

Suivi de Pharmacovigilance des vaccins grippaux A(H1N1)

14/01/2010

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 10 janvier 2010, plus de 3,9 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 1,5 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 10 janvier 2010, près de 5,4 millions de sujets ont été vaccinés :

A(H1N1)v

Grippe

- 5,1% d'entre eux concernent des enfants âgés de moins de 24 mois ;
- 16,3% des enfants d'âge compris entre 2 et 8 ans ;
- 14,5% des enfants et adolescents d'âge compris entre 9 et 17 ans ;
- 45,4% des adultes d'âge compris entre 18 et 60 ans ;
- 18,7% des sujets âgés de plus de 60 ans.

1 - PANDEMRIX (vaccin avec adjuvant)

Depuis le début de la vaccination, l'Afssaps a eu connaissance de 2 714 cas d'effets indésirables (2 147 rapportés par les professionnels de santé et 567 par les patients), soit un taux de notification d'environ 6,9 pour 10 000 doses administrées.

Sur les 2 714 cas rapportés :

- 83,4% sont survenus chez des sujets âgés de plus de 18 ans (2 263 cas) ;
- 0,3% chez des nourrissons âgés de 6 à 23 mois (10 cas) ;
- 5,4% chez des enfants de 24 mois à 9 ans (146 cas) ;
- 10,9% chez des enfants âgés de 10 à 18 ans (295 cas).

La majorité des cas rapportés (96.1%) étaient d'intensité bénigne à modérée.

Le système de pharmacovigilance a enregistré 2 496 cas d'effets indésirables non graves (dont 530 notifiés par les patients) correspondant à un total de 6695 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		23,4 %
Douleur	815	
Réaction inflammatoire	721	
Hématome	28	
Réactions allergiques		5 %
Prurit	168	
Erythème	51	
Urticaire localisée	51	
Urticaire généralisée	32	
Œdème du visage	18	
Œdème des lèvres	6	
Œdème des mains	6	
Œdème de la paupière	5	
Affections ORL et respiratoires		3 %
Dyspnée	84	
Rhinopharyngite	54	
Pharyngite	41	
Inflammation des vois respiratoires	12	
Otite	9	
Epistaxis	5	
Réactions neurologiques		7,2 %
Paresthésies	451	
Hypoesthésie	22	
Vigilance diminuée	6	
Troubles digestifs		7,3 %
Nausées	154	
Douleurs abdominales	131	
Vomissements	105	
Diarrhées	89	
Dysgueusies (troubles du goût)	8	

Réactions générales		52,7 %
Douleurs	797	
Syndrome grippal	558	
Maux de tête	548	
Fièvre	528	
Fatigue	396	
Sensations vertigineuses	156	
Malaise	146	
Adénopathies	113	
Troubles oculaires	68	
Somnolence	60	
Insomnie	52	
Hypotension	29	
Bouffées vasomotrices	18	
Bourdonnements d'oreille	14	
Oppression thoracique	13	
Baisse de l'appétit	12	
Eczéma	10	
Angoisse	7	
Divers	98	1,4 %

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, **24 nouveaux cas jugés médicalement significatifs** ont été rapportés (total cumulé depuis le 21 octobre 2009 : 214 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, cyanose, vomissements, douleurs abdominales, tachycardie avec poussée tensionnelle transitoire, troubles du rythme cardiaque, hypotension artérielle, hématurie microscopique (sang dans les urines), réaction cutanée psoriasiforme, douleurs articulaires, syndrome sec, douleur au site d'injection, malaise, crises convulsives, sensations vertigineuses et fourmillements des extrémités.

Pendant cette période, **9 nouveaux cas graves** * ont été signalés (total cumulé depuis le 21 octobre 2009 : 104 cas graves).

Chez l'adulte :

Quatre 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 névrite optique rétrobulbaire survenu 5 jours après la vaccination chez un homme de 43 ans ;
- 1 cas de myofasciite inflammatoire aiguë (inflammation des muscles) des membres supérieurs chez une femme de 36 ans ;
- 1 cas d'anémie hémolytique chez une femme de 65 ans ;
- 1 cas de pneumopathie chez un patient insuffisant cardio-respiratoire âgé de 71 ans.

Enfin, **4 autres cas graves** pour lesquels le lien avec le vaccin n'a pas été retenu :

- 1 rhabdomyolyse (destruction des fibres musculaires) au décours d'une chute chez une patiente âgée de 49 ans traitée par un hypolipémiant inhibiteur de la HMG-CoA réductase ou statine) et ayant reçu le jour précédant la vaccination contre la grippe A un rappel du vaccin diphtérie, tétanos et poliomyélite ;

* 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.

- 1 épisode de dyspnée (difficultés respiratoires) chez un patient insuffisant respiratoire chronique de 84 ans ;
- 1 cas de sensations vertigineuses avec troubles de l'équilibre chez un patient immunodéprimé et porteur de paludisme ;
- 1 décès brutal 6 jours après la vaccination chez un homme de 86 ans ayant présenté un syndrome grippal.

Chez l'enfant :

Un seul cas grave d'évolution favorable chez un adolescent de 15 ans ayant présenté de la fièvre avec vomissements et malaise quelques heures après la vaccination.

Suivi des cas rapportés précédemment :

Deux cas graves (paralysie faciale décrite dans le bulletin numéro 5, paresthésies des pieds et des mains et surdité subite présentées dans le bulletin numéro 9) ont évolué favorablement vers la guérison.

L'ensemble des 76 cas graves rapportés avec PANDEMRIX chez l'adulte (à l'exclusion des 2 cas rapportés chez la femme enceinte), depuis le début de la campagne de vaccination est présenté dans le tableau ci-dessous :

Effet indésirable	Total cas	Nombre de cas retenus ou pour lesquels le rôle du vaccin ne peut être exclu	%
Troubles du système nerveux			36.8%
Syndrome méningé	1	1	
Méningo-encéphalite	2	2	
Polyradiculonévrite aiguë	1	1	
Leuco-encéphalite postérieure	1	1	
Paralysie faciale	2	2	
Paresthésies	13	13	
Poussée SEP	3	3	
Sensations vertigineuses	1	1	
Névrite optique rétrobulbaire	1	1	
Syndrome de Parsonage-Turner	1	1	
Céphalées	1	1	
Crise d'épilepsie généralisée	1	1	
Complications vasculaires			3.9%
Thrombose veineuse profonde	1	0	
Poussée hypertensive	1	0	
Embolie pulmonaire	1	0	
Troubles cardiaques			1.3%
Troubles du rythme cardiaque	1	0	

[Fin de tableau page suivante]

Troubles généraux et réactions au site d'injection		19.8%
Réaction au site d'injection + Fièvre	1	1
Décès	5	0
Syndrome grippal	6	5
Fièvre	1	1
Malaise	1	1
Œdème du membre supérieur	1	1
Infections		1.3%
Angine érythémato-pultacée	1	0
Troubles musculaires et articulaires		5.3%
Douleurs musculaires sévères avec paresthésies	1	1
Myofasciite inflammatoire	1	1
Rhabdomyolyse	1	0
Polyarthralgie	1	1
Troubles auditifs		2.6%
Surdité	2	2
Réactions allergiques		6.6%
Œdème de Quincke	3	3
Choc anaphylactique	2	2
Atteintes cutanées		1.3%
Zona	1	1
Troubles hématologiques et de la coagulation		5.3%
Anémie hémolytique	1	1
Purpura thrombopénique	3	3
Troubles respiratoires		15.8%
Bronchospasme	2	2
Douleurs thoraciques	1	1
Difficultés respiratoires	1	0
Pneumopathie	4	1
Décompensation respiratoire aiguë	2	0
Pneumothorax	1	0
Epistaxis (saignement du nez)	1	1

L'ensemble des 26 cas graves rapportés avec PANDEMRIX chez l'enfant, depuis le début de la campagne de vaccination est présenté dans le tableau ci-dessous :

Effet indésirable	Total cas	Nombre de cas retenus ou pour lesquels le rôle du vaccin ne peut être exclu	%
Troubles du système nerveux			19.2%
Convulsions fébriles	2	2	
Paraplégie	1	0	
Paresthésie	1	1	
Céphalée	1	1	
Infections			3.8%
Angine érythémato-pultacée	1	0	
Troubles rénaux			3.8%
Insuffisance rénale aiguë	1	0	

Troubles généraux et réactions au site d'injection		38.6%
Syndrome grippal	1	0
Fièvre	2	2
Malaise	7	7
Troubles musculaires et articulaires		7.8%
Douleurs musculaires sévères (dont 1 avec paresthésies)	2	2
Réactions allergiques		3.8%
Choc anaphylactique	1	1
Troubles hématologiques et de la coagulation		11.5%
Adénolymphite mésentérique (syndrome douloureux abdominal et fébrile)	1	1
Purpura thrombopénique	2	2
Troubles respiratoires		11.5%
Gêne respiratoire	2	2
Crise d'asthme	1	1

2 - PANENZA (vaccin sans adjuvant)

Depuis le début de la vaccination, l'Afssaps a eu connaissance de 318 cas d'effets indésirables (246 par les professionnels de santé et 72 par les 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 des enfants âgés de 6 mois à 9 ans.

Sur les 318 cas rapportés :

- 33,3% sont survenus chez des sujets âgés de plus de 18 ans (106 cas) ;
- 17,0% chez des nourrissons âgés de 6 à 23 mois (54 cas) ;
- 46,2% chez des enfants de 24 mois à 9 ans (147 cas) ;
- 3,5% chez des enfants âgés de 10 à 18 ans (11 cas).

La majorité des cas rapportés (87,7%) était d'intensité bénigne à modérée.

Le système de pharmacovigilance a enregistré 246 cas d'effets indésirables non graves (dont 67 notifiés par les patients), correspondant à un total de 582 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		2,1 %
Douleur	6	
Réaction inflammatoire	6	
Réactions allergiques		17,9 %
Prurit	56	
Urticaire localisée	15	
Urticaire généralisée	14	
Œdème de la paupière	5	
Erythème	5	
Œdème des lèvres	3	
Œdème des mains	3	
Œdème du visage	3	

Affections ORL et respiratoires		8,4 %
Rhinopharyngite	16	
Dyspnée	12	
Inflammation des voies respiratoires	7	
Pharyngite	7	
Otite	5	
Epistaxis	2	
Réactions neurologiques		4,1 %
Paresthésies	24	
Troubles digestifs		13,8 %
Vomissements	35	
Diarrhées	17	
Douleurs abdominales	19	
Nausées	8	
Dysgueusies (troubles du goût)	1	
Réactions générales		49,6 %
Fièvre	93	
Syndrome grippal	51	
Douleurs	30	
Maux de tête	26	
Malaise	19	
Fatigue	18	
Baisse de l'appétit	11	
Adénopathies	10	
Sensations vertigineuses	8	
Troubles oculaires	8	
Agitation	6	
Hypotension	3	
Eczéma	3	
Somnolence	2	
Bouffées vasomotrices	1	
Divers	24	4,1 %

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, **9 nouveaux cas jugés médicalement significatifs** ont été rapportés (total cumulé : 33 cas). Il s'agit de malaises, de vertiges, de polyarthralgies, d'urticaire généralisée, de purpura rhumatoïde (2 cas), d'une crise d'asthme chez un nourrisson.

Pendant cette période, **7 nouveaux cas graves** ont été signalés (total cumulé depuis le 20 novembre 2009 : 39 cas), dont 2 cas chez des femmes enceintes (voir paragraphe 7).

Chez l'adulte :

Trois cas graves ont été notifiés pour lesquels un lien avec le vaccin peut être retenu :

- 1 cas de purpura thrombopénique en cours d'investigation chez un patient âgé de 51 ans ayant des antécédents de purpura thrombopénique ;
- 2 cas de poussée de sclérose en plaques (SEP) chez deux patientes âgées de 31 et 45 ans souffrant de sclérose en plaques.

Un cas grave pour lequel le lien avec le vaccin n'a pas été retenu :

- 1 cas d'hépatite cytolitique avec neutropénie chez une patiente immunodéprimée âgée de 48 ans probablement imputable à un traitement antirétroviral.

Chez l'enfant :

Un cas grave de fièvre avec urticaire géante d'origine infectieuse chez une enfant de 2 ans pour lequel le lien avec le vaccin n'a pas été retenu.

L'ensemble des 12 cas graves rapportés avec PANENZA chez l'adulte (à l'exclusion des 11 cas rapportés chez la femme enceinte), depuis le début de la campagne de vaccination est présenté dans le tableau ci-dessous :

Effet indésirable	Total cas	Nombre de cas retenus ou pour lesquels le rôle du vaccin ne peut être exclu	%
Troubles du système nerveux			16.8%
Poussée de SEP	2	2	
Complications vasculaires			8.3%
Poussée hypertensive	1	1	
Atteintes hépatiques			8.3%
Hépatite cytolytique	1	0	
Troubles généraux et réactions au site d'injection			33.4%
Douleur aggravée	1	1	
Décès	2	0	
Syndrome grippal (dont 1 avec paresthésies)	1	1	
Réactions allergiques			8.3%
Réaction allergique	1	1	
Troubles oculaires			8.3%
Défauts visuels transitoires (évoquant un accident ischémique transitoire)	1	1	
Troubles hématologiques et de la coagulation			8.3%
Purpura thrombopénique idiopathique	1	1	
Troubles respiratoires			8.3%
Infection respiratoire	1	0	

L'ensemble des 16 cas graves rapportés avec PANENZA chez l'enfant, depuis le début de la campagne de vaccination est présenté dans le tableau ci-dessous :

Effet indésirable	Total cas	Nombre de cas retenus ou pour lesquels le rôle du vaccin ne peut être exclu	%
Troubles du système nerveux			31.3%
Convulsion fébrile (dont 1 avec diarrhées et vomissements)	2	1	
Etat de mal épileptique	1	1	
Crise d'épilepsie	1	1	
Perte de connaissance	1	1	
Troubles gastro-intestinaux			12.5%
Vomissements	2	2	
Troubles rénaux			6.25%
Aggravation de syndrome Néphrotique	1	1	
Troubles généraux et réactions au site d'injection			12.5%
Fièvre	1	1	
Décès	1	1	
Troubles musculaires et articulaires			6.25%
Douleurs des membres inférieurs	1	1	

[Fin de tableau page suivante]

Atteintes cutanées			18.7%
Urticaire généralisée	3	2	
Troubles hématologiques et de la coagulation			6.25%
Adénolymphite mésentérique (syndrome douloureux abdominal et fébrile)	1	1	
Troubles respiratoires			6.25%
Encombrement bronchique	1	0	

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

L'Afssaps a déjà eu connaissance de 6 cas d'effets indésirables signalés dans les bilans antérieurs. Aucun nouveau cas n'a été rapporté depuis le précédent bulletin.

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 - Bilan des cas de poussées de maladies démyélinisantes

Depuis le début de la vaccination, 3 cas de poussées de maladies démyélinisantes ont été rapportés après vaccination avec PANDEMRIX et 2 cas après vaccination avec PANENZA. Il s'agit de 3 femmes et 2 hommes âgés de 34 à 45 ans. Pour trois d'entre eux, le diagnostic de sclérose en plaques (SEP) avait été confirmé préalablement avant la vaccination.

Le tableau neurologique comprend des paresthésies dans 3 cas (isolés dans l'un et, avec troubles sensitifs dans les 2 autres), un déficit moteur unilatéral dans 2 cas (avec troubles de l'équilibre dans un cas et troubles sensitifs dans un autre). Les symptômes sont survenus en moyenne 7 jours après la vaccination (avec des extrêmes variant entre 1 et 21 jours). A ce jour, les symptômes neurologiques sont en cours de régression sous traitement adapté. Le diagnostic de poussée de SEP a été confirmé dans trois cas. Dans le quatrième cas, la survenue des troubles neurologiques a permis de faire le diagnostic de la maladie de SEP. Enfin, les résultats des investigations complémentaires sont en attente pour le dernier cas.

L'incidence annuelle de la maladie dans la population générale est estimée entre 4 et 8 pour 100 000. En conséquence, ces données ne permettent pas, à l'heure actuelle, de suspecter une association entre la vaccination contre la grippe A (H1N1)v et la survenue d'une poussée de SEP.

6 - Bilan des cas de purpura thrombopénique idiopathique

Depuis le début de la vaccination, 5 cas de purpura thrombopénique idiopathique (PTI) ont été rapportés après vaccination avec PANDEMRIX et 1 cas après vaccination avec PANENZA. Il s'agit de 3 adultes (une femme de 45 ans et 2 hommes de 51 et 56 ans) et de 3 enfants (2 garçons âgés de 17 ans et 18 ans et une fillette de 6 ans), sans antécédent particulier. Le PTI est survenu entre 2 jours et 10 jours après la vaccination. Une évolution favorable en quelques jours a été observée dans tous les cas après traitement adapté (immunoglobulines, transfusions plaquettaires et/ou corticoïdes).

L'incidence annuelle du PTI dans la population générale (quelle qu'en soit l'origine) est estimée à 1,6 pour 100 000 chez l'adulte et, d'environ 5 pour 100 000 chez l'enfant. Le PTI peut survenir à tout âge. Sa cause reste inconnue. Il ne s'agit pas d'une maladie génétique, les formes familiales étant exceptionnelles.

Des cas de thrombopénies ont déjà été rapportés avec d'autres vaccins (grippaux ou autres). A ce jour, le nombre de cas de PTI reste faible et demeure bien inférieur au nombre de cas observés dans la population générale.

7 - 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.

Depuis le début de la campagne de vaccination (21 octobre 2009), l'Afssaps a eu connaissance de 9 cas de mort intra-utérine pour lesquels 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 ;
- 1 nouveau cas avec PANENZA.

Par ailleurs, ont été également signalés, 6 cas de fausse couche spontanée jusqu'à 12 jours après la vaccination dont 4 avec PANENZA (1 nouveau cas + 3 anciens cas), 1 cas avec PANDEMRIX et 1 avec FOCETRIA. Ces fausses couches spontanées sont survenues dans les 2 premiers mois de grossesse dans 4 cas et plus tardivement (15 semaines de grossesse) dans 2 cas.

A ce jour, aucune donnée ne permet de relier ces événements à la vaccination. Les résultats des investigations (autopsie, ...) ne sont à l'heure actuelle pas tous disponibles en raison de délais de réalisation et d'interprétation généralement longs.

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 au premier trimestre de la grossesse, et 1,4% de fausses couches tardives survenant au début du deuxième trimestre.

L'analyse de l'ensemble des signalements portés à la connaissance de l'Afssaps à la date du 10 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.