



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

BILAN ACTUALISE DE PHARMACOVIGILANCE DES VACCINS ANTIGRIPPAUX A/H1N1

Mai 2010

DIRECTION DE L'EVALUATION DES MEDICAMENTS ET DES PRODUITS BIOLOGIQUES
Service de l'Evaluation et de la Surveillance du Risque et de l'Information du Médicament
Département de pharmacovigilance

INTRODUCTION

L'encadrement de la sécurité d'emploi des vaccins utilisés dans le cadre de la campagne nationale de vaccination contre la grippe A (H1N1), s'est basé sur un programme organisé et coordonné par le service de l'évaluation et de la surveillance du risque et de l'information (SURBUM) de l'Afssaps, en collaboration étroite avec le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Toulouse, centre chargé de la veille et de l'évaluation de l'ensemble des données recueillies par le réseau national de pharmacovigilance et les laboratoires pharmaceutiques.

En complément des activités de pharmacovigilance, l'Afssaps a mis en place plusieurs études pharmaco-épidémiologiques en partenariat avec différents organismes pour surveiller certaines populations à risque, ainsi que pour confirmer un éventuel signal émergent de la notification spontanée.

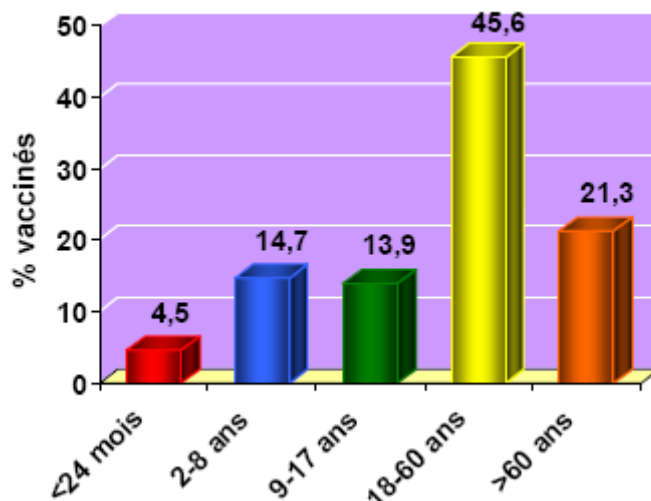
Ce programme de surveillance des effets indésirables médicamenteux (EIM) des vaccins grippaux A (H1N1) mis en place par l'Afssaps sur le territoire français, s'intègre dans le plan de gestion des risques (PGR) coordonné par l'Agence Européenne du Médicament (EMA). En concertation avec les autorités de sante européennes et en raison de leur gravité, un certain nombre *d'événements indésirables dits « d'intérêt particulier »* ont fait l'objet d'un suivi attentif. Il s'agit des affections du système nerveux, notamment le syndrome de Guillain-Barré, mais aussi les névrites, les convulsions, les paralysies faciales, les encéphalites ainsi que toute affection inflammatoire démyelinisante du système nerveux central ; des réactions anaphylactiques (allergies graves, choc anaphylactique), des vascularites, des échecs vaccinaux confirmés cliniquement et biologiquement et des décès.

BILAN NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ACTUALISE AU 28 MARS 2010

Données globales

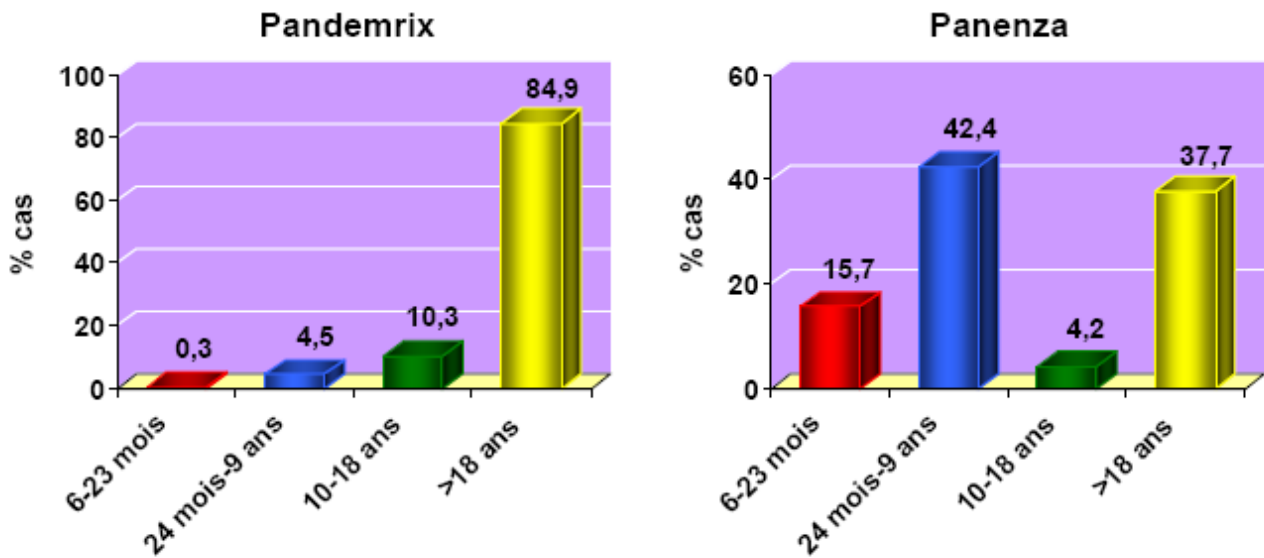
Au 28 mars 2010, plus de 5,7 millions de personnes ont été vaccinés dont plus de 4,1 millions par Pandemrix et plus de 1,6 millions par Panenza. A ce jour, seuls quelques milliers de doses de Celvapan et Focetria ont été utilisées.

Répartition du nombre de personnes vaccinées par tranche d'âge:



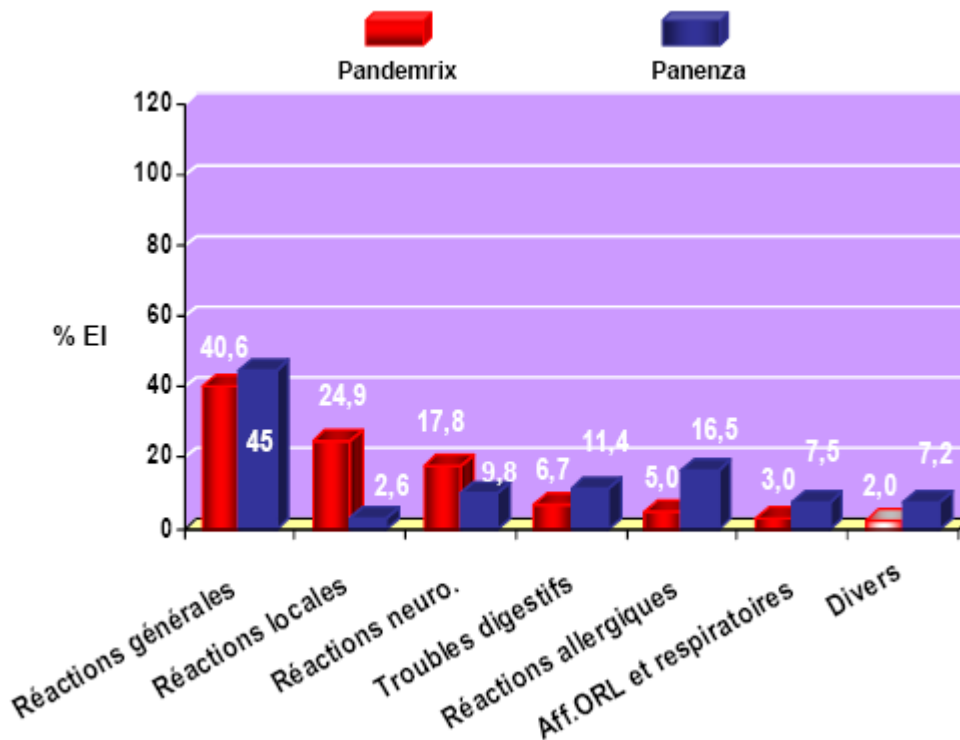
Au total, 4428 notifications spontanées d'effets indésirables (80 % par les professionnels de santé et 20 % par les patients) ont été recueillies, dont 3855 avec Pandemrix (dont 178 cas graves) et 549 avec Panenza (dont 87 cas graves avec Panenza) d'où un taux de notification de l'ordre de 9,4/10 000 vaccinés et 3,4/10 000 respectivement. Seuls 14 cas (Focetria) et 10 cas (Celvapan) d'effets indésirables ont été colligés. Quatre cas graves ont été rapportés pour Focetria uniquement. Le taux de notification ne peut être estimé pour ces deux vaccins en raison de l'absence de données précises d'exposition.

Répartition des effets indésirables par tranche d'âge avec Pandemrix et Panenza :



Quel que soit le vaccin considéré, on observe une prédominance des effets indésirables non graves attendus, de caractère bénin et transitoire. Leur proportion comparée à la totalité des cas recueillis pour chacun des vaccins est de 87.4% avec Pandemrix et 73.9% avec Panenza. Les réactions au site d'injection sont les réactions indésirables les plus fréquemment observées avec Pandemrix alors qu'avec Panenza, les réactions fébriles prédominent.

Répartition des cas non graves par système-organe rapportés avec Pandemrix et Panenza



Les dix effets indésirables non graves les plus fréquemment rapportés, tous attendus, avec Pandemrix et Panenza sont présentés dans le tableau ci-dessous :

PANDEMRIX			PANENZA		
Effet indésirable	Nombre d'effets indésirables	Taux de notification/ 100 000 vaccinés	Effets indésirables	Nombre d'effets indésirables	Taux de notification/ 100 000 vaccinés
Inflammation locale	1113	27.1	Fièvre	130	8.1
Douleur systémique	1056	25.7	Syndrome grippal	84	5.2
Douleur locale	1082	23.3	Prurit	81	5.1
Céphalées	762	18.6	Douleur systémique	59	3.7
Syndrome grippal	678	16.5	Vomissements	47	2.9
Fièvre	664	16.2	Paresthésies	45	2.8
Paresthésies	583	14.2	Fatigue	41	2.6
Fatigue	496	12.1	Céphalées	36	2.2
Prurit	238	5.8	Malaise	32	2.0
Vertiges	200	4.9	Urticaire	31	1.9

La proportion des cas médicalement significatifs observés après administration de Pandemrix et Panenza est respectivement de l'ordre de 8 % et de 10.2 % de la totalité des cas rapportés. Il s'agit d'effets indésirables pour la majorité d'entre eux, attendus, et dont l'intensité a entraîné une gêne fonctionnelle et/ou une incapacité temporaire.

La proportion des notifications graves (à l'exception des cas graves rapportés chez la femme enceinte) colligées avec Pandemrix et Panenza est respectivement de l'ordre de 4.6% et de 15.8% de la totalité des cas rapportés. Au vu des données cliniques et biologiques disponibles pour la majorité de ces observations, une association causale entre l'effet indésirable grave observé incluant les effets indésirables d'intérêt particulier et la vaccination ne peut être établie.

Les effets graves d'intérêt particuliers suivants sont ceux ayant été le plus fréquemment notifiés : 21 décès, 4 chocs anaphylactique, 9 cas de purpura thrombopénique immunologique (PTI), 6 poussées

de sclérose en plaques et 9 syndromes de Guillain-Barré. Le nombre attendu de syndromes de Guillain-Barré est en moyenne de 2,8 cas pour 100 000 personnes par an dans la population générale en France (données PMSI). En considérant que le risque de syndrome de Guillain-Barré est le même dans la population vaccinée que dans la population générale, le nombre attendu de cas de Guillain-Barré chez les 5,7 millions de personnes vaccinées en France, peut donc être estimé à environ 42 cas sur la période du 20 octobre au 28 mars 2010.

Données chez la femme enceinte

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.

A l'heure actuelle, la nature des cas graves rapportés dans cette population concernent principalement des morts fœtales *in utero* et des fausses couches.

Bilan des cas rapportés chez les femmes enceintes exposées à Pandemrix ou à Panenza :

Effet indésirable	Pandemrix	Panenza	Focetria	Inconnu	TOTAL CAS	Taux de notification / 100 000 Vaccinés
Mort fœtale <i>In utero</i>	1	12	0	0	13	0.2
Fausse couche	2	7	1	1	11	0.2
Anasarque foeto-Placentaire	0	1	0	0	1	-
Tachycardie foetale	0	1	0	0	1	-
Troubles du rythme foetal	0	1	0	0	1	-
Détresse respiratoire	0	1	0	0	1	-
Anamnios	0	1	0	0	1	-

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 de 1,4 % de fausses couches tardives survenant au début du deuxième trimestre.

Données de pharmaco-épidémiologie

- Environ 2000 femmes enceintes ayant été vaccinées contre la grippe A(H1N1)v 2009 pendant leur grossesse ont été incluses dans la cohorte PREGVAXGRIP mise en place par l'Afssaps en association avec les CRPV. L'objectif de cette cohorte est d'évaluer les conséquences fœtales éventuelles d'une exposition *in utero* à un vaccin contre la grippe A(H1N1)v 2009. Des résultats préliminaires devraient être disponibles au cours du deuxième semestre 2010.
- Les données de sécurité d'emploi des vaccins A(H1N1) sont également évaluées au sein de la cohorte de femmes enceintes mise en place par l'Inserm (cohorte COFLUPREG). Ces données sont en cours d'analyse.
- Les inclusions dans l'étude de sécurité post-AMM mise en place en France dans le cadre du Plan de Gestion des Risques de Panenza sont terminées. L'objectif de cette étude est d'évaluer la sécurité d'emploi du vaccin pandémique ; cette étude est toujours en cours puisque les sujets inclus sont suivis pendant six mois après la dernière injection de Panenza.
- Un observatoire des syndromes de Guillain-Barré a été mis en place par l'Afssaps dans 7 régions françaises en collaboration avec des neurologues et réanimateurs. Cet observatoire a été lancé le 4 novembre 2009 et l'objectif principal est d'avoir une estimation du nombre de syndromes de Guillain-Barré (SGB) survenant en période d'épidémie grippale (novembre 2009-avril 2010) par le

virus (H1N1)v2009 selon les étiologies retrouvées. La comparaison de la fréquence d'exposition à la vaccination et/ou au virus de la grippe A/(H1N1) chez les cas de SGB et dans une population de sujets témoins recrutés de façon contemporaine et dans les mêmes structures hospitalières que les cas permettra d'appréhender le risque éventuel lié à la vaccination dans le cadre de la pandémie grippale.

La grippe étant considérée comme un facteur de risque possible du syndrome de Guillain-Barré et le rôle de la vaccination anti-grippale ayant été évoqué lors de la campagne de vaccination contre le virus A/New-Jersey/H1N1 de 1976, l'étude des différentes étiologies des SGB est primordiale. Ainsi, sont recueillies dans l'observatoire les données d'exposition concernant les facteurs connus comme potentiellement liés au SGB (infections récentes, chirurgie...) ainsi que les facteurs de confusion potentiels pour la vaccination.

A ce jour, aucun signal particulier n'a été identifié au décours de la vaccination dans ces études.

BILAN EUROPEEN DE PHARMACOVIGILANCE ACTUALISE AU 28 MARS 2010

Un bulletin hebdomadaire relatif à un bilan actualisé des données européennes de pharmacovigilance des vaccins pandémiques enregistrés uniquement selon une procédure centralisée (Pandemrix, Focetria et Celvapan) est disponible sur le site de l'EMA (<http://www.ema.europa.eu/influenza/updates.html>).

Au 28 mars 2010, plus de 36 millions de personnes ont été vaccinées dont 28.9 millions par Pandemrix, 6.5 millions par Focetria et 659 400 par Celvapan. Le nombre de femmes enceintes vaccinées est de l'ordre de 488 600.

Au total, plus de 14 268 notifications spontanées d'effets indésirables ont été recueillies dont 10 763 avec Pandemrix (taux de notifications : 37.2/100 000 vaccinés), 2 972 avec Focetria (45.3/100 000) et 533 avec Celvapan (80.8/100 000). Le nombre de cas graves rapporté durant la période d'analyse n'est pas renseigné dans les bulletins hebdomadaires de l'EMA (Agence européenne d'évaluation).

CELVAPAN		FOCETRIA		PANDEMRIX		GLOBAL	
Total cas	TN/10 ⁵	Total cas	TN/10 ⁵	Total cas	TN/10 ⁵	Total cas	TN/10 ⁵
533	80.8	2 972	45.3	10 763	37.2	14 268	39.6

La majorité des réactions rapportées sont non graves et de natures identiques à celles colligées durant le suivi national de pharmacovigilance.

Bilan des cas d'intérêt particulier rapportés avec Pandemrix, Celvapan et Focetria :

Effet indésirable	CELVAPAN (488 600)		FOCETRIA(6.5M)		PANDEMRIX (28.9M)		GLOBAL (36M)	
	Nb cas	TN/10 ⁵	Nb cas	TN/10 ⁵	Nb cas	TN/10 ⁵	Total cas	TN/10 ⁵
Décès	2	0.4	23	0.3	151	0.5	176	0.5
Grossesse (MfiU, FC)	0	-	14	0.2	27	0.09	41	0.1
Guillain-Barré	1	0.2	4	0.06	18	0.06	23	0.06
Episode aigu démyélinisant	0	-	2	0.03	0	-	2	0.006
Choc Anaphylactique	0	-	2	0.03	24	0.08	26	0.07
Encéphalite	0	-	6	0.09	0	-	6	0.02
Paralysie Faciale	1	0.2	9	0.1	31	0.1	41	0.1
SEP	0	-	2	0.03	9	0.03	11	0.03
Névrite	0	-	0	-	15	0.05	15	0.04
Polyradiculo névrite	0	-	0	-	2	0.007	2	0.006
Vascularite	0	-	0	-	12	0.04	12	0.03

CONCLUSIONS

L'analyse des données actualisées de pharmacovigilance montre que les vaccins les plus utilisés en France, Pandemrix et Panenza, sont bien tolérés. A la suite de l'administration du Pandemrix, vaccin majoritairement utilisé en Europe, des réactions attendues transitoires telles que douleur au site d'injection, arthro-myalgie et paresthésies prédominent.

Au 28 mars 2010, les données de sécurité issues de la notification spontanée et des résultats préliminaires des études pharmaco-épidémiologiques en cours, tant sur le plan national qu'europpéen ne montrent pas de signal d'alerte particulier pouvant remettre en cause le profil de tolérance de ces vaccins.