

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

04/03/2010

Dans le cadre de l'utilisation importante de traitements antiviraux utilisés dans la pandémie grip-pale 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 surveil-lance 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 indé-sirables par les professionnels de santé au réseau national des 31 centres régionaux de phar-macovigilance (CRPV) et aux laboratoires pharmaceutiques. Ainsi, tout médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu sus-ceptible d'être dû à un médicament, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immé-diate 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 atten-tion 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 per-mettre d'évaluer le rôle propre de l'antiviral lui-même. Ce n'est qu'au terme de cette dé-marche que l'imputabilité pourra être établie.

Les données européennes de pharmacovigilance de TAMIFLU® font l'objet d'un bulletin hebdo-madaire 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 événe-ments indésirables transmis par les agences nationales des Etats-Membres de l'Union Euro-péenne 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'utilisa-tion [ATU] nominative dans le traitement de cas graves de grippe).

Le quatrième bilan national des effets indésirables concernant TAMIFLU®, OSELTAMIVIR PG®, RELENZA® et ZANAMIVIR IV ne fait apparaître aucun signal particulier.

1. Bilan des effets indésirables de TAMIFLU®

Entre le 1^{er} octobre 2009 et le 24 février 2010, environ 1 121 465 boîtes de TAMIFLU® (gélules dosées à 30 mg, 45 mg et 75 mg) ont été distribuées, dont 3275 au mois de février. Sur l'en-semble de la période, 194 signalements d'effets indésirables ont été rapportés à l'Afssaps pour TAMIFLU®.

A(H1N1)v

Grippe

Les cas ont concerné 98 adultes et 85 enfants (dont 19 nouveau-nés ou nourrissons) ; l'âge est inconnu pour 11 cas. Le traitement était curatif dans 137 cas, préventif dans 26 autres et préemptif dans 1 cas.

- 108 cas non graves correspondant à 169 effets indésirables ont été notifiés, dont 18 cas par des patients.

Les effets indésirables rapportés dans l'ensemble de ces cas non graves sont listés dans le tableau suivant (un même cas peut présenter plusieurs effets indésirables) :

Effet indésirable	Nombre d'effets indésirables non graves
Troubles du comportement	14
Hallucinations (visuelles et auditives)	6
Agitation	2
Confusion	3
Délire	3
Troubles neurologiques	22
Céphalées	8
Vertiges	7
Paresthésies	1
Troubles de la vision	3
Autres	3
Troubles hépatiques	5
Hépatite cytolytique	1
Cholestase	1
Élévation enzymes hépatiques	2
Autres	1
Troubles dermatologiques	24
Éruption cutanée	14
Érythème	2
Érythrodermie	1
Exanthème	1
Énanthème	1
Autres	5
Troubles digestifs	45
Vomissements	23
Nausées	11
Diarrhées	4
Douleurs abdominales	5
Hémorragie digestive	1
Autres	1
Réactions aiguës d'hypersensibilité	18
Urticaire	13
Œdème du visage	3
Œdème des lèvres	2
Inefficacité médicamenteuse	1
Divers	40

Lorsqu'elle est connue (99 cas), l'évolution a été favorable après l'arrêt de TAMIFLU® dans la plupart des cas (72).

- 25 cas d'erreurs médicamenteuses (dont 15 sans survenue d'effet indésirable), principalement des surdosages accidentels ont été rapportés.
- Depuis le précédent bulletin, 6 cas considérés comme graves* ont été rapportés (tous issus de déclarations par des professionnels de santé), soit un total cumulé depuis le 1^{er} octobre 2009 de 61 cas graves.

* 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.

Dans 5 de ces cas, un lien avec le médicament ne peut être exclu. Ces notifications rapportent :

- un cas de gêne respiratoire,
- un cas de trouble du comportement (confusion et délire) chez un enfant de 5 ans,
- 2 cas de réaction hépatique (une atteinte hépatique cytolytique et un cas d'augmentation des transaminases) associée à une atteinte rénale,
- un cas d'œdème papillaire.

L'évolution a été favorable dans 3 cas après l'arrêt de TAMIFLU®.

Enfin, un cas de suicide a été rapporté chez un homme de 42 ans au 3^e jour de traitement par TAMIFLU® prescrit pour syndrome grippal. A ce jour, ce cas est toujours en cours d'investigation.

L'ensemble des 61 cas graves rapportés avec TAMIFLU® depuis le 1^e octobre 2009 est présenté dans le tableau ci-dessous :

Effet indésirable	Total cas	Nb cas retenus ou pour lesquels le rôle de TAMIFLU® ne peut être exclu
Troubles du comportement ou de l'humeur		
Confusion	4	4
Hallucinations	2	2
Délire	2	2
Dépression	1	1
Suicide	1	0
Réactions allergiques		
Œdème de Quincke	4	4
Œdème du visage	2	2
Urticaire/urticaire géante	4	4
Troubles cutanés		
Toxidermie	1	0
Eruption cutanée	4	4
Prurit	1	1
Vascularite	1	1
Troubles neurologiques		
Perte de l'équilibre	1	0
Crises convulsives	2	2
Paralysie faciale	1	1
Céphalées	2	2
Troubles digestifs		
Pancréatite	1	1
Augmentation lipase/amylase	1	1
Hémorragie digestive	2	1
Nausées/vomissements	3	3
Diarrhée	1	1
Douleur	1	1
Troubles hépatiques		
Atteinte hépatique cytolytique	4	2
Cholestase	1	0
Transaminases augmentées	1	1
Troubles musculaires/osseux		
Rhabdomyolyse	1	0
Epanchements	1	1
Troubles généraux		
Décès de cause inconnue	1	0
Troubles respiratoires		
Pneumopathie	1	0
Bronchospasme	1	0
Gêne respiratoire	1	1

Troubles cardiovasculaires		
Infarctus du myocarde	2	0
Infections		
Pneumonie	1	0
Troubles rénaux		
Insuffisance rénale	1	0
Troubles visuels		
Cédème papillaire	1	1
Grossesse		
Fausse couche spontanée	2	0

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 440 383 boîtes de OSELTAMIVIR PG® a été distribué depuis le 21 décembre 2009 dont 304 en février. Durant cette même période, l'Afssaps a eu connaissance de deux cas non graves.

Un cas d'éruption cutanée d'évolution favorable chez un nourrisson de 17 mois traité pour suspicion de grippe a été rapporté. Le second cas rapporte des vomissements d'évolution favorable malgré la poursuite du traitement chez un enfant de 6 ans.

Aucun nouveau cas d'effet indésirable n'a été signalé en février.

3. Bilan des effets indésirables de RELENZA®

Entre le 1^{er} octobre 2009 et le 26 février 2010, environ 117 413 boîtes de RELENZA® ont été distribuées, dont 23 en février.

Aucun nouveau cas d'effet indésirable n'a été signalé en février.

4. Bilan des effets indésirables de ZANAMIVIR IV

Entre le 26 octobre 2009 et le 24 février 2010, 33 patients ont été traités par ZANAMIVIR IV dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives, dont 1 patient traité au cours du mois de février (renouvellement de prescription).

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, sauf dans un cas, après traitement par oseltamivir.

Depuis le dernier bulletin, **un nouveau cas** d'événements indésirables graves a été rapporté avec ZANAMIVIR IV, soit un total cumulé depuis le 26 octobre de 9 cas graves.

Pour ce cas, l'évolution a été défavorable, entraînant le décès du patient 11 jours après l'arrêt du traitement. Ce patient était, préalablement au traitement par ZANAMIVIR IV, dans un état très grave. Dans ce cas, la relation entre le décès et le traitement par ZANAMIVIR IV est jugée exclue.

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.