

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

1er avril 2010

Dans le cadre de l'utilisation importante de traitements antiviraux utilisés dans la pandémie grippale A(H1N1)v, 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 cinquième 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 et le 26 mars 2010, environ 1 122 281 boîtes de TAMIFLU® (gélules dosées à 30 mg, 45 mg et 75 mg) ont été distribuées, dont 816 au mois de mars. Sur l'ensemble de la période, 211 signalements d'effets indésirables ont été rapportés à l'Afssaps pour TAMIFLU®.

A(H1N1)v

Grippe

Les cas ont concerné 108 adultes et 89 enfants (dont 21 nouveau-nés ou nourrissons) ; l'âge est inconnu pour 14 cas. Le traitement était curatif dans 149 cas, préventif dans 28 autres et préemptif dans 1 cas.

• **117 cas non graves** correspondant à 189 effets indésirables ont été notifiés, dont 15 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	16
Hallucinations (visuelles et auditives)	7
Agitation	2
Confusion	3
Délire	3
Autre	1
Troubles neurologiques	24
Céphalées	8
Vertiges	7
Convulsions	1
Paresthésies	1
Troubles de la vision	3
Autres	4
Troubles hépatiques	5
Hépatite cytolytique	1
Cholestase	1
Élévation enzymes hépatiques	2
Autres	1
Troubles dermatologiques	25
Éruption cutanée	15
Érythème	2
Érythrodermie	1
Exanthème	1
Énanthème	1
Autres	5
Troubles digestifs	57
Vomissements	27
Nausées	12
Diarrhées	9
Douleurs abdominales	6
Hémorragie digestive	1
1Autres	2
Réactions aiguës d'hypersensibilité	19
Urticaire	14
Œdème du visage	3
Œdème des lèvres	2
Inefficacité médicamenteuse	1
Divers	42

Lorsqu'elle est connue (105), l'évolution a été favorable après l'arrêt de TAMIFLU® dans la plupart des cas (79).

• **26 cas d'erreurs médicamenteuses** (dont 16 sans survenue d'effet indésirable), principalement des surdosages accidentels ont été rapportés. Dans les 10 cas où l'erreur médicamenteuse a été associée à un effet indésirable, celui-ci était non grave et essentiellement représenté par des troubles digestifs.

▪ Depuis le précédent bulletin, **7 cas** considérés comme graves* ont été rapportés (5 issus de déclarations par des professionnels de santé, 2 de la notification par des patients), soit un total cumulé depuis le 1^{er} octobre de 68 cas graves.

Trois cas rapportent des effets indésirables survenus en janvier 2010 ; la date de survenue est inconnue pour les 4 autres cas.

Dans les deux cas notifiés par des patients, l'information est insuffisante pour évaluer la responsabilité de TAMIFLU®.

Pour les cinq autres cas, un lien avec le médicament ne peut être exclu. Ces notifications rapportent :

- un cas d'inefficacité à la suite de la prise de TAMIFLU® acheté à l'étranger,
- un cas de syndrome délirant après une prise unique de TAMIFLU®,
- un cas peu documenté de trouble pulmonaire chez un enfant de 2,5 ans (test H1N1 négatif),
- un cas de syndrome d'hypersensibilité mais le patient était conjointement traité par minocycline, connue pour induire ce type d'effet indésirable,
- un cas d'hépatite associée à une insuffisance rénale aiguë (contexte évocateur d'une ischémie hépatique).

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

L'ensemble des 68 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
Troubles du comportement ou de l'humeur		
Confusion	4	4
Hallucinations	2	2
Délire	3	3
Dépression	1	1
Suicide	1	0
Réactions aiguës d'hypersensibilité		
Œdème de Quincke	4	4
Œdème du visage	2	2
Urticaire/urticaire géante	4	4
Réaction allergique cutanée	1	0
Troubles dermatologiques		
Toxidermie	1	0
Eruption cutanée	4	4
Prurit	1	1
Vascularite	1	1
Syndrome d'hypersensibilité	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

* 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 hépatiques		
Atteinte hépatique cytolytique	4	2
Cholestase	1	0
Transaminases augmentées	1	1
Hépatite	1	1
Troubles musculaires / osseux		
Rhabdomyolyse	1	0
Epanchements	1	1
Troubles généraux		
Décès de cause inconnue	1	0
Inefficacité	1	1
Troubles respiratoires		
Pneumopathie	1	0
Brochospasme	1	0
Gêne respiratoire	1	1
Trouble respiratoire	2	1
Troubles cardiovasculaires		
Infarctus du myocarde	2	0
Infections		
Pneumonie	1	0
Troubles rénaux		
Insuffisance rénale	1	0
Troubles visuels		
Œdème 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 440 428 boîtes de OSELTAMIVIR PG® a été distribué depuis le 21 décembre dont 45 en mars. 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 mars.

3. Bilan des effets indésirables de RELENZA®

Entre le 1^{er} octobre et le 26 février 2010, environ 117 461 boîtes de RELENZA® ont été distribuées, dont 48 en mars.

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

4. Bilan des effets indésirables de ZANAMIVIR IV

Entre le 26 octobre et le 26 mars 2010, 34 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 mars.

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 10 cas graves.

Pour ce cas, l'évolution a été défavorable, entraînant le décès du patient 8 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.