

Suivi de Pharmacovigilance des vaccins grippaux A(H1N1)

21/01/2010

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 17 janvier 2010, environ 5.6 millions de sujets ont été vaccinés. Depuis le 21 octobre, environ 4 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.

Environ 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 centaines de milliers de doses de FOCETRIA et de CELVAPAN ont par ailleurs été administrées.

- 4,9% concernent des enfants âgés de moins de 24 mois ;
- 15,9% des enfants d'âge compris entre 2 et 8 ans ;
- 14,1% des enfants et adolescents d'âge compris entre 9 et 17 ans ;
- 45,8% des adultes d'âge compris entre 18 et 60 ans ;
- 19,3% 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 3052 cas d'effets indésirables (2396 par les professionnels de santé et 656 par les patients), soit un taux de notification d'environ 7,6 pour 10 000 doses administrées.

Sur les 3053 cas rapportés :

- 84 % sont survenus chez des sujets âgés de plus de 18 ans (2565 cas) ;
- 0,3 % chez des nourrissons âgés de 6 à 23 mois (10 cas) ;
- 5,1 % chez des enfants de 24 mois à 9 ans (155 cas) ;
- 10,6 % chez des enfants âgés de 10 à 18 ans (322 cas).

La majorité des cas rapportés (96,1%) était d'intensité bénigne à modérée.

Le système de pharmacovigilance a enregistré 2707 cas d'effets indésirables non graves (dont 545 notifiés par les patients) correspondant à un total de 7333 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 d'effet indésirable	Pourcentage
Réactions générales		41.5%
Douleurs	871	
Syndrome grippal	587	
Fièvre	562	
Fatigue	426	
Malaise	151	
Adénopathies	122	
Troubles oculaires	71	
Somnolence	83	
Insomnie	54	
Hypotension	31	
Bouffées vasomotrices	19	
Bourdonnements d'oreille	16	
Oppression thoracique	14	
Baisse de l'appétit	15	
Eczéma	11	
Angoisse	9	
Réactions au site injection		24.1%
Douleur	885	
Réaction inflammatoire	852	
Hématome	28	
Réactions neurologiques		17.9%
Maux de tête	606	
Paresthésies	501	
Sensations vertigineuses	169	
Hypoesthésie	23	
Dysgueusies (troubles du goût)	9	
Vigilance diminuée	6	
Troubles digestifs		6.8%
Nausées	165	
Douleurs abdominales	131	
Vomissements	113	
Diarrhées	91	

Réactions allergiques		5.2%
Prurit	196	
Erythème	56	
Urticaire localisée	56	
Urticaire généralisée	35	
Œdème du visage	20	
Œdème des lèvres	6	
Œdème des mains	6	
Œdème de la paupière	5	
Affections ORL et respiratoires		2.9%
Dyspnée	89	
Rhinopharyngite	58	
Pharyngite	43	
Inflammation des voies respiratoires	13	
Otite	9	
Epistaxis	6	
Divers		1.6%
	114	

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 : 227 cas médicalement significatifs). Il s'agit d'effets indésirables dont l'intensité a entraîné une gêne fonctionnelle et/ou une incapacité temporaire telles que asthénie, chute de cheveux (d'étiologie indéterminée), éruptions cutanées (dont 1 avec difficultés respiratoires transitoires), douleurs articulaires, malaise avec perte de connaissance, troubles de la sensibilité (au niveau du bras), crises convulsives (chez un patient aux antécédents d'épilepsie, évolution favorable), paralysie faciale périphérique et fourmillements des extrémités.

Pendant cette période, **14 nouveaux cas graves*** ont été signalés (total cumulé depuis le 21 octobre 2009 : 118 cas graves).

Chez l'adulte :

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

- 1 cas de syndrome vestibulaire (sensations vertigineuses, nausées, vomissements) chez un homme de 70 ans aux antécédents cardiovasculaires et respiratoires, survenu 6 jours après la vaccination. Des investigations sont toujours en cours et l'évolution est favorable ;
- 1 cas de paresthésies avec céphalées, survenues quelques heures après la vaccination, chez une femme de 44 ans, d'évolution favorable.

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 survenu 10 jours après la vaccination chez une femme de 56 ans. Des investigations complémentaires sont en cours ;
- 1 cas d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie (syndrome de DRESS) et signes d'atteintes hépatique et cutanée chez une femme de 58 ans traitée par un médicament antiépileptique connu pour pouvoir aussi entraîner ce type d'effet indésirable. L'évolution a été favorable.

* 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.

Enfin, **8 autres cas graves** dont deux décès, pour lesquels le lien avec le vaccin n'a pas été retenu. **Il s'agit**

- d'hallucinations auditives et visuelles chez un patient immunodéprimé et aux antécédents psychiatriques ;
- de crise d'épilepsie chez un épileptique connu ;
- de douleurs d'angine de poitrine chez un homme âgé aux antécédents d'infarctus du myocarde ;
- d'une thrombopénie chez une patiente traitée par médicaments anticancéreux ;
- d'une pneumopathie bactérienne chez un patient emphysémateux et tabagique ;
- d'une fièvre associée à des paresthésies chez un patient souffrant de mucoviscidose et traité par un sulfamide antibactérien ;
- le décès est survenu dans les deux cas chez des patients très âgés souffrant de pathologies lourdes (soins palliatifs pour une tumeur cérébrale ; accident vasculaire cérébral avec troubles de la conscience et tétraplégie).

Deux cas graves chez l'enfant :

- **1 cas** d'érythème noueux (nodule sous-cutané) fébrile chez une enfant de 12 ans ayant déjà présenté ce même tableau quelques années auparavant. Les données disponibles à ce jour sont insuffisantes pour établir un lien avec le vaccin. Des investigations complémentaires sont en cours.
- **1 cas** de dermatose bulleuse (éruption de bulles sur la peau) chez une jeune fille de 17 ans, en cours d'investigation, mais pour lequel le lien avec le vaccin n'a pas été retenu.

L'ensemble des 88 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	Nb cas retenus ou pour lesquels le rôle du vaccin ne peut être exclu	%
Troubles du système nerveux			37.5%
Paresthésies	14	14	
Poussée SEP	3	3	
Crise d'épilepsie généralisée	2	1	
Méningo-encéphalite	2	2	
Syndrome méningé	1	1	
Paralysie faciale	2	2	
Polyradiculonévrite aiguë (faisant suspecter un Guillain-Barré)	1	1	
Syndrome de Guillain Barré	1	1	
Syndrome vestibulaire	1	1	
Leuco-encéphalite postérieure	1	1	
Sensations vertigineuses	1	1	
Névrite optique rétrobulbaire	1	1	
Syndrome de Parsonage-Turner	1	1	
Céphalées	1	1	
Hallucinations auditives et visuelles	1	0	
Complications vasculaires			3.4%
Thrombose veineuse profonde	1	0	
Poussée hypertensive	1	0	
Embolie pulmonaire	1	0	
Troubles cardiaques			2.3%
Troubles du rythme cardiaque	1	0	
Douleurs type angor	1	0	

[Fin de tableau page suivante]

Troubles généraux et réactions au site d'injection			20.5%
Décès	7	0	
Syndrome grippal	6	5	
Fièvre	2	1	
Réaction au site d'injection + Fièvre	1	1	
Malaise	1	1	
Œdème du membre supérieur	1	1	
Infections			1.1%
Angine érythémato-pultacée	1	0	
Troubles musculaires et articulaires			4.5%
Douleurs musculaires sévères avec paresthésies	1	1	
Myofasciite inflammatoire	1	1	
Rhabdomyolyse	1	0	
Polyarthralgie	1	1	
Troubles auditifs			2.3%
Surdité (récupération partielle)	2	2	
Réactions allergiques			6.8%
Œdème de Quincke	3	3	
Hypersensibilité médicamenteuse	1	1	
Choc anaphylactique	2	2	
Atteintes cutanées			1.1%
Zona	1	1	
Troubles hématologiques et de la coagulation			5.7%
Purpura thrombopénique	3	3	
Anémie hémolytique	1	1	
Thrombopénie	1	0	
Troubles respiratoires			14.8%
Pneumopathie	5	1	
Décompensation respiratoire Aiguë	2	0	
Bronchospasme	2	2	
Douleurs thoraciques	1	1	
Difficultés respiratoires	1	0	
Pneumothorax	1	0	
Epistaxis (saignement du nez)	1	1	

L'ensemble des 28 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	Nb cas retenus ou pour lesquels le rôle du vaccin ne peut être exclu	%
Troubles du système nerveux			17.8%
Convulsions fébriles	2	2	
Paraplégie	1	0	
Paresthésie	1	1	
Céphalée	1	1	
Infections			3.6%
Angine érythémato-pultacée	1	0	
Troubles rénaux			3.6%
Insuffisance rénale aiguë	1	0	
Troubles généraux et réactions au site d'injection			35.8%
Malaise	7	7	
Syndrome grippal	1	0	
Fièvre	2	2	
Atteintes cutanées			7.1%
Dermatose bulleuse	1	0	
Erythème noueux fébrile	1	1	
Troubles musculaires et articulaires			7.1%
Douleurs musculaires sévères (dont 1 avec paresthésies)	2	2	
Réactions allergiques			3.6%
Choc anaphylactique	1	1	
Troubles hématologiques et de la coagulation			10.7%
Purpura thrombopénique	2	2	
Adénolymphite mésentérique (syndrome douloureux abdominal et fébrile)	1	1	
Troubles respiratoires			10.7%
Gêne respiratoire	2	2	
Crise d'asthme	1	1	

2 - PANENZA (vaccin sans adjuvant)

Depuis le début de la vaccination, l'Afssaps a eu connaissance de 356 cas d'effets indésirables (279 par les professionnels de santé et 77 par les patients), soit un taux de notification d'environ 2,2 pour 10 000 doses administrées.

On rappelle que PANENZA est recommandé pour la vaccination en première intention des enfants âgés de 6 mois à 9 ans.

Sur les 356 cas rapportés :

- 30.9% sont survenus chez des sujets âgés de plus de 18 ans (110 cas) ;
- 18% chez des nourrissons âgés de 6 à 23 mois (64 cas) ;
- 46.9% chez des enfants de 24 mois à 9 ans (167 cas) ;
- 4.2% chez des enfants âgés de 10 à 18 ans (15 cas).

La majorité des cas rapportés (85,5%) était d'intensité bénigne à modérée.

A(H1N1)v

Grippe

Le système de pharmacovigilance a enregistré 272 cas d'effets indésirables non graves (dont 70 notifiés par les patients) a été recensé, correspondant à un total de 669 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		43.8%
Fièvre	101	
Syndrome grippal	62	
Douleurs	32	
Fatigue	21	
Malaise	21	
Baisse de l'appétit	13	
Adénopathies	10	
Troubles oculaires	10	
Agitation	8	
Eczéma	7	
Hypotension	4	
Somnolence	3	
Bouffées vasomotrices	1	
Réactions au site injection		2.2%
Réaction inflammatoire	8	
Douleur	7	
Réactions allergiques		18.5%
Prurit	68	
Urticaire localisée	19	
Urticaire généralisée	14	
Erythème	6	
Œdème de la paupière	5	
Œdème du visage	5	
Œdème des lèvres	4	
Œdème des mains	3	
Troubles digestifs		12.3%
Vomissements	37	
Douleurs abdominales	19	
Diarrhées	17	
Nausées	8	
Dysgueusies (troubles du goût)	1	
Réactions neurologiques		10.2%
Maux de tête	29	
Paresthésies	29	
Sensations vertigineuses	10	
Affections ORL et respiratoires		8.4%
Rhinopharyngite	18	
Dyspnée	15	
Pharyngite	8	
Inflammation des voies respiratoires	7	
Otite	6	
Épistaxis	2	
Divers	31	4.6%

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, **3 nouveaux cas jugés médicalement significatifs** ont été rapportés (total cumulé : 36 cas). Il s'agit de douleur au niveau du membre vacciné, d'une orchite-épididymite (inflammation testiculaire) et de paresthésies avec vertiges et syndrome pseudo-grippal.

Pendant cette période, **9 nouveaux cas graves** ont été signalés (total cumulé depuis le 20 novembre 2009 : 48 cas), dont 6 rapportés chez la femme enceinte (voir paragraphe 6 ci-dessous).

Chez l'adulte :

Aucun cas grave (à l'exclusion de 6 cas rapportés chez les femmes enceintes) n'a été notifié chez l'adulte.

Chez l'enfant :

Deux cas graves ont été notifiés pour lesquels les données disponibles à ce jour sont insuffisantes pour établir un lien avec le vaccin. Des investigations complémentaires sont en cours :

- 1 cas d'hépatite chez un enfant de 28 mois ;
- 1 cas de convulsions chez une fillette de 10 mois dans le cadre d'une probable méningite.

Enfin, **1 cas de crise épileptique caractérisée par des absences** chez un nourrisson de 6 mois sans antécédent particulier, d'évolution favorable pour lequel le lien avec le vaccin n'a pas été établi.

L'ensemble des 12 cas graves rapportés avec PANENZA chez l'adulte (à l'exclusion de 17 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	Nb cas retenus ou pour lesquels le rôle du vaccin ne peut être exclu	%
Troubles du système nerveux			16.8%
Poussée de SEP	2	2	
Complications vasculaires			8.3%
Poussée hypertensive	1	1	
Atteintes hépatiques			8.3%
Hépatite cytolytique	1	0	
Troubles généraux et réactions au site d'injection			33.4%
Décès	2	0	
Douleur aggravée	1	1	
Syndrome grippal (dont 1 avec paresthésies)	1	1	
Réactions allergiques			8.3%
Réaction allergique	1	1	
Troubles oculaires			8.3%
Défauts visuels transitoires (évoquant un accident ischémique transitoire)	1	1	
Troubles hématologiques et de la coagulation			8.3%
Purpura thrombopénique idiopathique	1	1	
Troubles respiratoires			8.3%
Infection respiratoire	1	0	

L'ensemble des 19 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	Nb cas retenus ou pour lesquels le rôle du vaccin ne peut être exclu	%
Troubles du système nerveux			36.8%
Convulsion fébrile (dont 1 avec diarrhées et vomissements)	3	2	
Crise d'épilepsie	2	1	
Etat de mal épileptique	1	1	
Perte de connaissance	1	1	
Troubles gastro-intestinaux			10.5%
Vomissements	2	2	
Troubles hépatiques			5.3%
Hépatite cytolytique	1	1	
Troubles rénaux			5.3%
Aggravation de syndrome néphrotique	1	1	
Troubles généraux et réactions au site d'injection			10.5%
Fièvre	1	1	
Décès	1	1	
Troubles musculaires et articulaires			5.3%
Douleurs des membres inférieurs	1	1	
Atteintes cutanées			15.8%
Urticaire généralisée	3	2	
Troubles hématologiques et de la coagulation			5.3%
Adénolymphite mésentérique (syndrome douloureux abdominal et fébrile)	1	1	
Troubles respiratoires			5.3%
Encombrement bronchique	1	0	

3 - FOCETRIA (vaccin avec adjuvant)

Aucun nouveau cas n'a été rapporté depuis le précédent bulletin. L'Afssaps a déjà eu connaissance de 5 cas d'effets indésirables signalés dans les bilans antérieurs.

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

Depuis le dernier bulletin, quatre nouveaux cas ont été rapportés (total cumulé corrigé* : 8 cas) : 3 cas non graves (vomissements, urticaire, réaction allergique) et 1 cas jugé médicalement significatif : eczéma avec éruptions urticariennes chez un enfant de 3 ans présentant un terrain atopique. (* le nouveau cas d'epistaxis déclaré dans le bulletin n°10, est en réalité un suivi, initialement déclaré dans le bulletin n°8).

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 vaccinées.

Depuis le précédent bulletin, **7 nouveaux cas d'effets indésirables** chez la femme enceinte ont été rapportés à l'Afssaps. Il s'agit de :

- 2 cas de mort intra-utérine avec PANENZA survenus 1 à 6 jours après vaccination, avec dans un cas, une striction du cordon ombilical pouvant être à l'origine de la mort fœtale et dans l'autre cas, une suspicion de chorioamniotite (infection placentaire) vraisemblablement à l'origine de la mort fœtale ;
- 3 cas de fausse-couche spontanée (2 avec PANENZA et 1 avec un vaccin inconnu) ;
- 1 cas de mort néonatale à 4 jours de vie. Trois jours après la vaccination par PANENZA, le fœtus a présenté des troubles du rythme cardiaque et une diminution des mouvements qui ont motivé une césarienne. L'enfant présentait une souffrance cérébrale avec absence de respiration et est décédé. Le diagnostic s'oriente vers une maladie génétique ;
- 1 cas de tachycardie fœtale 12 jours après vaccination par PANENZA (amélioration après prise en charge ; observation en cours de suivi).

Au total, chez la femme enceinte, depuis le début de la campagne de vaccination, l'Afssaps a eu connaissance de :

- 11 cas de mort intra-utérine (1 avec PANDEMRIX et 10 avec PANENZA) ;
- 9 cas de fausse couche spontanée survenus jusqu'à 29 jours après la vaccination : 6 avec PANENZA (dont 1 cas jugé médicalement significatif dans le bulletin n°7), 1 avec PANDEMRIX, 1 avec FOCETRIA et 1 dernier avec 1 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 4 cas ;
- 1 cas de mort néonatale à 4 jours et 1 cas de tachycardie fœtale décrits ci-dessus avec 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 17 janvier 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.