

Méthodologie appliquée à la pharmacovigilance en vaccination Historique et perspective

Présentation du 25 Octobre 2012

DIU Vaccinologie

Guillaume AVENIN

Plan

- Intro
- Présentation de l'exemple
- La mise sur le marché
- Le signal
- La démonstration épidémiologique
- L'analyse du signal et la diffusion de l'information
- Conclusion

Intro

- La confiance se vérifie,
- L'humilité est une qualité de l'esprit,
- La méthode est fondamentale à la connaissance scientifique,
- Quelles sont les méthodes utilisées pour dépister les effets indésirables inattendus de la vaccination ?

Intro 2

- Le mémoire est construit comme un déroulé de l'acte de pharmacovigilance en vaccinologie et questionne les problèmes méthodologiques de cette surveillance.
- Pour mettre à l'épreuve ce déroulé je vous propose de l'appliquer à un exemple d'actualité : Pandemrix et Narcolepsie.

Présentation de l'exemple

Pandémie 2009

- La grippe A (H1N1) évoquée ici est la pathologie respiratoire aiguë à transmission inter-humaine apparue en 2009 et déclarée pandémie mondiale par l'OMS en juin de cette même année.
- Initialement appelée grippe porcine par l'OMS, la grippe A a également été nommée grippe mexicaine avant que l'organisation mondiale ne recommande le nom de grippe A (H1N1).
- L'appellation « grippe A H1N1 » recouvre l'ensemble des virus du sous-type H1N1 de la grippe A, telle la grippe 1918 (surnommée « grippe espagnole ») et une bonne partie des gripes saisonnières.
- Nom scientifique précis : A/California/04/2009 "H1N1" .

Vaccin grippal : Pandemrix

- Une souche particulière :
 - H1N1v
- Un adjuvant particulier :
 - AS03

La mise sur le Marché

Développement clinique et AMM

- Avis favorable sur l'autorisation adoptée par le Comité des médicaments à usage humain, le 24 Septembre 2009
- Pandemrix a une autorisation sous «circonstances exceptionnelles» : mock-up procedure.
- Le vaccin initialement développé pour H5N1 a pu être soumis directement pour autorisation après remplacement de la souche afin de permettre une réactivité maximale e situation de pandémie
- RCP « classique »

Etude clinique

- Environ 6000 personnes dans différentes classes d'âge
- Les effets indésirables rapportés sont listés selon les fréquences suivantes :
 - Très fréquent ($\geq 1/10$)
 - Fréquent ($\geq 1/100$ et $<1/10$)
 - Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $<1/100$)
 - Rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$)
 - Très rare ($< 1/10\ 000$)

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.

Surveillance Post AMM

- Le titulaire de l'AMM doit
 - PSUR semestriel
 - Engagement d'étude post commercialisation
- Mise en Place d'un plan de gestion des risques
 - Européen
 - Au niveau National
- Pharmacovigilance classique basé sur les CPR
 - (Rapport disponible)

Le signal

L'évènement indésirable grave : la narcolepsie

- Narcolepsie ou maladie de Gelineaux: dysomnie, avec endormissement inopinée
- [Cataplexie](#),: faiblesse musculaire soudaine ressentie lors d'une période d'émotions fortes
- Incidence usuelle : 0,000001

L'imputabilité du cas individuel 5

- Les premiers cas ont été signalés en Suède,
- Premier cas Dr Palm
 - le rapport étant fait selon un argument chronologique principalement
- « Case inventory study » en Suède confirme le phénomène
- Cas détecté en Finlande et notification en France en aout 2010

La balance bénéfice-risque

- Le risque encouru justifie-t-il la gravité de l'EIG ?
- Lars Palm : « I cannot say that the Swedish authorities should have acted differently. They feared a pandemic like the Spanish flu. The narcolepsy side effect is so odd that I don't think anyone could have predicted it. But it is important that the affected children and adolescents are not forgotten. Narcolepsy is a lifelong disease and we don't know yet how much harm the disease will cause in their future life »

La causalité en épidémiologie

Les étude d'incidences

- Augmentation confirmé du taux d'incidence de base de la narcolepsie en Finlande et en Suède après la mise en place de la campagne de vaccination (automne 2009) par rapport à la période précédente (période 2000-2009)
 - Ex Finlande :
 - 2002: incidence annuelle pour les enfants de moins de 17 ans 0.31 (0.12-0.51) per 100,000
 - 2010 : incidence de 5.3/100,000 (17-fois plus).

Cohorte rétrospective en Suède

- Paru dans le BMJ :
 - « Retrospective cohort study linking individualised data on pandemic vaccinations to an inpatient and specialist database on healthcare utilisation in Stockholm county for follow-up during and after the pandemic period. »
 - Codage en CIM 10 ciblant les maladies démyélinisantes
 - 1,024,019 were vaccinated against H1N1 and 921,005 remained unvaccinated

Etudes Cas témoin: Etude Narco-Flu

- Les cas étaient définis comme des patients avec un diagnostic de narcolepsie, validé et classé selon les critères de la définition établie par la **Brighton Collaboration**
- 130 cas et 280 témoins
- Conclusion atypique : surrisque dans toutes les tranches d'âges

L'analyse et la diffusion du signal

Interprétation du signal et des études

- Conclusions comparées CHMP (Eurosurveillance septembre 2010)/ Revue Prescrire (octobre 2012)
 - Même analyse des données :
 - Un signal
 - Uniquement avec Pandemrix
 - Pas d'imputabilité évidente
 - Des études supplémentaires nécessaires
 - Conclusion opposée
 - CHMP : pas de restriction d'usage (en 2010 plus de commercialisation du Pandemrix en 2012 en France pour l'ANSM)
 - Prescrire : Choisir et prescrire un vaccin sans AS03

Diffusion de l'information

- Interrogatoire Pubmed : « Pandemrix et Narcolepsy »
 - La première publication émane du CHMP
 - Les rapports des programmes de surveillance nationaux sont tous retrouvés et indexés
- La communication de l'ANSM:
 - Suivi du plan de surveillance renforcée dispo
 - Pré publication de l'étude VAESCO en ligne
 - Page dédiée

Diffusion de l'information

- Le monde
 - Premier article en aout 2010 (1 mois avant la publication Pubmed)
- Canard enchainé, le Parisien, le Monde suivent les actualités
 - Large écho du sur-risque évoqué par l'étude cas témoin française notamment

Conclusion

Un bilan Positif

- Vaccination de masse : les effets très rare se manifestent
- Le système de détection européen fonctionne bien
- Une capacité de réponse qui semble sous optimale en France du fait de l'absence d'organisation et de formalisation des données de santé de soins primaires

Ouverture : les effets indésirables liés au programme de vaccination

- Vaccination de masse versus vaccination ciblée :
 - Susceptibilité HLA possible mécanisme à deux coups (enfant à priori non à risque touché)
 - Polémique importante -> Echec relatif et « herd réticence »
 - Peu de vaccin fait
 - Peu cout efficace
 - Une méfiance étendue aux autres vaccins et programmes vaccinaux
- Et si cela avait été pour de vrai (pandémie aussi grave que craint)?
 - Les données étaient-elles déjà rassurante pour la population ?
 - La méfiance était-elle le principal mobile ?
 - Cette vaccination de masse aurait-elle du être initiée ? Être menée à son terme ?