

Suivi de Pharmacovigilance des vaccins grippaux A(H1N1)

17/12/2009

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.

Chaque notification fait l'objet d'une validation (enregistrement dans la base nationale de pharmacovigilance) ainsi que d'une évaluation médicale. 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 13 décembre 2009, plus de 2,45 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 850 000 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 la date du 13 décembre, environ 3,3 millions de sujets ont été vaccinés.

A(H1N1)v

Grippe

1 - PANDEMRIX (vaccin avec adjuvant)

Depuis le début de la vaccination, l'Afssaps a eu connaissance de 1236 signalements d'effets indésirables (1011 par les professionnels de santé et 225 par les patients), soit un taux de notification d'environ 5 pour 10 000 doses administrées.

Sur les 1236 cas rapportés :

- 1063 cas (86%) sont survenus chez des sujets âgés de plus de 18 ans ;
- 9 cas (0.7%) ont été rapportés chez les nourrissons âgés de 6 à 23 mois ;
- 73 cas (6%) chez les enfants de 24 mois à 9 ans ;
- 91 cas (7.3%) chez les enfants âgés de 10 à 18 ans.

La majorité des cas rapportés (97%) était d'intensité bénigne à modérée.

Le système de pharmacovigilance a enregistré 1094 signalements d'effets indésirables non graves (dont 212 notifiés par les patients) correspondant à un total de 3000 réactions indésirables survenues dans les heures suivant la vaccination. Ces réactions indésirables sont listées dans le tableau ci-dessous (un même cas peut présenter plusieurs types d'effets indésirables) :

	Nombre de réactions	Pourcentage
Réactions au site injection		22.6%
Douleur	409	
Réaction inflammatoire	258	
Hématome	13	
Réactions allergiques		4.6%
Erythème	29	
Urticaire généralisée	18	
Urticaire localisée	20	
Œdème du visage	5	
Œdème de la paupière	5	
Œdème des lèvres	3	
Œdème des mains	2	
Prurit	55	
Affections ORL et respiratoires		2.7%
Epistaxis	1	
Inflammation des voies respiratoires	4	
Rhinopharyngite	17	
Pharyngite	19	
Otite	5	
Dyspnée	35	
Réactions neurologiques		7.2%
Paresthésies	197	
Hypoesthésie	13	
Vigilance diminuée	6	
Troubles digestifs		7.8%
Nausées	78	
Vomissements	38	
Diarrhées	57	
Douleurs abdominales	56	
Dysgueusies	5	

[Fin de tableau page suivante]

Réactions générales

54.4%

Bourdonnements d'oreille	4
Troubles oculaires	30
Douleurs	345
Baisse de l'appétit	5
Bouffées vasomotrices	9
Eczéma	5
Fièvre	275
Insomnie	28
Maux de tête	232
Fatigue	204
Hypotension	9
Somnolence	8
Malaise	58
Oppression thoracique	3
Syndrome grippal	277
Sensations vertigineuses	85
Adénopathies	54

Divers

21

0.7%

Par ailleurs, depuis le précédent bulletin, **23 nouvelles observations jugées médicalement significatives** ont été rapportées (total cumulé depuis le 21 octobre 2009 : 101 cas médicalement significatifs). Il s'agit de réactions indésirables dont l'intensité a entraîné une gêne fonctionnelle et/ou une incapacité temporaire telles que syndromes grippaux, fourmillements des extrémités, paralysie oculo-motrice (troubles de l'accommodation, vision double), éruptions cutanées, réactions au point d'injection, fièvre, malaise, fatigue, difficultés respiratoires, douleurs musculaires et articulaires, déséquilibre temporaire de la glycémie d'évolution favorable chez des diabétiques sous insuline et vomissements.

Pendant cette période, **12 nouvelles observations graves*** ont été signalées (total cumulé depuis le 21 octobre 2009 : 41 cas graves). Pour l'une d'entre elles, le rôle du vaccin a été exclu (diagnostic d'angine érythémato-pultacée).

Chez l'adulte :

- 1 choc anaphylactique d'évolution favorable ;
- 1 paralysie faciale ;
- 1 cas de paresthésies (fourmillement au niveau des membres) avec troubles de la sensibilité, peut-être révélateur d'une maladie neurologique sous-jacente, en cours d'investigation.
- 3 cas de paresthésies des extrémités isolés sans autre anomalie neurologique ont été notifiés, portant le nombre total de ces cas à 12 depuis le début de la vaccination. Il s'agit toujours de paresthésies des extrémités, le plus souvent ascendantes, touchant en général, les membres inférieurs puis les membres supérieurs, et dont l'intensité motive la consultation et la réalisation d'investigations neurologiques qui sont toujours normales. A ce jour, aucun cas de syndrome de Guillain-Barré confirmé n'a été rapporté ;
- 1 cas de douleurs et fonte musculaire de l'épaule gauche (syndrome de Parsonage-Turner) ;
- 1 purpura thrombopénique idiopathique (apparition d'ecchymoses avec baisse importante du nombre de plaquettes quelques heures après la vaccination) d'évolution favorable en cours d'investigation.
- 1 cas de zona chez un patient immunodéprimé pour lequel la relation avec le vaccin s'avère peu probable, notamment en raison du court délai d'apparition après la vaccination (quelques heures).

Chez l'enfant :

- 1 crise d'asthme d'évolution favorable chez un enfant asthmatique de 4 ans ;
- 1 cas de paresthésies au niveau du bras vacciné chez un enfant de 13 ans, associées à de la fièvre et un gonflement des ganglions, est en cours d'investigation.

* 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.

2 - PANENZA (vaccin sans adjuvant)

Durant la période considérée, l'Afssaps a eu connaissance de 79 signalements d'effets indésirables dont 12 par les patients, soit un taux de notification de 0,9 pour 10 000 doses administrées

Sur les 79 cas rapportés :

- 31 cas (39%) sont survenus chez des sujets âgés de plus de 18 ans ;
- 15 cas (19%) ont été rapportés chez les nourrissons âgés de 6 à 23 mois ;
- 30 cas (38%) chez les enfants de 24 mois à 9 ans ;
- 3 cas (4%) chez les enfants âgés de 10 à 18 ans.

Un total de 62 signalements d'effets indésirables non graves a été recensé. Il s'agit notamment de douleurs musculaires localisées, fourmillements des extrémités chez une femme enceinte, bourdonnements d'oreille, douleur oculaire, diarrhées, douleurs abdominales, difficultés respiratoires, toux, éruptions cutanées, céphalées, fièvre, fatigue.

Par ailleurs, **sept nouvelles observations jugées médicalement significatives** ont été rapportées (total cumulé : 9 cas), il s'agit d'un gonflement des ganglions, de maux de tête, d'une crise d'asthme, de douleurs musculaires, de difficulté respiratoire, d'un malaise, de fièvre, d'éruptions cutanées et de fatigue, ainsi qu'un cas de fausse couche spontanée.

Cinq nouveaux effets indésirables graves (total cumulé depuis le 20 novembre : 8 cas) dont deux cas chez des femmes enceintes (repris au point 3) ont été rapportés :

Chez l'adulte :

- 1 décès chez un patient de 63 ans toxicomane aux lourds antécédents médicaux, sans lien établi avec le vaccin ;

Chez l'enfant :

- 1 décès chez un enfant de 9 ans survenant 4 jours après la vaccination dans un tableau de fièvre, diarrhées profuses, douleurs lombaires puis arrêt cardiorespiratoire. Des investigations complémentaires, notamment virologiques et bactériennes sont en cours;
- 1 cas de convulsion fébrile associée à des vomissements et diarrhées pour laquelle le lien avec le vaccin a été exclu en raison du diagnostic de gastro-entérite aigüe à Salmonelle.

3 – Données chez les femmes enceintes

Depuis le début de la campagne de vaccination (21 octobre 2009), l'Afssaps a eu connaissance de 2 cas de mort intra-utérine : le premier cas avec Pandemrix® signalé dans les bulletins 3 et 4 et 1 nouveau cas avec Panenza® ; tous deux sont survenus quelques jours après la vaccination chez des femmes au troisième trimestre de grossesse.

Par ailleurs, deux cas de fausse couche spontanée pendant la période considérée après vaccination avec Panenza® ont également été signalés. Les investigations sont en cours. Aucune donnée ne permet à l'heure actuelle 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 1 000 naissances vivantes pour les morts intra-utérines et de 20% de fausses couches spontanées dans la population générale.

Depuis le début de la campagne de vaccination, un suivi des femmes enceintes vaccinées contre la grippe H1N1 a été mis en place par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance et l'Afssaps. A ce jour, près de 1000 femmes enceintes vaccinées ont été incluses dans ce suivi. Aucune complication n'a été signalée.

L'analyse de l'ensemble des signalements portés à la connaissance de l'Afssaps à la date du 13 décembre 2009 ne remet pas en cause la balance bénéfico-risque des vaccins grippeux PANDEMRIX et PANENZA.

L'Afssaps rappelle que tout événement indésirable observé après l'administration du vaccin peut être 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.