

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

07/01/2010

Dans le cadre de l'utilisation importante de traitements antiviraux utilisés dans la pandémie gripale 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).

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.

Les données européennes de pharmacovigilance de TAMIFLU® 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 du laboratoire pharmaceutique.

Quatre médicaments antiviraux sont actuellement disponibles en France pour le traitement ou la prévention de la grippe A(H1N1)v : TAMIFLU® et OSELTAMIVIR PG® (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 second bilan national des effets indésirables des médicaments antiviraux, portés à la connaissance de l'Afssaps ne fait apparaître aucun signal particulier.

A(H1N1)v

Grippe

1. Bilan des effets indésirables de TAMIFLU®

Entre le 1^{er} octobre et le 27 décembre 2009, environ 1 092 693 boîtes de TAMIFLU® (gélules dosées à 30 mg, 45 mg et 75 mg) ont été distribuées, dont 447 693 au mois de décembre. Sur l'ensemble de la période, 143 signalements d'effets indésirables ont été rapportés à l'Afssaps pour TAMIFLU®.

Lorsque l'âge était précisé, les cas ont concerné 67 adultes et 69 enfants (dont 17 nouveau-nés ou nourrissons) et le traitement était curatif dans 100 cas, préventif dans 20 autres et préemptif dans 1 cas.

97 cas d'effets indésirables non graves ont été notifiés, dont 15 par des patients. Ils rapportent :

- 19 cas de troubles gastro-intestinaux (essentiellement, douleurs abdominales, vomissements),
- 13 cas de réactions cutanées (principalement des éruptions cutanées non spécifiées),
- 10 cas de réaction de type allergique (principalement des rashes, urticaires, œdèmes),
- 7 cas de troubles neurologiques (essentiellement des céphalées ou vertiges),
- 7 cas de troubles psychiatriques (troubles du comportement, hallucinations, délire),
- 4 cas d'atteinte hématologique ou trouble de la coagulation,
- 3 cas d'infection,
- 12 signalements divers tels que crise d'asthme, troubles généraux, conjonctivite, augmentation du rythme cardiaque, augmentation de l'activité des enzymes hépatiques, atteinte tendineuse, douleurs aux extrémités.

Lorsqu'elle est connue (77 cas), l'évolution a été favorable après l'arrêt de TAMIFLU® dans la plupart des cas (53).

Enfin, 21 cas d'erreurs médicamenteuses, principalement des surdosages accidentels (dont 11 sans survenue d'effet indésirable) et un cas de mésusage sans survenue d'effet indésirable ont été rapportés.

Par ailleurs, depuis le précédent bulletin, 26 cas ont été considérés comme graves*, (24 issus de déclarations par des professionnels de santé et 2 par un patient), soit un total cumulé depuis le 1^{er} octobre de 46 cas graves.

Dans 6 cas, la responsabilité de TAMIFLU® a été exclue ou jugée improbable en raison d'une chronologie peu compatible ou d'autres causes possibles. Il s'agit d'un décès de cause inconnue chez un patient atteint d'un cancer pulmonaire et d'une pathologie cardiaque ; d'une possible pneumopathie d'hypersensibilité (mais de délai de survenue peu compatible) associée à une sérologie positive à *Legionnelle* ; d'une insuffisance rénale dans un contexte de déshydratation (médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens associés) ; d'une toxidermie bulleuse chez une patiente ayant des antécédents d'hypersensibilité médicamenteuse (paracétamol et antibiotique associés) et d'épisodes répétés de bronchospasme chez une patiente atteinte de bronchopneumopathie chronique obstructive, traitée pour grippe. Le dernier cas rapporte la survenue d'une cytolyse hépatique, d'évolution favorable, chez un nourrisson atteint d'encéphalopathie convulsivante traité pour grippe A(H1N1)v, 2 jours après le début du traitement (les médicaments concomitants incluent Tegretol® et Aspegic®). Une ischémie hépatique est fortement suspectée.

Dans 18 cas, un lien avec le médicament ne peut pas être exclu. Ces notifications rapportent :

- 7 cas de troubles du comportement incluant des cas d'hallucinations, de délires, de convulsions, de dépression (survenue après la fin du traitement) ou d'état confusionnel associé à une désorientation (interaction suspectée entre TAMIFLU®, alcool et médicaments psychotropes pour ce dernier cas). Six sont survenus dans le contexte d'un traitement curatif ; trois sont survenus chez patients âgés de plus de 65 ans, 2 chez des adultes de moins de 60 ans et 2 chez des enfants.
- 5 cas de réaction de type allergique (4 cas d'urticaire/urticaire géante et 1 cas d'œdème de Quincke),
- 3 cas de troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleurs abdominales),
- 2 cas d'éruptions cutanées,
- 1 cas d'atteinte articulaire.

Lorsque l'évolution est connue (15), elle est favorable dans tous les cas après l'arrêt de TAMIFLU®.

* 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.

Enfin, 2 cas de fausse couche spontanée (à 8 et 10 semaines d'aménorrhée respectivement constatée 15 jours après l'arrêt du traitement et au 4^e jour de traitement). A ce jour, aucune donnée ne permet de suggérer que l'oseltamivir pourrait favoriser le risque de survenue de fausse couche et donc de relier ces événements au traitement antigrippal. En dehors de tout traitement, il est important de rappeler que dans la population générale, le taux de fausse couche spontanée au premier trimestre de la grossesse et le taux de fausse couche tardive au début du second trimestre sont estimés à respectivement 20 % et 1,4 %.

2. Bilan des effets indésirables de OSELTAMIVIR PG® 30 mg

OSELTAMIVIR PG®, issu du stock d'Etat d'antiviraux est disponible en France depuis le 21 décembre 2009. Un total de 430 798 boîtes de OSELTAMIVIR PG® a été distribué depuis le 21 décembre.

Durant cette même période, l'Afssaps a eu connaissance d'un cas non grave déclaré par un patient.

Il s'agit d'une éruption cutanée chez un nourrisson de 17 mois traité pour suspicion de grippe.

3. Bilan des effets indésirables de RELENZA®

Entre le 1^e octobre et le 27 décembre 2009, environ 117 232 boîtes de RELENZA® ont été distribuées, dont 113 142 en décembre.

En décembre, l'Afssaps a eu connaissance de 2 cas dont un notifié par une patiente.

En complément des deux cas d'utilisation inappropriée de RELENZA® rapportés dans le bulletin précédent, deux cas d'effets indésirables non graves, chez des femmes enceintes, évoquant une possible réaction d'hypersensibilité et pour lesquels le rôle du médicament ne peut être exclu ont été rapportés. L'évolution a été favorable dans tous les cas.

4. Bilan des effets indésirables de ZANAMIVIR IV

Entre le 26 octobre et le 31 décembre 2009, 27 patients ont été traités par ZANAMIVIR IV dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives, dont 13 patients traités au cours du mois de décembre.

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

Au 27 décembre 2009, aucun nouveau cas ayant été rapporté, le bilan est identique à celui présenté dans le bulletin n°1.

En conclusion, depuis octobre 2009, la majorité 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.