

Quelle pharmacovigilance pour les vaccins ?

Hervé Le Louët¹, Elisabeth Loupi², Françoise Haramburu³ et les participants de la table ronde n° 3 de Giens XXII*

1 Service de Pharmacologie, Hôpital Henri Mondor, Paris, France

2 sanofi pasteur, Lyon, France

3 Service de Pharmacologie, Hôpital Pellegrin Carreire, Bordeaux, France

Mots clés :

vaccin ;
pharmacovigilance ;
épidémiologie

Résumé – Le vaccin est un médicament biologique (le plus souvent anti-infectieux) administré dans un but le plus souvent préventif, dont l'effet n'est pas pharmacologique mais immunologique. Il doit être évalué par les techniques habituelles de la pharmacologie clinique et de la pharmacovigilance, mais en tenant compte de ses particularités (mécanisme d'action, fabrication, administration le plus souvent à des sujets sains, modalités de prescription particulières avec des recommandations mises à jour régulièrement, protection à la fois individuelle et collective, etc.).

Quelques expériences de campagnes vaccinales ont révélé des insuffisances dans l'obtention des données permettant d'évaluer l'intérêt de santé publique d'un vaccin, son adaptation à l'épidémiologie récente de la maladie et sa sécurité d'emploi à long terme. L'absence de données peut générer des craintes relayées par les ligues anti-vaccinales.

Pour une meilleure pharmacovigilance des vaccins, il est nécessaire : (i) d'améliorer la cohérence entre les instances d'évaluation, même si des efforts ont été récemment faits ; (ii) de compléter les plans de gestion de risque par une surveillance microbiologique et épidémiologique active et par l'obtention des données nécessaires au suivi de pharmacovigilance des populations exposées ; (iii) d'assurer l'enseignement sur la vaccination au sein de la communauté médicale, ainsi que l'éducation à la santé pour les populations.

1. Introduction

Longtemps considérés comme des produits différents des médicaments, les vaccins répondent à la définition du médicament par fonction à savoir « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ; ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou l'animal ou pouvant être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques ou exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ». [1] Bien qu'étant un médicament, le vaccin est perçu de façon particulière par nos sociétés en raison de la méconnaissance des maladies et de leur gravité (mortalité, morbidité) et du contexte épidémique.

Plusieurs causes peuvent induire une mauvaise appréciation du bénéfice et du risque des vaccins par le grand public ; ainsi la diminution de l'incidence des maladies infectieuses liée à l'augmentation de la couverture vaccinale, qui conduit à une mécon-

naissance des risques dus à la maladie est à l'évidence non négligeable.

Cependant, le vaccin n'est pas un produit de santé « à part » mais un médicament (le plus souvent anti-infectieux) administré dans un but le plus souvent préventif et dont l'effet n'est pas pharmacologique mais immunologique comme le précise la directive 2001/83/CE. [2] À ce titre, il doit être évalué par les techniques habituelles de la pharmacologie clinique et de la pharmacovigilance.

En revanche, compte-tenu de certaines spécificités abordées ci-après, il fait l'objet de recommandations particulières et de réglementations différentes dans plusieurs pays, en particulier en Amérique du Nord. [3,4] En Europe, deux documents plus spécifiques aux vaccins ont également été publiés, l'un relatif aux essais cliniques [5] et l'autre à la pharmacovigilance. [6]

2. Le vaccin et ses particularités

2.1. Mécanisme d'action

Son mécanisme d'action est encore imparfaitement élucidé, en raison de la multiplicité et de l'hétérogénéité des cibles

* Pour la liste des participants, voir en fin d'article.

potentielles et des mécanismes inflammatoires mis en jeu. Il diffère de l'effet pharmacologique classique par le fait que le produit n'a plus besoin d'être présent pour engendrer l'effet et par la rémanence de l'effet *via* des cascades multiples mettant en jeu des chaînes de réactions complexes.

2.2. Fabrication

Le vaccin est un médicament biologique, résultant de processus de haute technologie mais également d'un savoir-faire artisanal. La fabrication du vaccin fait appel à des protocoles stricts et à un contrôle de qualité rigoureux, mais aussi à une grande expérience en produits biologiques : tout changement, même minime, dans le procédé de fabrication, tout changement de fournisseur d'excipient ou d'adjuvant, de matériel peut provoquer des modifications du produit final, de sa stabilité, voire de son efficacité ce qui peut expliquer certaines ruptures de stock.

2.3. Utilisation

Il est le plus communément administré à des sujets sains, le plus souvent à des nourrissons et des enfants.

Il est soumis à une double prescription, par le médecin mais aussi par les pouvoirs publics, selon des recommandations et un calendrier vaccinal revus chaque année et différents selon les pays (on relève actuellement plus de 20 schémas vaccinaux différents en Europe).^[7]

Ainsi certaines vaccinations peuvent être obligatoires dans certains pays : par exemple, en France les vaccinations contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite,^[8] alors que dans d'autres pays, il n'existe pas d'obligation mais une incitation très forte, véhiculée par des campagnes de télévision très incitatives comme en Grande-Bretagne. Certains vaccins ne sont administrés que dans des centres agréés (par exemple, le vaccin contre la rage et le vaccin contre la fièvre jaune).

Des campagnes de vaccination peuvent être programmées comme dans certains pays en voie de développement (vaccination contre la fièvre jaune en Côte d'Ivoire) ou peuvent être organisées en urgence en cas d'épidémie (campagnes de vaccination antiméningococcique C dans le Puy de Dôme et dans le Sud Ouest).^[9,10]

2.4. Impact

Le vaccin assure à la fois une protection individuelle et collective, en modifiant la dynamique de l'épidémie, en diminuant la circulation des germes^[11,12] ou en favorisant parfois l'émergence de nouveaux sérotypes.^[13]

Il peut être adapté à l'épidémiologie des micro-organismes en fonction de leur évolution : par exemple la grippe et sa variation annuelle ou les sérotypes de méningocoques présents dans une région donnée.

3. La pharmacovigilance

Les événements indésirables qui surviennent après l'administration des vaccins sont moins bien acceptés que ceux associés à l'administration des autres médicaments.

On vaccine aujourd'hui contre des maladies de plus en plus méconnues du médecin comme du vacciné et le bénéfice n'est pas toujours perceptible.

Dans le cadre d'une campagne vaccinale et compte-tenu du nombre de personnes vaccinées dans une période de temps courte, il est important de recueillir tous les événements indésirables. Un « cluster » d'événements indésirables (cas groupés) peut indiquer une erreur dans la fabrication ou l'administration et doit donc faire l'objet d'une investigation immédiate et approfondie.

Le recueil des données peut être facilité par l'utilisation de fiches adaptées spécifiques qui pourront être utilisées aussi bien de façon régulière que lors de campagnes de vaccination.

Comme avec les autres médicaments, la notification spontanée permet de détecter un signal. Cependant, dans le cas des vaccins, l'analyse cas par cas ou sur une série de cas avec les méthodes d'imputabilité classiques n'est souvent guère utile. Seuls les effets indésirables locaux ou immédiats ou les réactions qui surviennent après l'administration de vaccins vivants atténués peuvent être imputables avec un bon degré de confiance au vaccin ou à l'acte vaccinal. Aussi des études cliniques et épidémiologiques sont elles généralement nécessaires pour confirmer ce signal.

L'évolution de l'événement à l'arrêt du traitement et le résultat d'une éventuelle ré-administration, critères habituellement déterminants pour évaluer l'imputabilité, ne sont pas, le plus souvent, évaluables pour imputer un événement survenu après l'administration d'un vaccin. En effet, une fois administré, le vaccin déclenche dans l'organisme une cascade d'événements immunologiques qui perdure malgré l'absence de ré-administration.

Il est indispensable de mettre en place une analyse du risque, notamment en connaissant bien les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des maladies qui peuvent survenir dans la tranche d'âge de la population-cible du vaccin.

4. La communication

La communication, essentielle dans le domaine du vaccin, surtout en période de crise, ne diffère pas, dans ses objectifs et

ses modalités, de la communication en santé en général. Elle doit toutefois être d'excellente qualité et faire appel à des professionnels de différentes disciplines (professionnels de la communication, scientifiques, épidémiologistes, sociologues, médecins, etc.).

La perte de confiance dans les campagnes de vaccination joue un rôle important en santé publique.

5. Les leçons du passé

Quelques expériences de campagnes ont révélé des insuffisances notables dans l'obtention des données permettant d'évaluer l'intérêt de santé publique d'un vaccin, son adaptation à l'épidémiologie récente de la maladie et sa sécurité d'emploi à long terme.

Il faut donc se doter de moyens permettant de savoir :

- Quand et pourquoi vacciner? En ciblant la population à risque ;
- Quelle population vacciner ?
- Avec quels risques ?

L'absence de données peut générer une peur, largement relayée par les ligues anti-vaccinales et qui peut être différente d'un pays à l'autre (par exemple, en France, sclérose en plaques et vaccin contre l'hépatite B ou myofasciite à macrophages et vaccins contenant un adjuvant aluminique ; autre exemple, en Grande Bretagne, autisme et vaccin rougeole-oreillons-rubéole).

Il existe des outils permettant d'obtenir l'AMM (autorisation de mise sur le marché) ; en revanche, l'impact du vaccin dans la population est plus difficile à mesurer. Ainsi, on manque souvent de données épidémiologiques et pharmaco-épidémiologiques relatives à la maladie infectieuse, à l'échappement vaccinal et au risque lié au vaccin. Enfin, la pharmacovigilance de routine apporte peu d'éléments permettant d'évaluer la sécurité à long terme d'un vaccin.

Par ailleurs, les recommandations émises par les acteurs institutionnels que sont l'Afssaps (rapport bénéfice/risque), le Haut Conseil de la Santé Publique et le Comité Technique des Vaccinations (place dans la stratégie vaccinale, intérêt de santé publique et recommandations annuelles), la Haute Autorité de Santé (place dans la stratégie thérapeutique, service médical rendu et intérêt de santé publique) manquent parfois d'harmonisation.

6. Propositions

1. Amélioration de la cohérence entre les instances d'évaluation : réunions et avis communs du comité technique des vaccinations et de la commission de transparence ; concertation avec

les industriels avant la mise sur le marché. Un effort de concertation entre les institutions semble avoir été fait récemment. Encore faudrait-il que des vaccins ne soient pas commercialisés avant même que les autorités sanitaires aient rendu leur avis.

2. Dans le cadre de plans de gestion de risque, en complément des mesures habituellement proposées :
 - mise en place d'une surveillance microbiologique et épidémiologique active, en renforçant et élargissant les missions des structures existantes (Centre Nationaux de Référence [CNR], Institut de Veille Sanitaire [InVS]) et en créant celles qui sont nécessaires (CNR pour les bactéries et virus concernés par une campagne vaccinale, mise en place de registres) ;
 - mise à disposition des données nécessaires au suivi de pharmacovigilance des populations exposées pour améliorer l'analyse et la réactivité face à un risque émergent : données épidémiologiques des maladies susceptibles de survenir dans la population vaccinée (croisement de fichiers à partir de la banque de données de l'assurance maladie, des différents registres, du programme de médicalisation des systèmes d'information [PMSI], etc.).
3. L'enseignement sur la vaccination au sein de la communauté médicale, ainsi que l'éducation à la santé pour les populations, doivent être renforcés.

Ces mesures concrètes, applicables à court terme, sont indispensables à l'optimisation de l'utilisation du vaccin et à l'amélioration de la perception de sa sécurité par la population.

Participants

Atika Abelin (Sanofi Pasteur), Didier Guillemot (Centre Ressources Biostatistiques, Pasteur, Paris), Françoise Haramburu (Hôpital Pellegrin Carreire, Bordeaux), Alexis Jacquet (Afssaps), Carmen Kreft-Jais (Afssaps), Odile Launay (Groupe Hospitalier Cochin Saint Vincent de Paul, Paris), Hervé Le Louët (Hôpital Henri Mondor, Paris), Elisabeth Loupi (Sanofi Pasteur), Muriel Malbezin (GlaxoSmithKline)

Références

1. Code de la santé publique. Art L-5111-1
2. Directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques
3. USA/FDA. CFR (Code of Federal Regulation) Title 21: Food and drugs. Chapter 1: Food and Drug administration. Subchapter F: Biologics. Part 600: Biological products : General
4. Canada / PPHB. Guidelines for reporting adverse events associated with vaccine products. Canada Communicable Disease Report. Volume 26 – S1 – February 2000

5. Guideline on clinical evaluation of new vaccines. EMEA/CHMP/VWP/382702/2006, October 2006
6. Concept paper for a guideline on the conduct of pharmacovigilance for vaccines. PhVWP/372004/2005 - October 2005
7. www.ecdc.eu.int/Health_topics/VI/VI_newsletter.html
8. Anon. Calendrier vaccinal 2006 ; avis du Conseil Supérieur d'Hygiène publique de France. BEH N° 2930/2006
9. Larivière A, Miremont-Salamé G, Reyre H, *et al.* Surveillance of adverse effects during a vaccination campaign against meningitis C. Eur J Clin Pharmacol. 2005; 61: 907-11
10. Bagheri H, Gony M, Montastruc JL. A propos d'une campagne de vaccination contre la méningite C dans les Hautes-Pyrénées : réflexions de pharmacovigilance. Therapie 2005; 60: 287-94
11. Anon. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease - United States, 1998-2003. PPR weekly 2005; 54: 893-7
12. Metlay JP, Fishman NO, Joffe M, *et al.* Impact of pediatric vaccination with pneumococcal conjugate vaccine on the risk of bacteremic pneumococcal pneumonia in adults. Vaccine 2006; 24: 468-75
13. Law DKS, Lorange M, Ringuette L, *et al.* Invasive meningococcal disease in Quebec, Canada, due to an emerging clone of ST-269 serogroup B meningococci with serotype antigen 17 and serosubtype antigen P1.19 (B:17:P1.P19). J Clin Microbiol 2006; 44: 2743-9

Correspondance et offprints : *Françoise Haramburu*, Service de Pharmacologie, Hôpital Pellegrin Carreire, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France.

E-mail : francoise.haramburu@pharmaco.u-bordeaux2.fr