

Suivi de Pharmacovigilance des vaccins grippaux A(H1N1)

04/03/2010

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 ce jour, plus de 5,7 millions de sujets ont été vaccinés. Depuis le 21 octobre, 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, environ 3000 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 ;
- 14,8% 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 ;
- 21,3% 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 3619 cas d'effets indésirables (2848 par les professionnels de santé et 771 par les patients), soit un taux de notification d'environ 8,8 pour 10 000 doses administrées.

Sur les 3619 cas rapportés :

- 85,1% sont survenus chez des sujets âgés de plus de 18 ans (3079 cas) ;
- 0,3% chez des nourrissons âgés de 6 à 23 mois (12 cas) ;
- 4,7% chez des enfants de 24 mois à 9 ans (169 cas) ;
- 9,9% chez des enfants âgés de 10 à 18 ans (359 cas).

La majorité des cas rapportés (95,8%) était d'intensité bénigne à modérée.

Le système de pharmacovigilance a enregistré 3187 cas d'effets indésirables non graves (dont 721 notifiés par les patients) correspondant à un total de 8438 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	995	
Syndrome grippal	655	
Fièvre	631	
Fatigue	469	
Malaise	165	
Adénopathies	140	
Somnolence	98	
Troubles oculaires	92	
Insomnie	64	
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		24.6%
Réaction inflammatoire	1057	
Douleur	989	
Hématome	33	
Réactions neurologiques		17.8%
Maux de tête	709	
Paresthésies	564	
Sensations vertigineuses	187	
Hypoesthésie	30	
Dysgueusies (troubles du goût)	9	
Vigilance diminuée	7	

Troubles digestifs		6.7%
Nausées	189	
Douleurs abdominales	143	
Vomissements	133	
Diarrhées	101	
Réactions allergiques		5.1%
Prurit	221	
Erythème	60	
Urticaire localisée	61	
Urticaire généralisée	41	
Œdème du visage	22	
Œdème des lèvres	8	
Œdème de la paupière	7	
Œdème des mains	6	
Œdème de la langue	4	
Affections ORL et respiratoires		2.9%
Dyspnée	93	
Rhinopharyngite	66	
Pharyngite	47	
Inflammation des voies respiratoires	27	
Otite	9	
Epistaxis	6	
Divers		1.7%
	145	

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, **13 nouveaux cas jugés médicalement significatifs** ont été rapportés (total cumulé depuis le 21 octobre 2009 : 280 cas médicalement significatifs). Il s'agit d'effets indésirables dont l'intensité a entraîné une gêne fonctionnelle et/ou une incapacité temporaire tels que de phlébite (24 jours après la vaccination, chez une patiente ayant des antécédents de phlébite et des facteurs de risque), fièvre, réactions allergiques (avec malaise), troubles visuels, douleurs musculaires et articulaires, réactions au site d'injection, réaction cutanée étendue (avec difficultés respiratoires et céphalées), fourmillements des extrémités (avec douleurs musculaires et adénopathies cervicales), psoriasis, purpura rhumatoïde, crise comitiale (évolution favorable).

Pendant cette période, **4 nouveaux cas graves** ont été signalés (total cumulé depuis le 21 octobre 2009 : 152 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 thrombopénie, 13 jours après la vaccination, chez un homme de 71 ans alcoolique chronique, présentant une maladie chronique du sang et recevant aussi des médicaments connus pour pouvoir entraîner ce type d'effet indésirable (évolution favorable en cours) ;
- 1 cas de polyradiculonévrite, 2 mois après la vaccination, chez un homme de 48 ans traité depuis 1 an pour un myélome multiple.

1 cas grave pour lequel un lien avec le vaccin n'a pas été retenu. Il s'agit d'1 pneumopathie survenue 20 jours après la vaccination chez un homme de 31 ans sans antécédent particulier d'évolution favorable.

Chez l'enfant :

1 cas grave a été notifié pour lequel les données disponibles à ce jour sont insuffisantes pour établir un lien avec le vaccin. Il s'agit d'1 syndrome méningé survenu 12 heures après la vaccination chez un garçon de 13 ans sans antécédent particulier (évolution en cours).

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.

Suivi des cas rapportés précédemment :

Le cas grave de polyradiculonévrite aiguë survenu chez une femme de 61 ans, décrit dans le bulletin n°10 s'est avéré être un cas de syndrome de Guillain-Barré, avec la notion de syndrome grippal dans son entourage une dizaine de jours avant la vaccination (évolution favorable en cours).

L'ensemble des 118 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		40.8%
Paresthésies	15	
Poussée SEP	4	
Poussée démyélinisante	3	
Crise d'épilepsie généralisée	4	
Méningo-encéphalite	2	
Syndrome méningé	1	
Paralysie faciale	3	
Polyradiculonévrite	1	
Syndrome de Guillain Barré	5	
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		20.4%
Décès	13	
Syndrome grippal	6	
Fièvre	2	
Réaction au site d'injection + Fièvre	1	
Malaise	1	
Œdème du membre supérieur	1	
Troubles respiratoires		11.9%
Pneumopathie	6	
Décompensation respiratoire aiguë	2	
Bronchospasme	2	
Douleurs thoraciques	1	
Difficultés respiratoires	1	
Pneumothorax	1	
Epistaxis (saignement du nez)	1	
Réactions allergiques		5.9%
Œdème de la langue	1	
Œdème de Quincke	3	
Hypersensibilité médicamenteuse	1	
Choc anaphylactique	2	

Troubles hématologiques et de la coagulation		5.1%
Purpura thrombopénique	3	
Anémie hémolytique	1	
Thrombopénie	2	
Troubles musculaires et articulaires		4.2%
Douleurs musculaires sévères avec paresthésies	1	
Myofasciite inflammatoire	1	
Myosite	1	
Rhabdomyolyse	1	
Polyarthralgie	1	
Complications vasculaires		4.2%
Thrombose veineuse profonde	1	
Poussée hypertensive	1	
Embolie pulmonaire	2	
Phlébite	1	
Troubles cardiaques		3.4%
Troubles du rythme cardiaque	1	
Douleurs type angor	1	
Péricardite	1	
Infarctus du myocarde	1	
Troubles auditifs		1.7%
Surdité	2	
Infections		0.8%
Angine érythémato-pultacée	1	
Atteintes cutanées		0.8%
Zona	1	
Troubles gastro-intestinaux		0.8%
Diarrhées + fièvre	1	

L'ensemble des 32 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		34.3%
Malaise	8	
Syndrome grippal	1	
Fièvre	2	
Troubles du système nerveux		21.9%
Convulsions fébriles	2	
Paraplégie	1	
Paresthésies	1	
Céphalées	1	
Syndrome méningé	1	
Baisse de l'acuité visuelle	1	
Troubles hématologiques et de la coagulation		12.5%
Purpura thrombopénique	2	
Adénolymphite mésentérique (syndrome douloureux abdominal et fébrile)	1	
Rechute de leucémie aiguë lymphoblastique	1	

Troubles respiratoires		9.4%
Gêne respiratoire	2	
Crise d'asthme	1	
Troubles musculaires et articulaires		6.3%
Douleurs musculaires sévères (dont 1 avec paresthésies)	2	
Atteintes cutanées		6.3%
Dermatose bulleuse	1	
Erythème noueux fébrile	1	
Réactions allergiques		3.1%
Choc anaphylactique	1	
Infections		3.1%
Angine érythémato-pultacée	1	
Troubles rénaux		3.1%
Insuffisance rénale aiguë	1	

2 - PANENZA (vaccin sans adjuvant)

Depuis le début de la vaccination, l'Afssaps a eu connaissance de 502 cas d'effets indésirables (394 par les professionnels de santé et 108 par les patients), soit un taux de notification d'environ 3,1 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 502 cas rapportés :

- 34,9% sont survenus chez des sujets âgés de plus de 18 ans (175 cas) ;
- 16,3% chez des nourrissons âgés de 6 à 23 mois (82 cas) ;
- 44,4% chez des enfants de 24 mois à 9 ans (223 cas) ;
- 4,4% chez des enfants âgés de 10 à 18 ans (22 cas).

La majorité des cas rapportés (85.3%) était d'intensité bénigne à modérée.

Le système de pharmacovigilance a enregistré 378 cas d'effets indésirables non graves (dont 97 notifiés par les patients) correspondant à un total de 919 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		45.3%
Fièvre	128	
Syndrome grippal	79	
Douleurs	56	
Fatigue	40	
Malaise	31	
Baisse de l'appétit	18	
Troubles oculaires	17	
Adénopathies	13	
Eczéma	12	
Agitation	8	
Pâleur	5	
Hypotension	4	
Somnolence	4	
Bouffées vasomotrices	1	
Réactions au site injection		2.2%
Douleur	10	
Réaction inflammatoire	10	

Réactions allergiques		17.1%
Prurit	80	
Urticaire localisée	31	
Urticaire généralisée	17	
Erythème	9	
Œdème de la paupière	6	
Œdème du visage	6	
Œdème des lèvres	5	
Œdème des mains	3	
Troubles digestifs		11.5%
Vomissements	45	
Douleurs abdominales	26	
Diarrhées	23	
Nausées	11	
Dysgueusies (troubles du goût)	1	
Réactions neurologiques		9.8%
Paresthésies	40	
Maux de tête	36	
Sensations vertigineuses	14	
Affections ORL et respiratoires		7.5%
Rhinopharyngite	22	
Dyspnée	19	
Inflammation des voies respiratoires	11	
Pharyngite	9	
Otite	6	
Epistaxis	2	
Divers	61	6.6%

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, **2 nouveaux cas jugés médicalement significatifs** ont été rapportés (total cumulé : 50 cas). Il s'agit de fièvre chez un adulte et de convulsion fébrile chez un enfant âgé de 1 an.

Pendant cette période, **6 nouveaux cas graves** ont été signalés (total cumulé depuis le 20 novembre 2009 : 74 cas), dont 1 cas rapporté chez la femme enceinte (voir paragraphe 5 ci-dessous).

Chez l'adulte :

3 cas graves pour lesquels les données disponibles à ce jour sont insuffisantes pour établir un lien avec le vaccin :

- 1 cas de fièvre, 4 jours après la seconde injection, chez un patient de 73 ans porteur d'une affection hématologique d'évolution favorable ;
- 1 cas de myélite d'origine indéterminée, 26 jours après la vaccination, chez une femme de 58 ans (évolution en cours) ;
- 1 cas d'insuffisance cardiaque chez un homme de 18 ans, greffé cardiaque depuis 8 ans, traité depuis par immunosuppresseurs et ayant déjà présenté, 2 ans auparavant, un début de rejet aigu de greffe.

Chez l'enfant :

1 cas grave pour lequel un lien avec le vaccin peut être retenu. Il s'agit d'une réaction allergique avec douleurs diffuses, 24 heures après la vaccination, chez un garçon de 4 ans (évolution en cours).

1 cas grave pour lequel un lien avec le vaccin n'a pas été retenu. Il s'agit d'un lymphome de Burkitt survenu 2 jours après la vaccination, chez une fillette de 10 ans, recevant par ailleurs plusieurs médicaments immunosuppresseurs.

L'ensemble des 23 cas graves rapportés avec PANENZA chez l'adulte (à l'exclusion de 21 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		30.4%
Poussée de SEP	2	
Syndrome de Guillain Barré	3	
Myélite	1	
Crises convulsives compliquées d'une encéphalopathie	1	
Troubles généraux et réactions au site d'injection		26.1%
Décès	3	
Fièvre	1	
Douleur aggravée	1	
Syndrome grippal (dont 1 avec paresthésies)	1	
Complications vasculaires		4.35%
Poussée hypertensive	1	
Atteintes hépatiques		4.35%
Hépatite cytolytique	1	
Atteintes cutanées		4.35%
Poussée de psoriasis	1	
Réactions allergiques		4.35%
Réaction allergique	1	
Troubles cardiaques		4.35%
Insuffisance cardiaque	1	
Troubles oculaires		4.35%
Défauts visuels transitoires (évoquant un accident ischémique transitoire)	1	
Troubles hématologiques et de la coagulation		4.35%
Purpura thrombopénique idiopathique	1	
Troubles respiratoires		4.35%
Infection respiratoire	1	
Troubles gastro-intestinaux		4.35%
Méléna (sang noir dans les selles)	1	
Troubles musculaires et articulaires		4.35%
Douleurs musculaires sévères	1	

L'ensemble des 30 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		36.8%
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		10.0%
Urticaire généralisée	3	
Réactions allergiques		3.3%
Réaction allergique	1	
Troubles généraux et réactions au site d'injection		13.3%
Fièvre	1	
Syndrome grippal	1	
Décès	1	
Malaise	1	
Troubles hématologiques et de la coagulation		16.7%
Adénolymphite mésentérique (syndrome douloureux abdominal et fébrile)	1	
Purpura thrombopénique idiopathique	1	
Rechute de leucémie aiguë lymphoblastique	1	
Lymphome de Burkitt	1	
Thrombocytopénie	1	
Troubles gastro-intestinaux		6.7%
Vomissements	2	
Troubles hépatiques		3.3%
Hépatite cytolytique	1	
Troubles rénaux		3.3%
Aggravation de syndrome Néphrotique	1	
Troubles musculaires et articulaires		3.3%
Douleurs des membres inférieurs	1	
Troubles respiratoires		3.3%
Encombrement bronchique	1	

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

Depuis le précédent bulletin, **1 nouveau** cas non grave a été rapporté. Il s'agit de douleur au site d'injection chez une femme de 39 ans (total cumulé : 10 cas).

4 - FOCETRIA (vaccin avec adjuvant)

Depuis le précédent bulletin, **aucun nouveau** cas n'a été rapporté (total cumulé : 10 cas).

5 - 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 de contractions utérines et de troubles du rythme cardiaque fœtal survenus 1 jour après vaccination par PANENZA. L'évolution a été favorable le lendemain et 6 jours après la mère a donné naissance à un enfant en bon état de santé.

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 ;
- 1 cas de contractions et troubles du rythme fœtal, d'évolution favorable, 1 jour 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 28 février 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.