

## **Suivi de pharmacovigilance des antiviraux utilisés dans le cadre de la grippe A(H1N1)**

12/2009

Dans le cadre de l'utilisation importante de traitements antiviraux utilisés dans la pandémie grippale A(H1N1), l'Afssaps a mis en place un programme de surveillance des effets indésirables des antiviraux, TAMIFLU® (oseltamivir) et RELENZA® (zanamivir). Ce programme de surveillance s'intègre dans le plan de gestion des risques européen et le complète.

Le suivi national de pharmacovigilance renforcé repose sur la notification des événements indésirables 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 ([www.afssaps.fr](http://www.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 prise d'un médicament antiviral 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 d'un antiviral, utilisé dans le traitement ou la prévention de la grippe, 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 de l'antiviral lui-même. Ce n'est qu'au terme de cette démarche que l'imputabilité pourra être établie.**

Trois médicaments antiviraux sont actuellement disponibles en France pour le traitement ou la prévention de la grippe A(H1N1)v : TAMIFLU® (oseltamivir), RELENZA® (zanamivir) et ZANAMIVIR IV (disponible uniquement par le biais d'autorisation temporaire d'utilisation [ATU] nominative dans le traitement de cas graves de grippe).

**Le premier bilan national des effets indésirables des médicaments antiviraux, portés à la connaissance de l'Afssaps ne fait apparaître aucun signal particulier au regard des effets déjà répertoriés attendus de ces médicaments.**

A(H1N1)v

Grippe

### Bilan des effets indésirables de TAMIFLU®

**Entre le 1<sup>e</sup> octobre et le 30 novembre 2009, environ 645 000 boîtes de TAMIFLU® (gélules dosées à 30 mg, 45 mg et 75 mg) ont été distribuées. Une multiplication par 10 du nombre de boîtes distribuées a été observée depuis début novembre. Au cours de ces deux mois, 59 signalements d'effets indésirables ont été rapportés à l'Afssaps pour TAMIFLU®.**

Les cas ont concerné 24 adultes et 13 enfants (dont 3 nourrissons), l'âge n'étant pas précisé pour les autres cas. Le traitement était curatif dans 27 cas et préventif dans 10 autres.

- Trente-six cas d'effets indésirables non graves ont été notifiés, dont 13 par des patients. Ils rapportent principalement des troubles gastro-intestinaux (nausées, douleurs abdominales, vomissement...) ou des réactions cutanées/allergiques (asthme, éruption cutanée...).

- Les 23 autres cas ont été considérés comme graves\*, (22 notifiés par des professionnels de santé et 1 par un patient).

Dans onze cas dont 2 décès, la responsabilité de TAMIFLU® a été exclue ou jugée improbable en raison d'une chronologie peu compatible ou d'autres causes possibles.

Les 12 autres cas rapportent :

- cinq cas de réactions allergiques,
- quatre cas de troubles gastro-intestinaux,
- deux cas de troubles du comportement (délire, désinhibition chez une femme de 39 ans présentant des antécédents familiaux de troubles psychiatriques et un cas d'hallucinations chez un enfant de 3 ans dans un contexte de syndrome grippal),
- un cas de crise d'épilepsie concernant une personne pour laquelle quatre traitements concomitants avaient été commencés en même temps).

La plupart de ces effets indésirables ont régressé après l'arrêt de TAMIFLU®.

- Enfin, 5 cas de surdosage ont été notifiés (dont 3 sans effet indésirable, 1 rapportant des troubles digestifs et 1 rapportant des douleurs à la respiration).

### Bilan des effets indésirables de RELENZA®

**Entre le 1<sup>e</sup> octobre et le 30 novembre 2009, environ 4 090 boîtes de RELENZA® ont été distribuées.**

**Durant cette même période, l'Afssaps a eu connaissance de 2 cas (dont un a été notifié par la patiente) rapportant une utilisation inappropriée de RELENZA® chez des femmes enceintes dans le cadre d'un traitement préventif de la grippe A(H1N1)v.**

Tous deux rapportent un sous-dosage du fait d'une erreur d'administration (prise de la moitié de la dose) pour l'un ou de difficulté d'utilisation du système d'inhalation pour l'autre.

\* Effet indésirable létal, 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.

## Bilan des effets indésirables de ZANAMIVIR intraveineuse (IV)

**Entre le 1<sup>er</sup> octobre et le 30 novembre 2009, environ 15 autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives ont été délivrées pour ZANAMIVIR IV.**

Tous les patients présentaient des formes très graves de grippe A(H1N1)v avec défaillance respiratoire, et tous nécessitaient une ventilation. ZANAMIVIR IV a toujours été administré après traitement par oseltamivir.

L'Afssaps a eu connaissance de 4 cas d'événements indésirables graves pour ZANAMIVIR IV.

Trois d'entre eux rapportent le décès du patient traité. Ces trois patients étaient, préalablement au traitement par ZANAMIVIR IV, dans un état très grave.

Dans les 4 cas, il est impossible d'établir une relation avec le médicament en raison de l'extrême gravité de la grippe et de la présence de facteurs aggravants associés.

**En conclusion, au cours des mois d'octobre et novembre 2009, la plupart des cas déclarés concernent des réactions indésirables attendues. A ce jour, les effets indésirables portés à la connaissance de l'Afssaps ne révèlent pas de nouveau signal particulier et ne remettent pas en cause le rapport bénéfice – risque des médicaments antiviraux oseltamivir et zanamivir dans le traitement de la grippe A(H1N1)v.**

*L'Afssaps rappelle que tout événement indésirable observé après l'administration des médicaments antiviraux peut être lié à une autre cause (complications d'une grippe, affections du patient, antécédents personnels ou familiaux, traitements associés...). Par conséquent, l'analyse de la causalité nécessite d'avoir toutes les informations disponibles afin de permettre d'évaluer le rôle du médicament lui-même.*