

Suivi de Pharmacovigilance des vaccins grippaux A(H1N1)

07/01/2010

Dans le cadre de la campagne nationale de vaccination contre la grippe A (H1N1) liée à la pandémie grippale actuelle, l'Afssaps a mis en place un programme de surveillance des effets indésirables médicamenteux des vaccins grippaux A (H1N1) sur le territoire français s'intégrant dans le plan de gestion des risques européen et le complétant.

Le suivi national de Pharmacovigilance renforcé repose sur la notification des événements indésirables médicamenteux par les professionnels de santé au réseau national des 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et aux laboratoires pharmaceutiques. Ainsi tout médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au CRPV. Tout autre professionnel de santé (personnel soignant) peut également notifier. Des formulaires de déclaration à remplir en ligne ou à télécharger sont disponibles à leur attention sur le site de l'Agence (<http://pharmacovigilanceh1n1.afssaps.fr/>).

Dans le contexte particulier de la pandémie, l'Afssaps a également prévu que les patients, s'ils le souhaitent, puissent déclarer eux-mêmes des événements indésirables qu'ils suspectent d'être liés à la vaccination H1N1 au moyen d'un formulaire de déclaration téléchargeable, également disponible sur son site :

http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/923e412bb8a3227e36372b86775dd303.pdf .

Chaque notification fait l'objet d'une validation (enregistrement dans la base nationale de pharmacovigilance) ainsi que d'une évaluation médicale. Un même cas peut présenter plusieurs types d'effets indésirables. Il est important de rappeler que tout événement indésirable observé après l'administration du vaccin peut être lié à une autre cause. Par conséquent, l'analyse de la causalité nécessite d'avoir toutes les informations disponibles afin de permettre d'évaluer le rôle propre du vaccin lui-même. Ce n'est qu'au terme de cette démarche que l'imputabilité pourra être établie.

Les données européennes de Pharmacovigilance de trois vaccins pandémiques H1N1 (PANDEMRIX, FOCETRIA, CELVAPAN) font l'objet d'un bulletin hebdomadaire disponible sur le site de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/influenza/updates.html> . Ce rapport concerne l'analyse de tous les événements indésirables transmis par les agences nationales des Etats-Membres de l'Union Européenne et des laboratoires pharmaceutiques.

Depuis le 21 octobre et jusqu'au 3 janvier 2010, plus de 3,7 millions de doses de vaccin PANDEMRIX ont été administrées, d'abord aux personnels de santé, médico-sociaux et de secours des établissements hospitaliers, à partir du 12 novembre 2009 à certaines catégories de personnes prioritaires dans des centres de vaccination dédiés, puis à partir du 26 novembre dans les établissements scolaires.

Plus de 1,4 millions de doses du vaccin PANENZA, disponible depuis le 20 novembre 2009, ont été administrées essentiellement aux femmes enceintes et aux nourrissons (de 6 à 24 mois).

A ce jour, quelques milliers de doses de FOCETRIA et de CELVAPAN ont par ailleurs été administrées.

Ainsi, à la date du 3 janvier 2010, un peu plus de cinq millions de personnes ont été vaccinés.

A(H1N1)v

Grippe

1 - PANDEMRIX (vaccin avec adjuvant)

Depuis le début de la vaccination, l'Afssaps a eu connaissance de 2 596 cas d'effets indésirables rapportés par 2 071 professionnels de santé et 525 patients, soit un taux de notification d'environ 7 pour 10 000 doses administrées.

Sur les 2 596 cas rapportés :

- 83,5% sont survenus chez des sujets âgés de plus de 18 ans (2 168 cas) ;
- 0,4% chez des nourrissons âgés de 6 à 23 mois (10 cas) ;
- 5,4% chez des enfants de 24 mois à 9 ans (140 cas) ;
- 10,7% chez des enfants âgés de 10 à 18 ans (279 cas).

La majorité des patients (96.3%) ont présenté des effets indésirables d'intensité bénigne à modérée.

Le système de pharmacovigilance a enregistré 2 311 cas d'effets indésirables non graves (dont 501 notifiés par les patients) correspondant à un total de 6 155 effets indésirables survenus dans les heures suivant la vaccination. Ces effets indésirables sont listés dans le tableau ci-dessous (un même cas peut présenter plusieurs types d'effets indésirables).

	Nombre de réactions	Pourcentage
Réactions au site injection		23,6 %
Douleur	798	
Réaction inflammatoire	673	
Hématome	26	
Réactions allergiques		4,9 %
Prurit	151	
Erythème	47	
Urticaire localisée	44	
Urticaire généralisée	31	
Œdème du visage	18	
Œdème des lèvres	6	
Œdème des mains	6	
Œdème de la paupière	5	
Affections ORL et respiratoires		3 %
Dyspnée	79	
Rhinopharyngite	49	
Pharyngite	38	
Otite	8	
Epistaxis	5	
Réactions neurologiques		7,1 %
Paresthésies	427	
Hypoesthésie	19	
Vigilance diminuée	6	
Troubles digestifs		7,3 %
Nausées	147	
Douleurs abdominales	122	
Vomissements	101	
Diarrhées	85	
Dysgueusies (troubles du goût)	7	

[Fin de tableau page suivante]

Réactions générales		53,3 %
Douleurs	780	
Syndrome grippal	534	
Maux de tête	525	
Fièvre	508	
Fatigue	381	
Sensations vertigineuses	147	
Malaise	138	
Adénopathies	108	
Troubles oculaires	64	
Somnolence	56	
Insomnie	52	
Hypotension	24	
Bouffées vasomotrices	18	
Bourdonnements d'oreille	13	
Oppression thoracique	13	
Baisse de l'appétit	11	
Eczéma	9	
Angoisse	4	
Divers	50	0,8 %

Au fil du temps, la répartition des effets indésirables non graves en fonction de leur nature reste stable par rapport à celle observée dans les précédents bulletins.

Depuis le précédent bulletin, **15 nouveaux cas jugés médicalement significatifs** ont été rapportés (total cumulé depuis le 21 octobre 2009 : 190 cas médicalement significatifs). Il s'agit d'effets indésirables dont l'intensité a entraîné une gêne fonctionnelle et/ou une incapacité temporaire telles que syndrome grippal, fièvre, fatigue, maux de tête, déséquilibre temporaire de la glycémie chez un diabétique sous insuline, réactions cutanées, douleurs articulaires, douleur au site d'injection, paralysies faciales, syndrome vestibulaire aigu (sensations vertigineuses avec troubles de l'équilibre) et fourmillements des extrémités.

Pendant cette période, **12 nouveaux cas graves** * ont été signalés (total cumulé depuis le 21 octobre 2009 : 95 cas graves).

Chez l'adulte :

Trois cas graves d'évolution favorable ont été notifiés, pour lesquels un lien avec le vaccin peut être retenu :

- 1 cas de céphalées avec sensations vertigineuses ;
- 1 cas d'hyperthermie ;
- 1 cas de malaise vagal.

Trois cas graves pour lesquels les données disponibles à ce jour sont insuffisantes pour établir un lien avec le vaccin. Des investigations complémentaires sont en cours :

- 1 cas de leuco-encéphalite postérieure réversible avec poussée hypertensive chez un insuffisant rénal chronique sévère (nécessitant d'être dialysé) ;
- 1 cas de méningo-encéphalite lymphocytaire chez un patient asthmatique sous corticoïdes ;
- 1 cas de polyradiculonévrite aiguë avec troubles de la régulation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (syndrome dysautonomique) faisant suspecter un syndrome de Guillain-Barré.

* Effet indésirable léthal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale.

Enfin, **2 cas graves** pour lesquels un lien avec le vaccin n'a pas été retenu :

- 1 cas de pneumopathie bactérienne, d'évolution favorable ;
- 1 cas de mort subite par embolie pulmonaire chez un patient de 77 ans hémodialysé et insuffisant respiratoire chronique.

Chez l'enfant :

- 2 cas de malaise vagal chez 2 enfants de 10 ans et de 12 ans, d'évolution favorable ;
- 1 cas de purpura thrombopénique idiopathique chez un adolescent de 17 ans, d'évolution favorable.

Enfin, une observation grave pour laquelle le lien avec le vaccin n'a pas été établi : il s'agit d'un cas d'hyperthermie avec angine érythémato-pultacée chez un adolescent de 16 ans.

2 - PANENZA (vaccin sans adjuvant)

Depuis le début de la vaccination, l'Afssaps a eu connaissance de 296 cas d'effets indésirables rapportés par 227 professionnels de santé et 69 patients), soit un taux de notification d'environ 2,1 pour 10 000 doses administrées.

On rappelle que PANENZA est recommandé pour la vaccination en première intention notamment des femmes enceintes et des enfants âgés de 6 mois à 9 ans.

Sur les 296 cas rapportés :

- 29,4% sont survenus chez des sujets âgés de plus de 18 ans (87 cas) ;
- 18,3% chez des nourrissons âgés de 6 à 23 mois (54 cas) ;
- 48,6% chez des enfants de 24 mois à 9 ans (144 cas) ;
- 3,7% chez des enfants âgés de 10 à 18 ans (11 cas).

La majorité des patients (89.2%) ont présenté des effets indésirables d'intensité bénigne à modérée.

Le système de pharmacovigilance a enregistré 240 cas d'effets indésirables non graves (dont 65 notifiés par les patients) correspondant à un total de 527 effets indésirables survenus dans les heures suivant la vaccination. Ces effets indésirables sont listés dans le tableau ci-dessous (un

	Nombre de réactions	Pourcentage
Réactions au site injection		2,8 %
Douleur	6	
Réaction inflammatoire	6	
Réactions allergiques		18,8 %
Prurit	54	
Urticaire localisée	14	
Urticaire généralisée	13	
Œdème de la paupière	5	
Erythème	5	
Œdème des lèvres	3	
Œdème des mains	3	
Œdème du visage	2	

[Fin de tableau page suivante]

Affections ORL et respiratoires		8,2 %
Rhinopharyngite	13	
Dyspnée	11	
Inflammation des voies respiratoires	7	
Pharyngite	7	
Otite	4	
Epistaxis	2	
Réactions neurologiques		4,6 %
Paresthésies	24	
Troubles digestifs		14,3 %
Vomissements	34	
Diarrhées	17	
Douleurs abdominales	16	
Nausées	8	
Dysgueusies (troubles du goût)	1	
Réactions générales		48,6 %
Fièvre	86	
Syndrome grippal	47	
Douleurs	28	
Maux de tête	26	
Fatigue	17	
Malaise	13	
Baisse de l'appétit	10	
Adénopathies	8	
Sensations vertigineuses	7	
Troubles oculaires	6	
Hypotension	3	
Somnolence	2	
Eczéma	2	
Bouffées vasomotrices	1	
Divers	14	2,7 %

La répartition des effets indésirables non graves en fonction de leur nature est comparable à celle observée dans les précédents bulletins.

Depuis le précédent bulletin, **2 nouveaux cas jugés médicalement significatifs** ont été rapportés (total cumulé : 24 cas). Il s'agit d'un cas d'éruption cutanée et d'une otite fébrile, d'évolution favorable.

Un seul nouveau cas grave a été rapporté (total cumulé depuis le 20 Novembre : 32 cas graves), pour lequel le lien avec le vaccin n'a pas été retenu. Il s'agit d'un décès par thrombopénie sévère (baisse du taux des plaquettes) chez un patient cirrhotique chronique présentant des troubles de la coagulation.

3 - CELVAPAN (vaccin à virion entier, cultivé sur cellule vero, inactivé)

Depuis le précédent bulletin, un seul nouveau cas non grave s'ajoute aux 5 cas d'effets indésirables précédemment signalés dans les bilans antérieurs. Il s'agit d'un épistaxis d'évolution favorable chez une enfant de 4 ans.

4 - FOCETRIA (vaccin avec adjuvant)

L'Afssaps a déjà eu connaissance de 5 cas d'effets indésirables signalés dans les bilans antérieurs. Aucun nouveau cas n'a été rapporté depuis le précédent bulletin.

5 - Données chez les femmes enceintes

PANENZA est recommandé pour la vaccination des femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de la grossesse. A ce jour, plusieurs dizaines de milliers de femmes enceintes ont été exposées à la vaccination.

Aucun nouveau cas d'effet indésirable chez la femme enceinte n'a été signalé à l'Afssaps depuis le précédent bulletin.

Les données restent les mêmes que celles communiquées dans le bulletin n°9, c'est à dire: depuis le début de la campagne de vaccination (21 octobre 2009), l'Afssaps a eu connaissance de 8 cas de mort intra-utérine pour lesquelles des investigations sont en cours:

- 1 cas avec PANDEMRIX signalé dans les bulletins 3 et 4 ;
- 7 cas avec PANENZA indiqués dans les bulletins 7, 8 et 9.

Par ailleurs, ont été également signalés, cinq cas de fausse couche spontanée jusqu'à 12 jours après la vaccination dont 3 avec PANENZA, 1 avec PANDEMRIX et 1 avec FOCETRIA. Dans ce dernier cas, la patiente a présenté un choc anaphylactique 1 heure 30 après la vaccination. Une fausse couche très précoce est survenue le lendemain alors que cette personne ignorait encore sa grossesse (deux semaines de grossesse).

A ce jour, aucune donnée ne permet de relier ces événements à la vaccination.

En dehors de toute vaccination, la fréquence de ce type d'évènements est de l'ordre de 4 pour 1000 naissances pour les morts intra-utérines, de 20% de fausses couches spontanées dans la population générale au premier trimestre de la grossesse, et 1,4% de fausses couches tardives survenant au début deuxième trimestre.

L'analyse de l'ensemble des signalements portés à la connaissance de l'Afssaps à la date du 3 janvier 2010 ne remet pas en cause la balance bénéfice-risque des vaccins grippaux PANDEMRIX, PANENZA, CELVAPAN et FOCETRIA.

L'Afssaps rappelle que tout événement indésirable observé après l'administration du vaccin peut être dû à une autre cause (antécédents, affections en cours chez le patient). Par conséquent, l'analyse de la causalité nécessite d'avoir toutes les informations disponibles afin de permettre d'évaluer le rôle propre du vaccin lui-même.