

Suivi de Pharmacovigilance des vaccins grippaux A(H1N1)

28/01/2010

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.

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 pharma-

A la date du 24 janvier 2010, près de 5,7 millions de sujets ont été vaccinés. Depuis le 21 octobre et jusqu'au 24 janvier 2010, près 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.

- 4.8% concernent des enfants âgés de moins de 24 mois ;
- 15.6% des enfants d'âge compris entre 2 et 8 ans ;
- 13.9% des enfants et adolescents d'âge compris entre 9 et 17 ans ;
- 45.9% des adultes d'âge compris entre 18 et 60 ans ;
- 19.8% 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 3128 cas d'effets indésirables (2455 par les professionnels de santé et 673 par les patients), soit un taux de notification d'environ 7.6 pour 10 000 doses administrées.

Sur les 3128 cas rapportés :

- 84,0% sont survenus chez des sujets âgés de plus de 18 ans (2627 cas) ;
- 0,4% chez des nourrissons âgés de 6 à 23 mois (11 cas) ;
- 5,1% chez des enfants de 24 mois à 9 ans (160 cas) ;
- 10,5% chez des enfants âgés de 10 à 18 ans (330 cas).

La majorité des cas rapportés (96,1%) était d'intensité bénigne à modérée.

Le système de pharmacovigilance a enregistré 2771 cas d'effets indésirables non graves (dont 559 notifiés par les patients) correspondant à un total de 7535 effets indésirables survenus majoritairement dans la journée suivant la vaccination. Ces effets indésirables sont listés dans le ta-

	Nombre d'effet indésirable	Pourcentage
Réactions générales		41.8%
Douleurs	908	
Syndrome grippal	600	
Fièvre	576	
Fatigue	441	
Malaise	152	
Adénopathies	126	
Somnolence	83	
Troubles oculaires	71	
Insomnie	59	
Hypotension	32	
Bouffées vasomotrices	20	
Bourdonnements d'oreille	16	
Baisse de l'appétit	15	
Zona	15	
Oppression thoracique	14	
Eczéma	12	
Angoisse	11	
Réactions au site injection		24.0%
Douleur	898	
Réaction inflammatoire	879	
Hématome	30	
Réactions neurologiques		17.8%
Maux de tête	616	
Paresthésies	511	
Sensations vertigineuses	172	
Hypoesthésie	25	
Dysgueusies (troubles du goût)	9	
Vigilance diminuée	6	
Troubles digestifs		6.7%
Nausées	170	
Douleurs abdominales	131	
Vomissements	115	
Diarrhées	91	

Réactions allergiques		5.2%
Prurit	199	
Erythème	58	
Urticaire localisée	56	
Urticaire généralisée	37	
Œdème du visage	21	
Œdème des lèvres	7	
Œdème des mains	6	
Œdème de la paupière	6	
Affections ORL et respiratoires		2.9%
Dyspnée	90	
Rhinopharyngite	61	
Pharyngite	44	
Inflammation des voies respiratoires	13	
Otite	9	
Epistaxis	6	
Divers		1.6%
	118	

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, **8 nouveaux cas jugés médicalement significatifs** ont été rapportés (total cumulé depuis le 21 octobre 2009 : 235 cas médicalement significatifs). Il s'agit d'effets indésirables dont l'intensité a entraîné une gêne fonctionnelle et/ou une incapacité temporaire telles que douleurs articulaires, sensations vertigineuses, céphalées, vomissements, érythème noueux (éruption avec petits nodules sous cutanés) gêne sensitive et motrice au niveau du membre vacciné, douleurs au point d'injection avec fièvre et fourmillements des extrémités (dont une associée à des douleurs musculaires).

Pendant cette période, **4 nouveaux cas graves*** ont été signalés (total cumulé depuis le 21 octobre 2009 : 122 cas graves).

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 syndrome de Guillain-Barré, 29 jours après la vaccination chez un homme de 38 ans, ayant présenté, 15 jours avant les premiers signes neurologiques, une rhinite virale. Ce patient avait également reçu un vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux et poliomyélique la veille de la vaccination H1N1.
- 1 cas de douleurs musculaires (avec augmentation des enzymes musculaires) chez une femme de 61 ans, sans antécédent particulier, 15 jours après la vaccination, d'évolution favorable. La responsabilité de la prise concomitante d'autres médicaments ne peut être écartée.

Enfin, **1 autre cas grave** pour lequel le lien avec le vaccin n'a pas été retenu. Il s'agit d'une mort subite quelques heures suivant la vaccination chez une patiente de 81 ans présentant des pathologies neurologiques et cardiovasculaires.

Chez l'enfant :

Un seul nouveau cas pour lequel les données disponibles à ce jour sont insuffisantes pour établir un lien avec le vaccin a été rapporté depuis le précédent bulletin. Il s'agit d'un cas de rechute d'une leucémie chez une fillette de 8 ans.

* 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.

L'ensemble des 91 cas graves rapportés avec PANDEMRIX chez l'adulte (à l'exclusion de 2 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	Nb cas retenus ou pour lesquels le rôle du vaccin ne peut être exclu	%
Troubles du système nerveux			37.3%
Paresthésies	14	14	
Poussée SEP	3	3	
Crise d'épilepsie généralisée	2	1	
Méningo-encéphalite	2	2	
Syndrome méningé	1	1	
Paralysie faciale	2	2	
Polyradiculonévrite aiguë (faisant suspecter un Guillain-Barré)	1	1	
<i>Syndrome de Guillain Barré</i>	2	2	
Syndrome vestibulaire	1	1	
Leuco-encéphalite postérieure	1	1	
Sensations vertigineuses	1	1	
Névrite optique rétrobulbaire	1	1	
Syndrome de Parsonage-Turner	1	1	
Céphalées	1	1	
Hallucinations auditives et visuelles	1	0	
Troubles généraux et réactions au site d'injection			20.9%
<i>Décès</i>	8	0	
Syndrome grippal	6	5	
Fièvre	2	1	
Réaction au site d'injection + Fièvre	1	1	
Malaise	1	1	
Œdème du membre supérieur	1	1	
Troubles respiratoires			14.3%
Pneumopathie	5	1	
Décompensation respiratoire Aiguë	2	0	
Bronchospasme	2	2	
Douleurs thoraciques	1	1	
Difficultés respiratoires	1	0	
Pneumothorax	1	0	
Epistaxis (saignement du nez)	1	1	
Réactions allergiques			6.6%
Œdème de Quincke	3	3	
Hypersensibilité médicamenteuse	1	1	
Choc anaphylactique	2	2	
Troubles hématologiques et de la coagulation			5.5%
Purpura thrombopénique	3	3	
Anémie hémolytique	1	1	
Thrombopénie	1	0	

Troubles musculaires et articulaires			5.5%
Douleurs musculaires sévères avec paresthésies	1	1	
Myofasciite inflammatoire	1	1	
<i>Myosite</i>	1	1	
Rhabdomyolyse	1	0	
Polyarthralgie	1	1	
Complications vasculaires			3.3%
Thrombose veineuse profonde	1	0	
Poussée hypertensive	1	0	
Embolie pulmonaire	1	0	
Troubles cardiaques			2.2%
Troubles du rythme cardiaque	1	0	
Douleurs type angor	1	0	
Troubles auditifs			2.2%
Surdité	2	2	
Infections			1.1%
Angine érythémato-pultacée	1	0	
Atteintes cutanées			1.1%
Zona	1	1	

L'ensemble des 29 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	Nb cas retenus ou pour lesquels le rôle du vaccin ne peut être exclu	%
Troubles généraux et réactions au site d'injection			34.6%
Malaise	7	7	
Syndrome grippal	1	0	
Fièvre	2	2	
Troubles du système nerveux			17.3%
Convulsions fébriles	2	2	
Paraplégie	1	0	
Paresthésies	1	1	
Céphalées	1	1	
Troubles hématologiques et de la coagulation			13.8%
Purpura thrombopénique	2	2	
Adénolymphite mésentérique (syndrome douloureux abdominal et fébrile)	1	1	
Rechute de leucémie aiguë lymphoblastique	1	1	
Troubles respiratoires			10.3%
G�ne respiratoire	2	2	
Crise d'asthme	1	1	

Atteintes cutanées			6.9%
Dermatose bulleuse	1	0	
Erythème noueux fébrile	1	1	
Troubles musculaires et articulaires			6.9%
Douleurs musculaires sévères (dont 1 avec paresthésies)	2	2	
Réactions allergiques			3.4%
Choc anaphylactique	1	1	
Infections			3.4%
Angine érythémato-pultacée	1	0	
Troubles rénaux			3.4%
Insuffisance rénale aiguë	1	0	

2 - PANENZA (vaccin sans adjuvant)

Depuis le début de la vaccination, l'Afssaps a eu connaissance de 387 cas d'effets indésirables (305 par les professionnels de santé et 81 par les patients), soit un taux de notification d'environ 2.4 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 387 cas rapportés :

- 30,5% sont survenus chez des sujets âgés de plus de 18 ans (118 cas) ;
- 18,1% chez des nourrissons âgés de 6 à 23 mois (70 cas) ;
- 47,5% chez des enfants de 24 mois à 9 ans (184 cas) ;
- 3,9% chez des enfants âgés de 10 à 18 ans (15 cas).

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

Le système de pharmacovigilance a enregistré 293 cas d'effets indésirables non graves (dont 73 notifiés par les patients) correspondant à un total de 720 effets indésirables survenus majoritairement 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 de réactions	Pourcentage
Réactions générales		44.0%
Fièvre	105	
Syndrome grippal	64	
Douleurs	37	
Fatigue	24	
Malaise	25	
Baisse de l'appétit	13	
Troubles oculaires	12	
Adénopathies	10	
Eczéma	9	
Agitation	8	
Hypotension	4	
Somnolence	3	
Pâleur	2	
Bouffées vasomotrices	1	

[Fin de tableau page suivante]

bleau ci-dessous (un même cas peut présenter plusieurs types d'effets indésirables) :

Réactions au site injection		2.5%
Réaction inflammatoire	9	
Douleur	9	
Réactions allergiques		18.2%
Prurit	71	
Urticaire localisée	22	
Urticaire généralisée	14	
Erythème	6	
Œdème de la paupière	5	
Œdème du visage	5	
Œdème des lèvres	5	
Œdème des mains	3	
Troubles digestifs		12.2%
Vomissements	40	
Douleurs abdominales	21	
Diarrhées	18	
Nausées	8	
Dysgueusies (troubles du goût)	1	
Réactions neurologiques		9.9%
Paresthésies	31	
Maux de tête	29	
Sensations vertigineuses	11	
Affections ORL et respiratoires		7.9%
Rhinopharyngite	18	
Dyspnée	16	
Pharyngite	8	
Inflammation des voies respiratoires	7	
Otite	6	
Epistaxis	2	
Divers		5.3%

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, **3 nouveaux cas jugés médicalement significatifs** ont été rapportés (total cumulé : 39 cas). Il s'agit de douleurs de l'épaule, difficultés respiratoires et pneumopathie avec fièvre.

Pendant cette période, **7 nouveaux cas graves** ont été signalés (total cumulé depuis le 20 novembre 2009 : 55 cas), dont 1 cas rapporté chez la femme enceinte (voir paragraphe 6 ci-dessous).

Chez l'adulte :

- **1 cas grave** a été notifié pour lequel un lien avec le vaccin ne peut être exclu. Il s'agit d'une poussée de psoriasis chez une patiente de 37 ans présentant depuis quelques années 3 à 4 poussées par an d'évolution favorable.

A(H1N1)v

Grippe

- **3 cas graves** pour lesquels les données disponibles à ce jour sont insuffisantes pour établir un lien avec le vaccin :
 - 2 cas de syndrome de Guillain-Barré :
 - le premier chez un homme de 71 ans, 20 jours après la vaccination et 10 jours après une rhinopharyngite aiguë (évolution favorable) ;
 - le second chez un homme de 86 ans, 11 jours après la vaccination (en cours d'investigation).
 - 1 cas de crises convulsives compliquées d'une encéphalopathie (affection touchant l'ensemble de l'encéphale) d'origine indéterminée, chez une patiente de 35 ans porteuse d'une grave maladie d'origine génétique.

Chez l'enfant :

- **1 cas grave** pour lequel les données disponibles à ce jour sont insuffisantes pour établir un lien avec le vaccin. Il s'agit d'une rechute de leucémie chez un garçon de 7 ans.
- **1 cas grave** a été notifié pour lequel un lien avec le vaccin peut être retenu. Il s'agit d'un purpura thrombopénique idiopathique chez un enfant de 9 ans, 16 jours après la vaccination. L'évolution a été favorable.

L'ensemble des 16 cas graves rapportés avec PANENZA chez l'adulte (à l'exclusion de 18 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	Nb cas retenus ou pour lesquels le rôle du vaccin ne peut être exclu	%
Troubles du système nerveux			31.25%
Poussée de SEP	2	2	
Syndrome de Guillain Barré	2	2	
Crises convulsives compliquées d'une encéphalopathie	1	0	
Troubles généraux et réactions au site d'injection			25.0%
Décès	2	0	
Douleur aggravée	1	1	
Syndrome grippal (dont 1 avec paresthésies)	1	1	
Complications vasculaires			6.25%
Poussée hypertensive	1	1	
Atteintes hépatiques			6.25%
Hépatite cytolytique	1	0	
Atteintes cutanées			6.25%
Poussée de psoriasis	1	1	
Réactions allergiques			6.25%
Réaction allergique	1	1	
Troubles oculaires			6.25%
Défauts visuels transitoires (évoquant un accident ischémique transitoire)	1	1	
Troubles hématologiques et de la coagulation			6.25%
Purpura thrombopénique idiopathique	1	1	
Troubles respiratoires			6.25 %
Infection respiratoire	1	0	

A(H1N1)v

Grippe

L'ensemble des 21 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	Nb cas retenus ou pour lesquels le rôle du vaccin ne peut être exclu	%
Troubles du système nerveux			33.2%
Convulsion fébrile (dont 1 avec Diarrhées et vomissements)	3	2	
Crise d'épilepsie	2	1	
Etat de mal épileptique	1	1	
Perte de connaissance	1	1	
Atteintes cutanées			14.3%
Urticaire généralisée	3	2	
Troubles généraux et réactions au site d'injection			9.5%
Fièvre	1	1	
Décès	1	1	
Troubles gastro-intestinaux			9.5%
Vomissements	2	2	
Troubles hépatiques			4.8%
Hépatite cytolytique	1	1	
Troubles rénaux			4.8%
Aggravation de syndrome Néphrotique	1	1	
Troubles musculaires et articulaires			4.8%
Douleurs des membres inférieurs	1	1	
Troubles hématologiques et de la coagulation			14.3%
Adénolymphite mésentérique (syndrome douloureux abdominal et fébrile)	1	1	
Purpura thrombopénique idiopathique	1	1	
Rechute de leucémie aiguë lymphoblastique	1	1	
Troubles respiratoires			4.8%
Encombrement bronchique	1	0	

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

Aucun nouveau cas n'a été rapporté depuis le précédent bulletin. L'Afssaps a déjà eu connaissance de 8 cas d'effets indésirables signalés dans les bilans antérieurs.

4 - FOCETRIA (vaccin avec adjuvant)

Depuis le précédent bulletin, **1 nouveau cas non grave** a été rapporté (total cumulé : 6 cas). Il s'agit de paresthésies des extrémités associées à des douleurs musculaires chez un homme de 35 ans dont l'évolution a été favorable.

5 - Bilan des cas de syndrome de Guillain-Barré

Depuis le début de la vaccination, 4 cas de syndrome de Guillain-Barré ont été rapportés après vaccination avec PANDEMRIX (2 cas) et avec PANENZA (2 cas). Il s'agit de 3 hommes et 1 femme, âgés entre 38 et 86 ans. Les symptômes sont survenus en moyenne 17 jours après la vaccination (avec des extrêmes variant entre 10 et 29 jours). Les troubles neurologiques cliniques (déficits moteurs et sensitifs bilatéraux des quatre membres ou des membres inférieurs) suggèrent le diagnostic d'un syndrome de Guillain-Barré. Ce diagnostic semble hautement probable pour deux de ces quatre cas. Toutefois, les données disponibles à ce jour sont insuffisantes pour établir un lien avec le vaccin.

A ce jour, une récupération motrice progressive sous traitement adapté est observée pour trois patients. Les résultats des investigations complémentaires sont en attente pour l'ensemble des cas.

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). Sous cette hypothèse, le nombre attendu de syndrome de Guillain-Barré suite à l'administration de 5,6 millions de doses vaccinales en France, peut donc être estimé à un peu plus de 16 cas, si l'on considère une variation mensuelle du risque de syndrome de Guillain-Barré (données du 1^{er} novembre au 15 janvier). A l'heure actuelle, ces données 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, **1 seul nouveau cas** chez la femme enceinte a été rapporté à l'Afssaps. Il s'agit d'une fausse couche spontanée tardive à 17 semaines de grossesse survenue 10 jours après la vaccination par PANENZA. Dans ce cas, une amniocentèse, facteur de risque connu de fausse couche, avait été réalisée quelques jours avant.

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

- 11 cas de mort intra-utérine (1 avec PANDEMRIX et 10 avec PANENZA).
- 10 cas de fausse couche spontanée survenus jusqu'à 6 semaines après la vaccination : 7 avec PANENZA (dont 1 cas jugé médicalement significatif dans le bulletin n°7), 1 avec PANDEMRIX, 1 avec FOCETRIA et 1 dernier avec 1 vaccin inconnu. Ces fausses couches spontanées sont survenues dans les 2 premiers mois de grossesse dans 6 cas et plus tardivement (15 à 19 semaines de grossesse) dans 5 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.

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 24 janvier 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.