

COMMUNICATION

Quelle Pharmacovigilance pour les vaccins ?

MOTS-CLÉS : VACCINS. PHARMACOVIGILANCE. PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE. EFFETS INDÉSIRABLES À LONG TERME

Which pharmacovigilance for vaccines?

KEY-WORDS: VACCINES. PHARMACOVIGILANCE. PHARMACOEPIDEMOLOGY. LONG TERM ADVERSE EFFECTS

Jean-Louis MONTASTRUC^{1,2,3,4,5}, Geneviève DURRIEU^{2,3}, Isabelle LACROIX^{2,3,4,5}, Maryse LAPEYRE-MESTRE^{2,4,5}, Christine DAMASE-MICHEL^{2,3,4,5}, Haleh BAGHERI^{2,3,4,5}, Agnès SOMMET^{2,4,5}

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Les vaccins sont des médicaments. Comme tous les médicaments, ils sont soumis à des tests précliniques puis à des essais cliniques. Comme pour tous les médicaments, ces essais cliniques, indispensables, restent malheureusement toujours insuffisants en raison, par exemple, d'un suivi obligatoirement trop court, d'un effectif insuffisant et de l'absence de représentativité des sujets inclus... C'est, encore une fois, souligner l'intérêt, pour les malades et pour leurs médecins, d'un suivi après l'AMM de Pharmacovigilance. La Pharmacovigilance des vaccins repose d'abord, comme pour tous les autres médicaments, sur la notification des effets indésirables médicamenteux aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Pour les vaccins, celle-ci est d'abord spontanée (c'est-à-dire non sollicitée

1. Membre de l'Académie nationale de médecine, Paris, France
2. Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, Centre Hospitalier Universitaire et Faculté de Médecine de l'Université de Toulouse, France.
3. Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, France.
4. INSERM UMR 1027, Faculté de Médecine de l'Université de Toulouse, France
5. CIC INSERM 1436, Université et Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, France

Tirés à part : Professeur Jean-Louis MONTASTRUC, Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, Faculté de Médecine, 37 allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse, France.

E-mail jean-louis.montastruc@univ-tlse3.fr

Article reçu le 8 mars 2016

ou passive) puis sollicitée (encouragée, active, comme ce fut le cas pour le vaccin H1N1) impliquant l'ensemble des professionnels de santé et de la population (sujets vaccinés, famille, entourage...). La notification spontanée reste la seule méthode permettant une alerte précoce avec mise en évidence d'un signal. Les méthodes de pharmacoépidémiologie s'utilisent secondairement pour confirmer, infirmer un signal issu de la notification et quantifier le risque à l'échelon populationnel. Selon la question posée, il peut s'agir de suivis de cohortes, d'enquêtes cas-témoin, de méthode attendu-observé ou encore de séries auto-contrôlées (cas propre témoin). La Pharmacovigilance est indispensable à une évaluation moderne, clinique et médicale, de la balance bénéfices risques des vaccins. La connaissance des données de pharmacovigilance des vaccins permet aussi de rappeler l'excellente balance bénéfices risques de ces médicaments, balance bien supérieure à celle de beaucoup d'autres classes médicamenteuses.

SUMMARY

Vaccines are drugs. Like all medicines, they are submitted to pre-clinical tests and then clinical trials. These tests and trials are essential but unfortunately insufficient because, for example, they are necessarily too short, they include too few subjects not representative of future treated patients... These points underline, once again, the importance for both patients and their doctors of the pharmacovigilance after marketing authorization. Pharmacovigilance of vaccines involves first, like all other medicines, the reporting of adverse drug reactions to the regional pharmacovigilance centers. For vaccines, it can be first spontaneous (i.e. not solicited or passive) and sought (encouraged active, as did for the H1N1 vaccine) involving not only health professionals but also the whole population (patients, relatives...). Spontaneous reporting remains the only method for an early warning detection. The pharmacoepidemiological methods (case-control, cohort studies, expected-observed method, Self Controlled Cases-Series...) are secondarily used to confirm or deny a signal suggested by spontaneous notifications. More than elsewhere, these studies are also needed to quantify the populational risk. Pharmacovigilance is essential for a modern, clinical and medical evaluation of the benefit of vaccine. Knowledge of vaccine pharmacovigilance data also allows to recall the excellent benefits harms balance of these drugs, much higher than that of many other drug classes.

Ces dernières années, de nombreuses questions portant sur la pharmacovigilance et la sécurité des vaccins ont été médiatisées [1-3]. On a discuté par exemple des risques de syndromes de Guillain et Barré, de maladies démyélinisantes, de maladies auto-immunes, d'invaginations intestinales aiguës, d'exacerbation d'asthme, de narcolepsie... Notre propos n'est pas de discuter en détail tous ces risques mais de présenter les différentes méthodes permettant d'étudier la sécurité des vaccins tout au long de leur développement clinique et également après leur commercialisation.

Les vaccins sont des médicaments. Ils correspondent en effet à la définition des médicaments « par fonction », c'est-à-dire des produits possédant des propriétés préventives et/ou modifiant les fonctions organiques de l'organisme. Cependant, les vaccins sont au sein des médicaments, des produits particuliers. D'une part, ils sont administrés à des sujets non malades (et le plus souvent à des nourrissons ou des enfants) pour prévenir une maladie de survenue hypothétique. Cette maladie est

généralement inconnue ou oubliée du grand public ce qui conduit à une vision partielle, biaisée et souvent fausse du problème. D'autre part, les bénéfices de la vaccination s'avèrent non seulement individuels (pour les populations vaccinées) mais également populationnels (pour les sujets non vaccinés). Cette dernière caractéristique est appelée *herd immunity* (« immunité de masse ») par les anglo-saxons [2].

Bien qu'étant particuliers, les vaccins obéissent aux règles de développement de tout médicament. Ainsi, après les tests de pharmacologie expérimentale (non envisagés dans cet article), ils sont soumis, comme tous médicaments, d'une part à des essais cliniques et d'autre part à un suivi post autorisation de mise sur le marché de pharmacovigilance.

Les essais cliniques

Les essais cliniques des vaccins possèdent une première caractéristique inhabituelle. En effet, le nombre de sujets participant aux essais cliniques reste généralement faible [4]. Pour les vaccins, on admet des valeurs variant entre 5 à 10 000 patients, chiffre supérieur à bien des médicaments [1-3].

Comme pour tous les médicaments, les essais cliniques des vaccins vont évaluer leur efficacité et leur sécurité. Cependant, le critère d'efficacité des vaccins concerne en priorité l'étude des variations des taux circulants d'anticorps. Ces essais dits d'« immunogénicité » permettent par exemple de définir les doses, les modalités d'administration ou de caractériser certains sous-groupes de populations... Ces essais d'immunogénicité sont obligatoires alors que, selon les recommandations européennes, les évaluations cliniques s'avèrent facultatives, tant celles évaluant l'efficacité (capacité à prévenir l'infection) que « l'effectivité » (effets sur la morbi-mortalité) [5]. En fait, elles seront tout naturellement obtenues plus tard lors de l'utilisation des vaccins en situation réelle.

Les essais cliniques des vaccins permettent de préciser également les événements indésirables : il s'agit le plus souvent d'événements « non graves », telles que des réactions locales ou fébriles... [6].

Ainsi, l'évaluation de la sécurité des vaccins commence dès les essais cliniques. Mais, ici comme ailleurs, ces essais, bien qu'indispensables, ne suffisent pas puisqu'ils durent très (trop) peu de temps, excluent très (trop) souvent les patients souffrants de plusieurs pathologies... [4].

La notification des effets indésirables aux Centres Régionaux de PharmacoVigilance

Ainsi, s'explique l'absolue nécessité du suivi de pharmacovigilance après l'autorisation de mise sur le marché [1-3, 6].

La notification des effets indésirables peut tout d'abord être « passive », c'est-à-dire spontanée sans être sollicitée. Mais, plus généralement, en France, il est désormais habituel depuis une quinzaine d'années de solliciter les notifications d'effets indési-

rables dans le cadre des campagnes vaccinales: il s'agit alors de notifications dites « actives ». Cette stratégie a été largement appliquée en 2009-2010 en France pour la vaccination de masse contre le virus A(H1N1)V. Nous avons rapporté cette expérience [7-9]. Ces notifications sollicitées avaient déjà été utilisées à la fin de l'année 2002 à la suite de la mise à l'évidence entre le 15 août et le 15 septembre 2002 dans les Hautes-Pyrénées de plusieurs cas d'infections invasives à méningocoque. Ainsi, le comité technique des vaccinations avait recommandé une vaccination systématique contre la méningite C pour toutes les personnes de 2 mois à 20 ans, résidentes, scolarisées ou en garde collective ainsi que des sujets de 20 à 24 ans, en internat, en collectivité ou travaillant en collectivité d'enfants. Durant la campagne de vaccination réalisée du 21 octobre au 21 décembre 2002, le nombre de sujets à vacciner était de 56 644. Le Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance a été chargé du suivi de cette vaccination. L'objectif était d'évaluer l'incidence, la nature et la gravité des effets indésirables survenant dans les 15 jours après la vaccination. Nous avons utilisé les 2 méthodes de notification : d'une part, la notification habituelle spontanée au centre de pharmacovigilance de Toulouse et, d'autre part, la notification « facilitée » concernant la recherche d'effets indésirables immédiats mais également retardés. Nous avons mis à disposition des fiches de déclaration à renvoyer au centre de pharmacovigilance qu'il y ait ou non effet indésirable [10]. D'une façon générale et dans ce type de suivi en particulier, le circuit des notifications ne concerne en effet plus seulement le professionnel de santé et le centre de pharmacovigilance mais implique également de nombreux professionnels (médecins scolaires, médecins vaccinateurs...) comme aussi les sujets vaccinés, leurs parents, leurs proches ou encore les autorités de santé. Les résultats des deux campagnes de vaccinations (H1N1 et méningocoques) renforcent donc l'idée de l'intérêt de la participation de tous à ces campagnes de pharmacovigilance des vaccins. Il s'agit d'un élément important d'optimisation du suivi de pharmacovigilance mais aussi de l'acceptabilité des campagnes de vaccination.

Quel que soit le mode de notification, il reste nécessaire d'appliquer, dans tous les cas, les méthodes d'imputabilité à chaque cas pour juger du lien entre la prise du médicament et la survenue de l'effet indésirable médicamenteux [11, 12]

Comme toute méthode, les notifications individuelles présentent un certain nombre de limites bien connues : sous notification ou notification sélective, absence de suivi à long terme, méconnaissance du dénominateur (c'est-à-dire du nombre total réel de sujets vaccinés ce qui ne permet pas de calculer l'incidence des effets indésirables), absence de groupe témoin (ce qui ne permet pas d'évaluer le sur risque par rapport au risque de base)... Par contre, les intérêts de ces notifications « passives » ou « actives » sont bien établis : elles permettent de caractériser les populations vaccinées, les effets indésirables les plus fréquents, leur gravité. Ils participent à la mise en évidence des groupes à risque ou encore des clusters... Mais, surtout, ici comme ailleurs, ces notifications restent la méthode de référence pour l'alerte, le signal. Sans notification de cas individuels, il ne peut y avoir d'études ultérieures de type pharmacoépidémiologique.

Études pharmacoépidémiologiques

Elles permettent la confirmation de l'alerte ainsi que la quantification du risque éventuel à l'échelon populationnel. De nombreuses méthodes peuvent être utilisées. Nous en décrivons quelques-unes.

La méthode attendu-observé consiste à comparer le risque de survenue d'un effet dans la population étudiée par rapport au risque de référence [13]. Cette méthode a été par exemple utilisée pour évaluer le risque de sclérose en plaques après exposition au vaccin contre l'hépatite B. Les auteurs ont sélectionné des sujets de 20 à 44 ans exposés entre 1994 et 1996. La population été de 7,18 millions de sujets. Après avoir défini une fenêtre de temps compatible avec la survenue de l'effet indésirable après l'exposition aux vaccins (choisie ici de 4 mois) et, en fonction du taux d'incidence de la sclérose en plaques en France (estimé à 42,8 cas par million et par an), les auteurs ont calculé un nombre de cas attendus de 103 pour une valeur observée (à partir des notifications de pharmacovigilance) de 108, soit un rapport comparatif d'incidence RCI de 1,05 (IC 95 % : 0,82-1,26) non significatif ne permettant pas de conclure, dans ce travail, à une majoration du risque [14].

Les études cas-témoins sont également utilisables. Pour répondre à la même problématique du risque de maladies démyélinisantes après vaccins contre l'hépatite B, une autre équipe française a comparé 402 cas et 722 témoins. En fonction de critères de diagnostic plus ou moins strict (diagnostic « confirmé » ou « probable »), les valeurs du rapport de côtes (Odds Ratio, OR) variaient de 2,0 (0,8-5,4) à 1,6 (0,4-5,6), étant dans tous les cas non significatifs sur le plan statistique. La conclusion des auteurs, intéressante, mérite d'être rapportée. Pour eux, cette étude est suffisamment puissante pour éliminer une forte association. Cependant, leur travail, soulignent-ils, ne peut exclure un risque modéré chez l'adulte [15]. On pourrait multiplier les exemples d'études cas-témoins explorant la sécurité des vaccins : une étude a confirmé le sur risque de narcolepsie chez l'enfant et l'adulte après la vaccination H1N1 de 2009-2010 en France [16], tel qu'il avait été évoqué par la notification spontanée. Cet effet indésirable reste cependant très rare avec une incidence estimée de 1 cas pour 100 000 vaccinés. Une autre étude européenne a étudié la survenue de syndrome de Guillain et Barré après cette même vaccination contre le virus H1N1 2009-2010 sans trouver d'association significative [17].

On peut également avoir recours aux *études de cohorte* pour étudier la pharmacovigilance des vaccins. Ainsi, dans deux études, notre équipe n'a pas observé d'augmentation de l'incidence des avortements chez les mères vaccinées pendant la grossesse contre le virus H1N1. De même, chez leurs enfants, nous n'avons pas constaté une majoration des malformations, des taux de prématurité ou encore des pathologies néonatales [18-20].

Une autre méthode est connue sous le nom de *séries autocontrôlées* ou encore *études cas-propres témoins* (en anglais *Self Controlled Cases-Series SCCS*). Dans ce cas, on inclut les seuls patients exposés et chaque sujet est son propre témoin. Il s'agit de

calculer l'incidence de l'événement à étudier (ici l'effet indésirable du vaccin) durant les périodes définies comme à risque par rapport aux autres périodes du suivi. La difficulté consiste en la définition de ces périodes dites « à risques » par rapport à celles où la vaccination est considérée comme incompatible avec la survenue des événements étudiés. Cette méthode s'avère particulièrement adaptée à l'étude du risque vaccinal par rapport aux schémas classiques pour l'étude des événements rares. Elle a été par exemple appliquée à la recherche de l'association entre vaccin contre le rotavirus et la survenue d'invaginations intestinales aiguës [21], un risque évoqué par la notification spontanée. Dans ce cas, les études ont montré que la seule période à risque correspondait aux jours 3 à 7 après la première prise orale. Cette même méthode a été appliquée dans une étude européenne pour la recherche d'une association entre la survenue de syndrome de Guillain et Barré et l'utilisation de vaccins adjuvants contre le H1N1 au cours de l'épidémie de 2009 : aucune association n'a été mise en évidence [Incidence Relative ajustée (IRa) de 1,4 (IC 95 % 0,7-2,8) non significative] [22].

Sur le plan méthodologique, toutes ces les études posent des questions particulières plus spécifiques aux problèmes des vaccins. Il s'agit par exemple de la définition des effets indésirables, de la difficulté particulière ici du choix des témoins ou encore de le préciser la date exacte de survenue de l'effet indésirable... [1-3].

Le tableau compare quelques caractéristiques des méthodes les plus fréquemment utilisées pour le suivi de pharmacovigilance des vaccins : notifications passives ou actives, études cas témoins, étude de cohorte, séries autocontrôlées. À l'évidence, les séries autocontrôlées offrent le maximum d'avantages au sein des diverses possibilités. Cependant, comme toujours en pharmacovigilance et en pharmacoépidémiologie, la conclusion définitive ne peut venir d'une seule méthode, leur combinaison et leur confrontation étant indispensable. En matière d'effets indésirables des médicaments en général comme des vaccins en particulier, la conclusion repose avant tout sur un faisceau de preuves.

TABLEAU 1. — Comparaison des forces et faiblesses des principales méthodes utilisées en pharmacovigilance des vaccins

	Notifications Actives ou passives	Cas-témoins	Cohortes	Séries auto-controlées
Coût	Faible	Intermédiaire	Élevé	Faible
Délai de mise en place	Rapide	Intermédiaire	Long	Rapide
Puissance	Faible	Faible (sauf si > 2 témoins/cas)	Élevée	Intermédiaire
Estimation directe du risque	Non	Non (nécessite incidence de évènement)	Oui	Non (nécessite incidence de évènement)

Le temps de l'information

Le suivi de pharmacovigilance des vaccins ne peut se résumer aux seules données des essais cliniques, de la notification spontanée ou provoquée ou encore des études de pharmacoépidémiologie. Dans notre monde, il est désormais indispensable d'informer très largement les professionnels de santé mais aussi le public, les patients, le public et les médias des résultats du suivi. C'est le rôle, d'une part, au niveau national et supranational, des agences de régulation du médicament (en France l'ANSM, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, en Europe l'EMA, l'Agence Européenne du Médicament) et, d'autre part, au niveau local et régional des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) dont une des missions majeures concerne la formation et aussi l'information sur le médicament. Un des exemples correspond aux bulletins hebdomadaires de suivi de pharmacovigilance des vaccins grippaux publiés par l'agence du médicament durant l'épidémie 2009 H1N1 [23]. Une telle diffusion a permis, à partir des données relevées sur le terrain chaque semaine par les CRPV, une totale transparence, facteur désormais indispensable pour une acceptabilité optimale des vaccins par les populations traitées ou non.

Conclusion et perspectives futures

Ainsi, il existe de nombreuses méthodes permettant d'évaluer le risque des vaccins : celles-ci vont des traditionnelles notifications d'effets indésirables aux méthodes de pharmacoépidémiologie les plus sophistiquées. Les compétences en Pharmacovigilance et en Pharmacoépidémiologie existent dans notre pays comme en Europe : elles doivent être utilisées et renforcées pour répondre aux inquiétudes des populations et de leurs soignants. L'un des enjeux de la pharmacovigilance des vaccins concerne des complications supposées correspondre, soit à des symptômes ou à des maladies mal définies, soit à des effets indésirables retardés difficilement anticipables. Il convient donc pour toute future campagne vaccinale de prévoir et d'anticiper le suivi de pharmacovigilance en développant les actions dans trois directions : tout d'abord, la mise en place systématique d'un recueil intensif prospectif de pharmacovigilance. La mise en place d'un carnet de vaccination électronique devrait, à cet égard, faciliter la transmission électronique des effets indésirables médicamenteux aux CRPV. Ensuite, il s'avère indispensable de disposer de bases nationales des sujets vaccinés afin de pouvoir mettre en place des suivis de cohorte à long terme. Ces bases, qui devront à tout prix être médicalisées, permettront l'évaluation potentielle des effets indésirables retardés ce qui n'est pas malheureusement possible à l'heure actuelle. Enfin, il convient, de la part des autorités et des structures de pharmacovigilance, de renforcer les politiques de transparence et de communication à destination de la société dont on connaît le caractère actuellement malheureusement inquiet et suspect vis-à-vis des vaccins.

Cet état des lieux des grandes méthodes ainsi que la présentation des principaux résultats des suivis les plus récents soulignent, une fois encore, le rôle majeur de la

pharmacovigilance. Loin d'être une discipline n'envisageant que de façon négative les effets fâcheux des médicaments, la pharmacovigilance en général, comme la pharmacovigilance des vaccins en particulier, s'avère désormais obligatoire pour une évaluation raisonnée, équilibrée et moderne de la balance bénéfices risques des médicaments en général et des vaccins en particulier. En effet, face aux effets indésirables et aux risques très rares ou incertains évoqués plus haut, il convient de rappeler le bénéfice des vaccins. Par exemple, la diphtérie qui touchait avant 1923 45 000 patients par an a, de nos jours totalement disparue. Le nombre de coqueluches est passé de 550 000 en 1926 à 1 000 durant l'année 2000. En 1952, on recensait 4 000 cas de poliomyélite contre aucun aujourd'hui. On pourrait continuer : 550 000 rougeoles en 1963, 1 000 aujourd'hui... Ces quelques données rappelant que les vaccins préviennent de maladies graves et souvent mortelles permettent sur le plan pharmacologique de souligner l'excellente balance bénéfices risques des grands vaccins actuels, balance bien supérieure à celle de beaucoup d'autres classes médicamenteuses aujourd'hui largement utilisées et non discutées. Ces faits doivent être désormais rappelés sans relâche.

Comme l'a rappelé récemment l'Académie nationale de médecine « *la vaccination reste un des fondements de la médecine préventive* » [24].

RÉFÉRENCES

- [1] Miller E. Vaccine Safety surveillance. In : Stephen's Detection of New Adverse Drug Reactions, Fifth edition. J. Talbot, P. Waller eds, John Wiley, New York, 2004:571-590.
- [2] Chen RT, Glanz JM, Vellozi C. Pharmacoepidemiologic studies of vaccine safety. In: Pharmacoepidemiology, Fifth edition ; BL Strom, SL Kimmel, S. Hennessy eds ; John Wille, New York, 2012;423-468.
- [3] Woo EJ, Labadie J, Braun MM. Vaccine Safety Surveillance. In: Mann's Pharmacovigilance, Third edition, EB Andrews, N Moore eds, John Willey, 2014; 305-316.
- [4] Rogers AS. Adverse drug events: identification and attribution. Drug Intell Clin Pharm. 1987;21:915-20.
- [5] EMEA. Note for guidance for clinical evaluation of vaccines. 2005. [En ligne] Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003875.pdf
- [6] Le Louët H, Loupi E, Haramburu F. Which pharmacovigilance for vaccines? Therapie. 2007;62:241-7.
- [7] Caillet C, Durrieu G, Jacquet A, Faucher A, Ouaret S, Perrault-Pochat MC, Kreft-Jaïs C, Castot A, Montastruc JL ; French Network of Pharmacovigilance Centres. Safety surveillance of influenza A(H1N1)v monovalent vaccines during the 2009-2010 mass vaccination campaign in France. Eur J Clin Pharmacol. 2011;67:649-51.
- [8] Durrieu G, Caillet C, Lacroix I, Jacquet A, Faucher A, Ouaret S, Sommet A, Perrault-Pochat MC, Kreft-Jaïs C, Castot A, Damase-Michel C, Montastruc JL ; French Network of Pharmacovigilance Centres. National Campaign of Vaccination against the flu A (H1N1)v: National Follow-up of Pharmacovigilance. Therapie. 2011;66:527-40.

- [9] Durrieu G, Palmaro A, Pourcel L, Caillet C, Faucher A, Jacquet A, Ouaret S, Perault-Pochat MC, Kreft-Jais C, Castot A, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL ; French Network of Pharmacovigilance Centres. First French experience of ADR reporting by patients after a mass immunization campaign with Influenza A (H1N1) pandemic vaccines: a comparison of reports submitted by patients and healthcare professionals. *Drug Saf.* 2012;35:845-54.
- [10] Bagheri H, Gony M, Montastruc JL. Meningococcal serogroup C vaccine: a pharmacovigilance point of view. *Therapie.* 2005;60:287-94.
- [11] Arimone Y, Bidault I, Dutertre JP, Gérardin M, Guy C, Haramburu F, Hillaire-Buys D, Meglio C, Penfornis C, Théophile H, Valnet-Rabier MB Updating the French method for the causality assessment of adverse drug reactions. *Therapie.* 2013;68:69-76.
- [12] Théophile H, Dutertre JP, Gérardin M, Valnet-Rabier MB, Bidault I, Guy C, Haramburu F, Hillaire-Buys D, Méglio C, Arimone Y. Validation and Reproducibility of the Updated French Causality Assessment Method: an Evaluation by Pharmacovigilance Centres & Pharmaceutical Companies. *Therapie.* 2015;70:465-76.
- [13] Oscar MA, Lapeyre-Mestre M. Assessment of drug-related risk using expected/observed methods (standardized rate method): definition and application to pharmacovigilance. *Therapie.* 2002;57:402-6.
- [14] Fourrier A, Bégau B, Alperovitch A, Verdier-Taillefer MH, Touzé E, Decker N, Imbs JL. Hepatitis B vaccine and first episodes of central nervous system demyelinating disorders: a comparison between reported and expected number of cases. *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 51:489-90.
- [15] Touzé E, Fourrier A, Rue-Fenouche C, Rondé-Oustau V, Jeantaud I, Bégau B, Alperovitch A. Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating event: a case-control study. *Neuroepidemiology.* 2002;21:180-6.
- [16] Dauvilliers Y, Arnulf I, Lecendreau M, Monaca Charley C, Franco P, Drouot X, d'Ortho MP, Launois S, Lignot S, Bourgin P, Nogues B, Rey M, Bayard S, Scholz S, Lavault S, Tubert-Bitter P, Saussier C, Pariente A ; Narcoflu-VF study group. Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France. *Brain.* 2013;136:2486-96.
- [17] Dieleman J, Romio S, Johansen K, Weibel D, Bonhoeffer J, Sturkenboom M ; VAESCO-GBS Case-Control Study Group. Guillain-Barre syndrome and adjuvanted pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine: multinational case-control study in Europe. *Br Med J.* 2011;343:d3908.
- [18] Omon E, Damase-Michel C, Hurault-Delarue C, Lacroix I, Montastruc JL, Oustric S, Escourrou B. Non-adjuvanted 2009 influenza A (H1N1)v vaccine in pregnant women: the results of a French prospective descriptive study. *Vaccine.* 2011;29:9649-54.
- [19] Beau AB, Hurault-Delarue C, Vidal S, Guitard C, Vayssière C, Petiot D, Montastruc JL, Damase-Michel C, Lacroix I. Pandemic A/H1N1 influenza vaccination during pregnancy: a comparative study using the EFEMERIS database. *Vaccine.* 2014;32:1254-8.
- [20] Damase-Michel C, Lacroix I, Hurault-Delarue C, Beau AB, Montastruc JL.. Drug in pregnancy: studies in the French database EFEMERIS. *Therapie* 2014;69:91-100.
- [21] Escolano S, Hill C, Tubert-Bitter P. Intussusception risk after RotaTaq vaccination: evaluation from worldwide spontaneous reporting data using a self-controlled case series approach. *Vaccine.* 2015;33:1017-20.
- [22] Romio S, Weibel D, Dieleman JP, Olberg HK, de Vries CS, Sammon C, Andrews N, Svanström H, Mølgaard-Nielsen D, Hviid A, Lapeyre-Mestre M, Sommet A, Saussier C, Castot A, Heijbel H, Arnheim-Dahlström L, Sparen P, Mosseveld M, Schuemie M, van der Maas N, Jacobs BC, Leino T, Kilpi T, Storsaeter J, Johansen K, Kramarz P, Bonhoeffer J, Sturkenboom MC. Guillain-Barré syndrome and adjuvanted pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccines: a multinational self-controlled case series in Europe. *PLoS One.* 2014;9:e82222.

- [23] Afssaps. Suivi de pharmacovigilance des vaccins grippaux A(H1N1). 2009. [En ligne] Disponible sur : www.ansm.sante.fr
- [24] Bégué P. La vaccination demeure un des fondements de la médecine préventive. Communiqué de l'Académie Nationale de Médecine, 2015. [En ligne] Disponible sur : <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2015/06/15.6.16-BEGUE-v-15.6.18-EC.pdf>

DISCUSSION

M. Jean-Marc LÉGER

Vous avez rappelé l'intérêt des études publiées sur la survenue de complications neurologiques après vaccination. Guillain-Barré après vaccination contre H1N1 et sclérose en plaques (SEP) après vaccination contre l'hépatite B et en particulier l'étude cas-témoin dans hépatite B/SEP. On sait désormais la fréquence des « syndromes cliniquement isolés » CIS ou SEP asymptomatiques. Alors : début de SEP ou exacerbation d'une SEP jusque-là asymptomatique.

C'est bien là l'enjeu de ce type d'étude mais aussi toute la difficulté méthodologique des études de pharmacoépidémiologie concernant les vaccins. La qualité méthodologique de ces études se juge sur ce plan. Ceci dit, il sera toujours difficile, vu la nature de la SEP, d'exclure formellement la possibilité d'exacerbation d'une maladie jusque-là latente.

M. Alfred SPIRA

N'est-il pas possible d'associer le « public » (associations, malades...) à la construction et au fonctionnement des outils de pharmacovigilance le plus en amont possible ?

C'est ce qui a été fait pour les deux exemples cités : vaccination contre le méningocoque C et campagne H1N1 de 2009. On peut dire que cette dernière vaccination a été le premier exemple de l'implication des patients dans la déclaration des effets indésirables médicamenteux aux structures de pharmacovigilance (CRPV). Nous avons d'ailleurs étudié les caractéristiques des notifications- patients au cours de cette vaccination H1N1 : elles ont représenté environ 21 % du total des déclarations. Sur le plan qualitatif, nous n'avons pas retrouvé de différence majeure entre les caractéristiques des notifications spontanées venues des patients et celles des professionnels de santé, justifiant l'intérêt de ce nouveau mode de déclaration (Durrieu et al. Drug Saf. 2012 ; 35: 845-54).

M. Pierre BÉGUÉ

Les programmes vaccinaux se sont transformés depuis vingt ans car ils concernent de plus en plus les adolescents et les jeunes adultes, à l'âge des maladies auto-immunes. Peut-on envisager de constituer des cohortes d'âge suffisamment fournies pour avoir une base de comparaison des populations vaccinées et non vaccinées au regard des maladies auto-immunes ?

Il s'agit à mon avis de l'enjeu de pharmacovigilance des prochaines campagnes de vaccinations. Ces études de cohorte doivent compléter les données de la notification spontanée (ou sollicitée) et permettront de répondre tout particulièrement à la problématique des effets indésirables retardés qu'il est particulièrement difficile aujourd'hui de détecter et d'étudier. Dans notre conclusion, nous avons voulu insister sur ce point désormais capital.