

## Pandémie de grippe A (H1N1)v : bilan de pharmacovigilance des vaccins

**Carmen Kreft-Jais**

*Chef du Département de la Pharmacovigilance*

Dans le cadre de la campagne nationale de vaccination contre la grippe A (H1N1), l'encadrement de la sécurité d'emploi des vaccins utilisés repose sur un programme organisé et coordonné par l'Afssaps, en collaboration étroite avec les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et d'autres acteurs du système de santé.

Il a pour objectif de détecter les éventuels effets indésirables médicamenteux (EIM) des vaccins grippaux A (H1N1)v sur le territoire français.

Le bilan actualisé des effets indésirables observés durant la campagne de vaccination montre que ces derniers correspondent aux effets indésirables observés dans les essais cliniques mais aussi aux effets indésirables habituellement attendus pour toute vaccination. Par ailleurs, parmi les effets d'intérêt particulier (convulsion, affection neurologique,...), il n'y a pas eu de signal d'alerte mis en évidence à ce jour.

### Contexte

L'utilisation des vaccins peut engendrer, comme pour tout médicament, des effets indésirables, la plupart du temps bénins et transitoires et beaucoup plus rarement graves. Compte tenu de l'ampleur d'utilisation des vaccins pandémiques sur une courte période, il était particulièrement important d'adapter le dispositif de surveillance des effets indésirables afin de les suivre de façon aussi réactive et fiable que possible.

Dans cette perspective, en interaction avec d'autres acteurs du système de santé l'Afssaps a mis en place un dispositif renforcé de pharmacovigilance :

- Afin de faciliter **la déclaration des événements indésirables graves** susceptibles d'être dus aux vaccins, les professionnels de santé et les patients eux-mêmes avaient la possibilité de déclarer des éventuels effets indésirables grâce à des formulaires de déclaration téléchargeables disponibles sur le site de l'Afssaps. Un troisième formulaire était destiné aux femmes enceintes, à compléter par le médecin-traitant et à renvoyer au réseau national des CRPV pour réaliser un suivi des grossesses.
- **Les effets indésirables à signaler** concernaient tous les effets graves et/ou nouveaux. Une liste d'événements indésirables dits « d'intérêt particulier » a fait l'objet d'une surveillance attentive. Il s'agissait : des affections du système nerveux, notamment le syndrome de Guillain-Barré, et d'autres complications telles que 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 ; des décès.
- Par ailleurs, toute **exposition au cours de la grossesse** à un vaccin antigrippal A (H1N1)v ayant fait l'objet d'un signalement, impliquera un suivi jusqu'à la naissance de l'enfant.
- La surveillance s'est aussi appuyée sur plusieurs études de cohortes de sujets vaccinés. Certaines de ces cohortes ont été demandées par l'Agence Européenne du médicament (EMA) dans le cadre des dossiers d'AMM. L'Afssaps a également mis en place, avec ses partenaires publics et les laboratoires concernés, des suivis de cohortes propres à la France et qui portent sur le suivi de personnes les plus à risque vis à vis du virus A (H1N1)v, notamment les femmes enceintes. Par ailleurs, l'Afssaps a aussi mis en place en lien avec les services de neurologie et de réanimation de certains hôpitaux français un observatoire des syndromes de Guillain-Barré.

L'Afssaps, en collaboration avec le CRPV de Toulouse, a analysé en continu l'ensemble des déclarations du réseau des CRPV. L'Afssaps a également eu accès à la base CNAMTS de « gestion et de suivi de la vaccination A(H1N1)v » qui a permis de connaître précisément le vaccin reçu et le numéro de lot.

### Les bulletins périodiques de pharmacovigilance

Un effet indésirable qui se déclare pendant la période qui suit une vaccination n'est pas nécessairement imputable à la vaccination. C'est pourquoi le dispositif devait permettre non seulement de recenser de façon aussi exhaustive que possible les effets indésirables notamment graves, mais aussi d'apprécier dans quelle mesure ils peuvent ou non être mis sur le compte de la vaccination.

En France, la campagne de vaccination dans le cadre de la pandémie de grippe A(H1N1)v a débuté le 21 octobre 2009. Entre le 9 novembre 2009 et le 14 avril 2010, 17 bulletins périodiques de pharmacovigilance sur les vaccins utilisés dans le cadre de la pandémie A (H1N1)v ont été mis en ligne.

Ces bulletins visaient à recenser le type et le nombre d'effets indésirables déclarés à l'Afssaps, et d'informer en temps réel sur l'avancée des investigations réalisées et l'imputabilité des effets indésirables.

### Bilan sur la campagne de vaccination

En France, entre le 21 octobre 2009 et le 28 mars 2010, plus de 5,7 millions de personnes ont été vaccinées dont plus de 4,1 millions avec Pandemrix et plus de 1,6 millions avec Panenza. A ce jour, seuls quelques milliers de doses de Celvapan et Focetria ont été utilisées.

### Données générales

Au total, 4428 notifications spontanées d'effets indésirables (80 % par les professionnels de santé et 20 % par les patients) ont été recueillies :

	Nombre total d'effets indésirables	Nombre d'effets indésirables graves
Pandemrix	3855	178
Panenza	549	87
Focetria	14	4
Celvapan	10	-
TOTAL	4428	269

Quel que soit le vaccin considéré, les effets indésirables non graves attendus de caractère bénin et transitoire prédominent. 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.

La proportion des notifications d'effets indésirables graves (à l'exception des cas graves rapportés chez la femme enceinte) survenus à la suite de l'injection de 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 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.

## **Données chez les femmes enceintes**

Le vaccin Panenza était recommandé pour la vaccination des femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de la grossesse. Au cours de la campagne, plusieurs dizaines de milliers de femmes enceintes ont été exposées à la vaccination.

Les effets indésirables graves rapportés dans cette population concernent principalement des morts fœtales *in utero* et des fausses couches.

L'Afssaps précise que en dehors de toute vaccination, la fréquence de ce type d'évènements est de l'ordre de 4 pour 1000 naissances 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.

En dehors de ces données issues de la notification spontanée, au moins deux études de pharmaco-épidémiologie chez la femme enceinte sont en cours.

## **Syndrôme de Guillain-Barré**

Un observatoire des syndromes de Guillain-Barré a été mis en place par l'Afssaps dans 7 régions françaises en accord avec les neurologues et réanimateurs de certains hôpitaux.

L'objectif principal de l'observatoire est d'avoir une estimation du nombre de syndrome de Guillain-Barré survenant en période d'épidémie grippale par le virus de la grippe A(H1N1)v 2009 selon les étiologies retrouvées. Afin d'appréhender le risque éventuel lié à la vaccination dans le cadre de la pandémie grippale, la fréquence d'exposition à la vaccination et/ou au virus de la grippe A/(H1N1) sera comparée entre les cas de SGB et une population de sujets témoins recrutés de façon contemporaine et dans les mêmes structures hospitalières.

Depuis le début de la vaccination, 9 cas de syndrome de Guillain-Barré ont été rapportés après vaccination avec PANDEMRIX (6 cas) et avec PANENZA (3 cas).

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 2009 au 28 mars 2010.

## **Conclusion**

Les données actualisées 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 pouvant remettre en cause le profil de tolérance de ces vaccins.