

Danger et risques des vaccins : mythes et réalités

La surveillance du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des vaccins mis sur le marché ainsi que de tous les autres médicaments est assurée par l'Afssaps à partir des données de tolérance collectées par le système national de pharmacovigilance. Ces risques inhérents à toute politique de vaccination à grande échelle sont-ils appréhendés comme de véritables périls par l'opinion publique ? Pourquoi ?

La pharmacovigilance des vaccins

Alexis Jacquet
Shéhérazade Ouaret
Carmen Kreft-Jaïs
Département de pharmacovigilance, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)

La pharmacovigilance est définie comme l'ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effets indésirables des médicaments ou produits mis sur le marché, que ce risque soit potentiel ou avéré¹, incluant donc les vaccins.

Les vaccins se différencient des autres médicaments principalement en raison de leur indication à titre préventif chez des personnes *a priori* bien portantes et souvent jeunes (nourrissons, enfants) pour un bénéfice individuel différé et inconnu *versus* un risque immédiat. Ainsi, de nos jours et dans le contexte d'une vaccination de masse, l'apport de nouveaux outils complémentaires à la pharmacovigilance classique s'avère justifié afin d'assurer une surveillance post-homologation renforcée.

Description du système de pharmacovigilance

Le système français de pharmacovigilance est basé sur la notification spontanée des effets indésirables

1. Décret du 24 mai 1984 (JO du 30 mai 1984) livre V du Code de la santé publique. Décret 95/278 du 13 mars 1995. Décret 95-566 du 6 mai 1995. Décret 2007-1860 du 26 décembre 2007 (article R. 5121-150).

médicamenteux suspectés. Il est caractérisé par une proximité de terrain favorisant les contacts cliniques et les échanges d'informations grâce au réseau national des 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) répartis sur l'Hexagone [59]. Une obligation de signalement au CRPV territorialement compétent incombe à tout médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament.

Ce système est décentralisé pour le recueil des observations et centralisé au niveau de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) pour leur évaluation et la prise de décision qui peut en résulter. Le système communautaire de pharmacovigilance, fonctionnel depuis 1995, assure le recueil et la validation des observations de façon décentralisée au niveau de chaque État membre. Il assure par ailleurs une évaluation et une décision centralisées au niveau européen par l'Agence européenne du médicament (EMA).

La sous-notification est la principale difficulté à laquelle se heurte un système basé sur la déclaration spontanée par les professionnels de santé.



Vers une pharmacovigilance renforcée et systématique des vaccins

Plusieurs arguments plaident en faveur de la mise en œuvre d'un dispositif renforcé de pharmacovigilance dans les contextes particuliers d'utilisation d'un nouveau vaccin chez le nourrisson et l'enfant ou d'une campagne vaccinale :

- Les vaccins se distinguent des autres médicaments par leurs indications et leur mécanisme d'action.
- La survenue d'un effet indésirable très rare ne peut être identifiée lors des essais cliniques en dépit de l'inclusion d'un nombre de plus en plus important d'individus (30 000 à 70 000 sujets) dans les essais cliniques de nouveaux vaccins récemment mis sur le marché (anti-HPV, anti-rotavirus), d'où la nécessité d'une surveillance post-marketing.
- Le nombre des vaccinations et de vaccins disponibles a considérablement augmenté au cours de ces dernières années. Une interrogation de la base nationale de pharmacovigilance fait état d'une augmentation des notifications spontanées d'environ 57 % entre 1995, année de création de cette base de données, et l'année 2008.
- Les expériences passées de campagnes de vaccination massive, et plus particulièrement celle menée contre le virus de l'hépatite B, ont révélé les insuffisances d'un système de surveillance passive, notamment dans l'obtention des données nécessaires à l'évaluation du profil de sécurité d'emploi à long terme des vaccins concernés. En effet, il faut se rappeler que la notification de cas de sclérose en plaques au décours d'une vaccination anti-hépatite B en France en 1993 a eu pour conséquence un discrédit durable sur la vaccination. La majorité des études pharmaco-épidémiologiques nationales et internationales menées à ce sujet n'ont pas mis en évidence d'association causale entre la vaccination contre l'hépatite B et l'apparition d'une première atteinte démyélinisante centrale.
- Périodiquement, des craintes sont exprimées sur la sécurité des vaccins et se révèlent par la suite sans fondement. Pour rappel, en France, au début des années 2000, une nouvelle maladie la « myofasciite à macrophages », attribuée à la présence d'adjuvants aluminiques dans les vaccins, a vu le jour.

La logistique de suivi renforcé de pharmacovigilance mise en œuvre durant les campagnes vaccinales, menées contre les infections invasives à méningocoque C et B ou plus récemment contre la grippe A(H1N1) ou à la suite de la commercialisation des vaccins anti-HPV, ont confirmé l'intérêt de nouveaux outils complémentaires à la surveillance classique basée sur la déclaration spontanée d'effets indésirables graves et/ou inattendus.

Minimiser le risque de survenue d'effets indésirables, liés à la prise de médicaments en anticipant ces risques avant que les produits soient commercialisés, tel fut le nouvel objectif de l'Afssaps et de l'EMSA depuis 2005. Ainsi, toute nouvelle autorisation de mise sur le marché d'un vaccin a été assortie d'un plan de gestion

des risques (PGR) qui repose sur un dispositif renforcé de surveillance et de prévention, dès la mise sur le marché. Il peut comporter des activités renforcées de pharmacovigilance basées sur la notification sollicitée des effets indésirables et d'études de suivi post-AMM (notamment pharmaco-épidémiologiques). Le plan de gestion des risques peut comprendre également un plan de minimisation des risques incluant des actions de communication à destination des professionnels de santé et des patients. Dans certains cas, l'Afssaps a également la possibilité de mettre en place un plan de gestion des risques national complétant le PGR européen lorsqu'une problématique particulière à la France a été identifiée. Ainsi, durant la campagne nationale de vaccination contre la grippe A (H1N1), un dispositif renforcé de gestion des effets indésirables a été mis en place. Notamment, en complément du circuit habituel de déclaration des événements indésirables par les professionnels de santé, deux formulaires de déclaration spécifiques ont été mis à disposition sur le site de l'Afssaps, l'un télédéclarable destiné aux professionnels de santé et le second destiné aux patients.

Le suivi de pharmacovigilance des vaccins grippaux A (H1N1) a recueilli 3 855 notifications spontanées déclarées à l'Afssaps. Au total, 80 % de ces notifications provenaient des professionnels de santé dont, 6 %, par télédéclaration. Les déclarations émanant des patients ont représenté 20 % des notifications.

Cela témoigne de l'intérêt porté par les associations de patients, voire les patients eux-mêmes pour leur implication en tant qu'acteur actif en matière de pharmacovigilance. Cette initiative s'inscrit dans les démarches au niveau communautaire ainsi que national (loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant sur la réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires).

Parallèlement à la mise en place des plans de gestion des risques, et forte de l'expérience de la campagne vaccinale contre l'hépatite B et du risque éventuel de sclérose en plaques, l'Afssaps a mis en place, dans le cadre de la vaccination anti-HPV, un groupe d'experts cliniciens spécialisés dans certaines pathologies auto-immunes au sein d'un Groupe national référent vaccins anti-HPV. Sa principale mission est l'expertise des éventuels cas de manifestations auto-immunes, ainsi que de tout autre signal d'événements indésirables qui surviendraient en France au décours d'une vaccination anti-HPV. Cette expertise tient compte, dans l'évaluation du possible lien entre la vaccination et la survenue d'une manifestation auto-immune, de l'incidence de cette pathologie dans la population générale. S. Black et coll. ont montré que l'identification des taux de base de certains événements médicaux pour plusieurs pays reste un élément crucial de l'évaluation des éventuels problèmes de sécurité vaccinale et permet de séparer les préoccupations de sécurité légitimes des événements qui sont associés dans le temps, mais pas dus à la vaccination. À titre d'exemple, sur la base des

données examinées, si une cohorte de 10 millions de personnes avait été vaccinée au Royaume-Uni, le nombre de cas attendus de syndrome de Guillain-Barré survenant dans les 6 semaines suivant la vaccination serait de 21,5 cas [4].

Conclusion

La surveillance des vaccins ainsi que des autres médicaments, après leur mise sur le marché, repose en partie sur la notification spontanée.

Cependant, les vaccins, à la différence d'autres médicaments, peuvent être utilisés chez une population étendue et dans un court laps de temps, notamment en cas de vaccination de masse. D'autre part, les vaccins, étant des médicaments destinés à des populations souvent jeunes et en bonne santé, nous obligent à mettre en place une surveillance adaptée permettant d'identifier et d'évaluer rapidement des signaux. Ceux-ci pourront éventuellement conduire à des mesures dont l'objectif

principal est de maintenir le bénéfice tout en assurant une sécurité d'emploi optimale.

Par conséquent, une fois les vaccins homologués à partir d'essais cliniques portant, à ce jour, sur un nombre de plus en plus important d'individus et utilisés dans d'importants groupes de la population générale, la mise en œuvre systématique d'une surveillance « renforcée » s'avère justifiée.

Ainsi, différentes stratégies visant à améliorer la collecte, l'intégration et l'analyse des données relatives à la sécurité d'emploi des vaccins après leur commercialisation sont généralement intégrées dans un programme de gestion des risques.

Une meilleure connaissance du profil de sécurité d'emploi des nouveaux vaccins, au moyen d'une pharmacovigilance proactive et d'une communication sur leur balance bénéfice-risques, permettra d'obtenir une meilleure adhésion de la population aux différentes stratégies vaccinales. 🌸

Les « périls » associés aux campagnes de vaccination

L'évaluation des politiques de santé publique est inscrite dans la loi française de 2004. Elle porte à la fois sur la réalisation des objectifs fixés et les conditions de leur mise en œuvre. Les campagnes de vaccination font partie des outils de ces politiques jugées efficaces et d'un bon rapport coût/bénéfice. Est-il temps de nuancer ou de modifier ces choix ? Les risques inhérents à toute politique de vaccination à grande échelle se mueraient-ils en véritables périls aux yeux de l'opinion publique et qu'en pensent les scientifiques concernés ?

Histoire des campagnes de masse

Au XIX^e siècle, les États ont conduit les premières campagnes de vaccination pour protéger leurs populations contre la variole. Nombreux la rendirent obligatoire (Angleterre 1858, France 1902). Cette contrainte, s'agissant de l'introduction dans le corps d'un poison inconnu, fut souvent mal reçue ; les pauvres se révoltèrent contre les amendes et peines de prison qui frappaient les réfractaires. En Angleterre, pas moins de six actes du Parlement restèrent relativement inopérants. À Rio, en 1903, le peuple fit le coup de feu pendant une semaine sanglante (révolte de la Vaccine). Ces jacqueries reflétaient la méfiance envers l'État et une réaction à la brutalité avec laquelle les opérations étaient conduites, elles reflétaient aussi une incompréhension des buts et méthodes de l'action sanitaire.

Les périls n'étaient pas purement imaginaires. Edward

Jenner lui-même avait signalé des précautions à prendre vis-à-vis des enfants eczémateux, exposés à une redoutable « vaccine généralisée ». La vaccine de bras à bras transmet des affections comme la syphilis.

Ancien responsable de l'hygiène en Angleterre, Graham Wilson a dressé en 1967 le premier répertoire des « Hazards of Immunization » de la littérature [60]. Les accidents les plus spectaculaires étaient liés aux vaccinations en série. À Lübeck en 1929, une campagne de BCG provoqua la mort d'une centaine d'enfants. Un grand procès médical (le premier !), conclut à la contamination accidentelle du vaccin par des bacilles (BK) virulents, sans trancher la question : un vaccin atténué peut-il retrouver sa virulence après des passages successifs ? Après Lübeck, le soupçon se maintient sur le BCG dans des pays comme les États-Unis. À noter que, pour amorcer la campagne, le Sénat avait alloué une somme aux premiers vaccinés, en suite de quoi les victimes furent des pauvres [7].

Des accidents marquèrent le passage à l'échelle industrielle de la fabrication. En 1955, un vaccin insuffisamment inactivé après brassage dans de grandes cuves causa d'authentiques polios. Le « Cutter Incident » aurait pu ne pas se limiter à la firme de ce nom, cela ressort des archives des firmes qui avaient partagé la commande des millions de doses [48]. Quant aux campagnes en URSS (qui commencèrent par la périphérie : les Pays baltes et l'Asie centrale), elles se déroulèrent « sans un rhume de cerveau ». À vérifier.

Anne-Marie Moulin

Médecin, agrégée de philosophie, directrice de recherche, CNRS-SPHERE UMR7219/Paris VII

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 48.