

information
formation
recherche
coopération internationale

Confirmer la sécurité vaccinale: la validité des différentes approches

Gaston De Serres, médecin-conseil

Institut national
de santé publique
Québec

Sécurité (safety) des vaccins

- Importance plus grande que pour les médicaments car
 - Individus qui les reçoivent sont sains
 - Souvent des enfants ou des adultes fragiles
 - Risque de maladie souvent faible (ex. méningocoque)
- Le niveau de tolérance aux problèmes de sécurité des vaccins es plus bas que pour les médicaments et les autres types de traitements

2

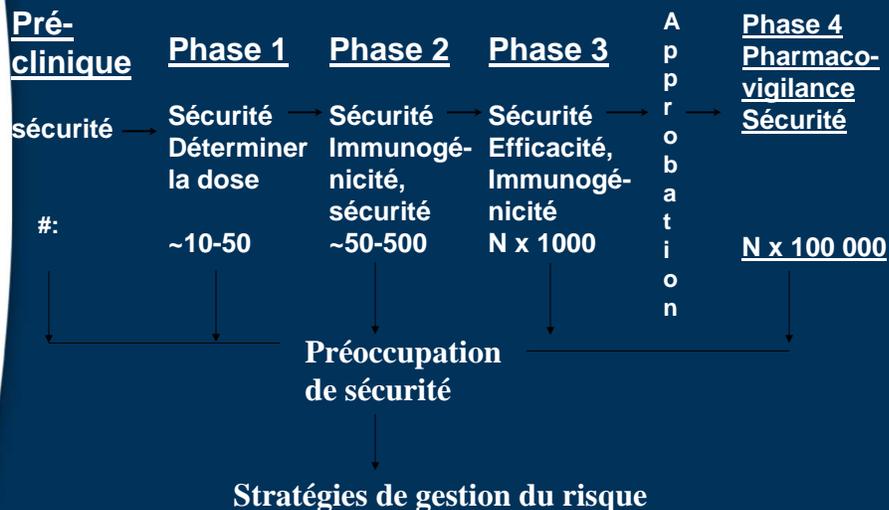
Cette présentation a été effectuée le 27 octobre 2006, au cours du Symposium "Mettre la science au service des programmes d'immunisation, le rôle des comités d'experts" dans le cadre des Journées annuelles de santé publique (JASP) 2006. L'ensemble des présentations est disponible sur le site Web des JASP, à l'adresse <http://www.inspq.qc.ca/jasp>.

Évaluation du risque

- Identifier et caractériser la nature, la fréquence et la sévérité des risques associés à un vaccin
- Processus qui dure tout le long de la vie du produit:
 - Commence durant la phase précédant la mise en marché et se poursuit après la mise en marché pour toute la période où il est utilisé

3

Sécurité selon les phases de développement d'un produit biologique



4

Etudes précliniques

- Quelquefois il y a un modèle animal pour l'efficacité
- Pas de modèle animal qui permette d'anticiper les effets indésirables chez les humains

5

Nomenclature

- Effet secondaire (Vaccine reaction)
 - causé par les propriétés inhérentes du vaccin
- Erreur de programme
 - causé par une erreur dans la préparation, la manipulation ou l'administration
- Hasard (coincidental)
 - survient après la vaccin mais n'est pas causé par le vaccin
- Réaction à l'injection
 - anxiété ou douleur due à l'injection et non au vaccin

6

Rapport bénéfique /risque

- Vaccin dont les bénéfices sont petits
 - Moins les risques (effets indésirables) sont acceptables
 - Fréquence, sévérité (réversibilité)
- Nombre de sujets étudiés devrait dépendre de:
 - Nouveauté du produit: ex vaccins ADN
 - Disponibilité d'un vaccin alternatif et sa sécurité relative p/r au nouveau produit
 - Population visée (femmes enceintes)
 - Maladies visées
 - Indications dans les phases précliniques ou dans les phases cliniques signalent un risque (ex méningo B et risque de générer des autoanticorps)
 - Si l'importance du bénéfice est incertain (ex efficacité déterminée par un « surrogate endpoint » comme l'immunogénicité pour le méningocoque ou la prévention des CIN-2 ou 3 pour le HPV)

7

Relation entre les bénéfices et les risques d'un produit

- L'homologation d'un produit est donné s'il est efficace et sécuritaire pour son indication et en fonction des conditions d'utilisation spécifiées.
- Lorsque Santé Canada détermine qu'un produit est sécuritaire, cela ne veut pas dire qu'il est sans risque.
- En réalité, un produit est considéré sécuritaire si son impact clinique et la probabilité de son effet bénéfique pèse plus que la probabilité et l'importance médicale de ses effets indésirables et délétères. En d'autres termes, un produit est considéré sécuritaire s'il a un rapport R/B adéquat pour la population ciblée et l'usage recommandé.

8

Difficulté à évaluer les bénéfices et les risques

- Les risques et les bénéfices sont généralement mesurés avec des unités différentes.
- On doit parfois comparer
 - un bénéfice modeste qui arrive à plusieurs et un risque très sérieux mais rare.
 - Un bénéfice important qui arrive à peu de personnes et des risques fréquents mais peu sévères
- Les bénéfices et les risques sont spécifiques à chaque patient et sont influencés par des facteurs comme: la sévérité de la maladie, sa conséquence s'il n'y a pas de traitement, s'il existe des options thérapeutiques et quelle est la population cible.
- En conséquence, l'évaluation et la comparaison des risques et bénéfices d'un produit est un processus compliqué qui est influencée par un grand nombre de facteurs individuels

9

Validité des approches

- Validité interne
 - Est-ce que l'on mesure réellement ce qui se produit dans la population visée
- Validité externe
 - Est-ce que nos résultats peuvent être généralisés à une plus grande population?

10

Validité interne des essais cliniques randomisés

- Forces
 - Risques de base entre le groupe placebo et le groupe vacciné semblable
 - Suivi prospectif intense et identique pour les deux groupes
 - Définition de cas bien établie au départ
- Faiblesses
 - Taille d'échantillon insuffisante pour effet secondaire qui surviendrait à une fréquence de $< 1/1000$

11

Taille d'échantillon nécessaire pour détecter une augmentation du risque d'événements rares*

Différence de taux	Nombre requis	% cohorte de naissance **	# personnes touchées
5% vs. 15%	320	0.008%	400,000
5% vs. 10%	950	0.024%	200,000
0.2% vs. 0.6%	8,750	0.22%	16,000
0.2% vs. 0.4%	25,000	0.625%	8,000
0.01% vs. 0.03%	175,000	4.4%	800
0.01% vs. 0.02%	500,000	12.5%	400

12

Puissance =80%, Seuil alpha bilatéral= 5%

**Ellenberg SS. Drug Saf 2001b; 10:411-415. **Cohorte USA= 4 millions*

Nombre de sujets dans les études cliniques pour des vaccins récemment homologués

- Pneumocoque conjugué $\approx 40\ 000$
- Méningocoque C conjugué $<4\ 000$
- Herpes zoster $\approx 40\ 000$
- HPV $\approx 11\ 000$

13

Validité externe des essais cliniques

- Suivi limité dans le temps:
 - Pas d'information si problème tardif
- Population sélectionnée pour sa bonne santé. Pas d'information pour population plus hétérogène:
 - Personnes plus malades (ex: insuffisants rénaux, immunosupprimés)
 - Pour femmes enceintes
 - Personnes âgées
 - Effet de la race
- Interactions avec autres vaccins
 - Pas toujours documentées
- Variabilité des lots qui seront produits

14

Pharmacovigilance ou surveillance post marketing

- Élément essentiel du processus d'évaluation de la sécurité vaccinale
- Il est impossible d'évaluer toutes les possibilités d'effets indésirables lors d'essais cliniques
- Lorsque le vaccin est mis en marché, il y a un grand nombre de personnes qui seront exposées, incluant des personnes avec des problèmes médicaux.
- La collecte de données sur la sécurité vaccinale après la mise en marché est critique pour l'évaluation et la caractérisation du profil d'innocuité du vaccin

15

Exemples de problèmes de sécurité avec les vaccins découverts après la mise en marché

- 1955 – “Cutter incident” (Vaccin polio inadéquatement inactivé)
- 1964 – Polio vaccinale
- 1976 – SGB et vaccin de la grippe porcine
- 1986 -Méningite aseptique et vaccin oreillons contenant la souche Urabe
- 1999 – Invagination (intussusception) et vaccin rotavirus
- 2000- Syndrome oculo-respiratoire et vaccin influenza
- 2003 – Myocardite et vaccin de la variole

16

Manifestations cliniques à investiguer

- Nouveau problème clinique spécialement s'il est sérieux
- Occurrence de manifestations cliniques sérieuses normalement rares dans la population
- Une augmentation apparente de la sévérité ou de la fréquence d'un effet secondaire connu
- Identification d'une nouvelle population à haut risque
 - Ex: Prédisposition raciale ou génétique, (ex BCG chez autochtones)

17

Sources d'alerte

- Surveillance
- Études
- Média
- Rumeurs

18

Surveillance post marketing

- Quatre approches
 - Rapport de cas
 - Série de cas
 - Surveillance
 - Études épidémiologiques avec groupe témoin
- Déclarations passives au fabricant
- Déclaration passive à la santé publique (Santé Canada et dans les provinces)
- Surveillance active chez les enfants
 - IMPACT
- Etudes pharmacoépidémiologiques

19

Validité

- Rapport d'un cas
 - Anecdote bien documentée d'un problème de santé. Relation causale hypothétique sauf peut-être chez les sujets revaccinés chez qui une récurrence a été observée
- Série de cas
 - Plusieurs cas ce qui renforce la plausibilité d'une association mais aucun dénominateur ni aucun point de comparaison (génère une hypothèse)

20

La puissance de la boîte "a"

- Risque de maladie avec le vaccin = $a/a+b$
- Risque de maladie sans le vaccin = $c/c+d$
- Rapport de Risque:
= $(a/a+b)/(c/c+d)$

	Maladie	Pas de maladie
Vaccine	a	b
No Vaccine	c	d

21

Offit PA. Expert Rev Vaccines 2(1), 2003

Validité surveillance passive

- Surveillance passive
 - Série de cas en continu
- Déclaration partielle de l'ensemble des événements (sensibilité)
- Définition de cas erratique (spécificité)
- Analyse faible
- Dénominateur: doses distribuées vs doses administrées
- Pas de groupe de comparaison
- Permet de comparer la fréquence d'année en année
- Génère des hypothèses (alertes) qui devront être confirmées par des études pharmacoépidémiologiques

22

Études pharmacoépidémiologiques

- Protocole
- Testent des hypothèses préspecifiées
- Groupe témoin
- Différents devis (cohorte, cas-témoins)
- Description claire
 - Population étudiée
 - Définition de cas
 - Source de données
 - Taille d'échantillon
 - Méthode de collecte et d'analyse des données.

23

Validité interne des études de pharmacovigilance

- Études épidémiologiques d'observation qui visent à estimer le risque d'effets indésirables attribuable au vaccin
- Sujet aux problèmes des études d'observation
 - Biais de sélection
 - Biais d'information
 - Biais de confusion

24

Problèmes de santé allégués au cours des dernières années qui ont requis des études pharmacoépidémiologiques

- Encéphalopathie chronique et vaccin entier contre la coqueluche
- Autisme, maladie de Crohn et vaccin rougeole-rubéole-oreillons
- Sclérose en plaque et vaccin hépatite B
- Problème neurodevelopmental et le thimérosal

25

Validité

- A cause des effets possibles de biais, ces études qui testent la même hypothèse peuvent produire des résultats différents ou même opposés.
- Il est toujours prudents de réaliser plus d'une étude dans plus d'un environnement et selon plus d'un devis d'étude.
- Une concordance entre les résultats rassure sur la robustesse des résultats

26

Organisation de la surveillance

- Déclaration locale d'effets indésirable au système de surveillance (au Québec ESPRI)
- Analyse par l'équipe provinciale (Groupe central ESPRI)
- Transfert des données à Santé Canada qui fait l'analyse nationale
- Transfert des données à l'OMS
 - UPSALA
 - Global Advisory Committee on Vaccine Safety

27

Conclusion

- S'assurer que la vaccination est la plus sûre possible
- Identifier les vrais problèmes et infirmer les fausses allégations
 - Suggérer qu'il existe une association est facile
 - Démontrer qu'elle n'existe pas est difficile
- Important pour maintenir la confiance
 - Maintenir de bonne communication avec les médias et le public
 - D'avoir une grande transparence (éviter la perception de conflit d'intérêt)

28