

Suivi de Pharmacovigilance des vaccins grippaux A(H1N1)

30/12/2009

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 :

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 27 décembre 2009, 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 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 27 décembre, environ 5 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 2390 signalements d'effets indésirables (1908 par les professionnels de santé et 482 par les patients), soit un taux de notification d'environ 6,4 pour 10 000 doses administrées.

Sur les 2390 cas rapportés :

- 1994 cas (83,4%) sont survenus chez des sujets âgés de plus de 18 ans ;
- 10 cas (0,4%) ont été rapportés chez les nourrissons âgés de 6 à 23 mois ;
- 130 cas (5,4%) chez les enfants de 24 mois à 9 ans ;
- 256 cas (10,8%) chez les enfants âgés de 10 à 18 ans.

La plupart des cas rapportés (96,5%) était d'intensité bénigne à modérée.

Le système de pharmacovigilance a enregistré 2132 cas d'effets indésirables non graves (dont 388 notifiés par les patients) correspondant à un total de 5684 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		21,7%
Douleur	604	
Réaction inflammatoire	608	
Hématome	26	
Réactions allergiques		4,9%
Erythème	43	
Urticaire généralisée	29	
Urticaire localisée	39	
Œdème du visage	14	
Œdème de la paupière	5	
Œdème des lèvres	5	
Œdème des mains	5	
Prurit	137	
Affections ORL et respiratoires		3%
Epistaxis	5	
Inflammation des voies respiratoires	11	
Rhinopharyngite	43	
Pharyngite	33	
Otite	8	
Dyspnée	72	
Réactions neurologiques		7,1%
Paresthésies	380	
Hypoesthésie	18	
Vigilance diminuée	6	
Troubles digestifs		7,6%
Nausées	142	
Vomissements	87	
Diarrhées	81	
Douleurs abdominales	114	
Dysgueusies (troubles du goût)	7	

[Fin de tableau page suivante]

Réactions générales		54,5%
Bourdonnements d'oreille	12	
Troubles oculaires	62	
Douleurs	691	
Baisse de l'appétit	11	
Bouffées vasomotrices	16	
Eczéma	8	
Fièvre	466	
Insomnie	49	
Maux de tête	489	
Fatigue	360	
Hypotension	22	
Somnolence	53	
Malaise	125	
Oppression thoracique	11	
Syndrome grippal	493	
Sensations vertigineuses	132	
Adénopathies	102	
Divers	70	1,2%

Par ailleurs, depuis le précédent bulletin, **39 nouvelles observations jugées médicalement significatives** ont été rapportées (total cumulé depuis le 21 octobre 2009 : 175 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, fièvre, fatigue, maux de tête, toux, difficultés respiratoires, asthme, rhinite, réactions allergiques, œdème du visage, prurit, nausées, vomissements, douleurs musculaires et articulaires, douleur au site d'injection, élévation des enzymes hépatiques, adénopathies, zona, paralysie faciale, troubles de l'équilibre et vertiges, malaise vagal et fourmillements des extrémités.

Pendant cette période, **27 nouvelles observations graves*** ont été signalées (total cumulé depuis le 21 octobre 2009 : 83 cas graves).

Chez l'adulte :

Six observations graves ont été notifiées pour lesquelles un lien avec le vaccin peut être retenu :

- 2 cas de syndrome grippal, d'évolution favorable ;
- 1 cas de crises d'épilepsie généralisée, dans un contexte fébrile post-vaccinal chez un patient aux antécédents d'épilepsie. L'évolution a été favorable après traitement adapté ;
- 1 cas de dyspnée et de bronchospasme chez un patient obèse, aux antécédents cardiovasculaires et souffrant d'une insuffisance respiratoire obstructive chronique. L'évolution a été favorable après traitement adapté ;
- 2 cas de purpura thrombocytopénique, en cours de guérison.

Sept observations graves pour lesquelles les données disponibles à ce jour sont insuffisantes pour établir un lien avec le vaccin. Des investigations complémentaires sont en cours :

- 1 cas de polyarthralgies intenses;
- 1 cas de méningo-encéphalite lymphocytaire (absence de germes dans le liquide céphalorachidien) ;
- 1 cas de poussée de sclérose en plaques chez un patient souffrant de sclérose en plaques ;
- 3 cas de paresthésies des extrémités sans autre anomalie neurologique associée;
- 1 cas de surdité subite.

* 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, **6 observations graves** pour lesquelles un lien avec le vaccin n'a pas été retenu :

- 2 cas de décompensation respiratoire aigue chez des patients insuffisants respiratoires chroniques dont une secondaire à une infection par le virus de la grippe H1N1;
- 1 cas de pneumopathie chez un patient présentant une pathologie respiratoire préexistante ;
- 1 cas de pneumothorax (épanchement d'air dans la cavité pleurale);
- 2 décès, dont un chez un patient très âgé aux lourds antécédents cardiovasculaires, et l'autre chez un patient âgé aux antécédents neurologiques post-traumatiques ayant entraîné de multiples complications infectieuses.

Chaque jour en France il y a environ 1150 décès chez les sujets de 65 ans et plus, toutes causes confondues. Parmi ceux ci 28% sont en lien avec une maladie cardiovasculaire.

Chez l'enfant :

- 1 syndrome douloureux abdominal et fébrile (adénolymphite mésentérique) chez un enfant de 13 ans, d'évolution favorable ;
- 1 malaise avec perte de connaissance et crises convulsives chez un adolescent de 15 ans, d'évolution favorable ;
- 1 cas de céphalées et de somnolence chez un adolescent de 16 ans, d'évolution favorable ;
- 2 cas de gêne respiratoire, dont un survenant dans un contexte fébrile chez un enfant de 11 ans et l'autre associé à des myalgies chez un enfant de 12 ans, d'évolution favorable ;
- 1 cas de myalgies et paresthésies des extrémités chez un adolescent de 15 ans, en cours d'investigation.

Enfin, 2 observations graves pour lesquelles le lien avec le vaccin n'a pas été établi :

- 1 cas d'insuffisance rénale aiguë chez un enfant de 9 ans, probablement liée à la prise concomitante d'anti-inflammatoire non stéroïdien, d'évolution favorable ;
- 1 cas de syndrome viral associant malaise, douleurs abdominales et vomissements chez un enfant de 11 ans. L'évolution a été favorable.

2 - PANENZA (vaccin sans adjuvant)

Depuis le début de la vaccination, l'Afssaps a eu connaissance de 258 cas d'effets indésirables (202 par les professionnels de santé et 56 par les patients), soit un taux de notification d'environ 1,8 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 258 cas rapportés :

- 80 cas (31%) sont survenus chez des sujets âgés de plus de 18 ans ;
 - 49 cas (19%) ont été rapportés chez les nourrissons âgés de 6 à 23 mois ;
 - 118 cas (46%) chez les enfants de 24 mois à 9 ans ;
- L'analyse par la CNAM des données de la base de suivi et de gestion de la vaccination contre la grippe A (H1N1) permet d'identifier entre autre, le pourcentage de patients vaccinés en fonction du vaccin reçu, de l'âge et du sexe. Plus de 15% de la population vaccinée correspond à des enfants âgés de 24 mois à 9 ans. Parmi eux 78% ont été vaccinés par PANENZA et 22% par PANDEMRIX.
- 11 cas (4,3%) chez les enfants âgés de 10 à 18 ans.

La majorité des cas rapportés (86,8%) était d'intensité bénigne à modérée.

Un total de 202 signalements d'effets indésirables non graves (dont 52 notifiés par les patients) a été recensé, correspondant à un total de 438 réactions indésirables survenues dans les heures suivant la vaccination. Ces réactions indésirables sont listées dans le tableau page suivante (un même cas peut présenter plusieurs types d'effets indésirables) :

A(H1N1)v

Grippe

	Nombre de réactions	Pourcentage
Réactions au site injection		2,3%
Douleur	4	
Réaction inflammatoire	6	
Réactions allergiques		17,1%
Erythème	4	
Urticaire généralisée	8	
Urticaire localisée	12	
Œdème du visage	2	
Œdème de la paupière	5	
Œdème des lèvres	2	
Œdème des mains	2	
Prurit	40	
Affections ORL et respiratoires		10,2%
Epistaxis	2	
Inflammation des voies respiratoires	7	
Rhinopharyngite	13	
Pharyngite	7	
Otite	4	
Dyspnée	11	
Réactions neurologiques		4,3%
Paresthésies	19	
Troubles digestifs		14,8%
Nausées	8	
Vomissements	28	
Diarrhées	13	
Douleurs abdominales	15	
Dysgueusies (troubles du goût)	1	
Réactions générales		50,8%
Troubles oculaires	5	
Douleurs	27	
Baisse de l'appétit	9	
Bouffées vasomotrices	1	
Eczéma	2	
Fièvre	72	
Maux de tête	22	
Fatigue	15	
Hypotension	3	
Somnolence	2	
Malaise	12	
Syndrome grippal	40	
Sensations vertigineuses	5	
Adénopathies	8	
Divers	2	0,5%

Par ailleurs, **8 nouvelles observations jugées médicalement significatives** ont été rapportées (total cumulé : 22 cas). Il s'agit de convulsions fébriles, d'hypothermie, de fièvre, de prurit, d'urticaire, d'un malaise, de vomissements, de douleurs musculaires, de difficultés respiratoires, d'un purpura rhumatoïde et de fourmillements des extrémités.

Onze nouveaux effets indésirables graves ont été rapportés (total cumulé depuis le 20 novembre : 31 cas graves), dont 3 cas chez des femmes enceintes (voir paragraphe 5) :

Chez l'adulte :

- 1 seul cas a été rapporté. Il s'agit d'une infection respiratoire d'évolution favorable après traitement antibiotique, pour laquelle le lien avec le vaccin n'a pas été retenu.

Chez l'enfant :

- 1 cas de vomissements et de perte d'équilibre chez un enfant de 9 ans, d'évolution favorable ;
- 1 cas de douleurs des membres inférieurs chez un enfant de 4 ans, d'évolution favorable ;
- 1 cas de convulsions fébriles dans un contexte infectieux de rhinopharyngite chez un nourrisson de 13 mois, d'évolution favorable ;
- 1 cas de crises convulsives chez un enfant de 1 an aux antécédents d'épilepsie d'évolution favorable ;
- 1 cas de fièvre avec adénopathies cervicales chez un enfant de 2 ans et demi, d'évolution favorable ;
- 1 syndrome douloureux abdominal (adénolymphite mésentérique) chez un enfant de 5 ans, en cours d'investigation ;
- 1 cas de protéinurie transitoire chez un enfant de 4 ans présentant un syndrome néphrotique.

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

Depuis le début de la vaccination, l'Afssaps a eu connaissance de 4 cas d'effets indésirables. Aucun nouveau cas n'a été rapporté depuis le précédent bulletin.

4 - FOCETRIA (vaccin avec adjuvant)

Depuis le début de la vaccination, l'Afssaps a eu connaissance de 5 cas d'effets indésirables. Depuis le précédent bulletin, 4 nouveaux cas ont été rapportés :

- 2 observations de réactions indésirables non graves (à type de troubles visuels, malaise, dyspnée et frissons) ;
- 2 observations d'**effets indésirables graves rapportés** chez une même femme: choc anaphylactique et fausse couche (voir paragraphe 5).

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.

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 ;
- 4 cas avec PANENZA indiqués dans le bulletin 7 et 8 ;
- et 3 nouveaux cas avec PANENZA.

Par ailleurs, ont été également signalés, cinq cas de fausse couche spontanée, 6 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 d'aménorrhée).

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 1 000 grossesses 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 deuxième trimestre.

L'analyse de l'ensemble des signalements portés à la connaissance de l'Afssaps à la date du 27 décembre 2009 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.