



*Centre René Labusquière
Médecine et hygiène tropicales*



Cours International Francophone de Vaccinologie

Diplôme Universitaire de Vaccinologie

2011-2012

Méthodologie appliquée à la
pharmacovigilance en vaccination
Historique et perspective

Présenté par
Dr Guillaume Avenin

Résumé

La vaccination est une pratique de santé à part, qui applique à de grands ensembles porte de grands espoirs et soulève de proportionnelles craintes. Ce travail propose un état des lieux des principales pratiques de pharmacovigilance. Il souhaite décrire le cadre terminologique de la pharmacovigilance vaccinale de même que la nature des effets indésirables redoutés. Dans ce mémoire j'ai souhaité repérer les principaux acteurs et les principales méthodes de détection et de traitement du signal. Ce travail est illustré par des exemples historiques, notamment celui de la fièvre jaune. Il s'agit d'un travail documentaire, qui ne prétend pas à l'étonnement scientifique.

Abstract

Vaccination raises hopes and proportional fears. This work presents an overview of the main pharmacovigilance practices. He wants to describe the terminological framework of pharmacovigilance vaccine as well as the nature of the adverse effects feared. In this paper I wish to identify the main actors and main methods of detection and signal processing. This work is illustrated with historical examples, including that of yellow fever. This is a documentary work, which does not claim to scientific surprise.

Table des Matières

1. Introduction	4
2. Définition	5
2.1. La pharmacovigilance	5
2.2. L'évènement indésirable grave	5
2.3. L'effet indésirable grave	5
2.4. L'imputabilité du cas individuel	5
2.5. La causalité en épidémiologie	8
2.6. Conclusion causale	8
2.7. La balance-bénéfice-risque	9
3. Le signal en pharmacovigilance	11
3.1. La qualité du signal	11
3.2. Les problèmes liés aux vaccins	11
3.3. Les effets indésirables liés au programme de vaccination	12
3.4. Les effets indésirables et les populations particulières	13
3.5. L'intensité du signal	13
3.6. Résumé	14
4. Le cycle de vie de la Pharmacovigilance	15
4.1. La surveillance des industriels : les plans de développement clinique	15
4.2. Les autorités de santé : les règles du jeu	15
4.3. Les usagers : la santé par le public	17
5. Du Signal à la causalité : quelques exemples historiques	18
5.1. Le vaccin anti amarile.	18
5.2. Le vaccin contre la coqueluche et les encéphalopathies	19
5.3. Le ROR et l'autisme	19
6. Considérations méthodologiques	20
6.1. Les sources de données de sécurités	21
6.2. Les bases de données de dispensation du vaccin	21
6.3. Circulation des datas	22
6.4. Les méthodes statistiques	22
6.5. La dissémination	23
7. Conclusion	25

1. Introduction

La vaccination est une pratique médicale porteuse d'espoir et de peur. L'espoir d'éradiquer des maladies dangereuses et la peur que le pari individuel nous soit défavorable. L'homme en bonne santé parie que le vaccin qu'il accepte le protégera d'une maladie hypothétique. Il le fait en confiance avec le professionnel de santé, qui a poursuivi une réflexion sur la balance bénéfique de la vaccination et conclu à son intérêt.

Quels sont les éléments défavorables de cette analyse dans l'inconscient du médecin et du patient. Il s'agit de la prévention de maladies oubliées, dont la prévalence est faible. La vaccination semble viser l'enfance, c'est-à-dire concerner la population la plus fragile, la plus innocente qui soit. La vaccination débute le plus souvent par une piqûre, acte honni par les patients entre tous, car perçu comme douloureux et un peu inquiétant (effraction du soi par excellence). Enfin il s'agit d'une action de santé publique, dans laquelle l'intérêt collectif est dominant et peu paraître coercitif.

La vaccination ainsi présentée apparaît comme un événement indésirable en soit et est ressenti comme tel dans la population. Il faut démontrer l'intérêt de la vaccination, c'est-à-dire que celle-ci offre une balance-bénéfice-risque favorable, de façon si flagrante, que ces gênes et peurs soient dépassées.

La dimension de santé publique impose également que cette démonstration aille effectivement dans le sens du bien-être commun. Nous voyons d'ores et déjà que nous devons concentrer la discussion sur l'évaluation bénéfice risque au niveau de l'effet indésirable grave, que nous définirons en préambule.

Le vaccination concerne potentiellement des milliards d'individus, la détection des événements indésirables grave dans la population vaccinée et non vaccinée est donc particulièrement compliquée. Corollaire de cette dernière proposition, l'administration à des millions de personnes offre la possibilité de s'exprimer à des événements de probabilité infime. De quelle manière l'évènement rare et grave est-il attribuable à la vaccination ? Dans quelle proportion ce risque détecté affecte l'intérêt du vaccin ?

Dans ce mémoire, consacré aux méthodes de pharmacovigilance du vaccin nous nous intéressons au cheminement depuis la détection de l'effet indésirable, jusqu'à sa prise en compte dans le raisonnement de santé Publique. Quel est-il ? Comment est-il collecté ? Comment est-il analysé ? Comment est-il pris en compte et communiqué ?

Nous essaierons de fournir un cadre formel à ces questions et d'aborder cette question au travers d'exemple historique comme celui de la fièvre jaune.

2. Définition

2.1. La pharmacovigilance

En France, la pharmacovigilance est définie à l'article L 5121–22 : « La pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits mentionnés à l'article L 5121–1 ».

Pour mémoire, ce qui était inscrit jusqu'à fin 2011, avant l'adoption de la LOI n° 2011–2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé : « Surveillance du risque d'effet indésirable ».

2.2. L'évènement indésirable grave

Les événements indésirables sont considérés comme ayant un caractère de gravité (événement indésirable grave, EIG) « à partir du moment où ils sont cause d'hospitalisation ou ils entraînent une prolongation de l'hospitalisation, une incapacité à la sortie de l'unité ou un risque vital. »

Autrement dit un évènement de santé ayant conduit à :

- une hospitalisation ou une prolongation de l'hospitalisation
- une incapacité ou une invalidité permanente
- la mise en jeu du pronostic vital
- le décès.

2.3. L'effet indésirable grave

On parle d'effet indésirable grave lorsqu'une causalité est présumée avec un soin et dans le cadre de notre sujet avec l'administration d'un vaccin. On parle d'imputabilité.

Dans le cadre de la vaccination, on parle volontiers de AEFI pour « Adversevent following immunization », ou en français, manifestation postvaccinale indésirable (MAPI) grave.

2.4. L'imputabilité du cas individuel

Savoir si un lien entre un évènement de santé et les éléments qui l'ont précédé est plausible, différentes règles ont été édictées.

Méthode française

Elle envisage séparément l'imputabilité intrinsèque et l'imputabilité extrinsèque. Cette dernière correspond au signalement de l'effet suspecté dans les bases de références.

L'imputabilité intrinsèque repose sur 7 critères, d'une part sur des critères chronologiques :

- Délai de survenue de l'événement indésirable par rapport à la prise du médicament
- Évolution de l'événement indésirable après arrêt du médicament
- Ré-administration du médicament

et d'autre part, des critères sémiologiques :

- Existence ou non d'une explication pharmacologique (mécanisme d'action)
- Autres explications possibles (diagnostics différentiels)
- Existence d'examen de laboratoire ou d'explorations spécifiques prouvant la cause médicamenteuse
- Facteurs favorisants

Imputabilité internationale

Cette classification adoptée par l'OMS repose sur la définition d'évènement certain, probable, possible, improbable ou non classable

Certain

- Anomalie clinique ou biologique, ayant une relation temporelle plausible avec l'administration du médicament
- Ne pouvant être liée à aucune maladie ou à aucun autre médicament
- Réponse plausible à l'arrêt du médicament (pharmacologique et pathologique)
- Événement identifié au plan pharmacologique et physiopathologique
- Réadministration positive (le cas échéant)

Probable/plausible

- Anomalie clinique ou biologique, ayant une relation temporelle raisonnable avec l'administration du médicament
- Ne paraissant pas liée à une maladie ou à un autre médicament
- Réponse raisonnable à l'arrêt du médicament (clinique)
- Données sur la Réadministration non nécessaires

Possible

- Anomalie clinique ou biologique, ayant une relation temporelle raisonnable avec l'administration du médicament
- Peut être aussi lié à une maladie ou à un autre médicament
- Informations floues ou absentes sur l'évolution à l'arrêt du médicament

Improbable

- Anomalie clinique ou biologique, ayant une relation temporelle improbable, mais non exclue avec l'administration du médicament
- Une maladie ou d'autres médicaments expliquent de façon plausible la survenue de l'effet

Conditionnel / non classé

- Anomalie clinique ou biologique
- Nécessitant un complément d'information pour une évaluation appropriée, ou
- Informations complémentaires en cours d'évaluation

Non évaluable / non classable

- Notification suggérant un effet indésirable
- Ne peut être évalué, car informations jugées insuffisantes ou contradictoires
- Avec impossibilité de compléter les informations

Limite

Reprenons cette méthode en considérant la vaccination.

Nous réalisons un acte à un très grand nombre d'enfants. Nous sommes en amont de tout évènement. Le lien temporel est donc toujours possible. Pour le critère temporel, la limite de 8 semaines est couramment citée, sans qu'une référence ait été trouvée.

On ne peut pas arrêter le médicament ou le réintroduire, les règles liées à cette réversibilité de l'effet secondaire sont donc maintenues en échec.

La chaîne des évènements est telle qu'elle permet de trouver nécessairement une explication physiopathologique à quasiment tous les effets (présence du virus modifié dans les tissus...), d'autant que la procédure visant à modifier le fonctionnement du système immunitaire agit au plus près du soi.

2.5. La causalité en épidémiologie

Après détection du signal, la question devient : « peut-on considérer la vaccination comme facteur de risque indépendant de tel ou tel signal ? ».

Claude Bernard écrit en 1865 :

L'esprit de l'homme ne peut concevoir un effet sans cause, de telle sorte que la vue d'un phénomène éveille toujours en lui une idée de causalité. Toute la connaissance humaine se borne à remonter des effets observés à leur cause. À la suite d'une observation, une idée relative à la cause du phénomène observé se présente à l'esprit ; puis on introduit cette idée anticipée dans un raisonnement en vertu duquel on fait des expériences pour la contrôler.

Selon ces principes nous utilisons donc pour répondre à cette question les méthodes expérimentales développées en épidémiologie.

Ces études sont soumises aux mêmes pressions méthodologiques, mais il s'agit là d'évaluer des événements rares, ce qui rend l'utilisation de base de pharmacovigilance de dimensions colossales absolument nécessaire afin d'obtenir la puissance nécessaire (voir le paragraphe intensité du signal).

2.6. Conclusion causale

Une simple corrélation n'est pas synonyme de causalité. Les critères de Bradford Hill, aussi connus sous le nom de critères de Hill pour la causalité, sont un groupe de conditions minimales pour fournir une preuve adéquate d'une relation causale entre deux événements. Ils ont été établis par l'épidémiologiste anglais Sir Bradford Hill (1897–1991) en 1985 :

- Force de l'association (risque relatif ou Odds ratio) ;
- Cohérence (répétition des observations dans différentes populations) ;
- Spécificité (une cause produit un effet) ;
- Relation temporelle (temporalité). Les causes doivent précéder les conséquences ;
- Relation dose effet ;
- Plausibilité (plausibilité biologique) ;
- Preuve expérimentale (chez l'animal ou chez l'homme) ;
- Analogie (possibilité d'explications alternatives).

Le GACVS [1] créé en 1999 à l'initiative de l'OMS a finalement retenu 5 qualités pour juger de l'imputabilité d'un événement indésirable à une vaccination :

- reproductibilité

- force statistique de l'association
- spécificité
- relation temporelle
- cohérence physiopathologique

2.7. La balance-bénéfice-risque

Après avoir déterminé l'efficacité attendue, repérer les risques encourus, il suffit d'optimiser la balance-bénéfice-risque pour utiliser au mieux le produit de santé.

Pas si simple, car contrairement à ce que pourrait suggérer le terme de « balance » la mesure quantitative de ce paramètre est particulièrement difficile

Mesurer le bénéfice

Mesurer un gain de santé en prévention, consiste à mesurer le nombre d'évènements indésirables évité. Il s'agit dans les études cliniques du critère de jugement principal.

Ce bénéfice est étroitement dépendant des conditions épidémiologiques générales (hygiène, niveau socio-économique, performance du système de santé, action de santé déjà disponible...). On mesure un bénéfice sur échantillon, dont la représentativité doit être réévaluée constamment.

Dans le cadre de la vaccination, l'évaluation du bénéfice individuel est encore compliquée en raison :

- d'une grande variabilité individuelle (notion de population vulnérable)
- d'un effet groupe bien connu dans l'évaluation vaccinale.

L'évaluation de l'efficacité vaccinale n'est pas l'objet de ce mémoire, il s'agit simplement de dire ici, que le bénéfice est certainement changeant selon les lieux et les époques et les personnes.

Mesurer les effets indésirables

La détection des effets indésirables est évidemment le point clef d'un système de pharmacovigilance (key safety point).

Il faut détecter les évènements indésirables puis les documenter de manière suffisamment précise pour distinguer contingence et causalité.

Il s'agit de ce processus que nous allons examiner en détail.

Les balances bénéfices-risques

Depuis les informations acquises sur les bénéfices et les risques consentis. Nous en arrivons à l'appréciation du risque-bénéfice.

Idéalement, nous aurions un score type, dont la positivité coïnciderait avec une balance favorable et la négativité une balance défavorable.

Un tel score est encore l'objet de recherche, et la balance est un jugement qualitatif, qui a pour principale expression en France : le Service Médical Rendu.

Schématiquement, elle est défavorable si

— le risque est important en regard de l'effet attendu,

— si le risque est trop fréquent en regard du bénéfice.

3. Le signal en pharmacovigilance

La pharmacovigilance débute dès les premières administrations du vaccin à l'animal, autour de la question « quel évènement pourrait se produire avec l'administration de ce produit ? ».

L'utilisation de plus en plus large du produit permet de prévoir un profil de tolérance, puis de confirmer cette tolérance.

3.1. La qualité du signal

La qualité d'un signal dépend d'une part de sa contextualisation et d'autre part de la précision de son énoncé. Le formulaire et les termes de recueil sont des éléments importants de même que le suivi.

Pour le codage des signaux de pharmacovigilance, nous signalerons simplement le travail du CIOMS organisme non gouvernemental basé en suisse et affilié par l'OMS, qui publie le dictionnaire MedRa pour le récit des effets secondaires et dont la dernière publication est intitulé « Definitions and Applications of Terms for Vaccine Pharmacovigilance " {CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance, 2012}. Cet ouvrage renvoie largement au travail de la Brighton collaboration. Il s'agit de fait d'un document de référence

En France le formulaire de déclaration des effets indésirables pour les vaccins est commun avec les autres produits de santé.

3.2. Les problèmes liés aux vaccins

Des défauts peuvent être liés à l'antigène choisi ou à ses excipients/adjuvants. On peut craindre :

- des infections par le pathogène utilisé en vaccination (uniquement pour les pathogènes vivants atténué) — des réactions paradoxales de l'organisme hôte (maladie auto-immune en particulier)
- des défauts liés au processus de fabrication

Pour illustrer ce dernier cas, l'exemple le plus important de l'histoire vaccinale est celui de la vaccination par le BCG à Lübeck. Voici un extrait de l'encyclopédie Wikipedia sur cet épisode :

Au début d'août 1929, la culture BCG venue de l'Institut Pasteur à Paris fut transformée en vaccin dans le laboratoire de Deycke par Anna Schütze, infirmière très consciencieuse, mais non qualifiée en bactériologie. On découvrit plus tard que le laboratoire n'était pas adapté à la fabrication de vaccins, puisqu'une séparation spatiale claire n'existait pas entre les cultures vaccinales et les cultures de tuberculose infectieuse dont on s'occupait en même temps.

La vaccination commença officiellement le 24 février 1930. ... La majorité des parents accepta par écrit cette vaccination gratuite. Au cours de deux mois suivants, 256 nouveau-nés (soit 84 % de tous les nouveau-nés) reçurent à Lübeck le vaccin oral contre la tuberculose.

Le 17 avril le premier enfant mourait de la tuberculose. C'est après la mort d'un quatrième

enfant que Deycke arrêta le 26 avril les vaccinations.

.. ce que l'on appela le procès Calmette s'ouvrit le 12 octobre 1931, ..., Deycke fut condamné le 6 février 1932 à deux ans de prison pour meurtre et atteinte corporelle par négligence. Altstaedt fut quant à lui condamné pour meurtre et atteinte corporelle par négligence à 15 mois de prison.

... sur les 251 enfants vaccinés, 72 enfants moururent en tout d'une tuberculose généralisée, 131 autres eurent une tuberculose clinique avec guérison et 41 ne présentèrent aucun symptôme, mais firent une conversion tuberculitique ... Ce malheur retarda en Allemagne l'introduction de la vaccination par BCG jusqu'à la Seconde Guerre mondiale.

En Allemagne, en raison de la rareté de la tuberculose ... la Commission permanente des Vaccins (STIKO) a décidé en mars 1998 de ne plus recommander la vaccination par BCG.

3.3. Les effets indésirables liés au programme de vaccination

Comme, il est bien perçu par la population des événements peuvent survenir en lien direct avec l'administration vaccinale :

- Sepsis liés à l'utilisation d'aiguille souillée
- Rupture de la chaîne du froid et altération du produit
- Mauvaise technique d'injection, notamment erreur de dose

Nous prendrons comme exemple, le rôle controversé des campagnes vaccinales dans la propagation du VIH dans la seconde partie du XXe siècle.

L'origine du VIH est une réelle énigme scientifique. L'hypothèse la plus généralement retenue a été élaborée entre autres par S.Plotkin, elle postule du passage du singe à l'homme via une consommation de singes contaminés chassés, mais le virus simien évoluant depuis plusieurs milliers d'années et cette pratique de chasse étant ancestrale comment, expliquer l'explosion de la maladie dans la seconde partie du XXe siècle.

Selon Preston Marx et Ernest Drucker par la réutilisation de seringues non stérilisées, l'usage de pistolets injecteurs, à l'occasion d'actes médicaux divers (des vaccinations, des transfusions, etc.) Cette hypothèse fut portée à son extrémité par un groupe de chercheurs mené par Gisselquist qui alla jusqu'à affirmer en 2003 que ces mauvaises pratiques médicales étaient responsables de 60 % des contaminations.

Nous ne disposions pas à cette époque de système de pharmacovigilance suffisant pour évaluer correctement ces spéculations, que l'on peut espérer fausses. Il est pourtant plausible que les conditions épidémiologiques externes et en particulier le développement des activités humaines expliquent cette brusque évolution.

Ce qui est certain c'est qu'aujourd'hui ce type d'accident ne doit plus avoir lieu ce qui explique

l'importance de ce sujet et des contrôles. Ce qui est certain également c'est que le vaccin est aujourd'hui plus grand espoir de vaincre le sida.

3.4. Les effets indésirables et les populations particulières

Les populations particulières sont :

- Les femmes enceintes et allaitantes,
- La population pédiatrique,
- Les populations immunodéprimées (immunodéficience innée ou acquise),
- Enfin, les personnes âgées sont une population sur laquelle de plus en plus d'interrogation vont peser notamment en raison d'une diminution de l'efficacité vaccinale.

Des études ad'hoc sont souvent prévues pour apprécier l'impact vaccinal sur ces populations.

3.5. L'intensité du signal

La fréquence des événements indésirables est définie en utilisant la convention suivante validées par l'OMS : fréquent ($> 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($> 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($> 1/10000$, $< 1/1000$). Le tableau qui suit permet de se faire une idée de la puissance nécessaire pour la mise en évidence d'un lien de causalité pour les événements rares ou très rare (ex : SEP et vaccination contre l'HVB).

Table A1. Sample sizes for cohort studies^a

Incidence in control group	Relative risk to be detected							
	0.2	0.3	0.5	0.75	1.25	1.5	2.0	2.5
0.00001	1 970 717	2 788 497	6 306 290	29 429 320	37 837 603	10 510 431	3 153 120	1 634 946
0.00005	394 133	557 684	1 261 219	5 885 657	7 567 179	2 101 980	630 585	326 965
0.0001	197 060	278 832	630 585	2 942 699	3 783 376	1 050 923	315 268	163 467
0.0005	39 401	55 751	126 078	588 332	756 333	210 078	63 015	32 669
0.001	19 694	27 865	63 015	294 037	377 953	104 973	31 483	16 320
0.005	3 928	5 557	12 564	58 600	75 249	20 888	6 257	3 240
0.01	1 957	2 769	6 257	29 170	37 411	10 378	3 104	1 605
0.05	381	538	1 212	5 627	7 140	1 969	582	297
0.10	184	259	582	2 684	3 357	918	266	133
0.15	118	166	372	1 703	2 095	568	161	79
0.20	85	120	266	1 212	1 465	393	109	52
0.25	65	92	203	918	1 086	287	77	35
0.30	52	73	161	722	834	217	56	24
0.35	43	60	131	582	654	167	41	16
0.40	36	50	109	477	519	130	30	11
0.45	30	42	91	395	414	101	21	6
0.50	26	36	77	329	329	77	14	—
0.55	22	31	66	276	261	58	8	—
0.60	19	27	56	231	203	42	2	—
0.65	17	23	48	194	155	29	—	—
0.70	15	20	41	161	113	17	—	—
0.75	13	17	35	133	77	7	—	—
0.80	11	15	30	109	46	—	—	—
0.85	10	13	25	87	18	—	—	—
0.90	8	11	21	68	—	—	—	—
0.95	7	9	17	51	—	—	—	—

^a $\alpha = 0.05$ (two tailed), $\beta = 0.10$ (power = 90%), control : exposed ratio = 1 : 1. The sample size listed is the number of subjects needed in the exposed group. An equivalent number would be included in the control group.

3.6. Résumé

La vaccination est toujours dans son jeune âge, mais avec une expérience riche. On peut décliner les effets indésirables attendus pour les vaccins dans les catégories suivantes :

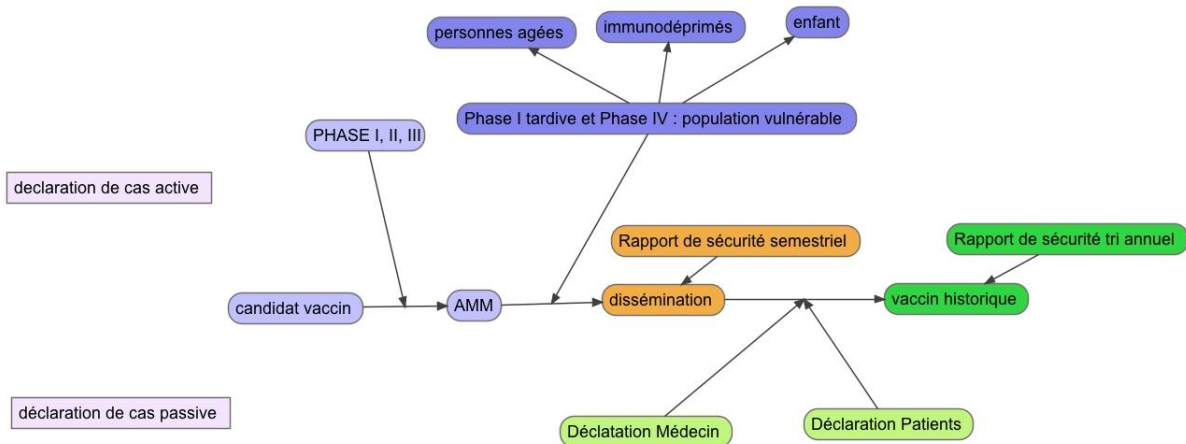
- une réaction locale ou générale suivant immédiatement ou à court terme de faible gravité (réaction locale, fièvre),
- une réaction locale ou générale grave : facilement identifiable car typique ou fréquente (arrêt précoce du vaccin),
- une maladie infectieuse contractée dans les suites proches de cette vaccination (liée au vaccin ou à la vaccination),
- des pathologies graves inattendues survenant dans les suites proches de la vaccination à plus ou moins brèves échéances (maladie auto-immune en particulier) rare et difficilement identifiable.

C'est bien entendu cette dernière catégorie qui pose le plus de problème, car elle offre une infinité de signaux possible (d'où le critère spécificité dans les éléments d'appréciations de l'OMS, mais la spécificité en pharmacovigilance peut simplement être la fréquence).

Chaque signal doit être traité par une étude ad'hoc. Hors ce signal étant faible, la taille de l'étude ad'hoc pour infirmer ce risque est souvent colossal. Nous en reparlerons dans la partie suivante.

Une dernière catégorie d'effet indésirable, mais l'un des plus importants à prendre en compte est l'inefficacité du vaccin au regard du coût consenti.

4. Le cycle de vie de la Pharmacovigilance



4.1. La surveillance des industriels : les plans de développement clinique

Les principaux acteurs de cette méthode expérimentale sont les industriels.

Les premières phases de la pharmacovigilance sont bien entendues, les essais cliniques réalisés dans le cadre du développement d'un médicament. Il s'agit d'une détection active.

La qualité méthodologique du signal est généralement excellente, les populations dépistées sont de plus en plus larges, mais les données sont assez peu accessibles (les récentes décisions de l'EMA changeront profondément cette dernière assertion selon les modalités d'application et la réalité de cette application) .

4.2. Les autorités de santé : les règles du jeu

Les autorités de santé son au premier plan.

Elles ont l'autorité de contrôle. Au niveau européen, il s'agit de l'EMA, au niveau national il s'agit de l'ANSM. Elles sont à l'origine des cadres réglementaires dans lequel sont commercialisés les médicaments.

Les principales références réglementaires applicables au niveau européen sont :

- les bonnes pratiques de pharmacovigilance (GPV en anglais)
- Révision de la directive 2004/27/CE et du règlement 2004/726/CE Publication au Journal Officiel de l'Union Européenne le 15 décembre 2010

- Règlement 1235/2010
- Directive 2010/84/EU à transposer dans les 18 mois

Les principaux points réglementaires applicables sont au niveau national :

- le code de santé publique récemment modifié par la loi de décembre 2011

La surveillance passive post AMM

Les autorités de santé organisent un système de veille « passive ».

L'EMA entretient la base Eudract, qui recense les EIG pour tous les médicaments en Europe.

En France, les professionnels de santé déclarent les effets indésirables aux 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), situés dans des structures hospitalières, et qui ont chacun leur propre compétence géographique.

Les agences imposent également la réalisation d'un rapport périodique de sécurité, initialement semestriel, aux détenteurs d'AMM, dont le contenu est fixé par décret.

Aux États-Unis un système de déclaration autonome directement par les patients est au coeur de la politique de sécurité vaccinale. Il s'agit du VAERS

Les plans de gestion des risques

Pour certains nombres de produits dont les vaccins font partie, les autorités de santé peuvent décider de mettre en place une surveillance renforcée.

La recommandation sur les “plans de gestion des risques”, adoptée par l'EMA le 20 novembre 2005, les décrit comme composés de deux parties :

- la Partie I expose le profil d'effets indésirables du médicament pressenti par la firme et le plan de pharmacovigilance adopté en concertation avec l'agence. l'agence compétente : activités de routine, dont les rapports périodiques (alias PSUR pour “periodic safety update report”), et activités complémentaires en fonction de risques identifiés ou potentiels (mesure de l'incidence du risque sur diverses populations en fonction de la dose et de la durée d'exposition, par rapport à un médicament de référence, etc).
- La Partie II comporte une évaluation du besoin d'activités de minimisation des risques et, le cas échéant, un “plan de minimisation du risque” : modifications de l'étiquetage ou du conditionnement, informations aux patients, etc.

Le Gardasil a dès sa mise sur le marché fait l'objet d'un plan national de gestion des risques, qui comportait :

- le suivi classique des EIG par les centres régionaux de pharmacovigilance (centralisé par Bordeaux)

- un suivi du registre national des grossesses pour l'exposition au Gardasil durant la grossesse
- une étude visant à évaluer le risque éventuel de maladie auto-immune, par le biais d'une approche cas témoin

Les autorités de santé collectent de grande quantité d'information. On constate aujourd'hui que la tendance est à la mutualisation des données. Les challenges techniques à cette mutualisation sont considérables.

4.3. Les usagers : la santé par le public

Les médecins et autres professionnels de santé

Les professionnels de santé observent et échangent. Ces informations de sécurité d'usage, sont publiées de manière large via les revues professionnelles, au travers de cas cliniques rapportés.

Les exigences de qualités peuvent varier, les règles de probité scientifiques sont de rigueur. Il s'agit d'un signal dense, très accessible grâce aux bases de données type Pubmed, d'une grande qualité méthodologique. Sans redondance.

Les patients

Les patients sont enfin la source la plus abondante de signal, mais en France l'absence de cadre méthodologique de déclaration est un frein à l'exploitation de ce signal.

Sa dissémination est par contre très importante, notamment via les médias de masses et internet.

5. Du Signal à la causalité : quelques exemples historiques

Afin de re-contextualiser cette chaîne de surveillance du vaccin, intéressons nous à quelques exemples historiques d'alerte de sécurité.

5.1. Le vaccin anti amarile.

Le vaccin contre la fièvre jaune est disponible depuis le milieu du XXe siècle et son efficacité est de l'ordre de 90 % ou plus.

Deux vaccins disponibles au départ

Le virus est isolé en 1927 par Adrian Stokes. Quelques années plus tard, Max Theiler parvient à atténuer une souche de virus qui conserve un pouvoir immunogène, ouvrant la voie au vaccin. Celui-ci recevra en 1951 le prix Nobel de médecine pour ses travaux. Une autre souche atténuée, développée en France vers la même période, conduit à un second vaccin, mis au point et introduit en 1934 par Jean Laigret, de l'Institut Pasteur, et largement utilisé en Afrique jusqu'en 1982, où les complications neurologiques (encéphalites chez l'enfant) le font abandonner. [2]

Les formes viscérotropiques

Une étude rétrospective a signalé un cas dès 1975, des atteintes viscérotropes semblables à la fièvre jaune associée à un syndrome viscérotrope n'a pas été reconnu qu'en 1996, et le nom lui a été donné en 2002. La maladie viscérotrope associée au vaccin Fièvre jaune a été définie comme une maladie fébrile qui commence 3–5 jours après la vaccination et ressemble cliniquement à la fièvre jaune acquise naturellement. En Mars 2007, 36 cas de maladie viscérotrope associée au vaccin contre la fièvre jaune ont été rapportés. Quatre autres cas ont été signalés au Pérou en 2008. Munoz et d'autres ont rapporté un cas en mai 2008 en Espagne, le premier cas de la maladie est déposé en 2009 en Equateur. [3]

L'utilisation du vaccin étant recommandée dans de très nombreux pays et de vastes études ont pu examiner ce sujet et apporté des données rassurantes sur la sécurité d'emploi de ce vaccin notamment chez les populations sensibles comme les personnes âgées. [4]

2008 : Le vaccin anti-amaril chez les populations VIH

Le vaccin est contre indiqué chez les patients gravement immunodéprimés, néanmoins dans le cadre de campagne de vaccination de masse en réponse à des flambées épidémiques tout particulièrement en Afrique, de nombreux sujets VIH ont certainement été vaccinés. L'OMS soulignait dans son rapport le peu d'étude de suivi de ces sous-groupes de population.

5.2. Le vaccin contre la coqueluche et les encéphalopathies

En 1948, un article du journal *Pediatrics* relatait 15 cas d'encéphalopathies dans les suites immédiates d'une vaccination par le vaccin anti coqueluche.

Le suspect est le vaccin anti pertussis à germes entiers, largement utilisés dans la population pédiatrique. Il existe un rationnel physiopathologique, le signal est honnête et la large utilisation du vaccin dans les programmes de vaccinations dans les pays en développement notamment incite à réévaluer la balance bénéfice risque

En 2006, une étude cas témoin rétrospective d'une cohorte de près de 2 millions d'enfants impliquant 452 cas sur une période de 15 ans (1981–1995) concluait que le vaccin ROR n'était pas associé à la survenue d'une encéphalopathie dans les 90 jours suivants l'administration du vaccin avec un OR à 1.22 avec un IC95 entre 0.45 et 3.3.

Néanmoins à terme, l'utilisation de germes acellulaire et la vaccination adulte est certainement la meilleure réponse à donner à cette controverse.

5.3. Le ROR et l'autisme

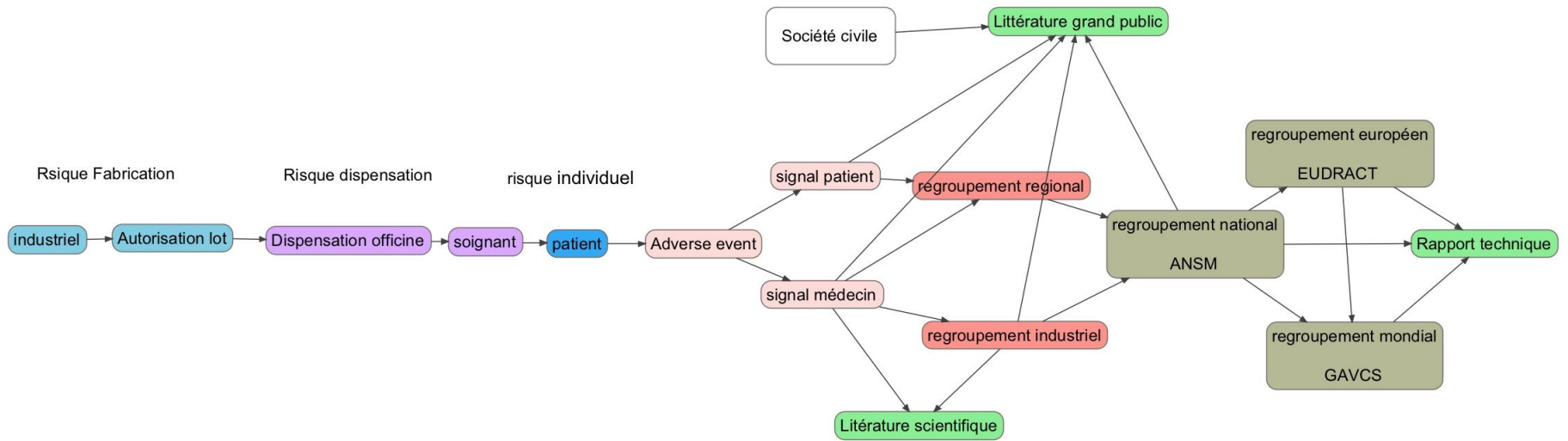
L'autisme est une maladie infantile dont l'incidence augmente de manière considérable durant ces dernières années. Une étude datant de 1998 a fait un lien entre le vaccin ROR (rougeole-rubéole-oreillons) et l'autisme infantile. Elle fut initialement publiée dans le *Lancet*. La revue médicale s'est formellement rétractée en février 2010 sur cette étude et le *British Medical Journal* est engagé sur les années 2010–2011 dans un vaste démontage de cette étude.

Mais dans l'intervalle cette controverse a logiquement remis en perspective la balance bénéfice risque [5] et de vastes études ont du répondre précisément à cette question [6], sous-tendue par une explication physiopathologique : virémie et tractus digestif.

On peut noter que la revue de littérature scientifique sur ce sujet a révélé un nombre étonnamment élevé d'articles inutilement polémiques contre l'étude de Wakfield. Or si le signal avait été vrai et honnête, la question méritait effectivement d'être posée.

6. Considérations méthodologiques

Comme représenté sur le schéma suivant le cycle de la sécurité du vaccin est étoffé. Nous n'aborderons pas ici les problématiques de sécurité de la production industrielles. Sujet à part entière.



6.1. Les sources de données de sécurités

La propriété des données

La Pharmacovigilance est certes un enjeu de santé publique, mais nous devons souligner l'importance de l'enjeu privé. Nous n'en dirons pas plus dans ce mémoire sur ce sujet.

Les datas des essais cliniques

Ces données sont assez souvent identifiables (grâce à des sites comme clinical trials), d'accès parfois limités. Les données de sécurités doivent être centralisées par le porteur d'AMM. Il y a peu de risques de doublons, le recueil est d'une grande qualité méthodologique, car précis et exhaustif.

Les bases d'évènements indésirables déclarées par les médecins : l'ANSM centralise

Les évènements déclarés par les médecins sont également d'une bonne qualité méthodologique, évaluée enregistrés, puis transmis à l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé), qui coordonne l'ensemble du système. Leur principal défaut est l'absence d'exhaustivité. Difficile d'affirmer avec certitude, la proportion d'évènements indésirables correctement signalés.

Si un effet indésirable est transmis au laboratoire pharmaceutique propriétaire du médicament, il doit le déclarer directement à l'Afssaps sous 15 jours si l'effet indésirable est grave (décès, mis en jeu du pronostic vital, hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, invalidité, anomalie ou malformation congénitale, autre critère médicalement important).

Autres

On pense en particulier à la VAERS américaine. Probablement exhaustif, un tel système est-il suffisamment précis ?

6.2. Les bases de données de dispensation du vaccin

Afin de documenter la dissémination du vaccin et de permettre une approche de pharmacoépidémiologie, cette information est cruciale.

La meilleure information serait celle renseignée au moment de l'administration vaccinale. En Angleterre, le GPRD est un modèle du genre pour l'exploration en pharmacovigilance, car elle couple information de dispensation avec données de santé. Il n'existe pas à ma connaissance de système national renseignant cette donnée. En France, le plus efficace semble d'utiliser la base de données de l'Assurance maladie en France,

Il faut souligner le nombre important de bases privées sur ce domaine (IMS, Cegedim, les bases de données des mutuelles).

6.3. Circulation des datas

Collaboration Public — privé

Cette collaboration est contrainte par la loi, l'internationalisation des industries du médicament, et des plans de développement clinique.

Collaboration internationale

Cette collaboration est particulièrement intéressante lorsque les données sont publiques et l'on a pu voir la place prépondérante de l'expérience brésilienne dans l'évaluation du Vaccin contre la fièvre jaune.

Comme nous l'avons mentionné plus haut, cette collaboration internationale a pris plusieurs formes, dans le contexte de la pharmacovigilance, cela s'est traduit par exemple par la création d'un Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale sous l'égide de l'OMS.

6.4. Les méthodes statistiques

Les méthodes d'analyses

Aucune méthode ne m'a semblé particulière à l'analyse des grands jeux de données que sont les vaccins. En particulier les techniques de data mining largement utilisées pour l'analyse des grandes bases de données dans d'autres domaines sont remarquablement absentes de la littérature médicale (à bon escient ?). Peut-être de par le poids de la technique Bernardienne vue plus haut.

Néanmoins, on peut s'attendre dans un avenir proche à des études plus originales (voir les concepts de la l'épidémiologie intégrative).

Qui doit analyser le signal ?

Il s'agit d'abord d'une conjonction de compétence nécessaire. Afin de juger de la situation, il faut certainement réunir des spécialistes de la santé (médecin et pharmacien), des économistes de la santé, des épidémiologistes et des représentants de la population (les politiques dans les démocraties participatives et dans les autres régimes tiennent ce dernier rôle).

Par ailleurs, la neutralité de l'expert est aujourd'hui un objet d'attention particulier (pour le public et pour l'industriel). Sans rentrer dans l'analyse fine des mécanismes de l'altération ou de l'induction de la partialité du jugement, il s'agit d'un enjeu majeur de santé publique :

- Les industries du médicament sont avant tout des entreprises commerciales privées et à ce titre ne paraissent pas légitimes dans l'appréciation des politiques de santé publique.
- Les états et leur représentant fonctionnaire (agence du médicament au premier plan) sont souvent désignés comme les interlocuteurs de référence. Mais les intentions politiques sont également source de méfiances.

- Il existe également de nombreux groupes hostiles idéologiquement à la vaccination.
- La société civile est riche en expertise alterne (exemple de la revue prescrire et des associations de patients) : l'université par exemple est un vivier pertinent des expertises nécessaires.

6.5. La dissémination

Les rapports techniques

Les rapports techniques de pharmacovigilance. L'ANSM met à disposition sur son site les rapports des différents comités. Plus important les RCP des médicaments sont garantis par ces autorités. Pour information, en annexe vous trouverez la liste des avis rendus par le GAVCS.

Les données individuelles

La mise à disposition des données individuelles des essais cliniques est aujourd'hui un pas en avant colossal, à mon sens. C'est un engagement de transparence et d'ouverture et surtout l'opportunité à un contrôle des résultats fournis et à des ré-analyses enrichissantes de données notamment de la part de praticien.

Les relais professionnels

La littérature spécialisée et les autorités de santé sont les principaux médias à destination des professionnels. De nombreuses questions ont été formulées :

- revue méthodologique des articles
- littérature grise
- prête nom et conflit d'intérêt

Il me semble que la plupart de ces critiques ont été prise en compte (revue avec comité de relecture, déclaration des conflits d'intérêts).

Les relais grands public

Ce sont ces relais qui façonnent l'opinion. Schématiquement, on peut dire que :

- La presse et les grands média relaient davantage
 - o Les nouveautés, qui produisent un effet d'annonce sans proposer de mise en perspective
 - o Des messages simplistes
 - o Les critiques, les alarmes et les polémiques.

- Internet est très pertinent pour corriger des informations erronées, et très efficaces pour laisser perdurer des croyances erronées.

7. Conclusion

La vaccination ne peut être indemne d'effet indésirable, il faut distinguer les effets du vaccin et les effets de la campagne. Si nous nous concentrons sur les effets propres aux vaccins, il semble que dans un environnement de production contrôlée, les principaux effets secondaires à détecter après les phases de développement clinique sont :

- des événements indésirables de gravité similaire à la pathologie évitée dont la fréquence peut contre-balancer le bénéfice
- des événements indésirables plus grave que la pathologie évitées, dont l'incidence est souvent très rares

Dans les deux cas, il s'agit d'analyse sur de vastes échantillons, difficile à mener quoiqu'indispensable. On notera l'intérêt particulier de l'introduction différée des vaccins d'un pays à l'autre dans cette perspective (cette asynchronie est par exemple à l'origine de l'étude japonaise innocentant le ROR dans l'autisme).

Les enjeux à long terme

Les perspectives vaccinales sont nombreuses, d'autant que la vaccination donne un avantage sélectif décisif à l'être humain face en lui permettant une adaptation infiniment plus rapide à certains pathogènes. Les espoirs de contrôle de l'épidémie de SIDA reposent largement sur cette méthode.

Pour conserver l'adhésion de la population, il faut certainement fournir l'effort ad hoc, justifiant cette confiance, de surveillance honnête et loyale des effets néfastes et positifs de cette pratique.

Les récentes évolutions du système de pharmacovigilance me semblent aller dans ce sens. L'OMS a ainsi mis en place le Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) et nous avons mentionné les avancées récentes dans ce domaine.

L'évolution des maladies dans un monde vacciné

Les pathologies infectieuses sont un équilibre dynamique entre deux êtres vivants, la vaccination enseigne au corps à nous défendre de certains d'entre eux de manière contrôlée. Néanmoins ce faisant nous rompons cet équilibre vivant. Nous l'espérons à notre avantage. Ce fut le cas pour la variole, bientôt pour la poliomyélite.

Mais des questions doivent nous rester en tête : l'introduction de virus vivant pour la grippe ne va-t-il pas favoriser l'évolution plus rapide de certains virus ? Les souches dominantes de pneumocoque vont elles évoluées, si oui dans quel sens (la vaccination pourrait entraîner une baisse de la pression antibiotique et induire une diminution des résistances ou à l'inverse les souches dominantes étant combattues des souches moins bien adaptées à l'homme et donc plus agressives vont prendre le relais) ? Certaines maladies de l'enfance retardées par la vaccination ne

vont-elles pas prendre un poids particulièrement lourd à l'âge adulte ?

Dans un monde aux moyens limités la question de la pertinence économique de telle ou telle vaccination doit également être posée.

Ces questions justifient de conserver un esprit critique et ouvert sur cette fabuleuse aventure qu'est la vaccination, d'autant que devant la complexité de ces problèmes nous touchons à la limite d'expression de nos modèles mathématiques usuels.

Annexe

GAVCS

Liste des rapports

6–7 June 2012 meeting Thiomersal in vaccines; Aluminium adjuvants; Vaccine safety in pregnancy and lactation; Use of influenza vaccines during pregnancy; Causality assessment of Adverse Events following Immunization; Core variables for AEFI monitoring.

7–8 December 2011 meeting Safety of influenza A(H1N1)pdm09 vaccines; Rotavirus vaccines and intussusception; Vaccine safety in pregnancy and lactation; Global network for postmarketing surveillance and AEFI monitoring; Implementing the Global Vaccine Safety Blueprint.

15–16 June 2011 meeting Safety profile of meningococcal A conjugate vaccine; Causes of adverse events following immunization; Information about rates of reactions to vaccines; Developing a global strategy for enhancing vaccine safety;

8–9 December 2010 Rotavirus vaccine and intussusception; Safety of pandemic influenza A(H1N1) 2009 vaccines; Yellow fever vaccine and HIV infection; Meningitis A conjugate vaccine.

16–17 June 2010 meeting Safety of pandemic A (H1N1) influenza vaccines; Febrile seizures after seasonal influenza vaccine in Australia; Porcine circoviruses and rotavirus vaccines; Live attenuated hepatitis A vaccine; Updated safety of meningococcal A conjugate vaccine; Yellow fever vaccine and breastfeeding.

3–4 December 2009 meeting Safety of pandemic A (H1N1) influenza vaccines; Review of safety profile on meningococcal A conjugate vaccine from clinical trials; Use of BCG vaccine in HIV-infected infants; Strengthening global monitoring of adverse events following immunization.

17–18 June 2009 meeting Safety of experimental malaria vaccine RTS,S/AS01; Age of administration of rotavirus vaccines; Safety of human papillomavirus vaccines; Assessing the safety of novel influenza vaccines; Safety of measles vaccine in children infected with HIV.

17–18 December 2008 meeting Safety of rotavirus vaccines; Safety of human papillomavirus vaccines; Vaccine safety alerts; GACVS subgroups.

18–19 June 2008 meeting Safety of yellow fever vaccine; Diphtheria-tetanus-pertussis vaccine and asthma; Non-specific effects of DTP vaccine on child mortality; Pregnancy outcomes after inadvertent immunization with rubella vaccine; Mitochondrial diseases and vaccination; Thiomersal; Report from subgroups.

12–13 December 2007 meeting Guillain-Barré syndrome and vaccination; Safety of immunization in immunocompromised individuals; Safety of yellow fever vaccines; Hepatitis B

vaccination and rheumatoid arthritis; Safety of live 14-14-2 Japanese encephalitis vaccine; Safety of meningococcal B vaccines; Rotavirus vaccines and Kawasaki disease; Modus operandi of the committee and additional information.

12-13 June 2007 meeting Monitoring vaccine safety; Safety of vaccine formulations; Mumps vaccine virus strain repository; Safety of BCG vaccines; Safety of human papillomavirus vaccine; Update on Menactra® and Guillain-Barré syndrome; Safety of rotavirus vaccines; Influenza vaccines: update; Modus operandi of the Committee and additional information.

29-30 November 2006 meeting Monitoring vaccine safety; Report of the WHO Expert Committee on Biological Standardization; Safety of vaccine formulations; Vaccinating adolescents and young adults: problems with coincidental pathologies and safety assessments; Safety of mumps vaccine strains; Safety of BCG vaccine in HIV-infected children; Update on Menactra® and Guillain-Barré syndrome; Pandemic influenza vaccines; Safety of Japanese encephalitis vaccination in India; Safety of pneumococcal conjugate vaccine.

6-7 June 2006 meeting Vaccine safety monitoring and the WHO Programme for International Drug Monitoring; Post-marketing surveillance of rotavirus vaccines; Safety of squalene; Immunogenic overload; Safety of pandemic influenza vaccines; Safety issues of varicella vaccines; Modus operandi of the Committee and additional information

1-2 December 2005 meeting Vaccine Safety Net; Safety issues associated with pandemic influenza vaccines; Safety of adjuvants; Rotavirus vaccine safety; Subacute sclerosing panencephalitis and measles vaccination; Chronic fatigue syndrome and hepatitis B vaccination; Conjugate meningococcal vaccine and Guillain-Barré Syndrome; Modus operandi of the Committee.

9-10 June 2005 meeting Mouse brain-derived Japanese encephalitis vaccine; Safety of SA 14-14-2 Japanese encephalitis vaccine; Isoniazid resistance of bacille Calmette-Guérin strains; International drug monitoring; Thiomersal; Safety of hexavalent vaccines; Subacute sclerosing panencephalitis and measles vaccination; National regulatory authorities planning workshops.

2-3 December 2004 meeting Safety of adjuvants; Thiomersal: neurobehavioural studies on animal models; Safety of residual cellular DNA in vaccines; Transmissible spongiform encephalopathy; Potential risk of vaccines produced on yeast; Safety of hexavalent vaccines; Yellow fever; Vaccine Safety Net.

10-11 June 2004 meeting Safety of adjuvants; Dengue vaccine safety; Effect of diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) vaccination on child survival

3-4 December 2003 meeting Intranasal influenza virus vaccine; Influenzae vaccines and neurological complications; Influenza vaccination of women during pregnancy; Nonspecific effects of childhood immunization; Safety issues in the poliomyelitis eradication campaign; International reference laboratory for mumps virus isolates; Yellow fever vaccine safety; BCG immunization in HIV-positive subjects; Safety of smallpox vaccination; Switch from rubella vaccine to mumps, measles and rubella vaccine; Aluminium-containing vaccines and macrophagic myofasciitis.

11–12 June 2003 meeting Adverse events following mumps vaccination; Safety of smallpox vaccines; Safety of BCG vaccination in immunocompromised individuals; Thiomersal

16–17 December 2002 meeting MMR and autism; Oculorespiratory syndrome; Hepatitis B vaccination and leukaemia

20–21 June 2002 meeting Safety of thiomersal-containing vaccines; Hepatitis B vaccine and leukaemia; Hepatitis B vaccine and multiple sclerosis; Aluminium-containing vaccines and macrophagic myofasciitis; Bell palsy following intranasal vaccination; Potential adverse impact of routine vaccination on child survival

23 March 2001 Causality assessment of adverse events following immunization

15 October 1999 About GAVCS; Macrophagic myofasciitis and aluminium-containing vaccines
Contact us

Liste des sujets couverts

AEFI	MMR vaccines and autism
Adjuvants	Monitoring vaccine safety
BCG vaccines	Mumps vaccines
Bell's Palsy following intranasal vaccination	Pharmacovigilance
Diphtheria, tetanus and pertussis vaccines	Pneumococcal vaccines
Global Vaccine Safety Blueprint	Pregnancy and lactation
Hepatitis A	Residual cellular DNA in vaccines
Hepatitis B vaccines	Rotavirus vaccines
Hexavalent vaccines	Safety of experimental malaria vaccine
Human papillomavirus vaccines	RTS,S/AS01
Immune overload	Smallpox vaccines
Influenza vaccines	Thiomersal and vaccines
Japanese encephalitis vaccines	Transmissible spongiform encephalopathies
Malaria vaccine	Vaccinating adolescents and young adults
Measles vaccines	Vaccine formulations
Menactra meningococcal vaccine and Guillain-Barré Syndrome	Vaccines produced on yeast
Meningococcal A conjugate vaccine	Yellow fever vaccines

Bibliographie

- 1 Folb PI, Bernatowska E, Chen R, *et al.* A Global Perspective on Vaccine Safety and Public Health: The Global Advisory Committee on Vaccine Safety. *Am J Public Health* 2004;**94**:1926–31.
- 2 Staples J MT. Yellow fever: 100 years of discovery. *JAMA* 2008;**300**:960–2.
- 3 Douce RW, Freire D, Tello B, *et al.* A Case of Yellow Fever Vaccine–Associated Viscerotropic Disease in Ecuador. *Am J Trop Med Hyg* 2010;**82**:740–2.
- 4 Thomas RE, Lorenzetti DL, Spragins W, *et al.* Active and passive surveillance of yellow fever vaccine 17D or 17DD-associated serious adverse events: Systematic review. *Vaccine* 2011;**29**:4544–55.
- 5 Ahearn WH. What Every Behavior Analyst Should Know About the ‘MMR Causes Autism’ Hypothesis. *Behav Anal Pract* 2010;**3**:46–50.
- 6 Honda H, Shimizu Y, Rutter M. No effect of MMR withdrawal on the incidence of autism: a total population study. *J Child Psychol Psychiatry* 2005;**46**:572–9.