

Octobre 2009

La surveillance des effets indésirables

Les procédures d'évaluation avant leur mise sur le marché des vaccins contre la grippe A/H1N1 présentent les garanties de collégialité et de fiabilité scientifique permettant d'établir un niveau de qualité, d'efficacité et de sécurité des vaccins suffisant pour considérer leur rapport bénéfice/risque comme positif, ce qui vient d'être fait par le CHMP pour les trois premiers vaccins.

L'utilisation des vaccins peut engendrer, comme pour tout médicament, des effets indésirables, la plupart du temps bénins et transitoires et beaucoup plus rarement graves. Compte tenu de l'ampleur d'utilisation de ces vaccins sur une période réduite, il est particulièrement important d'adapter le dispositif de surveillance des effets indésirables afin de les suivre de façon aussi réactive et fiable que possible.

Dans cette perspective, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), qui est en charge de la mise en œuvre de la pharmacovigilance, a mis au point en interaction avec d'autres partenaires du système de santé un dispositif renforcé dont les grandes lignes sont les suivantes :

En premier lieu, des modalités spécifiques de déclaration et d'analyse des événements indésirables médicamenteux (EIM) seront opérationnelles dès le début de la campagne de vaccination. A ce titre, un formulaire de déclaration des EI postvaccinaux a été conçu pour les professionnels de santé. La notification pourra s'effectuer selon deux modalités :

- Soit le remplissage en ligne d'un formulaire disponible sur le site de l'Afssaps (<http://www.afssaps.fr>). Dans ce cas, l'Afssaps transmettra automatiquement aux différents centres régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) les notifications, en fonction du code postal du lieu d'exercice du notificateur ;
- Soit une déclaration au moyen d'un formulaire téléchargeable et également disponible sur le site de l'Afssaps (<http://www.afssaps.fr>). Le formulaire sera alors directement adressée au CRPV correspondant (en fonction du code postal du lieu d'exercice du notificateur) par courrier électronique, par télécopie voire même par courrier postal (les coordonnées des CRPV étant disponibles soit sur le site de l'Afssaps (<http://www.afssaps.fr>), soit dans les premières pages du dictionnaire VIDAL).

En outre, les patients vaccinés auront la possibilité, eux-mêmes, de déclarer les événements indésirables graves (c'est-à-dire ayant conduit à une consultation ou à une hospitalisation). Ils utiliseront un formulaire téléchargeable « Fiche patient de déclaration des événements indésirables » disponible sur le site de l'Afssaps (<http://www.afssaps.fr>) et adresseront leur déclaration au CRPV dont ils dépendent.

Les effets indésirables à signaler concernent tous les effets graves et/ou nouveaux. Une liste d'événements indésirables dits d'intérêt particulier fera l'objet d'une surveillance attentive et nécessitera donc d'être déclarés immédiatement. Il s'agit :

- des affections du système nerveux, notamment le syndrome de Guillain-Barré, et d'autres complications telles que les névrites, les convulsions, les paralysies faciales, les encéphalites ainsi que toute affection inflammatoire démyelinisante du système nerveux central ;
- des réactions anaphylactiques (allergies graves, choc anaphylactique) ;
- des vascularites ;
- des échec vaccinaux confirmés ;
- des décès.

Par ailleurs, toute exposition au cours de la grossesse à un vaccin antigrippal A (H1N1) devra faire l'objet d'un signalement et impliquera un suivi particulier jusqu'à la naissance de l'enfant.

L'Agence analysera en continu l'ensemble des déclarations en s'appuyant sur le concours des CRPV, plusieurs d'entre eux ayant été désignés spécialement pour effectuer ce travail d'analyse avec l'Afssaps.

L'Agence a également un accès à la base CNAMTS de « gestion et de suivi de la vaccination A/H1N1 » qui permettra, dans le cadre de sa démarche, la surveillance et l'analyse la plus complète des informations sur les événements indésirables signalés et, de connaître précisément le vaccin reçu et le numéro de lot.

Outre l'exploitation des déclarations spontanées telles que décrites ci-dessus, la surveillance s'appuiera également sur une série d'études de cohortes de sujets vaccinés qui seront suivis pendant 6 mois après la vaccination. Certaines de ces cohortes, comportant plusieurs milliers de patients, ont été demandées par l'Agence Européenne (EMA) dans le cadre des demandes d'AMM. Il s'agit du dispositif de plan de gestion des risques que peuvent exiger soit l'EMA soit l'Agence Nationale selon la nature de la procédure centralisée ou pas, lors de la délivrance de l'AMM. L'Afssaps est également en train de concevoir avec ses partenaires publics et les laboratoires concernés des suivis de cohortes propres à la France et qui porteront soit sur le suivi de personnes vaccinées en général, soit sur le suivi de catégories de personnes les plus à risque vis à vis du virus A (H1N1)v, notamment les femmes enceintes. Des études complémentaires ont, en outre, déjà été conçues et annoncées récemment par l'INSERM.

Un effet indésirable qui se déclare pendant la période qui suit une vaccination n'est pas nécessairement imputable à la vaccination, et c'est pourquoi le dispositif doit permettre non seulement de recenser de façon aussi exhaustive que possible les effets indésirables graves mais aussi d'apprécier dans quelle mesure ils peuvent ou non être mis sur le compte de la vaccination.

Par ailleurs, la vaccination contre le virus A (H1N1)v fera suite pour une partie de la population à une vaccination contre le virus de la grippe saisonnière, ce qui peut rendre plus difficile l'analyse de l'imputabilité des effets indésirables.

En définitive, la vaccination démarrera le moment venu sur la base d'une évaluation solide du rapport bénéfice risque des vaccins au stade de l'AMM, ainsi que des orientations qui auront été retenues pour le choix des catégories prioritaires sur la base du récent avis du Haut Conseil de Santé de Public. Aussi, le dispositif de surveillance mis en place permettra de suivre attentivement et en temps réel ses effets afin d'être en mesure de détecter et d'analyser tout signal significatif qui s'écarterait de ce que l'on peut attendre en fonction des caractéristiques de ces vaccins.