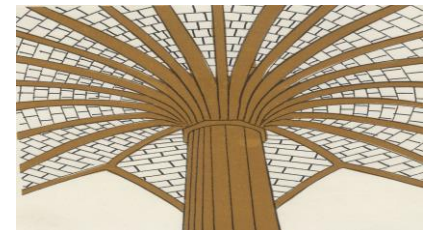
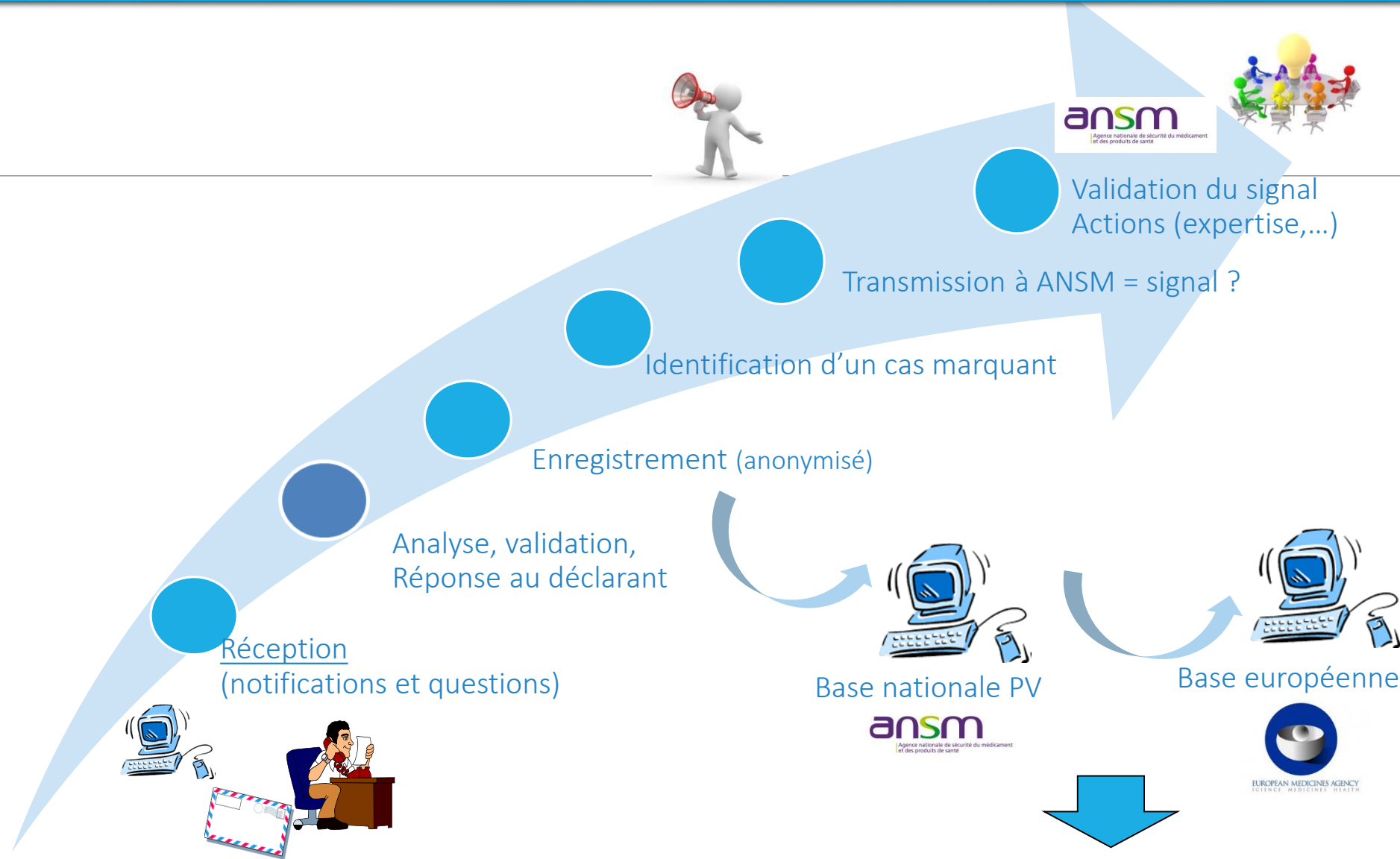


Pharmacovigilance des vaccins
Dr Haleh Bagheri
Service de Pharmacologie
Centre de Pharmacovigilance de Toulouse
CIC 1436, INSERM U1295



Pas de conflit d'intérêt

Les CRPV au cœur du système de déclaration d'un effet indésirable





La documentation du cas

Pour enregistrer un cas, il faut :

= un patient (sexe, age et initiales) + un (ou des) médicament(s) + un effet indésirable + un déclarant

Pour qu'il soit utilisable en cas de signal ou d'expertise, :

il faut une analyse clinique et pharmacologique

= le patient (sexe, age), ATCD, facteurs de risques

+ tous les médicaments pris (indication, chronologie, posologie, voie)

+ l'effet indésirable détaillé (dates, données cliniques ++ et bio, bilan étiologique)



Analyse clinique pour diagnostic précis

Diagnostics différentiels

Analyse chronologique

Analyse sémiologique (pharmacologie)

Confirmation du diagnostic et du rôle du médicament

Recherche biblio et bases données

Une déclaration non documentée est inexploitable

La qualité prime sur la quantité !



Signaler c'est bien
mais bien signaler
c'est mieux !

Tableau 1 : Critère chronologique	
1. Délai de survenue de l'effet indésirable par rapport à la prise médicamenteuse	Très suggestif (choc anaphylactique)
	Incompatible (délai insuffisant, effet avant la prise de médicament)
	Compatible (tous les autres cas)
2. Evolution de l'effet indésirable à l'arrêt du médicament (dechallenge)	Suggestive = régression de l'effet à l'arrêt du médicament avec ou sans traitement symptomatique (avec un recul suffisant et en prenant en compte les caractéristiques pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques du médicament) ou lors de la diminution de posologie pour un effet dose-dépendant
	Non concluante = lésions irréversibles ou décès évolution inconnue recul insuffisant après l'arrêt du médicament persistance de l'effet et médicament non arrêté persistance de l'effet après administration unique
	Non suggestive = absence de régression d'un événement réversible, régression malgré la poursuite du médicament
3. Nouvelle administration du médicament (rechallenge)	Positive (récidive de l'événement à la réintroduction)
	Non faite
	Négative (absence de récurrence de l'événement à la réintroduction)

Tableau 2 : Score pour critère chronologique								
	1. Délai de survenue	Très suggestif			Compatible			Incompatible
	3. Rechallenge	R+	R0	R-	R+	R0	R-	
2. Evolution	Suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
	Non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
	Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C0	C0

Tableau 3. Définition du score d'imputabilité sémiologique

Sémiologie									
1. Sémiologie clinique ou paraclinique	Evocatrice* du rôle de ce médicament ET facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable/médicament			Evocatrice* du rôle de ce médicament OU facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable/médicament			Ni sémiologie évocatrice* du rôle de ce médicament ni facteur favorisant bien validé		
2. Autre(s) cause(s) non médicamenteuse(S)	3. Examen complémentaire spécifique fiable (L) du couple effet indésirable/médicament ou réponse à un antidote spécifique								
	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Absente après bilan approprié	S3	S3	S2	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Non recherchée (ou bilan incomplet)	S3	S3	S1	S3	S2	S1	S3	S1	S1
Présente	S2	S2	S1	S2	S1	S1	S1	S1	S0

* évocatrice en raison : des propriétés pharmacologiques du médicament, de signes évocateurs d'un syndrome de sevrage, de la localisation des effets observés

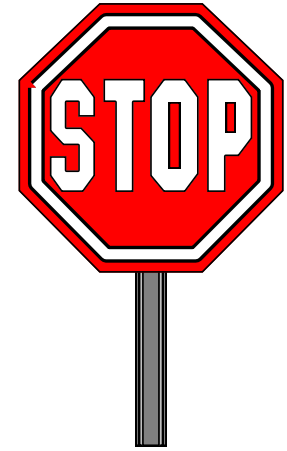
L+ : test de laboratoire positif, L0 : test de laboratoire non fait, L- : test de laboratoire négatif

Tableau 4 : Association des critères chronologiques C et sémiologiques S en score d'imputabilité

		Sémiologie		
		S1	S2	S3
Chronologie	C0	I0	I0	I0
	C1	I1	I2	I4
	C2	I2	I3	I5
	C3	I4	I5	I6

QUELS EFFETS INDESIRABLES DECLARER ?

1 - Les « GRAVES » « SERIOUS »

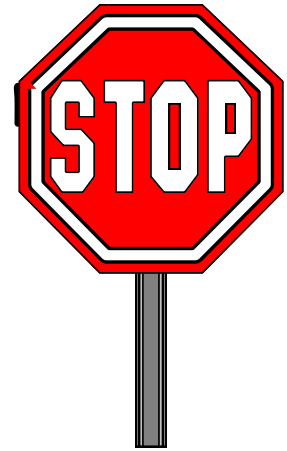


- ◆ Entraîne la mort
- ◆ Met en danger la vie du patient
- ◆ Nécessite une hospitalisation (ou la prolongation de l'hospitalisation)
- ◆ Entraîne une invalidité ou une incapacité importantes ou durables
- ◆ Se traduit par une anomalie/malformation congénitale
- ◆ Médicalement significatif (impact qualité de vie,..)

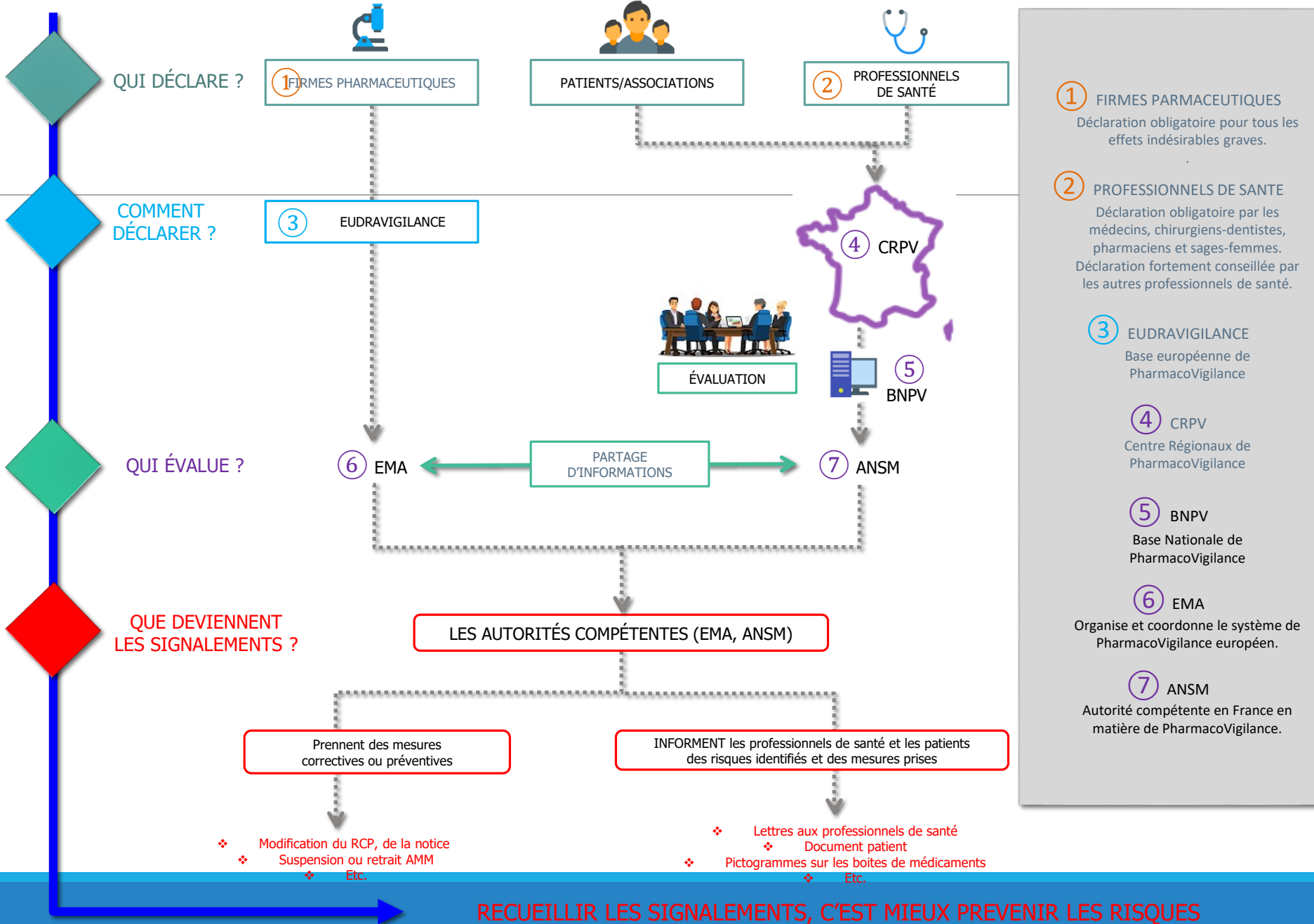
QUELS EFFETS INDESIRABLES DECLARER ?

2 - Les « INATTENDUS » « UNEXPECTED »

- ◆ Sans rapport avec une des propriétés pharmacologiques connues du médicament
- ◆ *Type B*
- ◆ Dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) »



Déclaration et suivi des effets indésirables d'un médicament (PharmacoVigilance)



Comment déclarer ses effets indésirables ?

- par téléphone, mail, courrier d'hospitalisation
- par le site de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr/> rubrique « Déclarer un effet indésirable »)
- par le portail des vigilances (<https://signalement.social-sante.gouv.fr>)

Comporte :

- Un patient (âge, sexe)
- Un effet indésirable
- Un (ou des) médicament(s)
- Une évolution si possible

The screenshot shows the ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) website interface for a patient declaration. The form is titled "DÉCLARATION PAR LE PATIENT D'ÉVÉNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) LIÉ(S) AUX MÉDICAMENTS OU AUX PRODUITS DE SANTÉ". It includes fields for the patient's name, address, and contact information, as well as fields for the declarant (if different from the patient) and the treating physician. There are also buttons for "Imprimer le formulaire", "Réinitialiser le formulaire", and "Transmettre". A small text box explains that the information collected will be anonymized and used for pharmacovigilance purposes.

ansm Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Imprimer le formulaire

Réinitialiser le formulaire

Transmettre

DÉCLARATION PAR LE PATIENT D'ÉVÉNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) LIÉ(S) AUX MÉDICAMENTS OU AUX PRODUITS DE SANTÉ

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, la CRPV veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

Déclaration à adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

Saisir le numéro du département (ex : 01)

Personne ayant présenté l'évènement indésirable

Nom

Prénom

E-mail

Téléphone

Adresse

Code postal Commune

Sexe F M

Poids kg Taille m

Déclarant (si différent de la personne ayant présenté l'évènement indésirable)

Nom

Prénom

E-mail

Téléphone

Adresse

Code postal Commune

Médecin traitant du patient ou autre professionnel de santé, de préférence celui ayant constaté l'évènement indésirable

Nom

Prénom

E-mail

Téléphone

Adresse

Code postal Commune

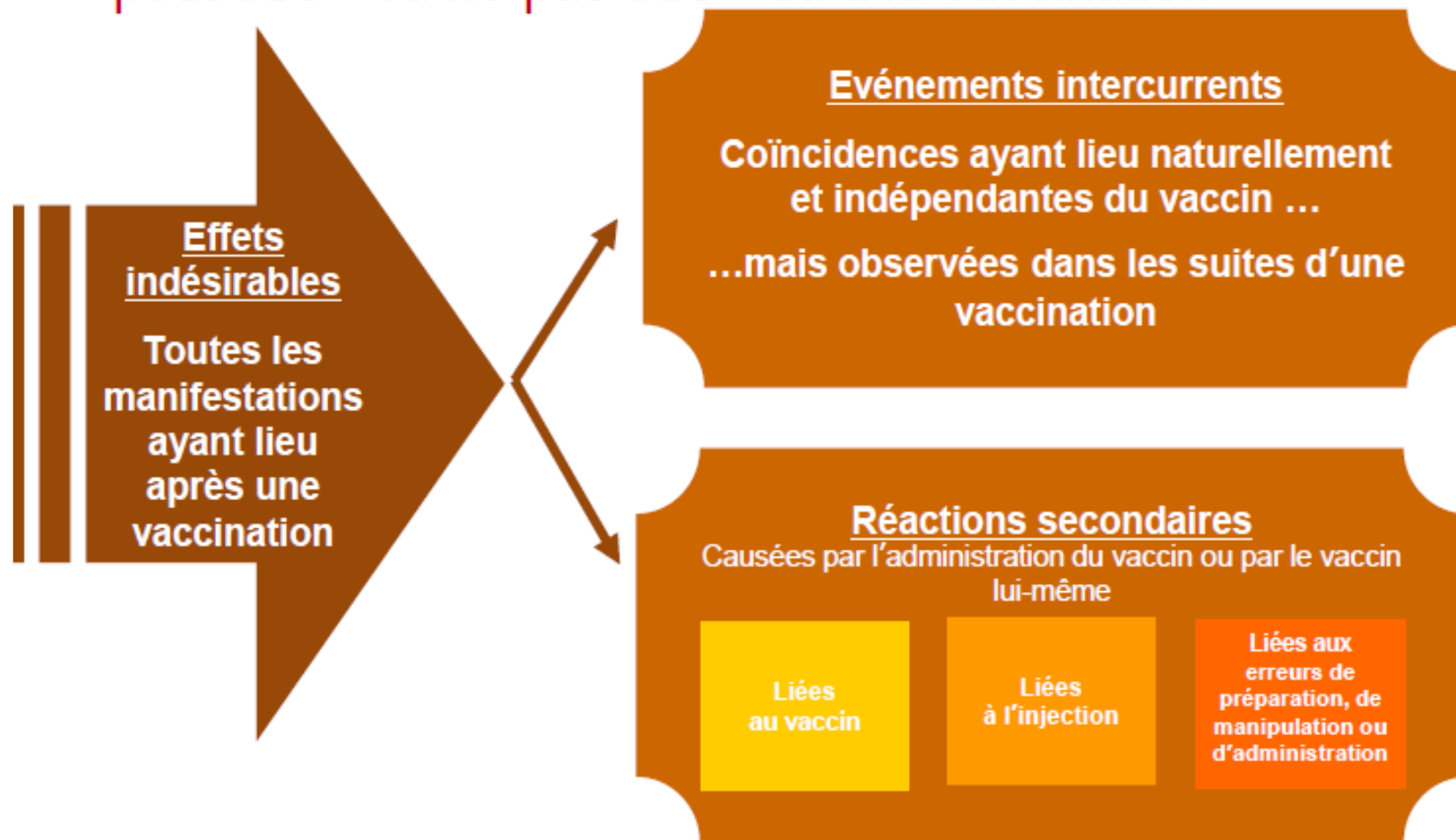
Si la déclaration concerne un nouveau-né, comment a été pris le médicament :

PV vaccins est « compliquée »

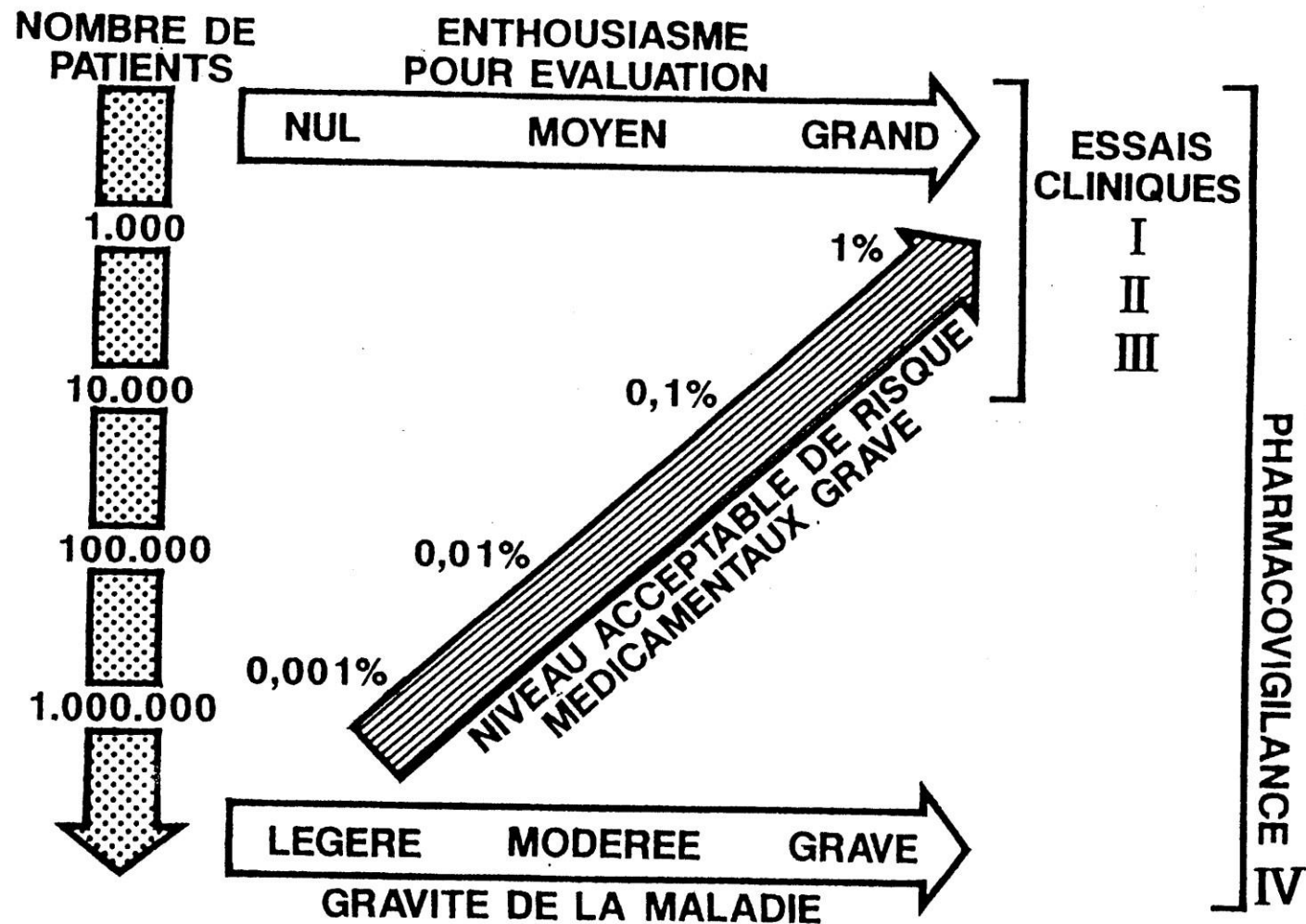
- **Physiologique: Interaction et stimulation du système immunitaire avec multiples médiateurs, réveil des pathologies auto-immunes,...**
- **Exposition des sujets sains**
- **Bénéfice non tangible**
- **Bénéfice individuel/populationnel**

La France marquée par les vaccins

Un effet secondaire observé après une vaccination peut être - ou ne pas être - dû à la vaccination



Evènement #Effet indésirable



Vaccin et pandémie: Exposition à large échelle sur une courte durée → Génération Signaux rapide

2019: COVID 19 → Grande artillerie

- * 2020: Comité des médicaments utilisés pour la COVID (hydroxychloroquine, Pr Raoult,..)**
- * Arrivée vaccins début 2021: Surveillance exhaustive à partir du début 2021 avec nomination de 3 binômes: Comirnaty/Vaxzevria/Spikevax puis un 4° pour Janssen**
- * Réunion hebdomadaire avec l' ANSM**
- * Signal Thrombose atypique avec Vaxzevria et beaucoup de S grippaux d'où chute vaccination**
- * En juin 2021, demande renfort pour Comirnaty avec un autre binôme: Toulouse et Strasbourg (plus Bordeaux et Marseille)**
- * Revue de tous les cas graves quotidiens (environ 600/semaine); cas marquant; focus et rédaction des rapports et répondre aux sollicitations de dernière minute de l'ANSM**
- * Grossesse**

Suivi des cas d'effets indésirables des vaccins COVID-19

Actualisation au 8/6/2023

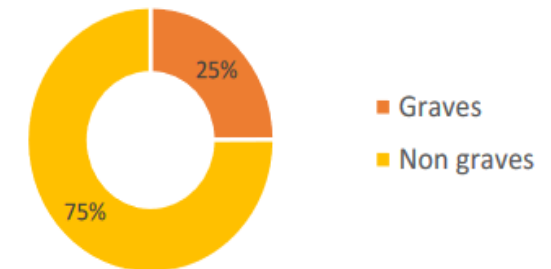
- ◆ Plus de **156 788 000** injections ont été réalisées au total au 8/6/2023
 - Plus de **123 573 800** injections avec COMIRNATY (BioNTech-Pfizer)
 - Plus de **24 212 300** injections avec SPIKEVAX (Moderna)
 - Plus de **7 863 000** injections avec VAXZEVRIA (AstraZeneca)
 - Plus de **1 091 000** injections avec JCOVDEN (Janssen)
 - Plus de **40 800** injections avec NUVAXOVID (Novavax)
 - Plus de **6 900** injections avec VIDPREVTYN (Sanofi Pasteur)

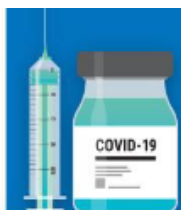
964 nouveaux cas déclarés*
du 5/5/2023 au 1/6/2023

193 934 cas déclarés* au total
depuis le début de la vaccination

* Cas déclaré ne signifie pas que l'effet est imputable au vaccin

Proportion de cas graves/non graves depuis le début de la vaccination





CRPV rapporteurs : Bordeaux, Marseille, Strasbourg et Toulouse

292 nouveaux cas déclarés* au 1/6/2023

126 802 cas depuis le début de la vaccination pour plus de 123 573 800 injections

* Cas déclaré ne signifie pas que l'effet est imputable au vaccin

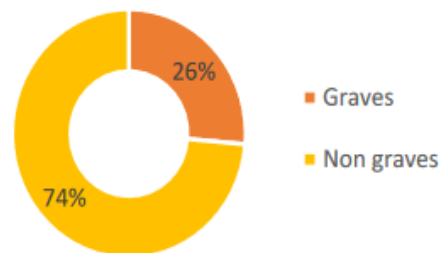
Nouveaux signaux potentiels

Aucun nouveau signal identifié.

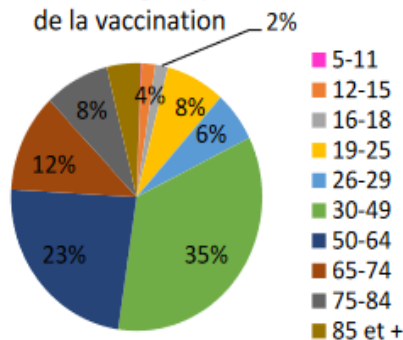
Nouveaux événements à surveiller

Aucun nouvel événement à surveiller identifié.

Proportion de cas graves/non graves depuis le début de la vaccination



Répartition selon l'âge depuis le début de la vaccination



Signaux confirmés

- Hypertension artérielle ([rapport 4](#))
- Myocardite / péricardite ([focus 1](#))
- Saignements menstruels importants ([communication PRAC](#))

Signaux potentiels déjà sous surveillance

Effet indésirable	Conclusion
Zona et réactivation virale	L'évaluation européenne n'a pas identifié de lien entre la survenue de cet évènement et le vaccin. La surveillance au niveau national de cet effet indésirable se poursuit (rapport 10)
Troubles du rythme cardiaque	L'évaluation européenne n'a pas identifié de lien entre la survenue de cet évènement et le vaccin. La surveillance au niveau national de cet effet indésirable se poursuit (rapport 9 ; rapport 16)
Néphropathie glomérulaire	L'évaluation européenne n'a pas identifié de lien entre la survenue de cet évènement et le vaccin. La surveillance au niveau national de cet effet indésirable se poursuit (rapport 17)
Pancréatite	L'évaluation européenne n'a pas identifié de lien entre la survenue de cet évènement et le vaccin. La surveillance au niveau national de cet effet indésirable se poursuit (rapport 14 ; rapport 15)
Polyarthrite rhumatoïde	Signal en cours d'évaluation (rapport 17 ; rapport 18)
Hémophilie acquise	Signal en cours d'évaluation (rapport 15 ; rapport 20)
Syndrome de Parsonage Turner	Signal en cours d'évaluation (rapport 20)
Troubles menstruels (hors saignements menstruels importants)	L'évaluation européenne n'a pas identifié de lien entre la survenue des aménorrhées et le vaccin. Aucun autre signal de sécurité sur les troubles menstruels n'a été détecté au niveau européen. La surveillance au niveau national de cet effet indésirable se poursuit (rapport 18 ; rapport 19)
Pseudo-polyarthrite rhizomélique	Signal en cours d'évaluation (rapport 19)
Hépatite auto-immune	Signal en cours d'évaluation (rapport 19)
Surdité	Signal en cours d'évaluation (analyse périodique 3)



CRPV rapporteurs : Lille et Besançon

29 nouveaux cas déclarés* au 1/6/2023

33 794 cas depuis le début de la vaccination pour plus de 24 212 300 injections

* Cas déclaré ne signifie pas toujours que l'effet est imputable au vaccin

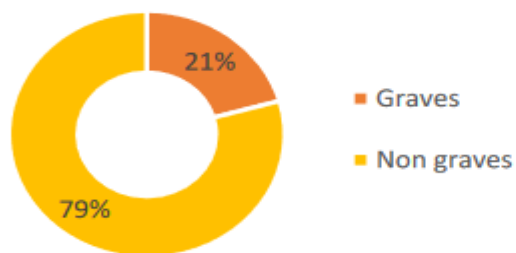
Nouveaux signaux potentiels

Aucun nouveau signal identifié.

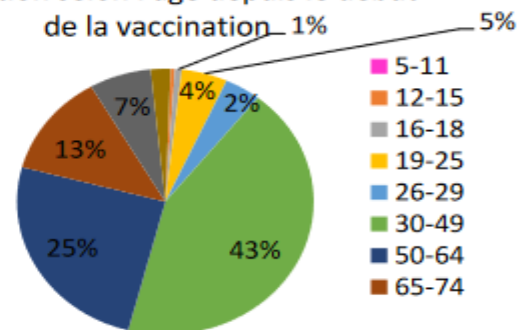
Nouveaux événements à surveiller

Aucun nouvel événement à surveiller identifié.

Proportion de cas graves/non graves depuis le début de la vaccination



Répartition selon l'âge depuis le début de la vaccination



Signaux confirmés

- Troubles vasculaires de type d'hypertension artérielle ([rapport 10](#))
- Réaction retardée ([rapport 10](#)) (réaction locale douloureuse, érythémateuse, prurigineuse au site d'injection)
- Myocardite / péricardite ([focus 1](#))
- Erythème polymorphe ([rapport 15](#))
- Saignements menstruels importants ([communication PRAC](#))

Signaux potentiels idem à Comirnaty

Vaccin HPV

≥15 ans de recul, centaines de millions de vaccinées

Réactions bénignes et réversibles en peu de temps

Réactions très fréquentes ($\approx 1/10$ vaccines)

- Douleur / rougeur / inflammation au site d'injection
- Mal de tête

Réaction fréquentes ($1/10 - 1/100$)

- Vertiges
- Nausée
- Douleurs musculaires/articulaires
- Fièvre
- Fatigue
- Réactions cutanées type : prurit ou rougeur(s)



Campagne HPV en France

Aucun suivi épidémiologique

Chiffres officiels indisponibles (!)

France Inter : 61.000 vaccinés

Environ 70 notifications EI, <1 cas notifié sur 1000 expositions

- Deux appendicites
- Deux purpura rhumatoïde
- **Un AVC hémorragique**
- **Un SGB**
- Un cluster de 5 céphalées

Un malaise avec trauma crânien et décès

Vaccins Grippe

2023-1° trimestre 2024: 24 cas en Occitanie Ouest

Déclaration par patient (4), médecin (4), pharmacien (16)

10F et 14 H âgés de 43-94 ans , moyenne d'âge=76 ans

Efluelda (9), Fluarix (2 cas), Influvac (7 cas) et Vaxigrip (6 cas)

EI: la majorité non grave (S pseudogrippal ou douleurs au pt injection, arthralgie,...)

- péricardite (1) chez une femme de 56 ans

-SGB (1) chez un homme de 76 ans

-Inefficacité (1) femme de de 91 ans

-TVP(1) chez une femme de 72 ans

Facteurs favorisant la Génération des signaux pour les vaccins COVID

- Large exposition sur une durée courte: **identification rapide des EI rares**
- Démocratisation de la déclaration : notification patient (décret 2011), suite à l'affaire Médiator
- Portail déclaration mise en place en 2017: utilisation large échelle « Affaire Levothyrox » en 2018

AUTOGRAPHE 1937

La règle d'or de la ^{medication} thérapeutique
moderne est de savoir proportionner le
usage thérapeutique au usage de la
maladie.

Camille Sorla
professeur à la faculté de
Médecine de Toulouse.



© Bettmann/Getty Images



gettyimages
Bettmann

514973766

MERCI de votre ATTENTION