

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

23/12/2009

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](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 des 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 pharmaceu-

Depuis le 21 octobre et jusqu'au 20 décembre 2009, plus de 3,2 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. L'Afssaps a eu connaissance de 1991 signalements d'effets indésirables soit un taux de notification d'environ 6 cas pour 10 000 doses administrées.

Plus de 1,2 million 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). L'Afssaps a eu connaissance de 193 signalements d'effets indésirables soit un taux de notification d'environ 1,5 cas pour 10 000 doses administrées.

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

Ainsi, à la date du 20 décembre, plus de 4 millions de sujets ont été vaccinés, ce qui porte le taux de notification pour l'ensemble des vaccins à un peu moins de 5 cas pour 10 000 doses.

## 1 - PANDEMRIX (vaccin avec adjuvant)

Depuis le début de la vaccination, l'Afssaps a eu connaissance de 1991 signalements d'effets indésirables (1574 par les professionnels de santé et 417 par les patients), soit un taux de notification d'environ 6 pour 10 000 doses administrées (plus de 3,2 millions de doses de vaccin PANDEMRIX ont été administrées).

Sur les 1991 cas rapportés :

- 1688 cas (85%) sont survenus chez des sujets âgés de plus de 18 ans ;
- 10 cas (0.5%) ont été rapportés chez les nourrissons âgés de 6 à 23 mois ;
- 114 cas (5.5%) chez les enfants de 24 mois à 9 ans ;
- 179 cas (9%) 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 1799 signalements d'effets indésirables non graves (dont 396 notifiés par les patients) correspondant à un total de 4755 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
<b>Réactions au site injection</b>		<b>23,1 %</b>
Douleur	560	
Réaction inflammatoire	5519	
Hématome	21	
<b>Réactions allergiques</b>		<b>4,7 %</b>
Erythème	35	
Urticaire généralisée	25	
Urticaire localisée	29	
Œdème du visage	11	
Œdème de la paupière	5	
Œdème des lèvres	3	
Œdème des mains	4	
Prurit	111	
<b>Affections ORL et respiratoires</b>		<b>2,8 %</b>
Epistaxis	3	
Inflammation des voies respiratoires	4	
Rhinopharyngite	36	
Pharyngite	27	
Otite	8	
Dyspnée	54	
<b>Réactions neurologiques</b>		<b>6,9 %</b>
Paresthésies	304	
Hypoesthésie	16	
Vigilance diminuée	6	
<b>Troubles digestifs</b>		<b>7,5 %</b>
Nausées	123	
Vomissements	59	
Diarrhées	74	
Douleurs abdominales	96	
Dysgueusies (troubles du goût)	5	

[ Fin de tableau page suivante ]

Réactions générales		53,9 %
Bourdonnements d'oreille	8	
Troubles oculaires	44	
Douleurs	570	
Baisse de l'appétit	9	
Bouffées vasomotrices	15	
Eczéma	7	
Fièvre	390	
Insomnie	42	
Maux de tête	404	
Fatigue	303	
Hypotension	16	
Somnolence	42	
Malaise	91	
Oppression thoracique	5	
Syndrome grippal	417	
Sensations vertigineuses	116	
Adénopathies	85	
<b>Divers</b>	<b>53</b>	<b>1,1 %</b>

Par ailleurs, depuis le précédent bulletin, **35 nouvelles observations jugées médicalement significatives** ont été rapportées (total cumulé depuis le 21 octobre 2009 : 136 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, urticaire, prurit, réactions au point d'injection (hématome, douleur et/ou induration), fièvre, malaise, fatigue, élévations transitoires de la pression artérielle sanguine, bouffées vasomotrices, vomissements, douleurs musculaires et articulaires, maux de tête, adénopathies, baisse de la température corporelle, vomissements.

Pendant cette période, **15 nouvelles observations graves\*** dont 1 cas chez une femme enceinte, ont été signalées (total cumulé depuis le 21 octobre 2009 : 56 cas graves). Parmi ces cas, une observation de troubles du rythme cardiaque d'évolution favorable, un syndrome grippal et un décès plusieurs jours après la vaccination chez un patient immunodéprimé présentant des antécédents cardiovasculaires et neurologiques. Le lien avec la vaccination n'a pas été retenu pour ces 3 cas.

#### Chez l'adulte :

- 1 syndrome grippal associé à un œdème facial, d'évolution favorable ;
- 1 œdème au niveau de l'avant bras vacciné, en cours de guérison ;
- 1 cas de douleurs musculaires sévères avec paresthésies (fourmillements des extrémités), d'évolution favorable ;
- 1 cas de paresthésies des extrémités sans autre anomalie neurologique, d'évolution favorable ;
- 1 épisode de surdité transitoire ;
- 1 cas de saignement de nez, d'évolution favorable ;

#### Chez l'enfant :

- 1 cas de contractures musculaires du bras chez un enfant de 8 ans, d'évolution favorable;
- 3 cas de malaise au décours immédiat de la vaccination dont un avec perte de connaissance chez un enfant de 12 ans et un autre avec des mouvements convulsifs chez un enfant de 12 ans. L'évolution a été favorable dans tous les cas ;
- 1 purpura thrombocytopénique chez un enfant de 6 ans survenant 8 jours après la vaccination, d'évolution favorable.

\* 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.

### Suivi des cas des bulletins précédents :

- le cas de méningite aseptique signalée dans le bulletin numéro 6 se révèle être un syndrome méningé (céphalées, raideur de la nuque, photophobie...) pouvant être lié à la vaccination, d'évolution favorable.
- En ce qui concerne deux cas décrits dans le bulletin numéro 5, une pneumopathie et une embolie pulmonaire, le lien avec la vaccination a définitivement été exclu.

### 2 - PANENZA (vaccin sans adjuvant)

Le système de pharmacovigilance enregistre davantage de signalements qui concernent des femmes enceintes et des enfants en raison de la vaccination de ces populations en priorité avec ce vaccin.

Depuis le début de la vaccination, l'Afssaps a eu connaissance de 193 signalements d'effets indésirables (149 par les professionnels de santé et 44 par les patients), soit un taux de notification d'environ 1.5 pour 10 000 doses administrées (plus de 1,2 million doses du vaccin PANENZA ont été administrées).

Sur les 193 cas rapportés :

- 79 cas (41%) sont survenus chez des sujets âgés de plus de 18 ans ;
- 28 cas (14.5%) ont été rapportés chez les nourrissons âgés de 6 à 23 mois ;
- 78 cas (40.5%) chez les enfants de 24 mois à 9 ans ;
- 8 cas (4%) chez les enfants âgés de 10 à 18 ans.

Un total de 159 signalements d'effets indésirables non graves a été recensé. Il s'agit notamment de douleurs musculaires localisées, fourmillements des extrémités, bourdonnements d'oreille, diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales, difficultés respiratoires, toux, éruptions cutanées, céphalées, fièvre, fatigue.

Par ailleurs, **6 nouvelles observations jugées médicalement significatives** ont été rapportées (total cumulé : 14 cas). Il s'agit d'un œdème de Quincke, d'un malaise, de difficultés respiratoires, d'un purpura rhumatoïde, de fourmillements des extrémités et de fièvre.

**Onze nouveaux effets indésirables graves** dont quatre cas chez les femmes enceintes (total cumulé depuis le 20 novembre : 20 cas graves) ont été rapportés :

Chez l'adulte :

- 1 syndrome grippal avec paresthésies (fourmillements des extrémités), en cours d'investigation ;
- 1 cas d'élévation de la pression artérielle nécessitant une hospitalisation, en cours d'investigation ;
- 1 cas de troubles visuels transitoires évoquant un accident ischémique transitoire, non confirmé à l'heure actuelle, d'évolution favorable.

Chez l'enfant :

- 1 état de mal épileptique, d'évolution favorable chez un enfant de 5 ans aux antécédents de convulsions hyperthermiques ;
- 1 urticaire généralisée chez un enfant de 2 ans, d'évolution favorable ;
- 1 cas de perte de connaissance avec mouvements convulsifs chez un enfant de 9 ans, d'évolution favorable ;
- 1 encombrement bronchique chez un enfant de 2 ans dont le lien avec la vaccination n'est pas établi.

### Suivi des cas des bulletins précédents

Le rapport provisoire de l'autopsie médico-légale de l'enfant décédé (bulletin n°7) a été transmis à l'Afssaps. Les résultats provisoires sont en faveur d'un décès secondaire à une pathologie infectieuse. Des prélèvements toxicologiques, microbiologiques et anatomopathologiques sont nécessaires pour conforter cette hypothèse.

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

Depuis le début de la vaccination, l'Afssaps a eu connaissance de 4 signalements d'effets indésirables :

- 1 observation **grave** : choc anaphylactique chez un enfant de 3 ans, d'évolution favorable;
- 1 effet jugé **médicalement significatif** : fièvre associée à des douleurs abdominales chez un enfant de 5 ans, en cours de guérison ;
- 2 effets non graves : 1 cas de vomissements chez un enfant de 6 ans, d'évolution favorable ; 1 saignement de nez chez un enfant de 4 ans et demi, d'évolution favorable.

### 4 – FOCETRIA (vaccin avec adjuvant)

Depuis le début de la vaccination, l'Afssaps a eu connaissance d'un signalement d'effet indésirable jugé **médicalement significatif**. Il s'agit d'un érythème généralisé associé à de la fièvre dans les heures suivant la vaccination chez un enfant de 2 ans et demi, d'évolution favorable.

### 5 – Données chez les femmes enceintes (Pandemrix, Panenza)

Depuis le début de la campagne de vaccination (21 octobre 2009), l'Afssaps a eu connaissance de :

- 5 cas de mort intra-utérine :

- 1 cas avec PANDEMRIX signalé dans les bulletins 3 et 4 ;
- 1 autre avec PANENZA indiqué dans le bulletin 7;
- et 3 nouveaux cas avec PANENZA.

Tous ces cas sont survenus 2 à 8 jours après la vaccination chez des femmes au troisième trimestre de grossesse.

- 4 cas de fausse couche spontanée, 6 à 12 jours après vaccination :

- 2 cas avec PANENZA signalés dans le bulletin 7
- 2 nouveaux cas dont un avec PANENZA et un avec PANDEMRIX.

Les investigations sont en cours. 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 grossesses pour les morts intra-utérines et de 20% de fausses couches spontanées dans la population générale.

PANENZA est recommandé pour la vaccination des femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de la grossesse.

***L'analyse de l'ensemble des signalements portés à la connaissance de l'Afssaps à la date du 20 décembre 2009 ne remet pas en cause la balance bénéfice-risque des vaccins grippeux PANDEMRIX, PANENZA, CELVAPAN et FOCETRIA.***

*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.*