

Suivi de Pharmacovigilance des vaccins grippaux A(H1N1)

18/02/2010

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 pharmaceutiques.

A la date du 14 février 2010, plus de 5,7 millions de sujets ont été vaccinés. Depuis le 21 octobre et jusqu'au 14 février 2010, plus 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.

Depuis le 20 janvier 2010, les vaccinations peuvent être réalisées par les médecins-généralistes. A ce jour, plus de 2000 sujets ont été vaccinés par leurs médecins-traitants.

A(H1N1)v

Grippe

La répartition par tranche d'âges des 5,7 millions de sujets vaccinés est la suivante:

- 4,6% concernent des enfants âgés de moins de 24 mois ;
- 14,9% des enfants d'âge compris entre 2 et 8 ans ;
- 13,8% des enfants et adolescents d'âge compris entre 9 et 17 ans ;
- 45,5% des adultes d'âge compris entre 18 et 60 ans ;
- 21,2% des sujets âgés de plus de 60 ans.

Des notifications tardives expliquent de nouveaux effets indésirables malgré un nombre de vaccinations stable.

1 - PANDEMRIX (vaccin avec adjuvant)

Depuis le début de la vaccination, l'Afssaps a eu connaissance de 3487 cas d'effets indésirables (2732 par les professionnels de santé et 755 par les patients), soit un taux de notification d'environ 8,5 pour 10 000 doses administrées.

Sur les 3487 cas rapportés :

- 84,9% sont survenus chez des sujets âgés de plus de 18 ans (2959 cas) ;
- 0,3% chez des nourrissons âgés de 6 à 23 mois (12 cas) ;
- 4,8% chez des enfants de 24 mois à 9 ans (168 cas) ;
- 10,0% chez des enfants âgés de 10 à 18 ans (348 cas).

La majorité des cas rapportés (95,7%) était d'intensité bénigne à modérée.

Le système de pharmacovigilance a enregistré 3072 cas d'effets indésirables non graves (dont 707 notifiés par les patients) correspondant à un total de 8202 effets indésirables survenus 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 d'effet indésirable	Pourcentage
Réactions générales		41.2%
Douleurs	964	
Syndrome grippal	640	
Fièvre	623	
Fatigue	460	
Malaise	159	
Adénopathies	133	
Somnolence	98	
Troubles oculaires	87	
Insomnie	62	
Hypotension	33	
Bouffées vasomotrices	23	
Bourdonnements d'oreille	18	
Baisse de l'appétit	16	
Zona	15	
Oppression thoracique	15	
Eczéma	14	
Angoisse	12	
Pâleur	5	
Herpès labial	4	
Réactions au site injection		24.7%
Réaction inflammatoire	1035	
Douleur	957	
Hématome	33	
Réactions neurologiques		17.7%
Maux de tête	673	
Paresthésies	555	
Sensations vertigineuses	181	
Hypoesthésie	27	
Dysgueusies (troubles du goût)	9	
Vigilance diminuée	6	

Troubles digestifs		6.6%
Nausées	176	
Douleurs abdominales	140	
Vomissements	129	
Diarrhées	99	
Réactions allergiques		5.1%
Prurit	214	
Erythème	59	
Urticaire localisée	59	
Urticaire généralisée	40	
Œdème du visage	21	
Œdème des lèvres	8	
Œdème des mains	6	
Œdème de la paupière	6	
Œdème de la langue	4	
Affections ORL et respiratoires		3.0%
Dyspnée	91	
Rhinopharyngite	64	
Pharyngite	47	
Inflammation des voies respiratoires	25	
Otite	9	
Epistaxis	6	
Divers	142	1.7%

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, **22 nouveaux cas jugés médicalement significatifs** ont été rapportés (total cumulé depuis le 21 octobre 2009 : 267* cas médicalement significatifs). Il s'agit d'effets indésirables dont l'intensité a entraîné une gêne fonctionnelle et/ou une incapacité temporaire tels que réactions au site d'injection (dont 1 avec adénopathie et fièvre), douleurs articulaires et musculaires (dont 2 cas d'aggravation des douleurs : l'un chez un patient présentant une polyarthrite rhumatoïde et l'autre chez un patient présentant une spondylarthrite ankylosante), péricardite, thrombose veineuse d'un membre inférieur, crise d'asthme, manifestations allergiques, malaise, syndrome grippal, infection bronchique, baisse de l'acuité auditive, radiculonévrite, poussée hypertensive, infection bronchique et fourmillements des extrémités.

Pendant cette période, **15 nouveaux cas graves¹** ont été signalés (total cumulé depuis le 21 octobre 2009 : 148 cas graves).

Chez l'adulte :

2 cas graves ont été notifiés pour lesquels un lien avec le vaccin peut être retenu :

- 1 cas de paralysie faciale avec sensation d'engourdissement d'une moitié du corps, 7 jours après la vaccination, chez un homme de 55 ans. Le bilan neurologique réalisé est normal et la guérison est en cours ;
- 1 cas de douleurs abdominales avec fièvre et diarrhées, 2 jours après la vaccination, chez un homme de 18 ans (évolution favorable).

7 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, 24 jours après la vaccination, chez un homme de 78 ans. La guérison est en cours ;
- 1 cas de sensations vertigineuses, 19 jours après la vaccination, chez un homme de 66 ans sans antécédent particulier. La guérison est en cours ;
- 1 cas de crise épileptique, dans les heures suivant la vaccination, chez un épileptique mal équilibré ;
- 1 cas de poussée inflammatoire démyélinisante, 7 semaines après la vaccination, chez une

¹ 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.

patiente de 32 ans ;

- 1 cas de poussée de sclérose en plaques, 18 jours après la vaccination, chez un patient de 42 ans souffrant déjà de sclérose en plaques ;
- 1 cas de névrite optique rétrobulbaire, 11 jours après la vaccination, chez une patiente de 26 ans, sans antécédent particulier ;
- 1 cas de poussée démyélinisante, 10 jours après la vaccination, chez une patiente de 54 ans sans antécédent particulier. Ce cas était déjà signalé dans le bulletin 14 en tant que médicalement significatif (fourmillements des extrémités*). Les examens complémentaires ont orienté vers un diagnostic de poussée démyélinisante.

4 cas graves pour lesquels un lien avec le vaccin n'a pas été retenu :

- 1 cas d'embolie pulmonaire, 3 jours après la vaccination, chez une patiente de 73 ans souffrant d'hypertension artérielle et d'hypercholestérolémie et ayant déjà présenté une embolie pulmonaire massive en 2007 ;
- 1 cas de phlébite au point d'injection, 10 jours après la vaccination, chez une femme tabagique de 29 ans sous contraceptif oral et présentant une dyslipidémie (évolution favorable) ;
- 1 cas d'infarctus du myocarde, 24h après la vaccination, chez une patiente de 71 ans hypertendue (évolution favorable) ;
- 1 cas d'accident vasculaire ischémique, 15 jours après la vaccination, chez un patient de 48 ans avec facteurs de risque cardiovasculaire.

Chez l'enfant :

2 cas graves ont été notifiés pour lequel un lien avec le vaccin peut être retenu :

- 1 cas de baisse de l'acuité visuelle avec céphalées, 3 jours après la vaccination, chez une adolescente de 17 ans présentant un examen neurologique normal (évolution favorable, explorations complémentaires en cours) ;
- 1 cas de malaise et sensations vertigineuses, 30 minutes après la vaccination, chez une adolescente de 11 ans sans antécédent particulier (évolution favorable).

L'ensemble des 115 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	%
Troubles du système nerveux		40.9%
Paresthésies	15	
Poussée SEP	4	
Poussée démyélinisante	3	
Crise d'épilepsie généralisée	4	
Méningo-encéphalite	2	
Syndrome méningé	1	
Paralysie faciale	3	
Polyradiculonévrite aiguë (faisant suspecter un Guillain-Barré)	1	
Syndrome de Guillain Barré	4	
Syndrome vestibulaire	1	
Leuco-encéphalite postérieure	1	
Sensations vertigineuses	2	
Névrite optique rétrobulbaire	2	
Syndrome de Parsonage-Turner	1	
Céphalées	1	
Hallucinations auditives et visuelles	1	
Accident vasculaire cérébral	1	
Troubles généraux et réactions au site d'injection		20.9%
Décès	13	
Syndrome grippal	6	
Fièvre	2	
Réaction au site d'injection + Fièvre	1	
Malaise	1	
Œdème du membre supérieur	1	

Troubles respiratoires		11.3%
Pneumopathie	5	
Décompensation respiratoire	2	
Aiguë		
Bronchospasme	2	
Douleurs thoraciques	1	
Difficultés respiratoires	1	
Pneumothorax	1	
Epistaxis (saignement du nez)	1	
Réactions allergiques		6.1%
Œdème de la langue	1	
Œdème de Quincke	3	
Hypersensibilité médicamenteuse	1	
Choc anaphylactique	2	
Troubles hématologiques et de la coagulation		4.3%
Purpura thrombopénique	3	
Anémie hémolytique	1	
Thrombopénie	1	
Troubles musculaires et articulaires		4.3%
Douleurs musculaires sévères avec paresthésies	1	
Myofasciite inflammatoire	1	
Myosite	1	
Rhabdomyolyse	1	
Polyarthralgie	1	
Complications vasculaires		4.3%
Thrombose veineuse profonde	1	
Poussée hypertensive	1	
Embolie pulmonaire	2	
Phlébite	1	
Troubles cardiaques		3.5%
Troubles du rythme cardiaque	1	
Douleurs type angor	1	
Péricardite	1	
Infarctus du myocarde	1	
Troubles auditifs		1.7%
Surdité	2	
Infections		0.9%
Angine érythémato-pultacée	1	
Atteintes cutanées		0.9%
Zona	1	
Troubles gastro-intestinaux		0.9%
Diarrhées + fièvre	1	

L'ensemble des 31 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	%
Troubles généraux et réactions au site d'injection		35.5%
Malaise	8	
Syndrome grippal	1	
Fièvre	2	
Troubles du système nerveux		19.3%
Convulsions fébriles	2	
Paraplégie	1	
Paresthésies	1	
Céphalées	1	
Baisse de l'acuité visuelle	1	

[Fin de tableau page suivante]

Troubles hématologiques et de la coagulation		12.9%
Purpura thrombopénique	2	
Adénolymphite mésentérique (syndrome douloureux abdominal et fébrile)	1	
Rechute de leucémie aiguë lymphoblastique	1	
Troubles respiratoires		9.7%
Gêne respiratoire	2	
Crise d'asthme	1	
Troubles musculaires et articulaires		6.5%
Douleurs musculaires sévères (dont 1 avec paresthésies)	2	
Atteintes cutanées		6.5%
Dermatose bulleuse	1	
Erythème noueux fébrile	1	
Réactions allergiques		3.2%
Choc anaphylactique	1	
Infections		3.2%
Angine érythémato-pultacée	1	
Troubles rénaux		3.2%
Insuffisance rénale aiguë	1	

2 - PANENZA (vaccin sans adjuvant)

Depuis le début de la vaccination, l'Afssaps a eu connaissance de **468** cas d'effets indésirables (**365** par les professionnels de santé et 103 par les patients), soit un taux de notification d'environ 2,9 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 468 cas rapportés :

- 32,7% sont survenus chez des sujets âgés de plus de 18 ans (153 cas) ;
- 16,9% chez des nourrissons âgés de 6 à 23 mois (79 cas) ;
- 47,0% chez des enfants de 24 mois à 9 ans (220 cas) ;
- 3,4% chez des enfants âgés de 10 à 18 ans (16 cas).

La majorité des cas rapportés (85,7%) était d'intensité bénigne à modérée.

Le système de pharmacovigilance a enregistré 353 cas d'effets indésirables non graves (dont 92 notifiés par les patients) correspondant à un total de 862 effets indésirables survenus dans les heures 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		45.2%
Fièvre	123	
Syndrome grippal	78	
Douleurs	52	
Malaise	31	
Fatigue	30	
Baisse de l'appétit	17	
Troubles oculaires	15	
Adénopathies	12	
Eczéma	11	
Agitation	8	
Hypotension	4	
Pâleur	4	
Somnolence	3	
Bouffées vasomotrices	1	

Réactions au site injection		2.2%
Douleur	10	
Réaction inflammatoire	9	
Réactions allergiques		17.3%
Prurit	76	
Urticaire localisée	30	
Urticaire généralisée	16	
Erythème	8	
Œdème du visage	6	
Œdème de la paupière	5	
Œdème des lèvres	5	
Œdème des mains	3	
Troubles digestifs		11.8%
Vomissements	45	
Douleurs abdominales	25	
Diarrhées	23	
Nausées	8	
Dysgueusies (troubles du goût)	1	
Réactions neurologiques		9.6%
Paresthésies	39	
Maux de tête	33	
Sensations vertigineuses	11	
Affections ORL et respiratoires		7.4%
Rhinopharyngite	22	
Dyspnée	18	
Pharyngite	9	
Inflammation des voies respiratoires	7	
Otite	6	
Epistaxis	2	
Divers	56	6.5%

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, **6 nouveaux cas jugés médicalement significatifs** ont été rapportés (total cumulé : 48 cas). Il s'agit de poussée de spondylarthrite ankylosante, malaise, douleurs articulaires chez un patient aux antécédents de polyarthrite rhumatoïde, sécheresse buccale, augmentation du risque hémorragique sous anticoagulant et hématurie (présence de sang dans les urines).

Pendant cette période, **7 nouveaux cas graves** ont été signalés (total cumulé depuis le 20 novembre 2009 : 68 cas), dont 1 cas rapporté chez la femme enceinte (voir paragraphe 9 ci-dessous).

Chez l'adulte :

1 cas grave a été notifié pour lequel un lien avec le vaccin peut être retenu : 1 cas de douleurs musculaires (avec augmentation des enzymes musculaires) au décours de la vaccination compliqué, 7 jours plus tard, de déficit moteur au niveau des mains, chez une femme de 36 ans, asthmatique. Le bilan biologique (hors enzymes musculaires) et l'examen neurologique sont normaux. La guérison est en cours ;

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, 5 semaines après la vaccination, chez un patient de 62 ans ;
- 1 cas de majoration du risque hémorragique sous anticoagulant avec méléna (présence de sang dans les selles), 2 jours après la vaccination, chez un patient de 87 ans traité par anticoagulant.

1 cas grave a été notifié pour lequel un lien avec le vaccin n'a pas été retenu : 1 cas de décès dans un tableau d'infection pulmonaire et de défaillance multi-organes, 3 semaines après la vaccination, chez un patient greffé rénal de 74 ans aux lourds antécédents cardiovasculaires.

Chez l'enfant :

1 cas grave a été notifié pour lequel un lien avec le vaccin peut être retenu : 1 cas de malaise, quelques heures après la vaccination, chez un enfant de 3 ans sans antécédent particulier (évolution favorable) ;

1 cas grave pour lequel les données disponibles à ce jour sont insuffisantes pour établir un lien avec le vaccin : 1 cas de thrombocytopénie (baisse du nombre de plaquettes sanguines), 1 mois après la vaccination, chez une fillette de 7 ans, ayant déjà présenté plusieurs épisodes identiques depuis 2006.

L'ensemble des 20 cas graves rapportés avec PANENZA chez l'adulte (à l'exclusion de 20 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	%
Troubles du système nerveux		30%
Poussée de SEP	2	
Syndrome de Guillain Barré	3	
Crises convulsives compliquées d'une encéphalopathie	1	
Troubles généraux et réactions au site d'injection		25.0%
Décès	3	
Douleur aggravée	1	
Syndrome grippal (dont 1 avec paresthésies)	1	
Complications vasculaires		5%
Poussée hypertensive	1	
Atteintes hépatiques		5%
Hépatite cytolytique	1	
Atteintes cutanées		5%
Poussée de psoriasis	1	
Réactions allergiques		5%
Réaction allergique	1	
Troubles oculaires		5%
Défauts visuels transitoires (évoquant un accident ischémique transitoire)	1	
Troubles hématologiques et de la coagulation		5%
Purpura thrombopénique idiopathique	1	
Troubles respiratoires		5%
Infection respiratoire	1	
Troubles gastro-intestinaux		5%
Méléna (sang noir dans les selles)	1	
Troubles musculaires et articulaires		5%
Douleurs musculaires sévères	1	

L'ensemble des 28 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	%
Troubles du système nerveux		39.2%
Convulsion fébrile (dont 1 avec diarrhées et vomissements)	5	
Crise d'épilepsie	3	
Etat de mal épileptique	1	
Perte de connaissance	1	
Paresthésies (avec céphalée et diarrhée)	1	
Atteintes cutanées		10.7%
Urticaire généralisée	3	
Troubles généraux et réactions au site d'injection		14.3%
Fièvre	1	
Syndrome grippal	1	
Décès	1	
Malaise	1	
Troubles hématologiques et de la coagulation		14.3%
Adénolymphite mésentérique (syndrome douloureux abdominal et fébrile)	1	
Purpura thrombopénique idiopathique	1	
Rechute de leucémie aiguë lymphoblastique	1	
Thrombocytopénie	1	
Troubles gastro-intestinaux		7.1%
Vomissements	2	
Troubles hépatiques		3.6%
Hépatite cytolytique	1	
Troubles rénaux		3.6%
Aggravation de syndrome Néphrotique	1	
Troubles musculaires et articulaires		3.6%
Douleurs des membres inférieurs	1	
Troubles respiratoires		3.6%
Encombrement bronchique	1	

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

Depuis le précédent bulletin, **aucun nouveau** cas n'a été rapporté (total cumulé : 9 cas).

4 - FOCETRIA (vaccin avec adjuvant)

Depuis le précédent bulletin, **2 nouveaux cas** (total cumulé : 10 cas) ont été rapportés pour lequel un lien avec le vaccin n'a pas été retenu. Il s'agit de deux cas graves :

- 1 cas de fourmillements des extrémités avec neuropathie périphérique 40 jours après la vaccination chez un sujet de 53 ans immunodéprimé et recevant plusieurs médicaments au long cours (en cours de guérison) ;
- 1 cas d'œdème de Quincke, 2 jours après la vaccination, chez une enfant de 9 ans (évolution favorable).

5 - Bilan des cas de poussées de maladies démyélinisantes

Depuis le début de la vaccination, l'Afssaps a eu connaissance de 9 cas de poussées de maladies démyélinisantes (7 avec PANDEMRIX et 2 avec PANENZA).

Depuis le bulletin N°11, 4 nouveaux cas ont été notifiés sous Pandemrix. Il s'agit de 2 femmes et 2 hommes (adultes de 27 à 54 ans), dont 3 ne présentaient aucun antécédent particulier. Le tableau neurologique [paresthésies dans 3 cas (isolées dans l'un et avec troubles sensitifs dans les 2 autres), déficit moteur unilatéral dans 2 cas (avec troubles de l'équilibre dans un cas et troubles sensitifs dans un autre)] est survenu entre 10 et 53 jours après la vaccination. A ce jour, ces observations sont encore en cours d'investigation et les patients sous surveillance médicale.

En fonction de l'incidence naturelle de la maladie (estimée entre 4 et 8 /100 000), ces données ne permettent pas, à l'heure actuelle, d'affirmer une quelconque relation de causalité entre la vaccination contre la grippe A H1N1v et la survenue de ces signes neurologiques.

6 - Bilan des cas de syndrome de Guillain-Barré

Depuis le début de la vaccination, 7 cas de syndrome de Guillain-Barré ont été rapportés après vaccination avec PANDEMRIX (4 cas) et avec PANENZA (3 cas).

Depuis le bulletin N°13, 3 nouveaux cas ont été notifiés. Il s'agit de 3 hommes âgés entre 56 et 78 ans. Les symptômes sont survenus entre 22 et 35 jours après la vaccination. 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 probable pour ces 3 cas. 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 5,7 millions de doses vaccinales en France, peut donc être estimé à un peu plus de 28 cas, si l'on considère une variation mensuelle du risque de syndrome de Guillain-Barré (données du 1^{er} Novembre 2009 au 7 février 2010). En conséquence, ces données ne permettent pas, à l'heure actuelle, de suspecter une association entre la vaccination contre la grippe A H1N1v et la survenue d'un syndrome de Guillain-Barré.

7 - Bilan des péricardites

Depuis le début de la vaccination, 4 cas de péricardite ont été rapportés après vaccination avec PANDEMRIX. Il s'agit d'1 effet indésirable non grave (chez une femme aux antécédents de radiothérapie thoracique), de 2 autres effets médicalement significatifs (chez deux hommes sans antécédent) et d'1 effet indésirable grave (chez une femme sans antécédent particulier). Les premiers symptômes (douleurs thoraciques et dyspnée) sont apparus 2 à 4 jours après la vaccination. Tous ces cas sont survenus chez des sujets adultes. L'évolution a toujours été rapidement favorable (dans 3 cas sous anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Quelques cas isolés de péricardites ont été observés après vaccination contre la grippe saisonnière, pour lesquels le rôle du vaccin n'a pu être écarté. Il s'agissait dans la majorité des cas de péricardites bénignes d'évolution favorable. Néanmoins, une origine infectieuse intercurrente doit toujours être discutée.

8 - 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 nouveau cas d'effet indésirable** chez la femme enceinte a été rapporté à l'Afssaps. Il s'agit d'une fausse couche spontanée à 16 semaines de grossesse survenue 27 jours après vaccination par PANENZA.

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

- 12 cas de mort intra-utérine (1 avec PANDEMRIX et 11 avec PANENZA) ;
- 11 cas de fausse couche spontanée survenus jusqu'à 6 semaines après la vaccination : 8 avec PANENZA (dont 1 cas jugé médicalement significatif dans le bulletin n°7), 1 avec PANDEMRIX, 1 avec FOCETRIA et 1 dernier avec un vaccin inconnu. Ces fausses couches spontanées sont survenues dans les 2 premiers mois de grossesse dans 5 cas et plus tardivement (15 à 19 semaines de grossesse) dans les 6 autres 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 14 février 2010 ne remet pas en cause la balance bénéfico-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.