



Reçu le :  
29 juillet 2016  
Accepté le :  
18 janvier 2017  
Disponible en ligne  
24 février 2017

# Bilan français des effets indésirables du vaccin Prévenar 13<sup>®</sup>

Post-licensure safety surveillance for Prevenar 13<sup>®</sup> in France

M.-S. Agier<sup>a</sup>, S. Marchand<sup>b</sup>, N. Paret<sup>c</sup>, S. Gautier<sup>d</sup>, A.-P. Jonville-Béra<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Service de pharmacologie, centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, CHRU de Tours, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 09, France

<sup>b</sup> Service de médecine pédiatrique, hôpital Clocheville, CHRU de Tours, 49, boulevard Béranger, 37044 Tours cedex 09, France

<sup>c</sup> Centre de pharmacovigilance, centre antipoison, hospices civils de Lyon, 162, avenue Lacassagne, 69003 Lyon, France

<sup>d</sup> Centre régional de pharmacovigilance, CHRU de Lille, 1, place de Verdun, 59045 Lille cedex, France

Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**

[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

## Summary

**Objective.** To describe the profile and the incidence of adverse events (AEs) reported with Prevenar 13<sup>®</sup> since its commercialization.

**Method.** Analysis of all adverse events reported with Prevenar 13<sup>®</sup> in France between 1st July 2010 and 31 October 2014.

**Results.** In 4 years and 4 months, 376 AEs, including 252 severe (67%), were recorded, 83 of which occurred following an injection of Prevenar 13<sup>®</sup> alone: 39 cutaneous AEs, 16 neurological AEs, four cases of collapse or shock, nine cases of fever, and one of thrombocytopenia. For the serious AEs, the outcome was favorable in 88% of cases and none of the 12 reported deaths were attributed to a side effect of vaccination. Fifty-nine cases of pneumococcal disease that suggest an ineffective vaccine were reported, but only 16 can be considered as a real failure of the vaccination.

**Discussion.** In many cases, Prevenar 13<sup>®</sup> was administered on the same day as a hexavalent vaccine with which the AEs reported were expected. The profile of AEs reported following Prevenar 13<sup>®</sup> alone is similar to that seen with Prevenar 7<sup>®</sup>.

**Conclusion.** Since its release in 2010, the Prevenar 13<sup>®</sup> pharmacovigilance survey, which includes more than 11,800,000 distributed doses, did not show any new information in terms of tolerance safety.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Résumé

**Objectif.** Décrire le profil et l'incidence des effets indésirables (EI) notifiés avec Prévenar 13<sup>®</sup> depuis sa commercialisation.

**Méthode.** Analyse de tous les effets indésirables notifiés en France entre le 1<sup>er</sup> juillet 2010 et le 31 octobre 2014.

**Résultats.** En 4 ans et 4 mois, 376 déclarations d'EI dont 252 graves (67 %) ont été enregistrées, parmi lesquels 83 étaient survenus au décours d'une injection de Prévenar 13<sup>®</sup> seul. Il s'agissait de 39 EI cutanés et 16 neurologiques, de 4 malaises, de 9 fièvres et d'une thrombopénie. L'évolution a été favorable pour 88 % des EI graves et aucun des 12 décès rapportés n'a été attribué à un EI de la vaccination. Cinquante-neuf cas d'infection pneumococcique faisant suspecter une inefficacité vaccinale ont été rapportés, mais seuls 16 ont pu être considérés comme un réel échec de la vaccination.

**Discussion.** Dans de nombreux cas, le Prévenar 13<sup>®</sup> avait été administré le même jour qu'un vaccin hexavalent avec lequel l'EI rapporté était attendu. Le profil des EI rapportés au décours de l'injection de Prévenar 13<sup>®</sup> seul est similaire à celui observé avec le Prévenar 7<sup>®</sup>.

**Conclusion.** Le suivi de pharmacovigilance de Prévenar 13<sup>®</sup> mis en place en France depuis sa commercialisation en 2010 et qui porte à ce jour sur plus de 11 800 000 doses distribuées n'a pas mis en évidence de fait nouveau de sécurité.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## 1. Introduction

Le pneumocoque est une cause fréquente d'infection communautaire, invasive ou non, du nourrisson et de l'enfant, notamment de méningites qui sont à risque élevé

\* Auteur correspondant.  
e-mail : [jonville-bera@chu-tours.fr](mailto:jonville-bera@chu-tours.fr) (A.-P. Jonville-Béra).

de séquelles, voire de décès. En France, le Prévenar<sup>®</sup>, vaccin anti-pneumococcique conjugué à une protéine diphtérique contenant 7 sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) a été commercialisé en 2001. Afin de tenir compte de l'évolution épidémiologique des sérotypes du pneumocoque, le Prévenar 13<sup>®</sup> (tridécavalent) s'est substitué au Prevenar 7<sup>®</sup> (heptavalent) en juin 2010 [1]. Il contient 6 sérotypes supplémentaires de pneumocoque (1, 3, 5, 6A, 7F et 19 A) et est indiqué dans l'immunisation active pour la prévention des infections invasives, des pneumonies et des otites moyennes aiguës causées par *S. pneumoniae* chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 semaines à 17 ans. Son indication a été étendue aux adultes âgés de 50 ans et plus dans l'immunisation active pour la prévention des infections invasives causées par *S. pneumoniae* [2]. Le schéma vaccinal diffère en fonction de l'âge, de 4 doses chez les prématurés avec primo-vaccination en 3 doses, à 1 dose unique chez les enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans non vaccinés. Durant sa phase de développement clinique, le profil de sécurité d'emploi de Prévenar 13<sup>®</sup> a été évalué sur un total de plus de 4400 nourrissons. Les études comparant le vaccin tridécavalent à l'heptavalent ont mis en évidence un profil de tolérance comparable. Durant le suivi du Prévenar 7<sup>®</sup>, aucun nouvel effet indésirable (EI) grave et inattendu n'avait été mis en évidence [3]. Afin de confirmer que le profil de tolérance de Prévenar 13<sup>®</sup> était similaire à celui de Prévenar 7<sup>®</sup>, et comme pour tout nouveau vaccin, un suivi de pharmacovigilance a été mis en place par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Cette étude a pour objectif de faire la synthèse des EI rapportés avec Prévenar 13<sup>®</sup> en France après 4 années de commercialisation.

## 2. Méthode

Tous les EI (graves et non graves) déclarés en France entre le 1<sup>er</sup> juillet 2010, date de commercialisation du Prévenar 13<sup>®</sup>, et le 31 octobre 2014 à un Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et saisis dans la Banque nationale de pharmacovigilance (BNPV) pour lesquels Prévenar 13<sup>®</sup> était imputé « suspect » (imputabilité chronologique et sémiologique la plus élevée) ont été sélectionnés. La firme Pfizer a fourni les cas d'EI graves déclarés en France entre le 1<sup>er</sup> juillet 2010 et le 31 octobre 2014. Les doublons notifiés à la fois à un CRPV et à la firme ont été identifiés. Pour chaque cas, un seul effet a été retenu, correspondant à celui de gravité la plus élevée ou au tableau clinique le plus évocateur. L'EI retenu a été classé en EI attendu ou inattendu en prenant en compte le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de Prévenar 13<sup>®</sup> en vigueur au 20 novembre 2014. En raison de l'existence de 4 schémas vaccinaux différents (1, 2, 3 ou 4 doses), l'incidence a été rapportée au nombre de doses distribuées et non au nombre d'enfants vaccinés. Pour classer les cas d'infection à pneumocoque (IP) déclarés en pharmacovigilance car survenus chez

des enfants vaccinés, le sérotype du pneumocoque isolé (vaccinal, non vaccinal ou non connu), le nombre de doses de vaccin déjà reçues et le délai après la dernière dose ont été pris en compte. Un échec vaccinal a été défini par une infection invasive à pneumocoque due à un sérotype contenu dans le vaccin, plus de 2 semaines après la dernière dose d'une vaccination complète pour l'âge. Les échecs survenant après le schéma vaccinal recommandé ont été distingués de ceux survenant après le schéma vaccinal alternatif.

## 3. Résultats

Sur la période d'étude, 376 déclarations d'EI survenus au décours de l'administration de Prévenar 13<sup>®</sup> avaient été enregistrées en France. Il s'agissait de 252 déclarations d'EI grave (65 %) et de 124 d'EI non grave (35 %). Parmi elles, 83 (22 %) faisaient suite à une injection de Prévenar 13<sup>®</sup> seul dont 29 EI étaient inattendus. Pour les 293 autres (78 %), l'EI était survenu au décours de l'administration le même jour du Prévenar 13<sup>®</sup> et d'un ou plusieurs autres vaccins.

Les 252 EI graves étaient survenus chez 130 garçons et 102 filles (20 sexes non précisés) ayant un âge médian de 5 mois (2 mois à 6 ans) et chez 3 adultes âgés de 44 à 53 ans. La répartition des EI par type figure sur le [Tableau 1](#). Les EI avaient été cutanés 144 fois (27 % Prévenar 13<sup>®</sup> seul), neurologiques 68 fois (23 % Prévenar 13<sup>®</sup> seul), une fièvre 34 fois (26 % Prévenar 13<sup>®</sup> seul), cardiorespiratoires 28 fois (14 % Prévenar 13<sup>®</sup> seul), digestifs 19 fois (47 % Prévenar 13<sup>®</sup> seul), autres 12 fois (33 % Prévenar 13<sup>®</sup> seul), hématologiques 9 fois (10 % Prévenar 13<sup>®</sup> seul), et une mort subite du nourrisson 3 fois (30 % Prévenar 13<sup>®</sup> seul). Enfin, 59 cas (16 %) d'infection à pneumocoque faisant suspecter une inefficacité du vaccin avaient été déclarés. Pour les 293 cas où le Prévenar 13<sup>®</sup> avait été associé à un autre vaccin (généralement hexavalent) le même jour, les vaccins partageaient la même imputabilité et l'EI a pu être attribué à l'autre vaccin, car déjà rapporté avec ce dernier ou avait pu être favorisé par l'association. Les 83 EI survenus au décours de l'administration de Prévenar 13<sup>®</sup> seul ont été spécifiquement analysés. En tête venaient 39 EI cutanés : 27 réactions locales, 2 abcès, 2 urticaires, 2 équivalents d'érythèmes polymorphes, 1 réaction œdémateuse des membres inférieurs, 1 hypertrichose, 1 « discolored legs syndrome ». Le terme d'équivalent d'érythèmes polymorphes regroupe des nodules quelques fois chauds, plus ou moins inflammatoires ou ecchymotiques sur les membres respectant la face, sans fièvre ni prurit, régressant spontanément. Ces manifestations ne correspondent pas à la description classique de l'érythème polymorphe. Par ailleurs, le délai de survenue, généralement dans les quelques heures à 2 jours qui suivent la vaccination est court pour ce type d'éruption. La description des cas notifiés pourrait faire évoquer un œdème aigu hémorragique du nourrisson (aspect des lésions en cocarde), une pathologie assez spécifique au nourrisson survenant dans le cadre d'une virose, mais quelques cas ont

Tableau 1

Répartition des effets indésirables (EI) notifiés avec Prévenar 13<sup>®</sup> par organe en fonction de la gravité et de l'association ou non à un autre vaccin le même jour.

	EI graves		EI non graves <sup>a</sup>		Total
	Prévenar 13 <sup>®</sup> associé	Prévenar 13 <sup>®</sup> seul	Prévenar 13 <sup>®</sup> associé	Prévenar 13 <sup>®</sup> seul	
<i>Affections cutanées</i>	41	15	64	24	144
Réaction locale	5	8	25	19	57
Abcès, cellulite	12	2	1	0	15
Urticaire	4	1	6	1	12
Erythème « polymorphe like »	4	2	2	0	8
Réaction œdémateuse des membres inférieurs	4	0	2	1	7
Hypertrichose	0	0	6	1	7
<i>Discolored legs syndrome</i>	1	1	2	0	4
Purpura pétéchial	2	0	2	0	4
Syndrome de Nicolau	2	0	0	0	2
Autres	7	1	18	2	28
<i>Affections neurologiques</i>	48	12	4	4	68
Convulsions	14	2	2	0	18
Syndrome hypotonie-hyperactivité	15	0	2	0	17
Cris persistants	7	3	0	0	10
Autres	12	7	0	4	23
<i>Affections cardiorespiratoires<sup>b</sup></i>	24	4	0	0	28
Malaises, collapsus et pseudo-choc	14	4	0	0	18
Apnée, bradycardie, désaturation	10	0	0	0	10
<i>Fièvre</i>	14	2	11	7	34
<i>Affections digestives</i>	10	3	0	6	19
Nausées, vomissements, diarrhée, GE	5	1	0	6	12
Autres	5	2	0	0	7
<i>Affections hématologiques</i>	7	1	1	0	9
Thrombopénie	4	1	1	0	6
Divers	3	0	0	0	3
<i>Autres EI</i>	6	3	2	1	12
<i>Mort subite et inattendue du nourrisson</i>	2	1	0	0	3
<i>Infection à pneumocoque (inefficacité vaccin)</i>	59	0	0	0	59
<b>Total</b>	<b>211</b>	<b>41</b>	<b>82</b>	<b>42</b>	<b>376</b>

GE : gastro-entérite.

<sup>a</sup> Seuls les cas non graves des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) sont pris en compte.<sup>b</sup> Sauf asthme et bronchospasme analysé dans les « Autres EI ».

été rapportés après une vaccination (DTP, polio, haemophilus, rougeole et rubéole). Ensuite venaient 16 EI neurologiques (3 syndromes des cris persistants, 2 convulsions fébriles et 11 autres effets neurologiques divers), 4 malaises (à type de collapsus ou pseudo-choc), 9 fièvres, et 1 thrombopénie. Enfin, 3 cas de mort subite du nourrisson ont été rapportés chez des enfants âgés de 2 à 4 mois, quelques heures à 11 jours après la vaccination par Prévenar 13<sup>®</sup>, réalisée dans 2 cas le même jour qu'un vaccin hexavalent. Pour les 59 cas d'infection à pneumocoque (Tableau 2), le site de l'infection avait été identifié 55 fois. Il s'agissait de 54 infections invasives (30 méningites, 11 bactériémies, 8 pneumopathies, 4 septicémies et 1 ostéomyélite) et d'une otite moyenne aiguë. Pour 37 enfants, l'infection avait été due à un pneumocoque de sérotype vaccinal et pour 8 à un sérotype non vaccinal (sérotype non connu 14 fois). Parmi les 37 infections dues à un pneumocoque de sérotype vaccinal, seules 16 infections invasives ont pu être considérées comme

un échec de la vaccination dont 3 survenues après le schéma vaccinal conforme aux recommandations et 13 après le schéma alternatif. Pour 19 enfants, le nombre de doses reçues avant l'infection n'était pas connu. Les sérotypes les plus fréquemment en cause dans ces 16 échecs vaccinaux avaient été le 19A (5 cas) et le 19F (5 cas). La prévalence des notifications d'échec de la vaccination a pu être estimée à 0,1 [0,08–0,22]/100 000 doses.

Sur les 252 EI graves, 18 (7 %) ont guéri avec séquelles (mais pour 9 le rôle du vaccin est difficile à mettre en cause) et 12 décès (5 %) ont été signalés. Cinq d'entre eux avaient été secondaires à une infection pneumococcique : il s'agissait de 3 méningites dont 2 secondaires à un pneumocoque de sérotype non vaccinal (12F et 16F) et 1 à un pneumocoque de sérotype non connu ; d'une septicémie secondaire à un pneumocoque de sérotype non vaccinal (22F) et d'une infection (dont la localisation n'a pas été précisée) à pneumocoque

**Tableau 2**  
Détails des infections à pneumocoque.

	Infection à pneumocoque	
	Invasive n = 54	Non invasive ou site inconnu n = 5
Sérotype vaccinal <sup>a</sup>	34	3
> 2 semaines après dernière dose schéma recommandé <sup>b</sup>	3	1
> 2 semaines après dernière dose schéma alternatif <sup>c</sup>	13	1
Schéma vaccinal incomplet ou inconnu	18	1
Sérotype non vaccinal ou inconnu	20	2

<sup>a</sup> Sérotype 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F et 23F.

<sup>b</sup> Soit 4 doses (3 doses entre 2-4 mois + 1 rappel entre 11-15 mois) ou 3 doses (2 doses entre 7-11 mois + 1 rappel la 2<sup>e</sup> année) ou 2 doses entre 12-23 mois ou 1 dose à plus de 2 ans.

<sup>c</sup> Soit 2 doses dans le cadre de la primo-vaccination ou 3 doses si > 16 mois ou 3 doses avec âge inconnu.

**Tableau 3**  
Estimation du taux d'incidence des effets indésirables (EI) graves notifiés avec Prévenar 13<sup>®</sup> (seul ou associé à un autre vaccin le même jour).

	Nombre de cas	Incidence (/10 <sup>5</sup> doses) [IC à 95 %]
Ensemble des EI graves	252	2,1 [1,88-2,41]
Dont effets neurologiques	60	0,5 [0,38-0,65]
Dont effets cutanées	56	0,5 [0,36-0,61]
Dont effets cardiorespiratoires	28	0,2 [0,16-0,34]

IC : intervalle de confiance.

19A. Parmi les 7 autres décès figuraient 3 cas de mort subite du nourrisson (survenue 2 fois dans les 24 h suivant la vaccination et 1 fois 9 jours après), 1 décès compliquant une invagination intestinale aiguë chez un enfant également vacciné par Rotarix<sup>®</sup> 7 jours plus tôt et 1 décès dans un contexte de détresse respiratoire aiguë secondaire à une infection à coronavirus. Les 2 autres décès étaient très peu documentés, l'un avait compliqué un coma d'étiologie non précisée chez un nourrisson de 3 mois et l'autre une occlusion aiguë chez un nourrisson de 9 mois. Après analyse, aucun des décès n'a été relié à la vaccination par Prévenar 13<sup>®</sup>. La prévalence de l'ensemble des EI graves a été estimée à 2,1/100 000 doses [1,88-2,41] dont 0,7/100 000 doses [0,56-0,87] pour les EI survenus au décours de Prévenar 13<sup>®</sup> seul (Tableau 3).

## 4. Discussion

Pendant les 4 ans et 4 mois de suivi, 252 cas d'EI graves ont été notifiés en France avec Prévenar 13<sup>®</sup> mais seul un tiers peut être formellement attribué à ce vaccin, car survenu au décours d'une injection isolée de Prévenar 13<sup>®</sup>. En effet, pour la plupart des cas, l'EI était survenu au décours d'une vaccination associant plusieurs vaccins le même jour (le plus souvent hexavalent, mais quelques fois rubéole-rougeole-oreillons, rotavirus...), ce qui rend le plus souvent impossible la mise en cause spécifique d'un vaccin ou d'une valence vaccinale. De plus, la plupart des EI graves, comme les syndromes d'hypotonie-hyporéactivité [4], les cris persistants [5] et les malaises, collapsus ou pseudo-choc [6] sont connus de longue date et

attendus avec les vaccins contenant les valences diphtérie, coqueluche, poliomyélite et tétanos et la part ou le rôle éventuel du Prévenar 13<sup>®</sup> sont très difficiles à évaluer dans le cadre d'une étude rétrospective. Lors des études cliniques, les EI les plus fréquemment rapportés chez les enfants âgés de 6 semaines à 5 ans avaient été la douleur et les réactions au site d'injection, la fièvre, une irritabilité, une perte d'appétit, une hypersomnie et une insomnie [7]. Par ailleurs, les principaux EI graves rapportés après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et qui figurent dans le RCP [7] sont les lymphadénopathies, les manifestations anaphylactiques (urticatoire, œdème de Quincke, choc), l'érythème polymorphe et les bouffées vasomotrices. Une étude clinique a mis en évidence un risque accru de convulsions (hyperthermiques ou non), de fièvre  $\geq 38$  °C et d'épisodes d'hypotonie-hyporéactivité en cas d'administration concomitante de Prévenar<sup>®</sup> et de vaccin hexavalent par rapport à l'administration de Prévenar<sup>®</sup> seul [8]. Ainsi, le RCP recommande qu'« un traitement antipyrétique doit être instauré conformément aux recommandations thérapeutiques en vigueur pour les enfants ayant des antécédents de convulsions avec ou sans fièvre et les enfants recevant Prévenar 13<sup>®</sup> simultanément à un vaccin coquelucheux à germe entier ». À noter cependant qu'une étude clinique évaluant l'impact de l'utilisation prophylactique des antipyrétiques (ibuprofène ou paracétamol) sur la réponse immunitaire de Prévenar 13<sup>®</sup> a suggéré que l'administration de paracétamol concomitamment ou le même jour que la vaccination pourrait réduire la réponse immunitaire au Prévenar 13<sup>®</sup> lors de la primo-vaccination [9]. Cependant les réponses à la dose de rappel à 12 mois n'étaient pas modifiées

et la signification clinique de ces observations n'est pas connue [7]. Dans notre étude, le profil des EI graves notifiés et leur incidence étaient assez similaires à ceux observés avec Prévenar 7<sup>®</sup> [3]. Ceci est en accord avec les données publiées [10–12]. En effet, une méta-analyse [10] incluant 9 essais cliniques a conclu que le profil de tolérance du Prévenar 13<sup>®</sup> était superposable à celui de Prévenar 7<sup>®</sup>, les principaux effets secondaires étant des réactions locales et des manifestations générales bénignes (irritabilité et augmentation du temps de sommeil). Dans une autre étude [11] ayant comparé les EI recueillis prospectivement chez des enfants âgés de 1 mois à 2 ans vaccinés par Prévenar 13<sup>®</sup> (totalisant 599 229 doses) à ceux d'enfants de même âge extraits d'une cohorte rétrospective exposés aux Prévenar 7<sup>®</sup>, aucun signal d'excès de risque en termes de convulsion fébrile, d'urticaire, d'œdème angioneurotique, d'asthme, d'anaphylaxie ou de thrombopénie n'avait été mis en évidence par rapport au Prévenar 7<sup>®</sup>. Seul un risque d'encéphalopathie (non confirmé après révision des dossiers médicaux) et une augmentation non significative du risque de syndrome de Kawasaki avaient été évoqués. Une étude plus récente [12] réalisée chez des enfants plus âgés a rapporté uniquement des réactions locales ou systémiques modérées à type principalement de fièvre, d'irritabilité et de troubles du sommeil ou de l'appétit. Dans notre étude, parmi les EI survenus au décours du vaccin par Prévenar 13<sup>®</sup> non associés à un autre vaccin et non listés dans le RCP figuraient 2 cas d'abcès, 3 cas de cris persistants et 1 cas de thrombopénie. L'abcès est une complication locale pouvant survenir au décours de toute vaccination. En revanche, le syndrome des cris persistants est un EI habituellement rapporté avec le vaccin DTCP (vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux et poliomyélitique) et attribué à la valence coquelucheuse. À notre connaissance, il n'a pas été rapporté avec le vaccin anti-pneumococcique. Les cas de malaises plus ou moins associés à une perte de connaissance, une bradycardie, une cyanose, des marbrures et des pleurs, voire un état de choc avaient un délai de survenue long de plusieurs heures, ce qui n'est pas en faveur d'un mécanisme immunoallergique aigu. Cet effet a été rapporté avec les vaccins DTCP et le rôle de la valence coquelucheuse a été évoqué. Pour les 3 cas de mort subite, pathologie survenant spécifiquement dans cette classe d'âge, dont 1 était survenu le jour de la vaccination, le rôle de la vaccination peut être éliminé aux vues des données bibliographiques [13]. Concernant les thrombopénies, sur l'ensemble des 6 cas notifiés, le Priorix<sup>®</sup> avec lequel des thrombopénies ont été rapportées [14], avait été associé dans 2 cas, mais pour les 4 autres cas le rôle du Prévenar 13<sup>®</sup> pourrait être évoqué, car dans l'un il était le seul vaccin reçu et dans les 3 autres il était associé à l'Infanrix hexa<sup>®</sup> avec lequel cet EI n'est pas attendu. Cet EI avait déjà été évoqué pour Prévenar 7<sup>®</sup> [3]. Enfin, 1 cas de maladie de Kawasaki a été notifié, mais le très court délai de survenue n'est pas en faveur du rôle de la vaccination.

Les infections à pneumocoque faisant suspecter un échec du vaccin représentaient le quart des notifications d'EI graves et plus de la moitié (63 %) avaient été secondaires à un pneumocoque dont le sérotype est contenu dans Prévenar 13<sup>®</sup>. Toutefois, l'infection n'a pu être considérée comme un échec du vaccin que pour les 16 cas où le sérotype était vaccinal (les plus fréquents étant le 19A et le 19F) et le schéma vaccinal avait été complet. Cependant, eu égard au nombre élevé d'enfants vaccinés pendant cette période, cette inefficacité avait eu une prévalence très faible (0,1/100 000 doses).

Après l'introduction du vaccin anti-pneumococcique, dans les années 2000 aux États-Unis, les infections invasives à pneumocoques ont diminué de façon importante chez les enfants vaccinés, avec un bénéfice s'étendant à l'entourage (effet troupeau). Cependant, la possibilité de modifications des sérotypes circulants induites par la vaccination nécessite d'être étroitement surveillée. En effet, après la vaccination heptavalente, la surveillance épidémiologique en France [15] a montré l'émergence de sérotypes non couverts par le vaccin. Ce phénomène semble se poursuivre avec la vaccination anti-pneumococcique tridécavalente qui pourrait favoriser l'expansion de sérotypes mineurs ou nouveaux, y compris dans les populations non vaccinées comme en témoignent 3 études récentes réalisées en Angleterre, en Norvège et en Suède [16–18]. Ceci doit être pris en compte dans les décisions de stratégie vaccinale afin que la réduction de l'incidence des infections invasives à pneumocoque due aux sérotypes vaccinaux ne soit pas compensée par une augmentation des infections invasives à pneumocoques de sérotypes non contenus dans Prévenar 13<sup>®</sup>.

## 5. Conclusion

Le suivi de pharmacovigilance de Prévenar 13<sup>®</sup> mis en place en France depuis sa commercialisation en 2010 et qui porte à ce jour sur plus de 11 800 000 doses distribuées n'a pas mis en évidence de fait nouveau de sécurité.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59:258–61.
- [2] Calendrier vaccinal 2011. Avis du haut conseil de la santé publique. *Bull Epidemiol Hebdomadaire* 2011;10:109–10, [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2011/10\\_11/index.htm](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2011/10_11/index.htm).
- [3] Bensouda-Grimaldi L, Jonville-Béra AP, Autret-Leca E. Suivi de pharmacovigilance du vaccin Prevenar<sup>®</sup>. *Arch Pediatr* 2007;14:870–4.

- [4] Gold MS. Hypotonic-hyporesponsive episodes following pertussis vaccination. *Drug Saf* 2002;25:85–90.
- [5] Blumberg DA, Chatfield P, Cherry JD, et al. Severe reactions associated with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine: detailed study of children with seizures, hypotonic-hyporesponsive episodes, high fevers, and persistent crying. *Pediatrics* 1993;91:1158–65.
- [6] Miller E. Collapse reactions after whole cell pertussis vaccination: pertussis remains a bigger risk than collapse after vaccination. *BMJ* 1998;316:876.
- [7] Résumé des caractéristiques du produit Prevenar 13<sup>®</sup>. Disponible sur internet : URL : [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/001104/WC500057247.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf) [consulté le 20/11/2014].
- [8] Pichichero ME, Bernstein H, Blatter MM, et al. Immunogenicity and safety of a combination diphtheria, tetanus toxoid, acellular pertussis, hepatitis B, and inactivated poliovirus vaccine coadministered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. *J Pediatr* 2007;151:43–9.
- [9] Homme JH, Fischer PR. Randomised controlled trial: prophylactic paracetamol at the time of infant vaccination reduces the risk of fever but also reduces antibody response. *Evid Based Med* 2010;15:50–1.
- [10] Ruiz-Aragón J, Peláez SM, Molina-Linde JM, et al. Safety and immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants: a meta-analysis. *Vaccine* 2013;31:5349–58.
- [11] Tseng HF, Sy LS, Liu IL, et al. Postlicensure surveillance for pre-specified adverse events following the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Vaccine* 2013;31:2578–83.
- [12] Wysocki J, Brzostek J, Szymański H, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered to older infants and children naïve to pneumococcal vaccination. *Vaccine* 2015;33:1719–25.
- [13] Jonville-Béra AP, Autret-Leca E, Barbeillon F, et al. Sudden unexpected death in infants under 3 months of age and vaccination status – a case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:271–6.
- [14] Jonville-Bera AP, Autret E, Galy-Eyraud C, et al. Thrombocytopenic purpura after measles, mumps and rubella vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:44–8.
- [15] Lepoutre A, Varon E, Georges S, et al. Impact de la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué sur l'épidémiologie des infections invasives à pneumocoques en France 1998–2010. Point du 07/12/2011; 2011 [Disponible sur internet : URL : [http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=9473](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=9473)].
- [16] Steens A, Riise Bergsaker MA, Aaberge IS, et al. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine* 2013;31:6232–8.
- [17] Waight P, Andrews N, Ladhani S. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015;15:535–43.
- [18] Galanis I, Lindstrand A, Darenberg J, et al. Effects of PCV7 and PCV13 on invasive pneumococcal disease and carriage in Stockholm, Sweden. *Eur Respir J* 2016;47:1208–18.