes infectieuses les plus fréquemment incriminées. Traitement par immunoglobulines avec évolution lentement favorable (enfant hospitalisé plusieurs mois).
- Enfant de [REDACTED] ayant présenté à J56 de BEXSERO un SGB (cas Laboratoire extrêmement succinct).

A été notifié, **1 cas d'AVC** ischémique sylvien droit compliqué d'orage de crises épileptiques à J5 d'une vaccination par BEXSERO chez un enfant [REDACTED] dans un contexte d'infection ORL à rhinovirus.

Enfin, **1 cas** codé « paralysie » correspondait, en fait, à un **trouble de la mobilité du membre injecté**, d'évolution rapidement favorable.

### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Les effets indésirables cutanés sont fréquemment mentionnés dans les cas survenus au cours de cette période mais correspondent majoritairement à des manifestations entrant dans le tableau d'autres affections, réactogénicité au premier plan, et demeurent rarement isolés.

Vingt-cinq cas sur la période sont graves qui correspondent à 9 cas de réactogénicité, 1 poussée d'eczéma, 2 urticaires (dont 1 avec PRIORIX co-suspect), 3 exanthèmes maculopapuleux (dont 1 avec PRIORIX co-suspect), 1 rash impétiginisé dans un contexte de syndrome mains-pieds-bouche (cause infectieuse suspectée), 1 éruption dans un contexte infectieux, 4 cas de pétéchies (1 avec cytolysse, 1 cas localisé à une main, sans contexte, 1 localisé sur la

face interne des cuisses, 1 dans le cadre d'une méningite aseptique), 1 cas d'hypersensibilité de grade 2, 2 cas d'OAHN, 1 cas de purpura rhumatoïde et 1 cas d'œdème de la cuisse. Parmi eux, sont inattendus, le cas de purpura rhumatoïde et les OAHN

### **Œdème aigu Hémorragique du nourrisson (OAHN)**

Deux cas ont été rapportés sur la période qui ont fait l'objet tous deux de cas marquants qui s'ajoutent au cas potentiel discuté dans le précédent rapport.

Il s'agit de deux nourrissons [6-11 mois] qui, à respectivement J4 (D2) et J5 (rang non précisé) de l'injection de BEXSERO, ont présenté un œdème aigu hémorragique du nourrisson, d'évolution favorable au bout de 3 semaines.

### **Purpura rhumatoïde**

Ce cas grave, (hospitalisation) concerne un enfant âgé de [2-10 ans] ██████████, qui, à J11 d'une administration de BEXSERO (rang non précisé) a présenté un purpura de Henoch-Schönlein avec atteinte articulaire et début d'hématurie régressive au repos et sous amoxicilline. Evolution favorable sous 10 jours, absence de protéinurie ou d'hématurie significative à 1 mois. Le bilan à la recherche d'une cause infectieuse est négatif.

### **Affections gastro-intestinales**

Cas d'un nourrisson [6-11 mois] ayant présenté à J3 de sa D2 BEXSERO, un **méléna** avec à l'échographie une invagination intestinale iléo-iléale sans signe de gravité. Résolution du méléna et de l'invagination spontanément en 48h, sans geste chirurgical. Pas de notion d'une vaccination récente anti-rotavirus.

### **Affections de l'oreille et du labyrinthe**

Nourrisson [2-5 mois] vacciné le même jour par BEXSERO et ROTARIX avec survenue à J5 d'une **surdité brutale** associée à des vomissements. Notion d'un épisode viral avec rhinite simple le jour des vaccinations. Hospitalisation. Bilan sanguin normal, IRM cérébrale normale, charge virale CMV indétectable, bilan ORL et PEA normaux, bilan neurologique sans particularité. Evolution favorable spontanément en 72 heures.

### **Affections vasculaire**

Il y a 31 cas dont 18 graves, s'intégrant essentiellement dans des tableaux plus larges de réactions vagues, de réactogénicité systémique, d'EHH ou de convulsions et 2 cas de **syndrome de Kawasaki** (dont 1 vu sur la période précédente). Il y a 1 cas marquant de **spasmes de l'artère tibiale**, 2h post-vaccinal, chez un enfant de [2-10 ans], résolutif spontanément en moins de 24heures.

### **Affections cardiaques**

Il y a 9 cas mentionnant des effets indésirables cardiaques dont 4 s'intègrent dans d'autres tableaux cliniques. Cinq dont un cas marquant, rapportent **une tachycardie supra ventriculaire**, tous survenus dans des contextes de réactogénicité ou de déshydratation ; dans un cas (cas marquant), survenue chez un nourrisson [2-5 mois] d'une tachycardie supraventriculaire ██████████, concomitante d'une fièvre ██████████, ayant justifié la mise en route d'un traitement par triphosadénine puis amiodarone pendant 6 mois. La D2 BEXSERO a été réalisée en hospitalisation sans problème au décours, sous ce traitement ; pas de récurrence 18 mois plus tard. Les 4 autres cas, graves également, concernent pour 2, des nourrissons, 1 un enfant et 1 un adulte.

### **Affections hématologiques**

Dix cas dont 7 graves (1 hyperleucocytose dans un contexte d'EHH, 1 anémie microcytaire, 2 **thrombopénies** dans un contexte de réactogénicité, 2 **purpuras thrombopéniques**, 1 neutropénie),

## Infections / infestations

Trente-quatre effets sont listés dans plusieurs cas dont 20 graves, parmi lesquels on relève 5 tableaux d'infection cutanée au point d'injection, 1 cas d'**arthrite septique** et 1 cas d'**ostéomyélite**.

### B.5. Données DAS

La détection automatisée du signal (DAS) sur la BNPV a porté sur les cas de janvier 2000 à décembre 2024. Les effets indésirables en rose sont ceux rapportés dans le RCP. **La détection automatisée de signal n'identifie pas de risque nouveau.**

IDX	PT_NAME	SOC_NAME	COUNT
195	Douleur au site d'injection	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	398
196	Mobilité de membre injecté diminuée	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	234
353	Gonflement au site d'injection	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	152
430	Induration au site d'injection	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	146
487	Érythème au site d'injection	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	166
1148	Fièvre	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	234
2065	Tuméfaction au site d'injection	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	36
2982	Schéma d'administration du produit inapproprié	Lésions, intoxications et complications d'interventions	32
3975	Réaction au site d'une vaccination	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	46
4242	Pleurs	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	31
4260	Réaction au site d'injection	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	47
4448	Céphalée	Affections du système nerveux	151
5799	Convulsion fébrile	Affections du système nerveux	16
6262	Inflammation au site d'injection	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	26
6466	Épisode hypotonique-hyporéactif	Affections du système nerveux	12
9562	Nodule au site d'une vaccination	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	9
9705	Troubles de la démarche	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	23
10636	Induration au site de vaccination	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	13
10830	Pas d'événement indésirable	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	22
11685	Oedème au site d'injection	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	15
13410	Douleur au site d'une vaccination	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	38
13552	Hématome au site d'injection	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	10
15427	Inflammation au site d'une vaccination	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	13
16295	Hyperthermie	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	19
20894	Oedème au site d'une vaccination	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	9
21728	Incapacité de marcher	Caractéristiques socio-environnementales	5
21752	Induration au site d'administration	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	4
23194	Hypotonie	Affections du système nerveux	11
24522	Complication de la vaccination	Lésions, intoxications et complications d'interventions	6
24584	Diminution de l'appétit	Troubles du métabolisme et de la nutrition	22
25289	Synovite	Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	4
27080	Hyporéactivité aux stimuli	Affections du système nerveux	3
27427	Vomissement	Affections gastro-intestinales	59
27804	Pâleur	Affections vasculaires	8

28056	Syndrome de Gianotti et Crosti	Infections et infestations	3
28119	Incapacité ambulatoire	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	4
28124	Cyanose	Affections vasculaires	9
28853	Erreur médicamenteuse	Lésions, intoxications et complications d'interventions	21
28895	Prodromes de syncope	Affections du système nerveux	9
29749	Extrémités douloureuses	Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	23
32714	Chaleur au site d'injection	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	4
35697	Granulome au site d'une vaccination	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	3
36311	Rash au site d'injection	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	5
37124	Trouble musculosquelettique	Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	3
38577	Granulome	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	3
41226	Faiblesse musculaire	Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	10
43281	Bactériémie à méningocoque	Infections et infestations	2
44332	Oedème aigu hémorragique du nourrisson	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	2
44349	Irritabilité	Affections psychiatriques	14
46137	Douleur	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	15
49900	Irritabilité postvaccinale	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	2
50478	Réaction au site d'administration	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	3
50983	Réaction à une immunisation	Lésions, intoxications et complications d'interventions	24
52713	Érythème au site de vaccination	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	7
55110	Contact oculaire diminué	Affections psychiatriques	2
57345	Maladie de Kawasaki	Affections vasculaires	2
57346	Ostéomyélite	Infections et infestations	2
58228	Nausée	Affections gastro-intestinales	56
59513	Hématome au site d'une vaccination	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	3
59762	Induration	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	3
60824	Pityriasis lichénoïde	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	2
66286	Infection au site d'injection	Infections et infestations	2
66947	Vésicules au site d'injection	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	2
67254	Rash au site de vaccination	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	2
70471	Régurgitation	Affections gastro-intestinales	2
74692	Hémorragie au site d'injection	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	2
75767	Administration d'une dose incorrecte	Lésions, intoxications et complications d'interventions	9
77435	Raideur musculosquelettique	Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	4
83344	Monoplégie	Affections du système nerveux	2
83500	Réaction d'hypersensibilité au site d'injection	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	2
84062	Prurit au site d'une vaccination	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	3
84634	Nodule au site d'injection	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	2
85499	Administration d'un produit à date d'utilisation limite dépassée	Lésions, intoxications et complications d'interventions	2
86250	Méningite aseptique	Infections et infestations	3
86461	Douleur au site d'administration	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	2
86931	Anomalie de l'oculomotricité	Affections oculaires	2
93926	Nervosité	Affections psychiatriques	4
94557	Ecchymose	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	3
98991	Épanchement articulaire au site d'administration	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	1

## C. Données au niveau mondial

### C.1 Données générales du dernier PSUR

Dans le PSUR couvrant la période du 14/01/2021 au 13/01/2024, l'exposition cumulée au cours des essais cliniques était de 30016 patients et est estimée en post-AMM entre [REDACTED] et [REDACTED] patients.

Sur la période en post-AMM, il y a 16 019 EI (4164 graves et 11855 non grave)

Le laboratoire a effectué une analyse ciblée sur les 2095 cas erreurs médicamenteuses sur la période :

- 1 761 cas d'erreurs sans effet indésirable (399 produits périmés, schémas inappropriés, 231 ou incomplets, 386 ou erreurs de conservation, 294)
- 184 cas d'erreurs avec effets indésirables (voie d'administration incorrecte : 33, âge inapproprié : 32, schéma d'administration inapproprié : 29, produits périmés administrés : 22)
- 90 cas d'erreur interceptée (essentiellement conservation, prescription et administration)
- 25 cas d'erreurs potentielles

Le laboratoire conclut qu'il n'y a pas de problématique de sécurité après analyse des cas d'erreurs sur la période.

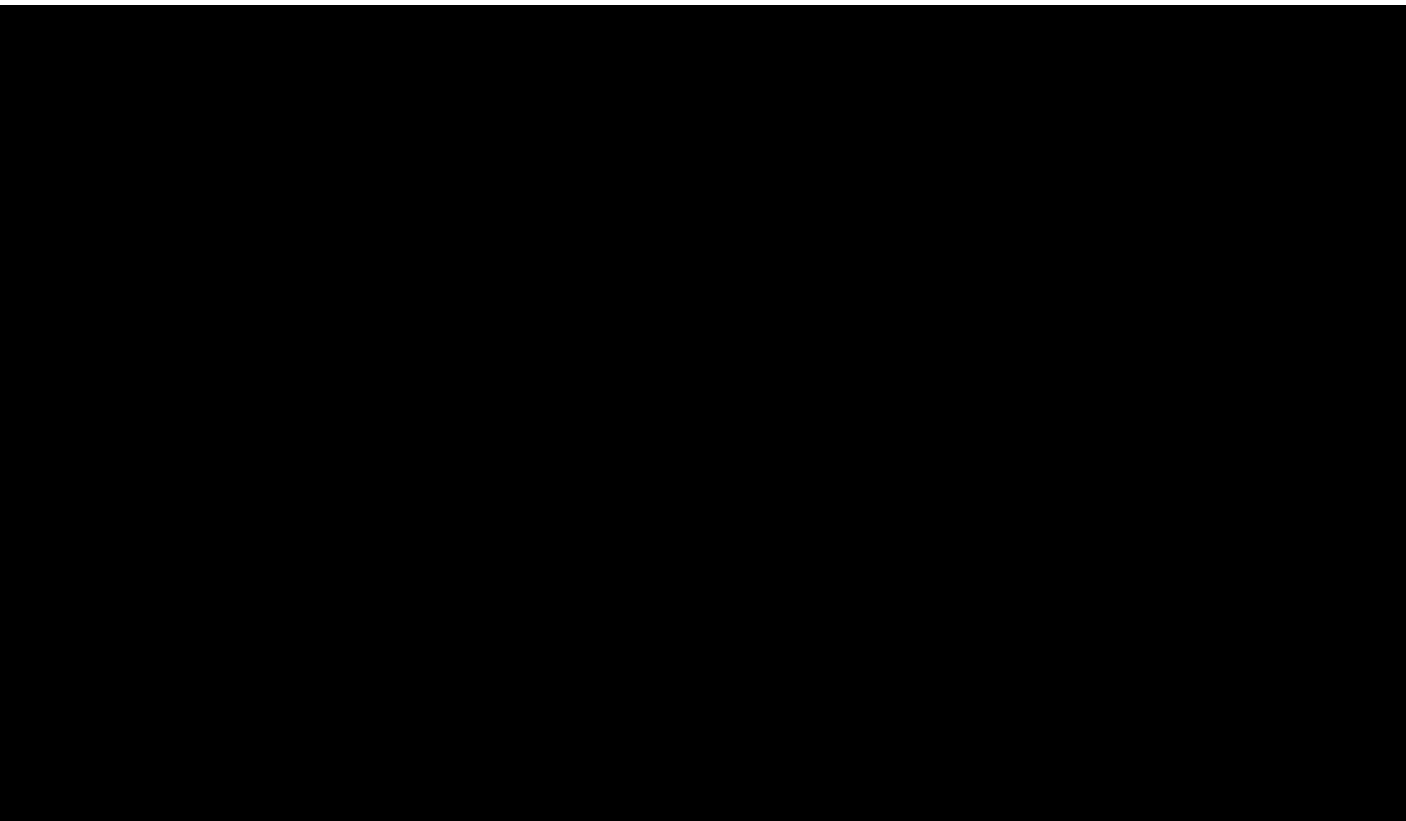
Par ailleurs, le laboratoire a effectué dans ce document un point sur l'usage hors AMM de BEXSERO dans la prévention des infections à gonorrhée sans soulever de problème de sécurité associé à ce jour.

### C.2 Données générales de VigiLyze

Depuis la mise à disposition du vaccin, 54 603 cas ont été enregistré dans la base de l'OMS.

Sur la période allant du 01/01/2023 au 31/12/2024, 7 645 cas qui ont été notifiés, soit moins de 42% par rapport à la période précédente (18 376 cas du 01/01/2021 au 31/12/2022) mais avec une proportion de cas graves plus importantes (1 985 cas versus 1630).

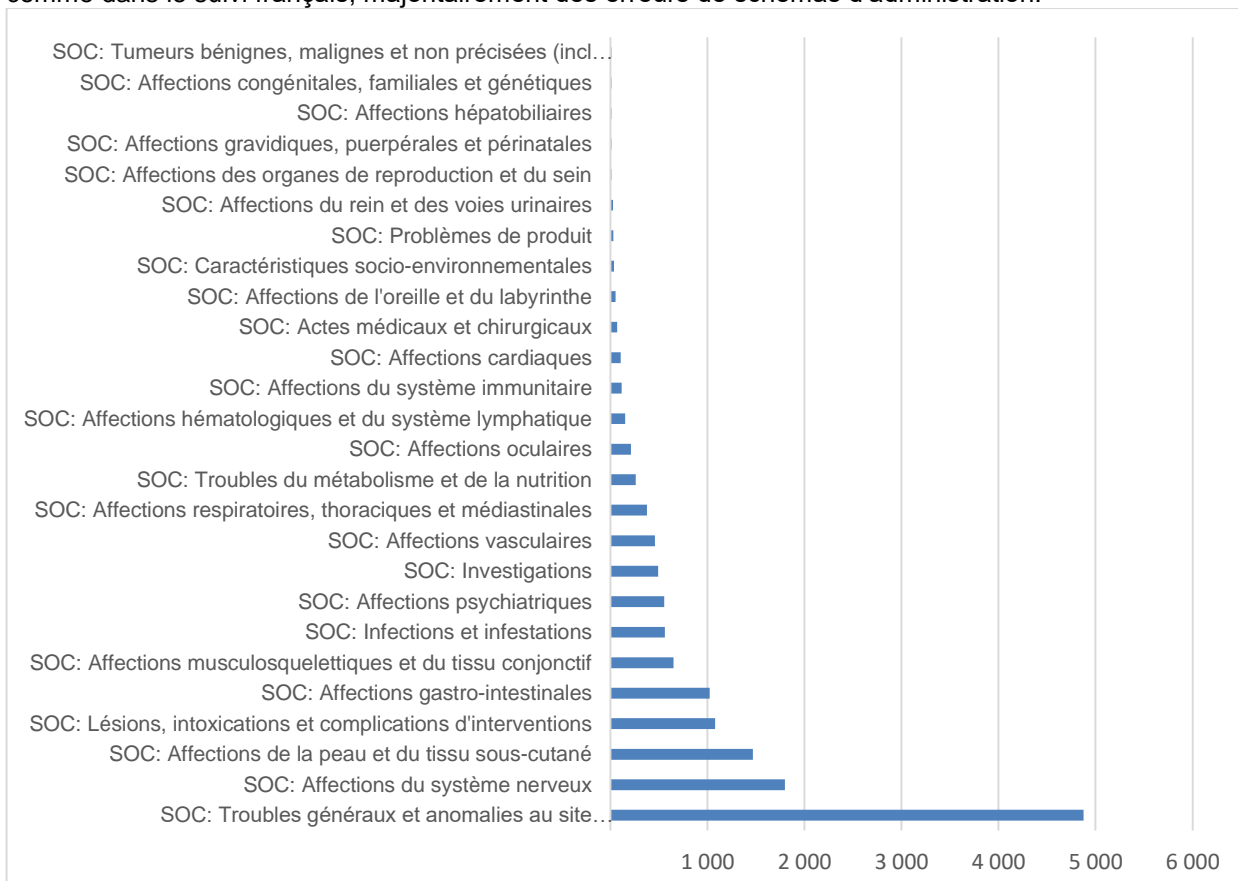
Ces cas concernent majoritairement des nourrissons, de façon globale, autant les filles que les garçons et proviennent désormais majoritairement des USA (31%) avec un nombre de cas relativement stable, alors que sur la période précédente, l'Italie était en tête des déclarants.



## Gravité

26% des cas rapportés sont graves avec 34 décès et 106 mises en jeu du pronostic vital contre respectivement 34 et 93 sur 2021-2022.

Comme pour les cas du suivi français, les « Troubles généraux » sont les plus représentés. Les « Affections du système nerveux », « Affections de la peau », « Affections gastro-intestinales » et « Affections musculo-squelettiques » sont également parmi les plus représentés dans la BNPV et dans VigilLyze. Les « lésions et intoxications » qui est ici en 4<sup>ème</sup> position, figure à la 2<sup>ème</sup> dans la BNPV ; néanmoins on retrouve ici, comme dans le suivi français, majoritairement des erreurs de schémas d'administration.



Comme précédemment, nous avons interrogé spécifiquement VigilYze dans le cadre de l'analyse des cas inattendus du suivi. Aucune disproportionnalité n'a été retrouvée pour tachycardie supraventriculaire, troubles pigmentaire ou hypertrichose, syndrome de Guillain-Barré, méléna (IC025 = -4).

Une disproportionnalité a été retrouvée de nouveau pour les vascularites (dont les OAHN et les purpuras de Henoch-Schönlein) ainsi que pour le diabète de type 1, le PTI et la surdité transitoire.

#### Diabète type 1 (diabète NSP : IC025 -)

Reaction (PT)	N <sub>observed</sub>	N <sub>expected</sub>	N <sub>drug</sub>	N <sub>reaction</sub>	IC <sub>025</sub>	IC	Latest report	N <sub>country</sub>	N <sub>singlesusp</sub>	N <sub>dehall</sub>	N <sub>rechall</sub>	N <sub>serious</sub>	N <sub>fatal</sub>
Diabète sucré de type 1	21	11	54762	8023	0,3	1,0	27/10/2024	6	18	0	0	16	0

#### Surdité transitoire

Reaction (PT)	N <sub>observed</sub>	N <sub>expected</sub>	N <sub>drug</sub>	N <sub>reaction</sub>	IC <sub>025</sub>	IC	Latest report	N <sub>country</sub>	N <sub>singlesusp</sub>	N <sub>dehall</sub>	N <sub>rechall</sub>	N <sub>serious</sub>	N <sub>fatal</sub>
Surdité transitoire	9	1	54762	1107	1,2	2,3	21/09/2024	3	6	0	0	8	0
Surdité	18	48	54762	36759	-2,1	-1,4	14/10/2024	5	14	0	0	11	0

#### Vascularites (HLT)

Reaction (PT)	N <sub>observed</sub>	N <sub>expected</sub>	IC <sub>025</sub>	IC	N <sub>singlesusp</sub>	N <sub>dehall</sub>	N <sub>rechall</sub>	N <sub>serious</sub>	N <sub>fatal</sub>
Maladie de Kawasaki	203	3	5,9	6,1	169	6	0	161	4
Oedème aigu hémorragique du nourrisson	14	0	3,6	4,4	14	1	0	8	0
Purpura de Henoch-Schönlein	58	7	2,5	2,9	50	2	0	34	0
Purpura palpable	8	0	2,1	3,2	6	0	0	6	0
Rash dû à une vascularite	6	2	0,0	1,4	3	2	0	2	0
Vasculite	17	28	-1,5	-0,7	14	0	1	13	0
Vascularite du système nerveux central	2	1	-1,9	0,7	2	0	0	2	0
Vascularite au site d'injection	1	0	-2,5	1,3	1	0	0	0	0
Granulomatose éosinophilique avec polyangéite	2	3	-2,9	-0,3	2	0	0	1	0
Vasculite d'hypersensibilité	1	4	-5,5	-1,7	1	0	0	0	0

#### PTI

Reaction (PT)	N <sub>observed</sub>	N <sub>expected</sub>	IC <sub>025</sub>	IC	N <sub>singlesusp</sub>	N <sub>dehall</sub>	N <sub>rechall</sub>	N <sub>serious</sub>	N <sub>fatal</sub>
Purpura thrombocytopénique	71	27	1,0	1,4	31	14	1	48	0

### D. Données issues des essais cliniques

#### **Etudes post-AMM sur la période couverte par le PSUR**

Les études rapportées qui concernent essentiellement des utilisations chez des patients immunodéprimés afin de vérifier l'immunogénicité et la tolérance du vaccin, ne montrent pas d'effets inattendus dans ces populations.

### E. Données de la littérature

La littérature sur la période concerne peu la sécurité d'emploi de BEXSERO telle que disponible actuellement en France. Les publications récentes concernent essentiellement les retours d'expérience sur l'utilisation hors AMM de

ce vaccin dans la prévention des infections à gonorrhée. On note néanmoins une publication de 2023 qui fait le point des ataxies cérébelleuses aiguës (ACA) post-vaccinales à partir du cas d'une petite fille [6-11mois] ayant présenté une ACA dans les 72 heures suivant la seconde dose de BEXSERO. Le bilan biologique (notamment infectieux), l'imagerie et l'EEG ont permis d'exclure d'autres causes. Evolution favorable en 10 jours. Les auteurs ont ensuite effectué une revue de la littérature et ont répertorié 20 articles publiés au cours des 30 dernières années, incluant un total de 1663 patients (1-24 ans) atteints d'ACA. Les auteurs soulignent que l'ataxie cérébelleuse et la cérébellite d'origine para- ou post-infectieuse sont très rarement décrites au cours de la première année de vie [Monzani NA, 2023].

## F. PGR

### **Liste des risques importants et des informations manquantes (PGR 13/11/2020 version 9)**

Liste des risques importants et informations manquantes	
Risques importants identifiés	
Risques potentiels importants	Syndrome de Guillain-Barré* Encephalomyélite aigue disséminée (ADEM)* Anaphylaxie incluant les chocs * Vascularites/ syndrome de Kawasaki** convulsions incluant les convulsions fébriles** <b>Arthrite</b>
Informations manquantes	<b>Sujets âgés, Sujets immunodéprimés, grossesse et allaitement***</b>

\*Retiré du EU-RMP Version 9 approuvé (daté du 14 août 2020), soumis à l'EMA le 25 novembre 2020 et approuvé le 11 février 2021 (Proc. Ref. : EMEA/H/C/002333/II/0098), du GRMP et du PBRER (Procédure Ref.EMEA/H/C/PSUSA/00010043/202101).

\*\*Supprimée du EU-RMP V.9 approuvé (voir ci-dessus), toujours surveillée dans le PBRER et le GRMP.

\*\*\*Supprimée du EU-RMP V.8 approuvé (voir texte introductif), toujours contrôlée dans le PBRER et le GRMP. Ajout du signal

Lymphadénopathie en 4.8 du RCP de BEXSERO avec une fréquence « indéterminée » en 2022.

Les syndromes de Guillain-Barré, encéphalopathie aiguë disséminée, ne figurent pas au RCP de BEXSERO mais sont surveillés par la pharmacovigilance « de routine » (PSUR 14/01/2018 au 13/01/2021) et continueront de l'être (PSUR 14/01/2021 au 13/01/2024).

L'anaphylaxie, le choc anaphylactique, le Syndrome de Kawasaki, les crises convulsives y compris fébriles figurent désormais au RCP de BEXSERO mais ces risques continueront à être discutés dans les prochains PBRER *Periodic benefit risk evaluation Report* (PSUR 14/01/2021 au 13/01/2024).

Les syndromes de Guillain-Barré, les ADEM, les anaphylaxies (dont choc), les vascularites/ syndrome de Kawasaki et les convulsions sont suivis dans une étude PASS au Royaume-Uni (V72\_36OV).

**G. Situations particulières : mésusages, erreurs médicamenteuses, surdosages, utilisations dans une population particulière, exposition durant la grossesse/allaitement (le cas échéant)**

**Erreurs médicamenteuses :**

Il y a 271 cas d'erreurs médicamenteuses notifiés ; 4 n'ont pas été retenues comme telles car correspondaient à des effets indésirables sans erreur. Parmi les 267 cas retenus, 13 mentionnaient des effets indésirables associés dont 2 ont été considérés graves, correspondant à des erreurs de voies d'administration. Le premier cas concerne un nourrisson âgé de [12-23 mois] qui a reçu une injection, qualifiée « d'intraveineuse », de BEXSERO et de PRIORIX. Le lendemain de ces injections, l'enfant a présenté des symptômes à type de fièvre, myalgies, éruption cutanée, ainsi qu'un trouble de la mobilité du membre injecté avec un résumé qui indique que « l'injection a été faite dans la cuisse ». Le deuxième cas est celui d'un nourrisson âgé de [6-11 mois] hospitalisé pour convulsion fébrile le jour de sa D2 injectée par voie sous-cutanée. Le tableau ci-dessous indique les répartitions des erreurs par classes d'âge.

**Répartition des erreurs par classes d'âge**

	Inf 2 mois	2 à 5 mois	6 à 11 mois		12 à 23 mois		2 à 10 ans	Sup 10 ans	NR	Total	%
	NG	NG	NG	O	NG	O	NG	NG	NG		
<b>Total général EI</b>	<b>1</b>	<b>20</b>	<b>38</b>	<b>1</b>	<b>27</b>	<b>1</b>	<b>29</b>	<b>29</b>	<b>121</b>	<b>267</b>	<b>100</b>
<i>Erreur sans EI</i>	1	19	32		25		24	21	62	<b>184</b>	68,9
<i>Erreur avec EI</i>		1	2	1*	2	1*	3	3		<b>13</b>	4,9
<i>Erreur potentielle</i>			4				2	5	59	<b>70</b>	26,2

\*Cas graves

Toutes les autres erreurs sont considérées comme non graves. Elles sont majoritairement sans effet indésirable associé (69%). Les erreurs les plus fréquentes, par ordre décroissant sont : une erreur de stockage de produit (131 cas), un schéma d'administration du produit inapproprié (79 cas), un produit administré périmé (27 cas) (les détails figurent dans le tableau ci-dessous « différents types d'erreurs »).

**Différents types d'erreurs**

	stockage (N=131)	schéma (N=79)	périmé (N=27)	administration (N=10)	prescription (N=9)	Erreur vaccin (N=6)	dispensation (N=2)	préparation (N=2)	produit défectueux (N=1)	Total général (N=267)
<b>Sans EI</b>	71	70	27	6	3	4		2	1	<b>184</b>
<b>Potentielle</b>	58	4			6		2			<b>70</b>
<b>Avec EI</b>	2	5		4		2				<b>13</b>

**Les erreurs de stockage** : (131 cas) correspondent à des sorties du réfrigérateur considérées, par le notificateur, comme trop prolongées ou des stockages en dehors des températures recommandées.

Le RCP du BEXSERO indique « A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière » mais aucun renseignement concernant la durée de stabilité n'y figure.

Néanmoins le laboratoire nous a renseigné sur les données de stabilité disponible en interne pour les situations où le produit a été stocké en dehors des exigences de stockage recommandées.

« Sur la base de ces données de stabilité, les éléments suivants s'appliquent : à partir de la réception du vaccin dans l'établissement de soins de santé/pharmacie jusqu'à son administration au patient, le vaccin peut être exposé à des températures supérieures à 8°C et jusqu'à 25°C pendant une durée cumulative maximum de 48 heures. Si ces conditions sont respectées, la date d'expiration indiquée sur le conditionnement du vaccin reste valable. Si ces conditions ne sont pas respectées, le vaccin doit être jeté. Les informations de stabilité fournies ici ne s'appliquent pas

aux écarts de température qui peuvent survenir pendant l'expédition et/ou le transport avant la réception à l'établissement de soins de santé/pharmacie ».

En prenant en considération ces données et en classant les erreurs selon leurs types de stockage, il apparaît que 40 cas respectaient les critères de stabilité. Cependant, 23 vaccins, soit 17 %, ont été jetés en raison d'une interception avant injection (erreur potentielle). Il est important de noter que ce calcul est minimal, car il n'inclut pas les 42 cas où le vaccin a été sorti moins de 48 heures à une température ambiante non précisée, qui pourrait potentiellement être inférieure à 25 °C (Cf tableau ci-dessous « différents types d'erreurs de stockage »).

A noter que les 2 cas non graves d'effets indésirables correspondent pour l'un à une réactogénicité systémique et pour l'autre, à une réactogénicité locale et systémique associées à un trouble de la mobilité du membre injecté.

#### Différents types d'erreurs de stockage

stockage	avec EI	potentielle	sans EI	Total général
Hors réfrigérateur SAI			5	5
<b>Hors réfrigérateur ≤48h ≤25°C</b>	<b>2</b>	<b>23</b>	<b>15</b>	<b>40</b>
Hors réfrigérateur ≤48h (température ambiante non précisée)		25	17	42
Hors réfrigérateur ≤48h >25°C		2	3	5
Hors réfrigérateur >48h		3	13	16
Congélation		1	3	4
Stockage incorrect SAI		4	15	19
<b>Total général</b>				<b>131</b>

**Les erreurs de schéma** sont au nombre de 79, dont 88,6 % n'entraînent pas d'effets indésirables. Les intervalles inappropriés et les schémas incomplets sont les types d'erreurs de schéma les plus fréquemment signalés. Il est possible que toutes ces erreurs soient liées à la complexité du schéma vaccinal, une situation qui a été explicitement soulignée par quatre notificateurs.

Cinq cas non graves correspondent à 2 cas de réactogénicité locale (1 associé à 1 nodule persistant et l'autre à 1 trouble de la mobilité du membre injecté) et 3 cas de réactogénicité systémique.

#### Différents types d'erreurs de schéma

Schéma	avec EI	potentielle	sans EI	Total général
Intervalle inapproprié	1		31	32
Incomplet			29	29
Age inapproprié	3	1	7	11
Difficulté de sa compréhension		3	1	4
Dose supplémentaire	1		2	3
<b>Total général</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>70</b>	<b>79</b>

Il y a un total de **13 cas (2 graves vu précédemment) correspondant à 23 effets indésirables**, essentiellement des cas de réactogénicité systémique et locale détaillés dans le tableau ci-dessous. L'accident de seringue s'est produit car le patient a bougé pendant l'injection, ce qui a entraîné une légère éraflure causée par la seringue.

## Types d'effets indésirables

	Réacto locale	Réacto systémique	Trouble mobilité	nodule persistant	convulsion fébrile	céphalées	fatigue	accident seringue	Total
<b>Cas d'erreur avec EI</b>									<b>13</b>
administration	1	2	1*		1 *			1	6
erreur de vaccin	1	2				2	1		6
schéma	3	3	1	1					8
stockage	1	1	1						3
<b>Total EI</b>	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>23</b>

Il n'y a pas, sur la période, de cas d'exposition durant la grossesse.

### Erreurs de vaccins :

Il y a 6 erreurs de confusion de vaccins:

- 2 cas d'injection de BEXSERO à la place de TRUMENBA alors que ces spécialités ne sont pas interchangeables ainsi qu'1 cas marquant hors période d'une injection de TRUMENBA à la place de BEXSERO chez un nourrisson [REDACTED] alors que ce vaccin n'est indiqué qu'à partir de 10 ans.
- 2 cas d'injection de BEXSERO à la place d'ENGERIX.
- 2 cas d'injection de BEXSERO à la place de vaccins non spécifiés.

## V.2 TRUMENBA

### A. Chiffres de vente - Données d'exposition (en France et/ou Europe ou monde)

Voir Annexe VIII.

### B. Données en France

Il n'y a aucun cas notifié d'effets indésirables sur la période dans la BNPV, néanmoins l'ANSM nous a communiqué un cas marquant survenu hors période couverte par ce rapport concernant une erreur de vaccin, injection de TRUMENBA à la place de BEXSERO chez un nourrisson [2-5 mois]. L'erreur de délivrance a eu lieu après consultation d'un tableau d'interchangeabilité d'Infovac, *a priori*, erroné. Le nourrisson a été vacciné le même jour par TRUMENBA et VAXENEUVANCE et a présenté 4 heures après, fièvre, diarrhée, irritabilité puis somnolence, hypothermie [REDACTED] une bradycardie sinusale et un syndrome inflammatoire biologique. Aucune étiologie n'a été retrouvée. Evolution favorable sous antibiothérapie probabiliste.

### Données DAS

Non applicable.

## C. Données au niveau mondial

### C.1 Données générales du dernier PSUR

Dans le PSUR couvrant la période du 29/10/2021 au 28/10/2024, l'exposition cumulée au cours des essais cliniques était de 23 639 patients et est estimée en post-AMM à [REDACTED]

Pas de nouveau signal de sécurité retenu pour la période.

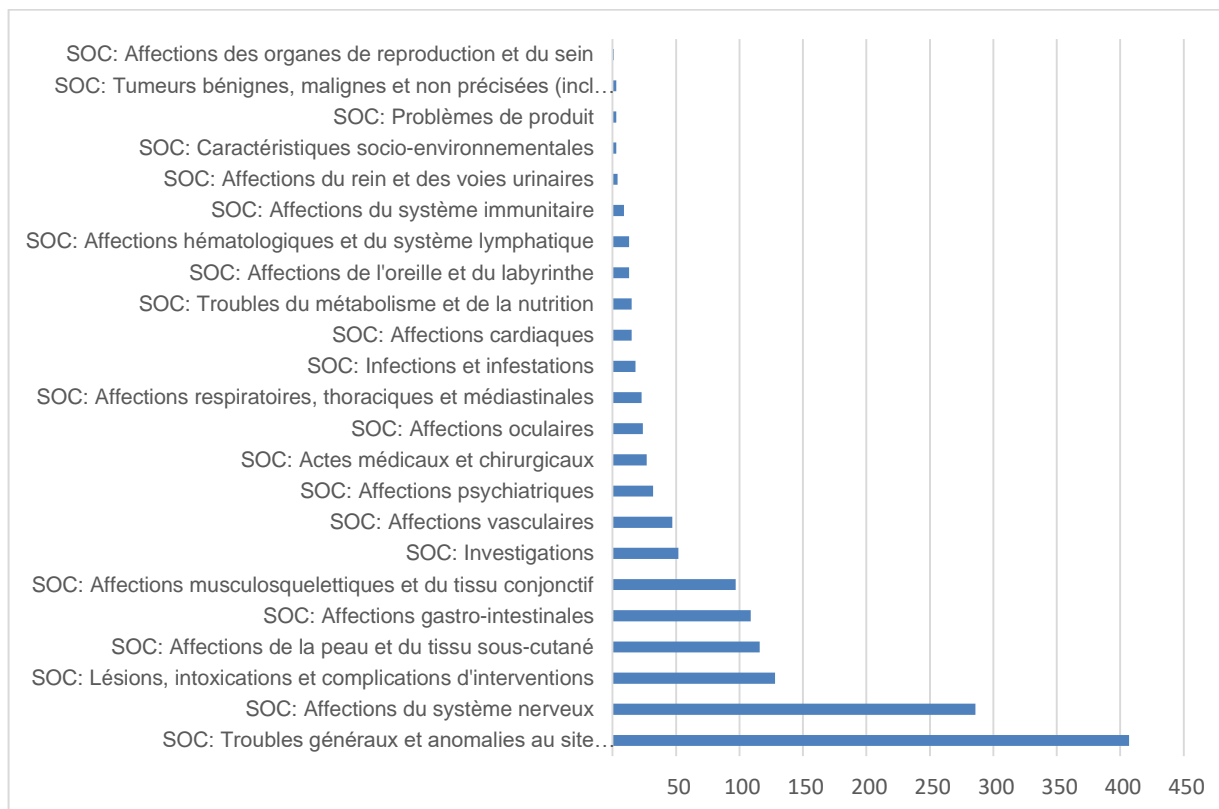
### C.2 Données générales de VigiLyze

Depuis la mise à disposition du vaccin, 5143 cas ont été enregistré dans la base de l'OMS.

Sur la période allant du 01/01/2023 au 31/12/2024, 674 cas qui ont été notifiés, stable par rapport au nombre de cas notifiés du 01/01/2021 au 31/12/2022 (609 cas) mais avec une proportion de cas graves plus importantes 84 cas versus 57 graves).

Ces cas concernent majoritairement des adolescents (12-17 ans), de façon globale, autant les filles que les garçons et proviennent toujours majoritairement des USA (62%) et d'Italie (30%).

Les SOC « Troubles généraux », « Affections du système nerveux », « Lésions et intoxications », « Affections gastro-intestinales », et « Affections de la peau », sont parmi les plus représentés, comme pour BEXSERO.



## D. Données issues des essais cliniques

Pas de donnée identifiée au cours de la période du PSUR (29/10/2021 au 28/10/2024).

## E. Données de la littérature

Aucun article pertinent n'a été identifié dans la littérature.

## F. PGR

### Liste des risques importants et des informations manquantes (version 8)

Liste des risques importants et informations manquantes	
Risques importants identifiés	aucun
Risques potentiels importants	aucun
Informations manquantes	Utilisation en co-administration avec les vaccins ROR et pneumococcique.

## G. Situations particulières : mésusages, erreurs médicamenteuses, surdosages, utilisations dans une population particulière, exposition durant la grossesse/allaitement (le cas échéant)

Un seul cas, hors période transmis par l'ANSM concerne une erreur de délivrance TRUMENBA à la place de BEXSERO chez un enfant de moins [2-5 mois] qui fait écho à celui analysé sur la période précédente.

## VI Discussion des résultats

**Pour le BEXSERO**, depuis le 01 janvier 2023, **854 cas dont 160 graves**, décrivant **1719 effets indésirables**, dont **387 graves** ont été rapportés ; 736 cas étaient médicalement confirmés. Ces cas concernaient 320 femmes et 311 hommes (NR pour 223 cas) et concernent essentiellement les enfants en bas âge, 421 de moins de 2 ans, cohérent avec les recommandations sur la période (49,3%).

Dans ces dossiers, le **BEXSERO était seul suspect mis en cause dans 88,5% et 34% des cas graves**.

Sur ces 2 années de suivi, nous retrouvons un **taux de notification global pour 100 000 doses de 22,19 [IC95% 0,70-23,68], proche, comme précédemment, de celui du VAERS de 33,2 [Perez-Vilar S, 2022] ; celui des cas graves pour 100 000 doses étant de 4,16 [IC95% 3,52-4,81], plus important que durant la période précédente**. Parmi ceux-ci, 4 décès déclarés sur la période, 7 mises en jeu du pronostic vital et 75 hospitalisations et 68 médicalement graves. Nous nous sommes intéressées à ces cas plus particulièrement graves compte tenu des données de la littérature, de l'extension des recommandations de la HAS [HAS, juin 2021]. Ici, nous retrouvons 114 cas graves survenus chez des nourrissons (57 de 2-5 mois, 24 de 6-11 mois et 33 de 12-23 mois), 29 chez les enfants âgés de 2-10 ans, 5 chez les adolescents, 6 chez les adultes (dont 1 de plus de 50 ans) et 6 sans précision quant à

l'âge et peu documentés ; cependant, en l'absence de données d'exposition par classes d'âge, nous n'avons pu aller plus loin dans notre analyse.

Ces dossiers étaient rapportés **pour 497 par des médecins (127 graves)**, par des pharmaciens pour 192 (17 graves), pour 35 (0 grave) par d'autres professionnels de santé et enfin 130 (16 graves, dont 10 médicalement confirmés) étaient rapportés par des usagers ou autres non professionnels de santé.

Contrairement aux périodes précédentes, on note un *sexe ratio* H/F équilibré avec néanmoins un nombre important de cas où le sexe est inconnu (223 cas) et cette fois contrairement au précédent rapport, les cas **concernaient majoritairement les nourrissons**, confirmant le changement de stratégie vaccinale depuis la recommandation de la HAS de mars 2024.

**On retrouvait 18 cas chez les adultes de plus de 50 ans dont 1 grave**, population pour laquelle les données sont manquantes. Ce cas correspondait à une réactogénicité sévère chez un soixantenaire, [REDACTED] ayant reçu BEXSERO en co-administration avec 2 autres vaccins.

#### L'évolution des cas était :

- **favorable ou en cours de rétablissement** au moment de la notification **pour 34,89% et 60,62% des cas graves**. L'évolution était inconnue dans 53,28% des cas (dont 24,37% pour les cas graves).
- **3 cas décrivent des effets « résolus avec séquelles »** : néanmoins, 1 seul des 3 cas correspond à un trouble persistant au moment de la notification (hyperpilosité, pigmentation et granulome en regard du site de la vaccination), les 2 autres correspondent à des troubles de mobilité de membre mais notés « résolu » dans le résumé.
- **4 décès chez des nourrissons**, décrits dans le paragraphe « V.1.B.3.décès », et **dont le lien avec le vaccin semble exclu pour 2**.
- **7 cas de mise en jeu du pronostic vital** dont 5 chez les moins de 1 an, 1 chez les 2-10 ans et 1 chez un adulte de moins de 50 ans, décrits dans le paragraphe « B.3 Mise en jeu du pronostic vital »

Les effets indésirables rapportés ont tous été pris en compte tels que décrits, bien que certains diagnostics et lien causal puissent être discutés même si bon nombre proviennent de professionnels de santé.

De façon attendue au regard de l'expérience et des données des essais cliniques nous avons sur la période une **grande majorité des cas** (48%) qui comportent une mention de **réactogénicité systémique et/ou locale** et il s'agit du seul évènement rapporté dans 215 cas (25%) dont 23 cas graves.

Les tableaux cliniques retrouvés ensuite correspondaient à ceux déjà observés lors des précédents rapports. On retrouve au premier plan des **cas graves, 41% concernent les affections neurologiques (convulsions fébriles et EHH)**. Ces effets surviennent dans un délai court post-injection et associés à un contexte de réactogénicité dans la plus grande majorité des cas. Même s'il est difficile d'en tirer une conclusion, on note qu'une minorité mentionne la prise de paracétamol.

#### Comme dans les précédents rapports nous avons analysé les dossiers afin d'identifier des signaux d'effets indésirables immuns ou neurologiques graves d'intérêt tels que définis par *Arnheim-Dahlstrom L 2013*.

##### Concernant les effets potentiels immuns, nous n'avons pas identifié de maladie de système.

Nous retrouvons un cas **de diabète de type 1 (DT1)** déclaré en cas marquant. La question de la responsabilité des vaccins dans la survenue de DT1 est une question « ancienne » à laquelle des experts de tous pays ont essayé d'apporter une réponse ; il y a semble-t-il à ce jour consensus pour dire que la vaccination n'a pas d'impact sur l'incidence (*croissante depuis les années 45'*) des DT1.

La question a notamment resurgi avec la vaccination COVID19 avec des cas rapportés mais pas de sur-risque mis en évidence à l'échelle populationnelle.

Les infections virales ayant été suspectées, notamment les enterovirus et les rotavirus, les vaccins vivants atténués ont aussi été suspectés avec une polémique jugée à ce jour sans objet [*Rangert A, 2023*].

Si le site du ministère en charge de la santé israélien réfute clairement la question d'un lien entre diabète de type 1 et vaccin [*Ministère israélien, 2025*] en citant notamment une étude du CDC [*Glanz JM, 2021*], ce dernier postait néanmoins en 2022 la référence d'un article évoquant le rôle possiblement déclenchant d'un vaccin ARNm anticovid (spécialité non précisée) dans l'apparition fulminante d'un DT1 chez un patient traité [REDACTED] [*Sato T, 2022*].

Dans les bases de données de l'OMS, on retrouve 1 658 cas de diabète de type 1 associés à une vaccination. Parmi ces cas, 1 138 concernent une vaccination COVID19. Pour le BEXSERO, on note également une légère disproportion (IC025 = 0,3).

Dans le cas présent, il n'est pas possible de conclure [REDACTED]

On note le cas d'une **surdité brutale durant 72 heures** survenue à J5 d'une vaccination associant BEXSERO et PRIORIX et dans un contexte d'épisode viral. Les mécanismes physiopathologiques d'une surdité brutale idiopathique sont plurifactoriels, d'origine virale [Chen X, 2019] (notamment COVID-19 [Beckers E, 2021 ; Umashankar A, 2021]), vasculaire [Nadou K, 2014 ; Huphes GB, 1996 ; Lin RJ, 2012], auto-immune [Di Stadio A, 2018] ainsi que génétique [Corazzi V, 2021]. Des cas de perte auditive, ont été rapportés après l'administration de certains vaccins [Biacabe B, 1997 ; Thai-Van H], bien que ces événements restent rares ; aucune publication mentionne le BEXSERO.

Sur la période, nous retrouvons un nouveau cas **de purpura rhumatoïde**, affection que nous surveillons depuis le rapport n°2. En effet, des cas post-vaccinaux sont décrits [Sexton K, 2008 ; Da Dalt L, 2016] et sont rapportés avec un signal de disproportionnalité dans Vigilyze (IC025 = 2,5). Dans le rapport n°2, il nous avait paru important de suivre les cas de purpuras non thrombopéniques devant la notification de 2 cas décrits comme purpura d'Henoch-Schönlein, 1 cas de purpura/protéinurie/douleur abdominale ainsi qu'un cas de purpura des membres inférieurs de survenue et d'involution rapides sans autres manifestations cliniques ou biologiques. La vascularite à IgA (Henoch-Schönlein Purpura - HSP) est l'une des vascularites les plus courantes dans la population pédiatrique, principalement observée entre 3 et 15 ans, avec une légère prédominance masculine dans ces classes d'âges. Concernant le BEXSERO, dans le suivi allemand de pharmacovigilance, 3 cas de HSP étaient identifiés [Mentzer D, 2018] mais un signal ouvert à l'Europe en 2017 n'a pas réussi à confirmer ce risque qui est néanmoins toujours suivi dans les PSUR comme un risque potentiel important. Le cas présent justifie de continuer la surveillance de ces effets.

Il y a par ailleurs 3 cas **d'œdème aigu hémorragique du nourrisson (OAHN)**. Lors du précédent rapport, un cas à la chronologie peu précise, survenu chez une fillette [REDACTED], avait fait évoquer le diagnostic d'OAHN, sans conclusion définitive; sur ces 3 cas, il n'y a pas de doute sur le diagnostic.

L'œdème hémorragique aigu du nourrisson, encore appelé vascularite de Finkelstein-Seidlmayer est une vascularite leucocytoclasique bénigne des petits vaisseaux, limitée à la peau, qui touche spécifiquement les enfants entre 4 mois et 2 ans, avec une médiane d'âge de 11 mois et une prédominance masculine. Cliniquement impressionnante, elle est d'évolution spontanément favorable en moins de 3 semaines. L'incidence est peu connue, probablement plus élevée que ce que ne laissent suggérer les revues de la littérature. Un trigger infectieux précède l'éruption dans environ 75 % des cas. D'autres facteurs sont possiblement impliqués, tels une prise médicamenteuse ou une vaccination récente (de  $\leq 14$  jours). Une étude sur les données de la base bibliographique sur l'œdème hémorragique aigu (AHEBID) recherchant l'existence de précurseurs infectieux ou vaccinal parmi 447 cas, a montré que la plupart des cas étaient précédés d'une infection (N = 384 ; 86%), plus rarement d'une vaccination (N = 20 ; 4,4%) ou à la fois d'une infection et d'une vaccination (N = 17 ; 3,8%) ; aucun précurseur n'était signalé dans les autres cas (N = 26 ; 5,8 %). Parmi les vaccins impliqués, on retrouvait des vaccins dirigés contre *Clostridium tetani* (18 cas), *Corynebacterium diphtheriae* (18 cas), *Bordetella pertussis* (17 cas), *Haemophilus influenzae B* (10 cas), *Poliovirus* (9 cas), Virus de la rougeole (5 cas), Virus de la rubéole (5 cas), Virus de l'hépatite B (4 cas), *Streptococcus pneumoniae* (4 cas), Virus de l'hépatite A (1 cas), Virus de l'influenza H1N1(1 cas) et Virus des oreillons (1 cas) [Saray Y, 2002 ; Bronz G, 2022 ; Bronz G, 2023]. Il existe une disproportionnalité dans la base mondiale.

Bien qu'il s'agisse d'affections bénignes, elles sont inquiétantes pour les parents et les soignants, **il s'agit d'un signal faible et de risque faible**.

Par ailleurs, on retrouve quatre cas **de syndrome de Kawasaki dont 1 cas marquant de décès, vu sur la précédente période**, effet mentionné dans le RCP, rapporté avec une disproportion dans Vigilyze et pour lequel il existe de nombreuses publications.

#### **Concernant les autres effets indésirables d'intérêts :**

➤ **Sur le plan hématologique**, 2 cas de purpura thrombopénique sur la période dont un cas marquant vu sur le rapport précédent. Pour mémoire, aucun cas sur le rapport n°3 mais 2 cas de PTI sur le rapport n°2 nous avait conduit à surveiller cet effet. Il y a aujourd'hui un signal de disproportionnalité sur Vigilyze (IC025= 1) et dans la

littérature, sur l'analyse des données du VAERS, les auteurs identifient 2 cas de PTI répondant aux critères de Brighton niveau 1 pour la thrombocytopénie. Un signal avait été ouvert en 2018 par le laboratoire sur des cas survenus en Amérique du Sud avec une étude observés/attendus positive dans cette région sur des données d'incidence attendues Européennes mais négative au niveau européen et mondial, conduisant à clore le signal cette même année (PSUR du 14/01/2018 au 13/01/2021). Pas de signal.

- **Sur le plan rhumatologique**, il n'y a pas ici de cas évocateur d'arthrite, signal suivi dans les PSUR comme risque potentiel important. Pas de signal.
- **Concernant les effets neurologiques**, on note **3 cas de syndrome de Guillain-Barré (SGB)** dont 1 à distance (J56) questionnant le lien de causalité, pour lesquels il y a quelques cas dans la littérature et VigiLyze et qui après avoir fait l'objet d'une surveillance rapprochée dans le cadre du PGR par le laboratoire, sont désormais suivis « en routine » (depuis PGR 13/11/2020). Pas de signal.

Sur cette période, il y a **30 cas de convulsions dont 20 fébriles**, majoritairement chez les moins de 2 ans, 3 cas de **méningisme/méningites aseptiques**, **19 EHH** et 4 cas **d'hypotonie**, effets qui figurent au RCP. Il y a 5 cas **de mouvements anormaux brefs** qui n'entrent dans aucun tableau clinique spécifique pour lesquels il est difficile de poser un diagnostic précis, ce d'autant que l'évolution a été rapidement favorable lorsque renseignée et qu'ils n'ont de ce fait pas bénéficié d'investigations. Pas de signal.

- Contrairement aux rapports précédents, **il y a 3 cas d'inefficacité vaccinale** sur la période dont 1 seul est avéré.
- **Réactions anaphylactiques** : il y a 1 cas d'hypersensibilité grade 2 dans ce suivi ; rappelons que les réactions anaphylactiques figurent dans le RCP et ne sont plus suivies dans le PGR.
- **Concernant les effets cardiologiques** : il y a 5 cas de tachycardies dans des contextes de réactogénicité ou de déshydratation, toutes d'évolution favorable après prise en charge médicale. Pas de signal.
- **Impotences fonctionnelles/difficultés à la marche** : Dans ce suivi, on retrouve une **impotence fonctionnelle liée à la douleur au site d'injection** chez **102 patients (11,9% des cas)** dont 22 graves. **Toutes** les personnes vaccinées dont l'âge est renseigné **ont moins de 5 ans** sauf 6 [redacted]. Tous les cas sont **survenus dans les 24 premières heures** (84%) avec une évolution majoritairement favorable lorsqu'elle est renseignée (83%), en quelques jours. **Le RCP ne mentionne pas strictement les impotences fonctionnelles** même si, pour les nourrissons et enfants jusqu'à l'âge de 10 ans, il est précisé parmi les effets très fréquents une "sensibilité au niveau du site d'injection (y compris sensibilité sévère au site d'injection définie par des pleurs lors d'un mouvement du membre ayant reçu l'injection)", et chez les adolescents à partir de 11 ans et les adultes des "douleur(s) très fréquentes au point d'injection (y compris une douleur sévère au point d'injection définie par une incapacité à mener à bien des activités quotidiennes normales)" Par ailleurs, il est précisé que le vaccin doit être « administré par une injection intramusculaire profonde, de préférence dans la face antérolatérale de la cuisse chez le nourrisson ou dans la région du muscle deltoïde du haut du bras chez les sujets plus âgés », ce qui en pratique au vu des dossiers ne semble pas toujours le cas (13 cas de troubles de la marche chez des enfants âgés de 3 à 6 ans, injectés dans la cuisse). Dans une publication sur les données du VAERS, les auteurs retrouvent une disproportionnalité pour les cas de « mobilité diminuée du membre injecté » [Perez-Vilar S, 2021].
- Si les granulomes au site d'injection sont bien connus, mentionnés au RCP et ont fait l'objet de nombreuses publications mettant notamment en avant leur persistance souvent très longue [Bergfors E, 2014 ; Silcock R, 2020 ; Palmeiro AG, 2023], **les hypertrichoses localisées** post-vaccinales sont peu décrites dans la littérature. Ces lésions bénignes sont pourtant souvent associées aux granulomes post-vaccinaux avec comme ceux-ci une évolution chronique et s'accompagnent éventuellement de **pigmentation cutanée**. Mal connues, ces manifestations cliniques sont source d'anxiété pour les parents et peuvent poser des difficultés diagnostiques. Une étude réalisée dans la BNPV en 2023 sur les cas rapportés d'hypertrichose post-vaccinales [Alshkeili O, 2024] retrouvait un délai médian de survenue de 89 jours (IQR=276) après vaccination. L'hypertrichose était isolée chez 6 patients (12 %). Pour les 45 autres, on trouvait un prurit chez 37 (72,5 %), une réaction nodulaire chez 33 (64,7 %), un trouble pigmentaire pour 14 (27,5 %) et un érythème chez 13 patients (25,5 %). Après une durée médiane de suivi de 14 mois, aucune guérison n'était observée et on relevait 5 rechallenges positifs sur le 11 connus (45 %). Trois patients ont été référés à un allergologue et tous avaient des tests positifs à l'aluminium. Une réaction inflammatoire locale en lien avec l'aluminium [Xará J, 2023] est largement suspectée mais des cas

impliquant des vaccins sans adjuvant à l'aluminium existent (4 retrouvés) dans la BNPV et la littérature [Silcock R, 2020].

Ces cas de granulomes, troubles de la pigmentation et pilosité localisés ne présentent pas de caractère de gravité et ne remettent pas en question le B/R de la vaccination mais le désagrément au quotidien, l'anxiété quant à l'étiologie et l'évolution justifieraient sans doute un renforcement de l'information. Dans le période de suivi, on relève une pigmentation mentionnée dans 4 dossiers tous non graves, associé dans 2 cas à un nodule sous cutané. **Il s'agit d'un signal fort et de risque faible.**

- On retrouve **267 cas rapportant des erreurs d'utilisation du vaccin** rarement associées à des effets indésirables et sans lien avec l'erreur. Elles correspondent **essentiellement à des erreurs de stockage du vaccin** à des températures non recommandées. D'après son RCP le BEXSERO est « *A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière* » ; **aucun renseignement concernant la durée de stabilité hors du réfrigérateur** n'y figure alors que le Laboratoire nous a indiqué que des données internes de stabilité permettent encore une administration du vaccin s'il "a été exposé à des températures supérieures à 8°C et jusqu'à 25°C pendant une durée cumulative maximum de 48 heures". Cette information disponible sur différents sites (Mesvaccins.net, Infovac et les Hôpitaux Universitaires de Genève) nous semble particulièrement importante à faire figurer au RCP de ce vaccin pour éviter de jeter inutilement des doses (au moins 23 cas sur cette période). **Il s'agit d'un signal fort et de risque faible pour le patient mais impactant économiquement et écologiquement.**

On note ensuite **des erreurs de schéma d'administration**, correspondant surtout à des erreurs d'intervalles inappropriés entre les doses et des schémas incomplets. Il est possible que toutes ces erreurs soient liées à la complexité du schéma vaccinal, que nous avons déjà soulignée dans notre précédent rapport.

Des erreurs de même type sont également retrouvées en nombre dans le PSUR.

**Concernant le TRUMENBA**, nous n'avons pas de cas d'effet indésirable rapporté sur la période mais de nouveau un cas d'erreur d'administration de TRUMENBA au lieu de BEXSERO chez un nourrisson qui confirme la nécessité d'une information renforcée auprès des pharmaciens, cliniciens et parents afin d'alerter sur l'absence d'interchangeabilité de ces spécialités et de l'absence d'indication de TRUMENBA chez les moins de 10 ans ainsi que peut-être auprès des fournisseurs de logiciels, tous ne semblant pas le faire.

## **VII. Conclusion**

Au terme de ces 2 années de suivi, après analyse des cas transmis, on retrouve **pour le BEXSERO** un profil de sécurité cohérent avec les données du RCP et comme dans le précédent rapport, majoritairement des troubles généraux et des réactions locales au point d'injection. Toujours au premier plan des effets graves, les convulsions majoritairement fébriles ; on relève sans en tirer de conclusion, qu'il y a rarement de prise de paracétamol tracée dans les résumés. Désormais les nourrissons sont les plus représentés sans qu'il soit possible de conclure en l'absence des données de distribution par classes d'âge des vaccinations mais sans doute en lien avec les nouvelles recommandations vaccinales. Si les cas concernant la population de plus de 50 ans sont un peu plus nombreux, il s'agit essentiellement de problématique de schémas vaccinaux et il n'y a qu'un 1 seul EI (grave) ne soulevant pas de problématique particulière.

Nous nous sommes basées pour les calculs sur le taux global de vente de doses de BEXSERO, non stratifié par âge, et non sur le nombre réel de sujets vaccinés ; ainsi nos résultats sont possiblement sous-estimés.

Le taux de notification de cas graves globale pour 100 000 doses a augmenté par rapport à la période précédente (4,16 versus 3,62), alors qu'il était en baisse dans le rapport précédent (n°4 contre n°3) qui avait lui-même diminué par rapport à la période antérieure. Parmi ceux-ci, 3 nouveaux décès pour lesquels (+ 1 déjà vu dans le rapport précédent), si la chronologie peut faire évoquer le rôle du vaccin, le lien avec celui-ci est, à ce jour, impossible à établir définitivement pour l'un et exclu pour les 2 autres.

Considérant les effets d'intérêt, on retrouve toujours des cas d'épisodes d'hypotonie-hyporéactivité survenant chez les plus petits, des cas de convulsions fébriles et de méningisme, un cas d'hypersensibilité de grade 2 et 1 cas d'inefficacité avéré chez une patiente traitée de manière concomitante [REDACTED]

L'analyse par systèmes organes n'identifie pas de signal majeur quant à des effets graves même si on relève de nouveaux cas de purpuras thrombopénique immun et vasculaire, non mentionnés au RCP et dont le lien avec la

vaccination reste difficile à établir, ainsi que des syndromes de Guillain-Barré qui ne sont plus suivis dans le cadre du PGR.

Parmi les effets de gravité moindres, on relève 3 cas d'**OAHN**, bénins mais cliniquement impressionnant ; **nous considérons qu'il s'agit d'un signal faible et de risque faible**. De la même manière, les **pigmentations et les hypertrichoses au site d'injection** bien que non graves sont inquiétants pour les parents et à l'origine d'investigations inutiles et devraient faire l'objet d'une information par le biais du RCP et de la notice ; **il s'agit d'un signal fort et de risque faible**.

On observe toujours des cas d'impotences fonctionnelles chez les moins de 5 ans et il y a encore, sur cette période, 13 cas attirant l'attention sur une voie d'administration non conforme (troubles de la marche chez des enfants de 3 à 6 ans).

Comme lors des précédents bilans, on relève toujours des cas d'erreurs correspondant dans ce rapport le plus souvent à des **erreurs de stockage** conduisant à jeter inutilement des doses de vaccins, car la durée et les températures de conservation hors réfrigérateur ne sont pas mentionnées au RCP. **Il s'agit d'un signal fort et de risque faible**. Il y a également toujours des cas de schémas incomplets ou erronés sans plus de précisions pour lesquels il avait été évoqué lors du pré-CSP précédent, compte tenu de la complexité du schéma vaccinal mentionné dans les RCP de ces deux vaccins, que l'ANSM se rapproche des laboratoires GSK (BEXSERO) et PFIZER (TRUMENBA) afin de leur demander d'éditer un document de bon usage à l'attention des prescripteurs explicitant les schémas de vaccination, ceci afin d'éviter les erreurs de prescription.

Pour le TRUMENBA, un seul cas d'erreur injection de TRUMENBA à la place de BEXSERO rapporté hors période a été transmis pour ce bilan. Il fait écho aux 2 autres cas période, d'injections de BEXSERO à la place de TRUMENBA. Ces erreurs confirment la nécessité d'une information renforcée auprès des professionnels de santé, des patients et auprès des fournisseurs de logiciels.

L'objectif principal était de mesurer l'impact des modifications de l'AMM, de l'extension de la vaccination à la population générale et de l'arrivée du TRUMENBA. Ce dernier objectif n'a pas pu être rempli compte-tenu de l'absence de données d'exposition fournies sur la période pour cette spécialité qui semble toujours limitée dans notre pays au regard des données du PSUR. Néanmoins, malgré le peu de cas, nous sommes alertées sur les risques de confusion entre les spécialités des vaccins anti-méningocoque B (7 cas depuis le début du suivi), et il semble toujours d'actualité d'envisager des mesures visant à réduire **ce risque qui reste un signal fort et de risque élevé** compte-tenu de la population concernée.

Force du signal	Problématique	Risque
<b>BEXSERO</b>		
Signaux forts	Pigmentations	faible
	Hypertrichoses,	faible
	Erreurs de stockage	faible
Signaux faibles	OAHN	faible
<b>BEXSERO/TRUMENBA</b>		
Signaux forts	Interchangeabilité des spécialités et AMM	élevé

**Au vu de l'ensemble des données analysées dans ce 5<sup>ème</sup> rapport, des nouvelles recommandations de mars 2025, les campagnes de vaccinations régionales, les rapporteurs proposent la poursuite du suivi national pour ces deux vaccins, en maintenant cette méthodologie ciblant les effets graves et les erreurs.**

## VIII. Annexes

### Chiffres de ventes - Données d'exposition en France pour BXSERO

#### BXSERO (données GERS vente et exposition France)



Cumulatif 2023	Cumulatif 2024	Total période
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Sur cette période et sur la base d'un schéma, selon l'âge, de 2 ou 4 doses, on estime entre 962 261 et 1 924 520 le nombre de personnes vaccinées

Cumulatif 2023	Cumulatif 2024	Total expositions sur la période
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Période	[REDACTED]
Données de vente	[REDACTED]
Nombre de cas	[REDACTED]
Nombre de cas graves	[REDACTED]
Taux de notification pour 100 000 doses vendues (+ intervalle de confiance à 95%)	[REDACTED]
· cas graves	[REDACTED]

### Chiffres de ventes - Données d'exposition en France pour TRUMENBA



## Résumé des caractéristiques du produit (annexe I) et Notice (annexe III) de BEXSERO

[https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/bexsero-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/bexsero-epar-product-information_fr.pdf)

## Résumé des caractéristiques du produit (annexe I) et Notice (annexe III) de TRUMENBA

[https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/trumenba-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/trumenba-epar-product-information_fr.pdf)

## Références bibliographiques

- Alshkeili O, G. Font, S. Leger, R. Barus, A.L. Ruellan, V. Hébert, N. Massy, Hypertrichose localisée post-vaccinale : étude rétrospective sur analyse de cas de la pharmacovigilance, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie - FMC*, Volume 3, Issue 8, Supplement 1, 2023, Pages A82-A83, ISSN 2667-0623,
- Arnheim-Dahlstrom L, Pasternak B, Svanstrom H, Sparen P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ*. 2013; 347(oct09 4):f5906. <https://doi.org/10.1136/bmj.f5906>
- BEXSERO. Résumé des caractéristiques du produit. Disponible sur [https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/bexsero-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/bexsero-epar-product-information_fr.pdf) (consulté le 26/04/2025)
- Beckers E, Chouvel P, Cassetto V, et al. Sudden Sensorineural hearing loss in covid19 : a case report and literature review. *Clin Case Rep* 2021; 9:2300-2301
- Bergfors E, Hermansson G, Nyström Kronander U, Falk L, Valter L, Trollfors B. How common are long-lasting, intensely itching vaccination granulomas and contact allergy to aluminium induced by currently used pediatric vaccines? A prospective cohort study. *Eur J Pediatr*. 2014 Oct;173(10):1297-307. doi: 10.1007/s00431-014-2318-2.
- Biacabe B, Erminy M, Bonfils P. A case report of fluctuant sensorineural hearing loss after hepatitis B vaccination. *Auris Nasus Larynx*. 1997 Oct;24(4):357-60. doi: 10.1016/s0385-8146(97)10013-x
- Bronz G, Gianini J, Passi AG, Rizzi M, Bergmann MM, Milani GP, Lava SAG, Bianchetti MG, Terziroli Beretta-Piccoli B, Vanoni F. Autoimmune markers and vascular immune deposits in Finkelstein-Seidlmayer vasculitis: Systematic literature review. *J Autoimmun*. 2023 Apr;136:103002. doi: 10.1016/j.jaut.2023.103002.
- Bronz G, Betti C, Rinoldi PO, Kottanattu L, Bianchetti MG, Consolascio D, Bergmann MM, Milani GP, Terziroli Beretta Piccoli B, Lava SAG. Infections or Vaccines Associated with Finkelstein-Seidlmayer Vasculitis: Systematic Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022 Dec;63(3):490-498. doi: 10.1007/s12016-022-08940-2
- Buettcher M, Heininger U, Braun M, et al ; Brighton Collaboration HHE Working Group. Hypotonic-hypo-responsive episode (HHE) as an adverse event following immunization in early childhood: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. *Vaccine*. 2007 Aug 1;25(31):5875-81. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.04.061.
- Chen X, Fu YY, Zhang TY. Role of viral infection in sudden hearing loss. *J Int Med Res*. 2019;47:2865-2872

- Da Dalt L, Zerbinati C, Strafella MS, Renna S, Riceputi L, Di Pietro P, Barabino P, Scanferla S, Raucci U, Mores N, Compagnone A, Da Cas R, Menniti-Ippolito F; Italian Multicenter Study Group for Drug and Vaccine Safety in Children. Henoch-Schönlein purpura and drug and vaccine use in childhood: a case-control study. *Ital J Pediatr.* 2016 Jun 18;42(1):60. doi: 10.1186/s13052-016-0267-2
- Di Stadio A, Dipietro L, Ralli M, et al. Sudden hearing loss as an early detector of multiple sclerosis: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22:4611-4624
- Corazzi V, Ciorba A, Bianchini C, et al. Genetic Polymorphisms in Sudden Sensorineural Hearing Loss: An Update. *Ear Nose Throat J.* 2021 ;100(3\_suppl):337S-342S
- European Centre for Disease Prevention and Control. Expert opinion on the introduction of the meningococcal B (4CMenB) vaccine in the EU/EEA. Stockholm: ECDC;2017. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/expert-opinion-introduction-meningococcal-b-4cmenb-vaccine-eueea> (consulté le 26/04/2025)
- Glanz JM, Clarke CL, Daley MF, Shoup JA, Hambidge SJ, Williams JTB, Groom HC, Kharbanda EO, Klein NP, Jackson LA, Lewin BJ, McClure DL, Xu S, DeStefano F. The Childhood Vaccination Schedule and the Lack of Association With Type 1 Diabetes. *Pediatrics.* 2021 Dec 1;148(6):e2021051910. doi: 10.1542/peds.2021-051910.
- HAS 03/06/2021. Recommandation vaccinale contre les infections invasives à méningocoque B : Place du vaccin BEXSERO - Feuille de route recommandation vaccinale - Mis en ligne le 22 juin 2021 ; [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/strategie\\_de\\_vaccination\\_pour\\_la\\_prevention\\_des\\_infections\\_invasives\\_a\\_meningocoques\\_le\\_serogroupe\\_b\\_et\\_la\\_place\\_de\\_bexsero.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/strategie_de_vaccination_pour_la_prevention_des_infections_invasives_a_meningocoques_le_serogroupe_b_et_la_place_de_bexsero.pdf) (consulté le 26/04/2025)
- HAS 27 mars 2024. Stratégie de vaccination contre les infections invasives à méningocoques : Révision de la stratégie contre les sérogroupes ACWY et B. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3460601/fr/strategie-de-vaccination-contre-les-infections-invasives-a-meningocoques-revision-de-la-strategie-contre-les-serogroupes-acwy-et-b](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3460601/fr/strategie-de-vaccination-contre-les-infections-invasives-a-meningocoques-revision-de-la-strategie-contre-les-serogroupes-acwy-et-b) (consulté le 26/04/2025).
- HAS 18 mars 2025. Recrudescence des infections invasives à méningocoques : de nouvelles recommandations sur le rattrapage vaccinal. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3597672/fr/recrudescence-des-infections-invasives-a-meningocoques-de-nouvelles-recommandations-sur-le-rattrapage-vaccinal](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3597672/fr/recrudescence-des-infections-invasives-a-meningocoques-de-nouvelles-recommandations-sur-le-rattrapage-vaccinal) (consulté le 26/04/2025).
- HCSP Avis relatif à l'utilisation du vaccin BEXSERO (Novartis Vaccines and Diagnostics) 25 octobre 2013 Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=373> (consulté le 26/04/2025)
- HCSP octobre 2013. Vaccination contre les infections invasives à méningocoque B Place du vaccin Bexsero [file:///C:/Users/grasva/Downloads/hcsp20131025\\_vaccmeningocoqueBBexsero.pdf](file:///C:/Users/grasva/Downloads/hcsp20131025_vaccmeningocoqueBBexsero.pdf) (consulté le 26.04.2025).
- Huphes GB, Freedman MA, Haberkamp TJ, Guoy ME. Sudden sensorineural Hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am.* 1996 Jun; 29(3):393-405
- Lin RJ, Krall R, Westerberg BD, Chadha NK, Chau JK. Systematic review and meta-analysis of the risk factors for sudden sensorineural hearing loss in adults. *Laryngoscope.* 2012 Mar;122(3):624-35.
- Mentzer D; Oberle D; Keller-Stanislawski B. Adverse events following immunisation with a meningococcal serogroup B vaccine: report from post-marketing surveillance, Germany, 2013 to 2016. *Euro Surveill.* 2018; 23(17): 1-13
- MICROMEDEX® Disponible sur <http://www.micromedexsolutions.com> – (consulté le 26.04.2025).

- Ministère israélien. Can vaccines cause type 1 diabetes ? <https://me.health.gov.il/en/parenting/raising-children/immunization-schedule/child-immunization-faq/> (consulté le 26.04.2025).
- Monzani NA, Corsello A, Tagliabue C, Pinzani R, Mauri E, Agostoni C, Milani GP, Dilena R. Early acute cerebellar ataxia after meningococcal B vaccine: a case report of a 7-month-old infant and a review of the literature. *Ital J Pediatr.* 2023 Jun 5;49(1):61. doi: 10.1186/s13052-023-01480-1.
- Nadou K et al. Surdité brusque:  tude r trospective   propos de 36 cas. *Pan African Medical Journal.* 2014; 19:399
- Palmeiro AG, Silva L, Pimentel B, Amaro C. Pruritic subcutaneous nodules of the upper arm in a 2-year-old child. *Pediatr Dermatol.* 2023 Sep-Oct;40(5):952-954. doi: 10.1111/pde.15311. Epub 2023 Apr 11. PMID: 37767646
- Parent du Chatelet I, Deghmane AE, Antona D, et al. Characteristics and changes in invasive meningococcal disease epidemiology in France, 2006-2015. *The Journal of infection.* 2017;74(6):564-574
- Perez-Vilar S, Graça M. Dores, et al, Safety surveillance of meningococcal group B vaccine (BEXSERO), Vaccine Adverse Event Reporting System, 2015–2018, *Vaccine, Volume 40, Issue 2, 2022, Pages 247-254, ISSN 0264-410X, https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.11.071*
- Rangert A, Oldin C, Gols ter M, Ludvigsson J,  kesson K. No association between incidence of type 1 diabetes and rotavirus vaccination in Swedish children. *Front Immunol.* 2023 Aug 10;14:1175071. doi: 10.3389/fimmu.2023.1175071.
- Santé publique France. Infections invasives   méningocoques en France au 31/01/2025, publié le 19/02/2025. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/documents/bulletin-national2/infections-invasives-a-meningocoque-en-france-au-31-janvier-2025> (consulté le 26/04/2025)
- Saray Y, Seçkin D, Sarifakiođlu E, G leç AT, Demirhan B. Acute infantile haemorrhagic oedema: measles vaccination as possible triggering factor. *Acta Derm Venereol.* 2002;82(6):471-2. doi: 10.1080/000155502762064683.
- Sato T, Kodama S, Kaneko K, et al. Type 1 Diabetes Mellitus Associated with Nivolumab after Second SARS-CoV-2 Vaccination, Japan. *Emerging Infectious Diseases.* 2022;28(7):1518-1520. doi:10.3201/eid2807.220127. [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/28/7/22-0127\\_article#](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/28/7/22-0127_article#);
- Sexton K, McNicholas A, Galloway Y, Radke S, Kieft C, Stehr-Green P, Reid S, Neutze J, Drake R. Henoch-Schönlein purpura and meningococcal B vaccination. *Arch Dis Child.* 2009 Mar;94(3):224-6. doi: 10.1136/adc.2007.125195.
- Silcock R, Crawford NW, Selvaraj G, McMinn A, Danchin M, Lazzaro T, Perrett KP. Subcutaneous nodules following immunization in children; in Victoria, Australia from 2007 to 2016. *Vaccine.* 2020 Mar 30;38(15):3169-3177. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.12.066.
- Thai-Van H, Bagheri H, Valnet-Rabier MB. Sudden Sensorineural Hearing Loss after COVID-19 Vaccination: A Review of the Available Evidence through the Prism of Causality Assessment. *Vaccines (Basel).* 2024 Feb 11;12(2):181. doi: 10.3390/vaccines12020181.
- TRUMENBA. Résumé des caractéristiques du produit. Disponible sur [https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/trumenba-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/trumenba-epar-product-information_fr.pdf) (consulté le 26/04/2025).
- Umashankar A, Prakash P, Prabhu P. Sudden Sensorineural hearing loss post coronavirus disease : a systematic review of case reports. *Indian J otolaryngol Hend Neck Surg* 2021; Jul 10;1-8

- Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *The Lancet infectious diseases*. 2013;13(5):416-425

- Xará J, Matos A, Soares J, Teixeira J, Ramos L, Gonçalo M. Localized hypertrichosis as a manifestation of contact allergy to aluminium. *Contact Dermatitis*. 2023 Jul;89(1):58-59. doi: 10.1111/cod.14313. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36974395.