

## Suivi de Pharmacovigilance des vaccins grippaux A(H1N1)

14/04/2010

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](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.

A la date du 28 mars 2010, plus de 5,7 millions de sujets ont été vaccinés. Depuis le 21 octobre et jusqu'au 28 mars 2010, plus de 4,1 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 1,6 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.

Depuis le 20 janvier 2010, les vaccinations peuvent être réalisées par les médecins-généralistes. A ce jour, environ 5 800 sujets ont été vaccinés par leurs médecins-traitants.

A(H1N1)v

Grippe

La répartition par tranche d'âges des 5,7 millions de sujets vaccinés est la suivante :

- 4,5 % concernent des enfants âgés de moins de 24 mois ;
- 14,7 % des enfants d'âge compris entre 2 et 8 ans ;
- 13,9 % des enfants et adolescents d'âge compris entre 9 et 17 ans ;
- 45,6 % des adultes d'âge compris entre 18 et 60 ans ;
- 21,3 % 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 3855 cas d'effets indésirables<sup>1</sup> (3054 par les professionnels de santé et 801 par les patients), soit un taux de notification d'environ 9,4 pour 10 000 doses administrées.

Sur les 3855 cas rapportés :

- 84,9 % sont survenus chez des sujets âgés de plus de 18 ans (3273 cas) ;
- 0,3 % chez des nourrissons âgés de 6 à 23 mois (12 cas) ;
- 4,5 % chez des enfants de 24 mois à 9 ans (172 cas) ;
- 10,3 % chez des enfants âgés de 10 à 18 ans (398 cas).

La majorité des cas rapportés (95,3%) était d'intensité bénigne à modérée.

Le système de pharmacovigilance a enregistré 3370 cas d'effets indésirables non graves (dont 744 notifiés par les patients) correspondant à un total de 8950 effets indésirables survenus dans la journée suivant la vaccination. Ces effets indésirables sont listés dans le tableau ci-dessous (un même cas peut présenter plusieurs types d'effets indésirables) :

	Nombre d'effet indésirable	Pourcentage
<b>Réactions générales</b>		<b>40.6%</b>
Douleurs	1056	
Syndrome grippal	678	
Fièvre	664	
Fatigue	496	
Malaise	169	
Adénopathies	145	
Somnolence	100	
Troubles oculaires	96	
Insomnie	67	
Hypotension	33	
Bouffées vasomotrices	23	
Bourdonnements d'oreille	20	
Baisse de l'appétit	17	
Zona	16	
Oppression thoracique	15	
Eczéma	14	
Angoisse	14	
Pâleur	5	
Herpès labial	4	
<b>Réactions au site injection</b>		<b>24.9%</b>
Réaction inflammatoire	1113	
Douleur	1082	
Hématome	34	

[ Fin de tableau page suivante ]

<sup>1</sup>La déclaration de nouveaux cas d'effets indésirables peut s'expliquer par le décalage de la date de notification par rapport à la date de survenue de l'effet indésirable, phénomène classiquement observé lors d'un suivi de pharmacovigilance.

Réactions neurologiques		17.8%
Maux de tête	762	
Paresthésies	583	
Sensations vertigineuses	200	
Hypoesthésie	30	
Dysgueusies (troubles du goût)	9	
Vigilance diminuée	7	
Troubles digestifs		6.7%
Nausées	204	
Douleurs abdominales	146	
Vomissements	142	
Diarrhées	108	
Réactions allergiques		5.0%
Prurit	238	
Erythème	60	
Urticaire localisée	63	
Urticaire généralisée	43	
Œdème du visage	22	
Œdème des lèvres	8	
Œdème de la paupière	7	
Œdème des mains	6	
Œdème de la langue	4	
Affections ORL et respiratoires		3.0%
Dyspnée	97	
Rhinopharyngite	71	
Pharyngite	49	
Inflammation des voies respiratoires	33	
Otite	9	
Epistaxis	6	
Divers		2.0%

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, **27 nouveaux cas jugés médicalement significatifs** ont été rapportés (total cumulé depuis le 21 octobre 2009 : 307 cas médicalement significatifs). Il s'agit d'effets indésirables dont l'intensité a entraîné une gêne fonctionnelle et/ou une incapacité temporaire tels que syndrome grippal, fatigue, céphalées, fièvre, vomissements, diarrhées, élévation des enzymes hépatiques, douleurs articulaires, réaction inflammatoire articulaire, myalgie, tendinopathies, douleurs au point d'injection, urticaires, prurit, réaction inflammatoire cutanée, thrombopénie (baisse du taux des plaquettes sanguines), syndrome vestibulaire aiguë, fourmillements des extrémités et polyradiculonévrite n'ayant pas nécessité d'hospitalisation chez un patient présentant une neuropathie préexistante.

Pendant cette période, **26 nouveaux cas graves<sup>2</sup>** ont été signalés (total cumulé depuis le 21 octobre 2009 : 178 cas graves) dont 1 cas rapporté chez la femme enceinte (voir paragraphe 7 ci-dessous).

Chez l'adulte :

**2 cas graves** pour lesquels un lien avec le vaccin peut être retenu :

- 1 cas de douleurs musculaires avec fièvre et élévation des enzymes musculaires, 2 jours après la vaccination, chez un homme de 31 ans, sans antécédent particulier (évolution favorable) ;
- 1 cas de paresthésies associées à des céphalées, 10 jours après la vaccination, chez une femme de 32 ans sans antécédent particulier. Le bilan neurologique réalisé est normal (guérison en cours).

<sup>2</sup> 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.

**10 cas graves** pour lesquels les données disponibles à ce jour sont insuffisantes pour établir un lien avec le vaccin :

- 1 cas de déficit hémicorporel droit, 16 jours après la vaccination, chez une femme de 50 ans, en cours d'investigation ;
- 2 cas de myélite : l'un, 1 mois après la vaccination, chez une femme de 37 ans sans antécédent neurologique connu, (dossier succinct, en cours d'investigation), l'autre, 26 jours après la vaccination, chez un homme de 42 ans présentant un examen neurologique normal, examens complémentaires en cours (évolution favorable) ;
- 1 cas de fièvre avec toux, hallucinations et asthénie, dans les jours suivant la vaccination, chez une femme de 44 ans (dossier succinct) ;
- 1 cas de purpura vasculaire, 15 jours après la vaccination, chez une femme de 66 ans traitée par médicaments anticancéreux et antioestrogène, en cours d'investigation ;
- 1 cas de purpura thrombocytopénique, 4 jours après la vaccination, chez une femme de 78 ans, ayant déjà présenté plusieurs épisodes de purpura thrombocytopénique avant la vaccination (évolution favorable) ;
- 1 cas de poussée démyélinisante, 30 jours après la vaccination, chez une femme de 37 ans sans antécédent particulier, évolution favorable après traitement adapté ;
- 1 cas de paresthésies isolées, 8 jours après la vaccination, chez une femme de 38 ans sans antécédent particulier, évolution favorable après traitement adapté ;
- 1 cas de névrite optique rétrobulbaire, 18 jours après la vaccination, chez une femme de 24 ans sans antécédent particulier, guérison en cours ;
- 1 cas de perte unilatérale de l'acuité auditive, 4 jours après la vaccination, chez une femme de 56 ans présentant déjà un trouble de l'audition, en cours d'investigation.

**9 cas graves** pour lequel un lien avec le vaccin n'a pas été retenu :

- 1 cas d'œdème de Quincke, 13 jours après la vaccination, chez un homme de 71 ans sans antécédent particulier (évolution favorable) ;
- 1 cas de pancréatite aiguë, 20 heures après la vaccination, chez un homme de 61 ans présentant déjà une pathologie pancréatique ;
- 1 cas d'insuffisance rénale aiguë associée à une acidose lactique sévère (acide lactique dans le sang), 2 jours après la vaccination, chez un homme de 41 ans diabétique traité par des médicaments connus pour entraîner ces effets indésirables (évolution favorable) ;
- 1 cas de pneumopathie bactérienne, 1 jour après la vaccination, chez une femme de 76 ans présentant une insuffisance respiratoire chronique (évolution favorable) ;
- 1 cas de pneumopathie interstitielle, 1 jour après la vaccination, chez un homme de 31 ans ancien fumeur (évolution favorable) ;
- 1 cas de zona ophtalmique, 37 jours après la vaccination, chez un homme de 50 ans aux antécédents de pathologie hépatique sévère ;
- 3 cas de décès : 2 cas survenus 2 jours après la vaccination, l'un chez une femme de 84 ans et l'autre chez un homme de 78 ans présentant tous les 2 de lourds antécédents pathologiques, 1 cas, 12 jours après la vaccination, chez un homme de 60 ans aux lourds antécédents neuropsychiatriques et hospitalisé quelques jours auparavant pour malaise avec chute (dossier succinct).

Chez l'enfant :

- **1 cas grave** pour lequel un lien avec le vaccin peut être retenu : 1 cas de choc anaphylactique, dans les minutes suivant la vaccination, chez une jeune fille de 17 ans dossier succinct (évolution favorable) ;
- **2 cas graves** pour lesquels les données disponibles à ce jour sont insuffisantes pour établir un lien avec le vaccin :
  - 1 cas de purpura rhumatoïde, 49 jours après la vaccination, chez un enfant de 5 ans (évolution en cours) ;
  - 1 cas de fièvre et toux, 1 jour après la vaccination suivis 5 jours après, par une hémolyse et une élévation des enzymes hépatiques chez un adolescent de 16 ans présentant un déficit en G6PD (évolution favorable).
- **1 cas grave** pour lequel un lien avec le vaccin n'a pas été retenu : 1 cas de névrite optique rétro-bulbaire, 1 jour après la vaccination, chez une enfant de 12 ans sans antécédent particulier (évolution favorable).

Suivi des cas rapportés précédemment :

Le cas grave de polyradiculonévrite aiguë survenu 2 mois après la vaccination chez un homme de 48 ans traité depuis 1 an pour un myélome multiple, décrit dans le bulletin n°16 s'est avéré être un cas de syndrome de Guillain-Barré.

L'ensemble des 139 cas graves rapportés avec PANDEMRIX chez l'adulte (à l'exclusion de 3 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	%
<b>Troubles du système nerveux</b>		<b>39.6%</b>
Paresthésies	17	
Poussée SEP	4	
Poussée démyélinisante	4	
Crise d'épilepsie généralisée	4	
Méningo-encéphalite	2	
Syndrome méningé	1	
Paralysie faciale	3	
Syndrome de Guillain Barré	6	
Syndrome vestibulaire	1	
Leuco-encéphalite postérieure	1	
Déficit héli-corporel droit	1	
Sensations vertigineuses	2	
Névrite optique rétrobulbaire	3	
Syndrome de Parsonage-Turner	1	
Céphalées	1	
Hallucinations auditives et visuelles	1	
Myélite	2	
Accident vasculaire cérébral	1	
<b>Troubles généraux et réactions au site d'injection</b>		<b>20.1%</b>
Décès	16	
Syndrome grippal	6	
Fièvre	2	
Fièvre+toux+hallucinations+asthénie	1	
Réaction au site d'injection + Fièvre	1	
Malaise	1	
Œdème du membre supérieur	1	
<b>Troubles respiratoires</b>		<b>11.5%</b>
Pneumopathie	8	
Décompensation respiratoire Aiguë	2	
Bronchospasme	2	
Douleurs thoraciques	1	
Difficultés respiratoires	1	
Pneumothorax	1	
Epistaxis (saignement du nez)	1	
<b>Réactions allergiques</b>		<b>5.8%</b>
Œdème de la langue	1	
Œdème de Quincke	4	
Hypersensibilité médicamenteuse	1	
Choc anaphylactique	2	

[ Fin de tableau page suivante]

<b>Troubles hématologiques et de la coagulation</b>		<b>5.0%</b>
Purpura thrombopénique idiopathique	4	
Anémie hémolytique	1	
Thrombopénie	2	
<b>Troubles musculaires et articulaires</b>		<b>4.3%</b>
Douleurs musculaires sévères avec paresthésies	1	
Douleurs musculaires avec fièvre et élévation des enzymes musculaires	1	
Myofasciite inflammatoire	1	
Myosite	1	
Rhabdomyolyse	1	
Polyarthralgie	1	
<b>Complications vasculaires</b>		<b>3.6%</b>
Thrombose veineuse profonde	1	
Poussée hypertensive	1	
Embolie pulmonaire	2	
Phlébite	1	
<b>Troubles cardiaques</b>		<b>2.9%</b>
Troubles du rythme cardiaque	1	
Douleurs type angor	1	
Péricardite	1	
Infarctus du myocarde	1	
<b>Atteintes cutanées</b>		<b>2.2%</b>
Zona	2	
Purpura vasculaire	1	
<b>Troubles auditifs</b>		<b>2.2%</b>
Surdité	3	
<b>Infections</b>		<b>0.7%</b>
Angine érythémato-pultacée	1	
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		<b>0.7%</b>
Diarrhées + fièvre	1	
<b>Affections hépato-biliaires</b>		<b>0.7%</b>
Pancréatite aiguë	1	
<b>Troubles rénaux</b>		<b>0.7%</b>
Insuffisance rénale aiguë	1	

L'ensemble des 36 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	%
<b>Troubles généraux et réactions au site d'injection</b>		<b>33.3%</b>
Malaise	8	
Syndrome grippal	1	
Fièvre	2	
Fièvre+toux+cytolyse hépatique	1	

<b>Troubles du système nerveux</b>		<b>22.2%</b>
Convulsions fébriles	2	
Paraplégie	1	
Paresthésies	1	
Céphalées	1	
Syndrome méningé	1	
Baisse de l'acuité visuelle	1	
Névrite optique rétrobulbaire	1	
<b>Troubles hématologiques et de la coagulation</b>		<b>11.1%</b>
Purpura thrombopénique	2	
Adénolymphite mésentérique	1	
Rechute de leucémie aiguë	1	
<b>Troubles respiratoires</b>		<b>8.2%</b>
Gêne respiratoire	2	
Crise d'asthme	1	
<b>Troubles musculaires et articulaires</b>		<b>5.6%</b>
Douleurs musculaires sévères	2	
<b>Atteintes cutanées</b>		<b>5.6%</b>
Dermatose bulleuse	1	
Erythème noueux fébrile	1	
<b>Réactions allergiques</b>		<b>5.6%</b>
Choc anaphylactique	2	
<b>Infections</b>		<b>2.8%</b>
Angine érythémato-pultacée	1	
<b>Troubles rénaux</b>		<b>2.8%</b>
Insuffisance rénale aiguë	1	
<b>Complications vasculaires</b>		<b>2.8%</b>
Purpura rhumatoïde	1	

## 2 - PANENZA (vaccin sans adjuvant)

Depuis le début de la vaccination, l'Afssaps a eu connaissance de 549 cas d'effets indésirables<sup>3</sup> (431 par les professionnels de santé et 118 par les patients), soit un taux de notification d'environ 3,4 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 549 cas rapportés :

- 37,7% sont survenus chez des sujets âgés de plus de 18 ans (207 cas) ;
- 15,7% chez des nourrissons âgés de 6 à 23 mois (86 cas) ;
- 42,4% chez des enfants de 24 mois à 9 ans (233 cas) ;
- 4,2% chez des enfants âgés de 10 à 18 ans (23 cas).

La majorité des cas rapportés (84.2%) était d'intensité bénigne à modérée.

Le système de pharmacovigilance a enregistré 406 cas d'effets indésirables non graves (dont 101 notifiés par les patients) correspondant à un total de 968 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) :

<sup>3</sup> La déclaration de nouveaux cas d'effets indésirables peut s'expliquer par le décalage de la date de notification par rapport à la date de survenue de l'effet indésirable, phénomène classiquement observé lors d'un suivi de pharmacovigilance.

	Nombre de réactions	Pourcentage
<b>Réactions générales</b>		<b>45.0%</b>
Fièvre	130	
Syndrome grippal	84	
Douleurs	59	
Fatigue	41	
Malaise	32	
Baisse de l'appétit	18	
Troubles oculaires	18	
Adénopathies	13	
Eczéma	13	
Agitation	13	
Pâleur	5	
Hypotension	4	
Somnolence	4	
Bouffées vasomotrices	1	
<b>Réactions au site injection</b>		<b>2.6%</b>
Douleur	12	
Réaction inflammatoire	13	
<b>Réactions allergiques</b>		<b>16.5%</b>
Prurit	81	
Urticaire localisée	31	
Urticaire généralisée	17	
Erythème	10	
Œdème de la paupière	7	
Œdème du visage	6	
Œdème des lèvres	5	
Œdème des mains	3	
<b>Troubles digestifs</b>		<b>11.4%</b>
Vomissements	47	
Douleurs abdominales	26	
Diarrhées	23	
Nausées	13	
Dysgueusies (troubles du goût)	1	
<b>Réactions neurologiques</b>		<b>9.8%</b>
Paresthésies	45	
Maux de tête	36	
Sensations vertigineuses	14	
<b>Affections ORL et respiratoires</b>		<b>7.5%</b>
Rhinopharyngite	22	
Dyspnée	20	
Inflammation des voies respiratoires	14	
Pharyngite	9	
Otite	6	
Epistaxis	2	
<b>Divers</b>	<b>70</b>	<b>7.2%</b>



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, **6 nouveaux cas jugés médicalement significatifs** ont été rapportés (total cumulé : 56 cas). Il s'agit de douleurs musculaires avec augmentation des enzymes musculaires, de tics, de laryngite avec fièvre, de pétéchies (hémorragie au niveau cutané), de troubles sensitifs au niveau du bras vacciné et de miction involontaire chez un enfant.

Pendant cette période, **13 nouveaux cas graves** ont été signalés (total cumulé depuis le 20 novembre 2009 : 87 cas), dont 3 cas rapportés chez la femme enceinte (voir paragraphe 7 ci-dessous).

Chez l'adulte :

**2 cas graves** pour lesquels les données disponibles à ce jour sont insuffisantes pour établir un lien avec le vaccin :

- 1 cas de purpura thrombocytopénique, 6 jours après la vaccination, chez un homme de 69 ans traité de façon concomitante par héparine (évolution en cours) ;
- 1 cas de nausées et vomissements, 3 jours après la vaccination, chez un homme de 53 ans ayant pour antécédent une rectocolite ulcéro-hémorragique, en cours d'investigation.

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

- 1 cas de pneumopathie associée à un purpura vasculaire, 30 jours après la vaccination, chez un homme de 78 ans présentant un myélome traité par immunosuppresseurs, évolution favorable ;
- 1 décès, 1 jour après la vaccination, chez une femme de 88 ans présentant des pathologies cardiaque et neurologique évoluées.

Chez l'enfant :

**1 cas grave** pour lequel un lien avec le vaccin peut être retenu : 1 cas de convulsion fébrile, 1 jour après la deuxième injection, chez une fillette de 2 ans, sans antécédent particulier (évolution favorable).

**3 cas graves** pour lesquels les données disponibles à ce jour sont insuffisantes pour établir un lien avec le vaccin :

- 1 cas d'état de mal épileptique, 3 jours après la vaccination, chez une fillette de 5 ans présentant un examen neurologique normal, évolution favorable après traitement adapté ;
- 1 cas de purpura rhumatoïde, 29 jours après la vaccination, chez un enfant de 4 ans ayant présenté de façon concomitante une rhinopharyngite, évolution favorable en cours ;
- 1 cas de syndrome de Kawasaki (inflammation des vaisseaux d'origine immunologique), 15 jours après la vaccination, chez une fillette de 34 mois sans antécédent particulier, évolution favorable après traitement adapté.

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

- 1 cas de crise convulsive, 13 jours après la vaccination, chez un nourrisson de 10 mois présentant un examen neurologique normal, évolution en cours ;
- 1 cas d'hématémèse (vomissements avec présence de sang), 5 jours après la vaccination, chez un nourrisson de 10 mois présentant une ulcération digestive et oesophagienne (évolution favorable).

**L'ensemble des 27 cas graves rapportés avec PANENZA chez l'adulte (à l'exclusion de 24 cas rapportés chez la femme enceinte), depuis le début de la campagne de vaccination est pré-**

Effet indésirable	Total cas	%
<b>Troubles du système nerveux</b>		<b>25.95%</b>
Poussée de SEP	2	
Syndrome de Guillain Barré	3	
Myélite	1	
Crises convulsives compliquées d'une encéphalopathie	1	

<b>Troubles généraux et réactions au site d'injection</b>	<b>25.95%</b>
Décès	4
Fièvre	1
Douleur aggravée	1
Syndrome grippal (dont 1 avec paresthésies)	1
<b>Troubles hématologiques et de la coagulation</b>	<b>7.4%</b>
Purpura thrombopénique idiopathique	2
<b>Troubles respiratoires</b>	<b>7.4%</b>
Infection respiratoire	1
Pneumopathie+purpura vasculaire	1
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	<b>7.4%</b>
Méléna (sang noir dans les selles)	1
Nausées et vomissements	1
<b>Complications vasculaires</b>	<b>3.7%</b>
Poussée hypertensive	1
<b>Atteintes hépatiques</b>	<b>3.7%</b>
Hépatite cytolytique	1
<b>Atteintes cutanées</b>	<b>3.7%</b>
Poussée de psoriasis	1
<b>Réactions allergiques</b>	<b>3.7%</b>
Réaction allergique	1
<b>Troubles cardiaques</b>	<b>3.7%</b>
Insuffisance cardiaque	1
<b>Troubles oculaires</b>	<b>3.7%</b>
Défauts visuels transitoires (évoquant un accident ischémique transitoire)	1
<b>Troubles musculaires et articulaires</b>	<b>3.7%</b>
Douleurs musculaires sévères	1

L'ensemble des 36 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	%
<b>Troubles du système nerveux</b>		<b>38.8%</b>
Convulsion fébrile (dont 1 avec diarrhées et vomissements)	6	
Crise d'épilepsie	4	
Etat de mal épileptique	2	
Perte de connaissance	1	
Paresthésies (avec céphalée et diarrhée)	1	
<b>Troubles hématologiques et de la coagulation</b>		<b>13.9%</b>
Adénolymphite mésentérique (syndrome douloureux abdominal et fébrile)	1	
Purpura thrombopénique idiopathique	1	
Rechute de leucémie aiguë lymphoblastique	1	
Lymphome de Burkitt	1	
Thrombocytopénie	1	
<b>Troubles généraux et réactions au site d'injection</b>		<b>11.1%</b>
Fièvre	1	
Syndrome grippal	1	
Décès	1	
Malaise	1	

<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		<b>8.3%</b>
Vomissements	2	
Hématémèse	1	
<b>Atteintes cutanées</b>		<b>8.3%</b>
Urticaire généralisée	3	
<b>Complications vasculaires</b>		<b>5.6%</b>
Purpura rhumatoïde	1	
Syndrome de Kawasaki	1	
<b>Réactions allergiques</b>		<b>2.8%</b>
Réaction allergique	1	
<b>Troubles hépatiques</b>		<b>2.8%</b>
Hépatite cytolytique	1	
<b>Troubles rénaux</b>		<b>2.8%</b>
Aggravation de syndrome néphrotique	1	
<b>Troubles musculaires et articulaires</b>		<b>2.8%</b>
Douleurs des membres inférieurs	1	
<b>Troubles respiratoires</b>		<b>2.8%</b>
Encombrement bronchique	1	

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

Depuis le précédent bulletin, **aucun nouveau** cas n'a été rapporté (total cumulé : 10 cas).

### 4 - FOCETRIA (vaccin avec adjuvant)

Depuis le précédent bulletin, **4 nouveaux** cas non graves ont été rapportés (total cumulé : 14 cas) :

- 1 cas de fièvre associée à des nausées, des diarrhées et à une fatigue générale, 2 jours après la vaccination, chez un homme de 57 ans (évolution favorable) ;
- 1 cas de rhinite et conjonctivite, 3 jours après la vaccination, chez une femme de 40 ans (évolution favorable) ;
- 1 cas de bronchite asthmatique, 2 jours après la vaccination, chez un homme de 78 ans sans antécédent d'asthme (évolution favorable) ;
- 1 cas de frissons et difficultés respiratoires chez une adolescente de 17 ans (évolution favorable).

### 5 - Bilan des cas de syndrome de Guillain-Barré

Depuis le début de la vaccination, 9 cas de syndrome de Guillain-Barré ont été rapportés après vaccination avec PANDEMRIX (6 cas) et avec PANENZA (3 cas).

Parmi ces 9 cas, 2 cas initialement diagnostiqués en tant que polyradiculonévrite aiguë dans les bulletins N°10 et N°16 se sont avérés être des cas de syndrome de Guillain-Barré. Il s'agit d'1 homme et d'1 femme âgés de 48 et 61 ans, respectivement. Les symptômes sont survenus 2 mois et 11j après la vaccination, respectivement.

Le nombre attendu de syndromes de Guillain-Barré est en moyenne de 2,8 cas pour 100 000 personnes par an dans la population générale en France (données PMSI). En considérant que le risque de syndrome de Guillain-Barré est le même dans la population vaccinée que dans la population générale, le nombre attendu de ce syndrome de Guillain-Barré chez les 5,7 millions de personnes vaccinées en France, peut donc être estimé à environ 42 cas sur la période du 20 octobre au 31 mars 2010. Ce nombre est très supérieur aux 9 cas recensés à ce jour.

Toutes ces données disponibles à l'heure actuelle ne permettent pas de suspecter une association entre la vaccination contre la grippe A (H1N1v) et la survenue d'un syndrome de Guillain-Barré.

## 6 - 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 précédent bulletin, **quatre cas d'effet indésirable** chez la femme enceinte ont été rapportés à l'Afssaps :

- 1 cas de fausse-couche spontanée après vaccination par PANDEMRIX à 8 semaines de grossesse. La patiente avait été vaccinée au moment de la conception ;
- 1 cas de mort intra-utérine à 21 semaines de grossesse, 2 semaines après vaccination par PANENZA ;
- 1 cas de détresse respiratoire chez un nouveau-né dont la mère avait été vaccinée par PANENZA une semaine avant la naissance. L'évolution a été favorable ;
- 1 cas d'anamnios (absence de liquide amniotique) avec retard de croissance intra-utérin (d'origine vasculaire) ayant conduit à une interruption médicale de grossesse à 24 semaines de grossesse. La mère avait été vaccinée par PANENZA deux semaines avant le début des signes (l'échographie était alors normale).

Au total, depuis le début de la campagne de vaccination (21 octobre 2009), l'Afssaps a donc eu connaissance de :

- 13 cas de mort intra-utérine (1 avec PANDEMRIX et 12 avec PANENZA) ;
- 12 cas de fausse couche spontanée survenus jusqu'à 6 semaines après la vaccination : 8 avec PANENZA (dont 1 cas jugé médicalement significatif dans le bulletin n°7), 2 avec PANDEMRIX, 1 avec FOCETRIA et 1 dernier avec un vaccin inconnu. Ces fausses couches spontanées sont survenues dans les 2 premiers mois de grossesse dans 5 cas et plus tardivement (15 à 19 semaines de grossesse) dans les 6 autres cas ;
- 1 cas de mort néonatale à 4 jours pour lequel on soupçonne une maladie génétique. La mère avait été vaccinée par PANENZA 3 jours avant la naissance ;
- 1 cas de tachycardie fœtale 12 jours après vaccination par PANENZA ;
- 1 cas de contractions et troubles du rythme fœtal, d'évolution favorable, 1 jour après vaccination par PANENZA ;
- 1 cas de détresse respiratoire d'évolution favorable chez un nouveau-né exposé in utero à la vaccination par PANENZA ;
- 1 cas d'anamnios (absence de liquide amniotique) avec retard de croissance intra-utérin (d'origine vasculaire) ayant conduit à une interruption médicale de grossesse, 2 semaines après la vaccination par PANENZA.

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 1000 naissances vivantes 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 du deuxième trimestre.

***L'analyse de l'ensemble des signalements portés à la connaissance de l'Afssaps à la date du 28 mars 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.***