

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

04/02/2010

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

La survenue d'atteintes hépatiques chez des patients traités par ZANAMIVIR IV pour une forme grave de grippe dans le cadre d'un essai clinique a fait l'objet d'une information auprès des investigateurs et des prescripteurs d'ATU. Ce risque d'atteinte hépatique est en cours d'évaluation.

A(H1N1)v

Grippe

1. Bilan des effets indésirables de TAMIFLU®

Entre le 1^{er} octobre et le 27 janvier 2010, environ 1 118 190 boîtes de TAMIFLU® (gélules dosées à 30 mg, 45 mg et 75 mg) ont été distribuées, dont 25 497 au mois de janvier. Sur l'ensemble de la période, 176 signalements d'effets indésirables ont été rapportés à l'Afssaps pour TAMIFLU®.

Lorsque l'âge est précisé, les cas ont concerné 84 adultes et 83 enfants (dont 19 nouveau-nés ou nourrissons) et le traitement était curatif dans 125 cas, préventif dans 24 autres et préemptif dans 1 cas.

98 cas non graves correspondant à 152 effets indésirables ont été notifiés, dont 17 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) :

	Nombre d'effets indésirables non graves
Troubles psychiatriques	14
Hallucinations (visuelles et auditives)	6
Agitation	2
Confusion	3
Délire	3
Troubles neurologiques	16
Céphalées	5
Vertiges	5
Paresthésies	1
Troubles de la vision	3
Autres	2
Troubles hépatiques	2
Hépatite cytolytique	1
Élévation enzymes hépatiques	1
Troubles dermatologiques	21
Éruption cutanée	11
Érythème	2
Érythrodermie	1
Exanthème	1
Énanthème	1
Autres	5
Troubles digestifs	47
Vomissements	24
Nausées	11
Diarrhées	5
Douleurs abdominales	5
Hémorragie digestive	1
Pancréatite	0
Autres	1
Réactions aiguës d'hypersensibilité	17
Urticaire	12
Œdème du visage	3
Œdème des lèvres	2
Inefficacité médicamenteuse	1
Divers	34

Lorsqu'elle est connue (97 cas), l'évolution a été favorable après l'arrêt de TAMIFLU® dans la plupart des cas (69).

Enfin, 22 cas d'erreurs médicamenteuses, principalement des surdosages accidentels (dont 13 sans survenue d'effet indésirable) et un cas de mésusage sans survenue d'effet indésirable ont été rapportés.

Depuis le précédent bulletin, **9 cas ont été considérés comme graves***, (8 issus de déclarations par des professionnels de santé et 1 par un patient), soit un total cumulé depuis le 1^{er} octobre 2009 de 55 cas graves.

Dans ces 9 cas, un lien avec le médicament ne peut être exclu. Ces notifications rapportent :

- 3 cas de troubles neurologiques incluant deux cas de céphalées (dont une patiente présentant des antécédents de migraine) et une paralysie faciale survenue après la fin du traitement ;
- 2 cas de réactions cutanées : un érythème généralisé et une vascularite ;
- 2 cas de réaction hépatique dont une atteinte hépatique cytolytique et un cas non documenté de troubles hépatiques ;
- une réaction allergique (urticaire associée à un œdème du visage) ;
- une pancréatite.

L'évolution est favorable dans 4 cas après l'arrêt de TAMIFLU®, en cours dans les 54 autres cas.

L'ensemble des 55 cas graves rapportés avec TAMIFLU® depuis le 1^{er} 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
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 du comportement		
Confusion	3	3
Hallucination	2	2
Délire	2	2
Dépression	1	1
Troubles neurologiques		
Perte de l'équilibre	1	0
Crise convulsive	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	3	1
Cholestase	1	0
Troubles musculaires/osseux		
Rhabdomyolyse	1	0
Epanchement	1	1
Troubles généraux		
Décès de cause inconnue	1	0

* 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.

Troubles respiratoires		
Pneumopathie	1	0
Bronchospasme	1	0
Troubles cardiovasculaires		
Infarctus du myocarde	2	0
Infections		
Pneumonie	1	0
Troubles rénaux		
Insuffisance rénale	1	0
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 440 079 boîtes de OSELTAMIVIR PG® a été distribué depuis le 21 décembre dont 9 281 en janvier. 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. Le second cas rapporte des vomissements d'évolution favorable malgré la poursuite du traitement chez un enfant de 6 ans.

3. Bilan des effets indésirables de RELENZA®

Entre le 1^{er} octobre 2009 et le 27 janvier 2010, environ 117 390 boîtes de RELENZA® ont été distribuées, dont 158 en janvier.

Aucun nouveau cas d'effet indésirable n'a été rapporté en janvier.

4. Bilan des effets indésirables de ZANAMIVIR IV

Entre le 26 octobre et le 29 janvier 2010, 33 patients ont été traités par ZANAMIVIR IV dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives, dont 10 patients traités au cours du mois de janvier.

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, **4 nouveaux cas d'événements indésirables graves** ont été rapportés avec ZANAMIVIR IV, soit un total cumulé depuis le 26 octobre 2009 de 8 cas graves.

Dans trois cas, l'évolution a été défavorable, entraînant le décès du patient traité. Ces trois patients étaient, préalablement au traitement par ZANAMIVIR IV, dans un état très grave. Dans les 3 cas, la relation entre le décès et le traitement par ZANAMIVIR IV est jugée exclue ou improbable. Le dernier cas rapporte une bradycardie sévère, d'évolution favorable, pour laquelle il est difficile d'établir une relation avec le médicament en raison de la présence d'autres causes possibles.

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.