

**LA SÉCURITÉ DES VACCINS ...
DES ÉTUDES CLINIQUES AU SUIVI
POST COMMERCIALISATION**

François DENIS
Professeur Émérite des Universités
Membre Académie Nationale de Médecine

Atelier Paris Vaccin LEEM
11 septembre 2013

DÉCLARATION DE CONFLITS D'INTÉRÊT

Pr François DENIS

CONSULTANT

- Laboratoire GSK
- Laboratoire Novartis
- Laboratoires Pfizer-Wyeth
- Laboratoires Sanofi-Pasteur-MSD

Les bénéfices de la vaccination

Protection individuelle/ Protection collective

- ❑ La vaccination protège les individus
- ❑ La majorité des vaccins (sauf tétanos) est à la fois égoïste et altruiste
- ❑ La vaccination protège la population → immunité de groupe



LA VARIOLE

**La seule maladie
infectieuse humaine
éradiquée.**



Centers for Disease Control and Prevention.

LA POLIOMYELITE

Une maladie très ancienne
dont l'éradication
est à notre portée...



Karen Kasmauski/Science Faction/Getty Images.



March of Dimes Foundation.

... mais si 2 pays étaient
touchés en 2003 → il y
en a près de 30 en 2010 !

DES MALADIES GRAVISSIMES DONT ON PARLE PEU

Méningo C



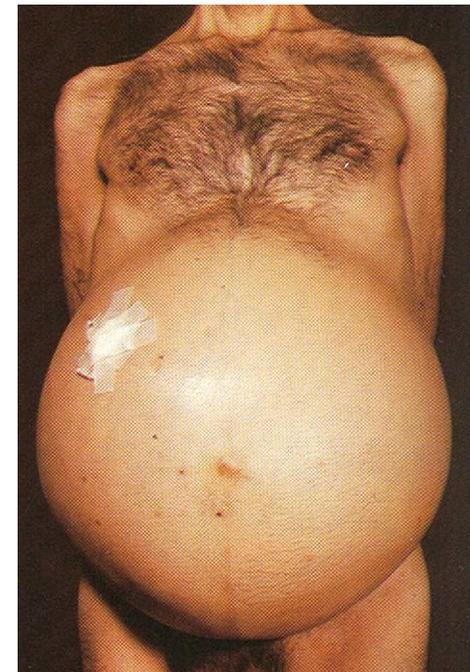
Rubéole congénitale



Tétanos



Diphthérie



Hépatite B
→ Cirrhose
décompensée

La vaccination, un bénéfice incontestable

Impact des vaccinations de routine de l'enfant au cours du XX^{ème} siècle en France

Maladies	Avant vaccination Cas (décès/an)	Année du vaccin* (obligation)	Après vaccination (années 2000)	
			Cas (décès/an)	Réduction (%)
Variole	≈ 20 000 (≈ 2 000)	1796 (1902)	0**	100
Diphtérie	≈ 45 000 (≈ 4 500)	1923 (1338)	0***	100
Tétanos	(≈ 1 000)	1927 (1940)	≈ 30 (≈ 10)	>99
Coqueluche	≈ 600 000 (≈ 500)	1947	≈ 300 (<10)	>99
Polio paralytique	≈ 4 000 (≈ 250)	1958 (1964)	0***	100
Rougeole	≈ 600 000 (≈ 100)	1968	≈ 3 000****	>99
Rubéole congénitale	≈ 200	1970	<10	>99
Oreillons	≈ 600 000	1983	≈ 8 000	≈ 99
Méningite à Haemophilus influenzae b	≈ 500	1992	≈ 50	≈ 90

* Année de disponibilité du vaccin ** Derniers cas déclarés en 1955 *** Derniers cas déclarés en 1989 **** >17.000 en 2011

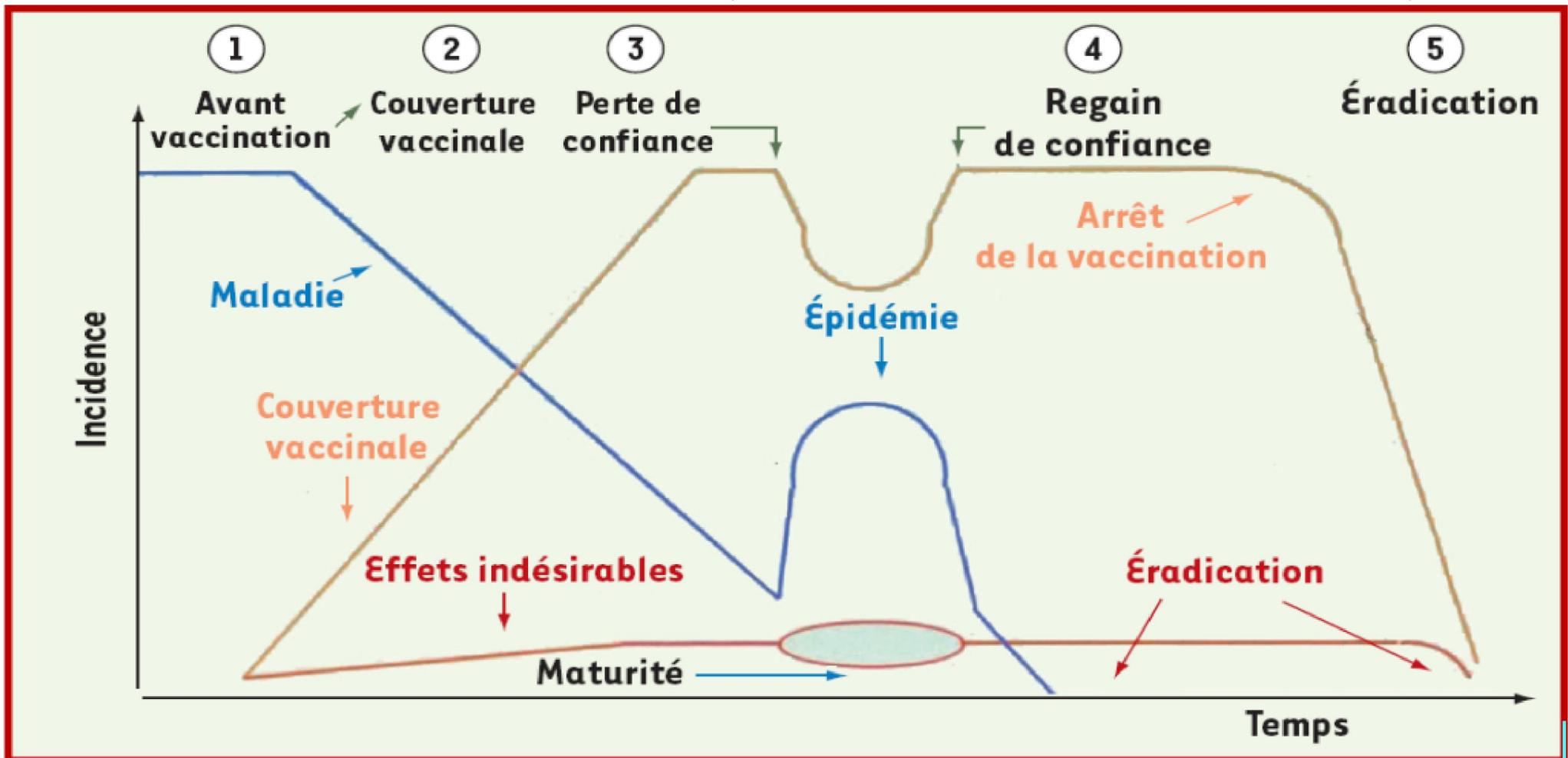
Qu'est-ce qui explique cette défiance vis-à-vis de la vaccination ?

Source : Direction départementale des affaires sanitaires et sociales [Ddass], InVS, réseaux hospitaliers, centres nationaux de référence et privées (réseaux de médecins généralistes)

Mieux comprendre les raisons de la défiance...

Une perception du bénéfice / risque qui évolue dans le temps

Évolution schématique des programmes d'immunisation et évolution de la confiance dans les vaccins avant l'éradication (selon Chen RT, Lancet 1996 ; 347 : 1496)



Pourquoi l'exigence de sécurité est-elle particulièrement importante pour les vaccins ?

- ❑ Ils sont administrés à des sujets sains
- ❑ Ils sont administrés à un très grand nombre de sujets
- ❑ Ils constituent une mesure de prévention

**Garantir aux patients / professionnels de santé que,
sur l'ensemble des étapes de la vie du vaccin,
tout est mis en œuvre pour
leur apporter des vaccins sûrs et de qualité,
est une exigence incontournable
pour restaurer la confiance vis-à-vis de la vaccination**

Quels sont les moyens mis en place par les industriels (+/- autorités) pour répondre à cette exigence de sécurité sur l'ensemble du cycle de vie d'un vaccin ?

- ▣ De la phase de recherche et développement d'un nouveau vaccin à l'enregistrement (AMM) et au-delà....
- ▣ Lors de la mise à disposition du vaccin pour les professionnels de santé et du déploiement des programmes de vaccination

Le développement d'un vaccin, une approche étape par étape visant à transformer le « candidat vaccin » en « vaccin final »



Un processus long (~ 12 ans) établi pour minimiser la prise de risques :

- chacune des étapes n'est franchie pour passer à l'étape suivante que si et seulement si elle a été concluante tant sur l'efficacité (immunogénicité) que sur la tolérance
- un accroissement progressif du nombre de sujets impliqués dans les essais
- une baisse progressive de l'âge des sujets inclus dans les essais → de l'adulte vers l'enfant
- seuls les sujets sains sont inclus → les sujets les plus fragiles (prématurés, immunodéprimés...) constituent la phase ultime du développement du vaccin en faisant l'objet d'études de phase IIIb (après l'enregistrement - AMM)

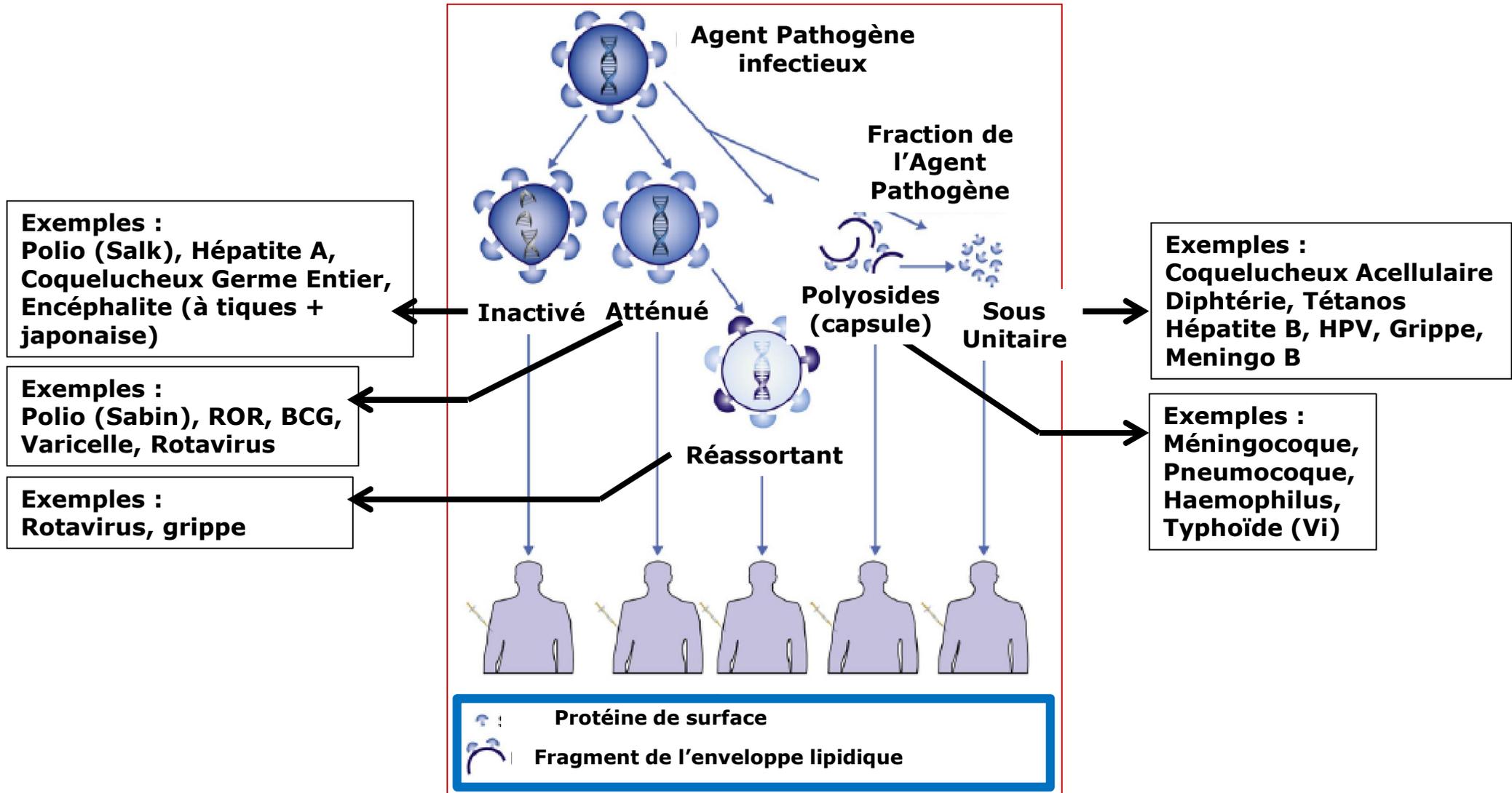
La phase préclinique → objectif : sélectionner le meilleur antigène pour développer le « candidat vaccin »



- sélection de l'antigène et purification
- sélection de la formulation du « candidat vaccin »
- études réalisées dans une (plusieurs) espèce(s) animale(s) appropriée(s) : objectif → démontrer l'absence de toxicité anormale (toxicologie pré-clinique) et la capacité du « candidat vaccin » à induire une réponse immunitaire (premier indicateur de la promesse d'efficacité ultérieure)

Différentes approches pour la sélection des antigènes...

L'antigène sélectionné est celui qui confère à la fois une bonne immunogénicité et une bonne tolérance



LES STRATÉGIES DE RECHERCHE PORTENT SUR LES ANTIGÈNES DE MIEUX EN MIEUX CARACTÉRISÉS

HISTORIQUEMENT

- **Anatoxines**
- **Agents entiers**
 - vivants atténués empiriquement : polio (Sabin), R, O, R, BCG
 - inactivés : polio (Salk), coquelucheux entier

MODERNES

- **Antigènes hautement purifiés** : coqueluche acellulaire, Ag HBs, polysaccharides
- **Antigènes conjugués** : Hib, pneumocoque, méningocoque

RECENTS

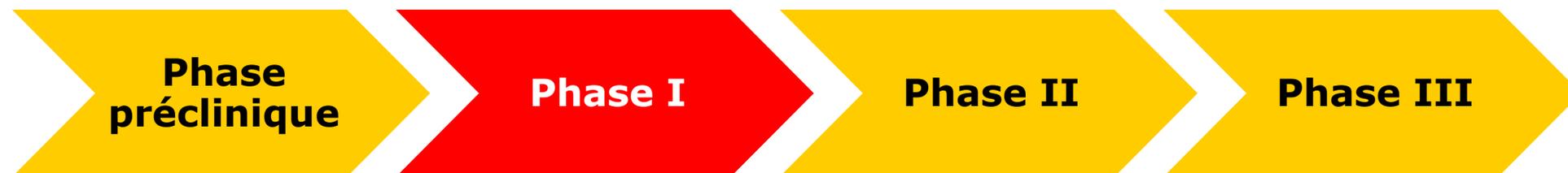
- **Agents vivants atténués fruit de réassortiments** : rotavirus, grippe
- **Pseudoparticules virales (VLP)** : papillomavirus

DU FUTUR

Nouvelles perspectives ouvertes par l'ère génomique ou post-génomique
la « vaccinologie inverse »

Les études de phase I

→ objectif : Première évaluation de la tolérance chez l'homme



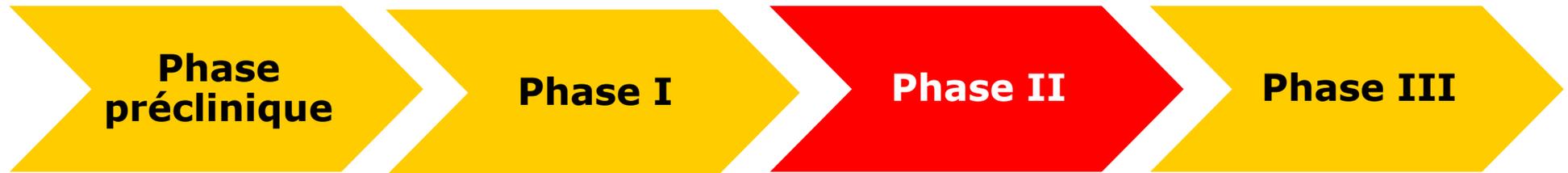
< 100 adultes en bonne santé



- Evaluation globale de la sécurité chez l'homme
- S'assurer de l'innocuité du vaccin : la tolérance est acceptable et il n'y a pas de réaction sévère (premières études d'escalade de doses)
- Déterminer la sécurité de deux ou plusieurs vaccinations successives
- Evaluer la capacité d'induire une réponse immunitaire chez l'homme → Efficacité

Les études de phase II - Preuve du concept (POC)

→ objectif : Evaluation de la réponse immunitaire optimale dans la population ciblée / la vaccination



- **100 - 1000 sujets** → selon le vaccin nourrissons / jeunes enfants / adolescents / personnes âgées
- Sélectionner et justifier la dose et la formulation finale qui confèrent la meilleure immunogénicité et qui poursuivra en phase III*
- Déterminer le schéma de vaccination le plus efficace vaccinaux (nombre de doses / avec ou sans rappel...)
- Déterminer la voie d'administration la plus efficace : IM ou SC ?
- Confirmer le profil de sécurité du vaccin dans la population visée par la vaccination

*Les études de consistance de lots sont également réalisées pendant cette phase

Les études de phase III

→ objectif : Evaluation l'efficacité et la tolérance dans la population ciblée / la vaccination et à grande échelle



- **3 000 – 30 000 sujets** → s'assurer de l'innocuité du vaccin dans la population visée par la vaccination à large échelle
- Efficacité :
 - Tenter si possible de déterminer un corrélat de protection (où l'atteinte d'un taux d'anticorps donné permet de déterminer si le sujet est protégé)
 - En l'absence de corrélat de protection, l'efficacité du vaccin doit se fonder sur un critère clinique d'évaluation (ex. prévention de méningite, d'un épisode grippal, de lésions précancéreuses, de diarrhée,..)
- Co-administrations à d'autres vaccins

Une séquence essentielle, au cours de laquelle la confiance dans le profil de sécurité du vaccin ne cesse de croître

n = Nombre de sujets inclus dans les différentes phases

Phase I
n < 100

Phase II
100 < n < 1000

Phase III
3 000 < n < 30 000

Une évaluation de la tolérance tout le long du cycle de développement...

Une autorisation de mise sur le marché (AMM) après une évaluation extrêmement rigoureuse de l'ensemble des données issues des essais cliniques

Une procédure d'évaluation centralisée au niveau de l'EMA (European Medicine Agency)
→ 1 objectif : évaluer le rapport bénéfice / risque (B/R)



L'approbation par l'EMA puis la Commission Européenne permet une mise à disposition dans l'ensemble des pays de l'Union Européenne



L'AMM n'est délivrée qu'après une évaluation de la qualité, de l'efficacité et de l'innocuité du vaccin et lorsque le rapport bénéfice / risque est jugé favorable...

Et pourtant...

L'histoire des vaccins est rarement un long fleuve tranquille



santé
magazine

L'ALUMINIUM DANS LES VACCINS est-ce vraiment dangereux ?

L'UTILISATION DE L'ALUMINIUM COMME ADJUVANT DANS LES VACCINS SUSCITE DE NOUVEAU LA POLEMIQUE. Y A-T-IL DES RAISONS DE S'INQUIETER? NOTRE ENQUETE.

Plus de 25 de doses contenant sont administrées chaque année en...

lejournal

Marie-Claire Métier impute ses souffrances au vaccin contre l'hépatite B.

«À 35 ans, ma vie a basculé»

SUD OUEST

VACCINS ET ALUMINIUM

QUE CHOISIR

Le lien est établi

Villeneuve-sur-Lot : une vie de famille brisée par un vaccin contre le tétanos

Pierre Bonizzoni souffre de troubles neuromusculaires depuis un vaccin de rappel du tétanos en 1995. Son épouse raconte

La polémique enfle

Lancé pour prévenir le cancer du col de l'utérus, ce vaccin ne fait pas l'unanimité...

LA Recherche
l'actualité des sciences

Les sels d'aluminium dans les vaccins sont-ils dangereux ?

santé log
La communauté des professionnels de santé

COQUELUCHE en hausse, la faute aux nouveaux vaccins?

Actualité publiée le 04-06-2013

Pediatrics-Science



Malgré la vaccination, la coqueluche reste la première cause de décès par infection bactérienne chez le nourrisson de moins

la Nouvelle République.fr

Doutes sur les vaccins contre le papillomavirus

Quel que soit le nombre de sujets inclus dans les essais vaccinaux de phase III, il est impossible en termes de faisabilité de garantir l'absence de risque...

Nombre de sujets devant être exposés au vaccin pour détecter différents niveaux d'élévation du risque et selon le niveau de risque « basal » de l'événement

Incidence basale	Risque relatif devant être détecté		
	2	5	10
1 / 100	2 319	285	100
1 / 1 000	23 518	2 935	1 060
1 / 10 000	235 500	29 433	10 656
1 / 100 000	2 355 235	294 411	106 615

Exemple : il faudrait vacciner 235 000 pour détecter un doublement du risque pour un événement survenant chez 1 nourrisson / 10 0000

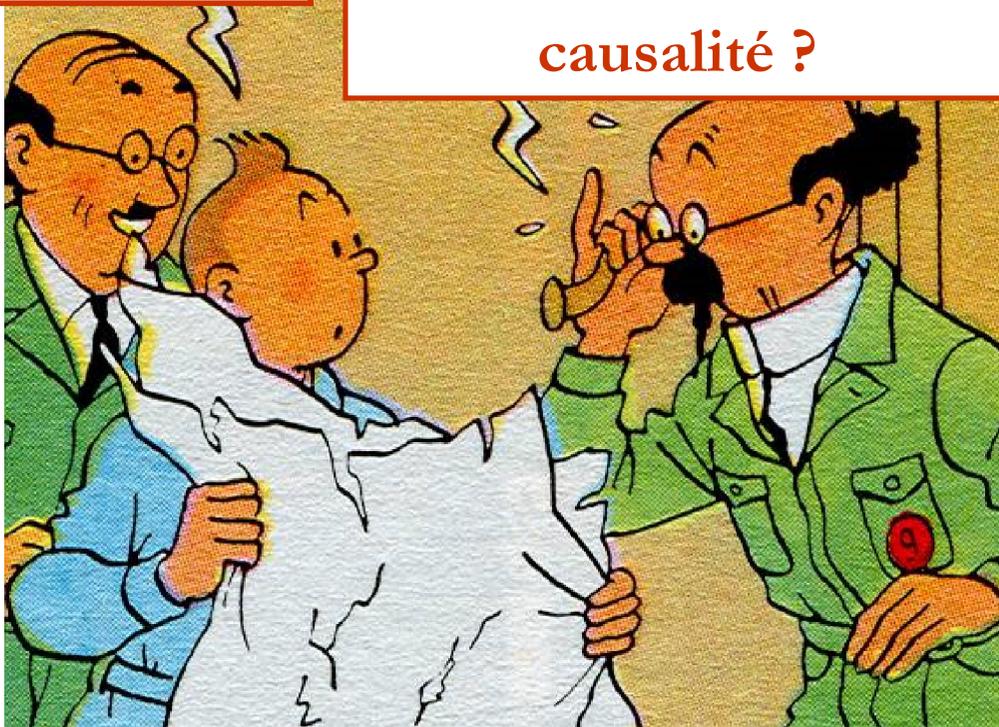


**MÊME
EN
ANTICIPANT
ON NE PEUT
TOUT PRÉVOIR**

Il est inévitable que des événements indésirables (syndromes ou maladies) surviennent au décours d'une vaccination...

Professeur,
il s'agit d'une
coïncidence

Vous avez dit
causalité ?



Il est essentiel de
savoir démêler le
vrai (lien de
causalité) du faux
(simple
coïncidence) ...



**Vaccin coqueluche et mort subite du
nourrisson...**

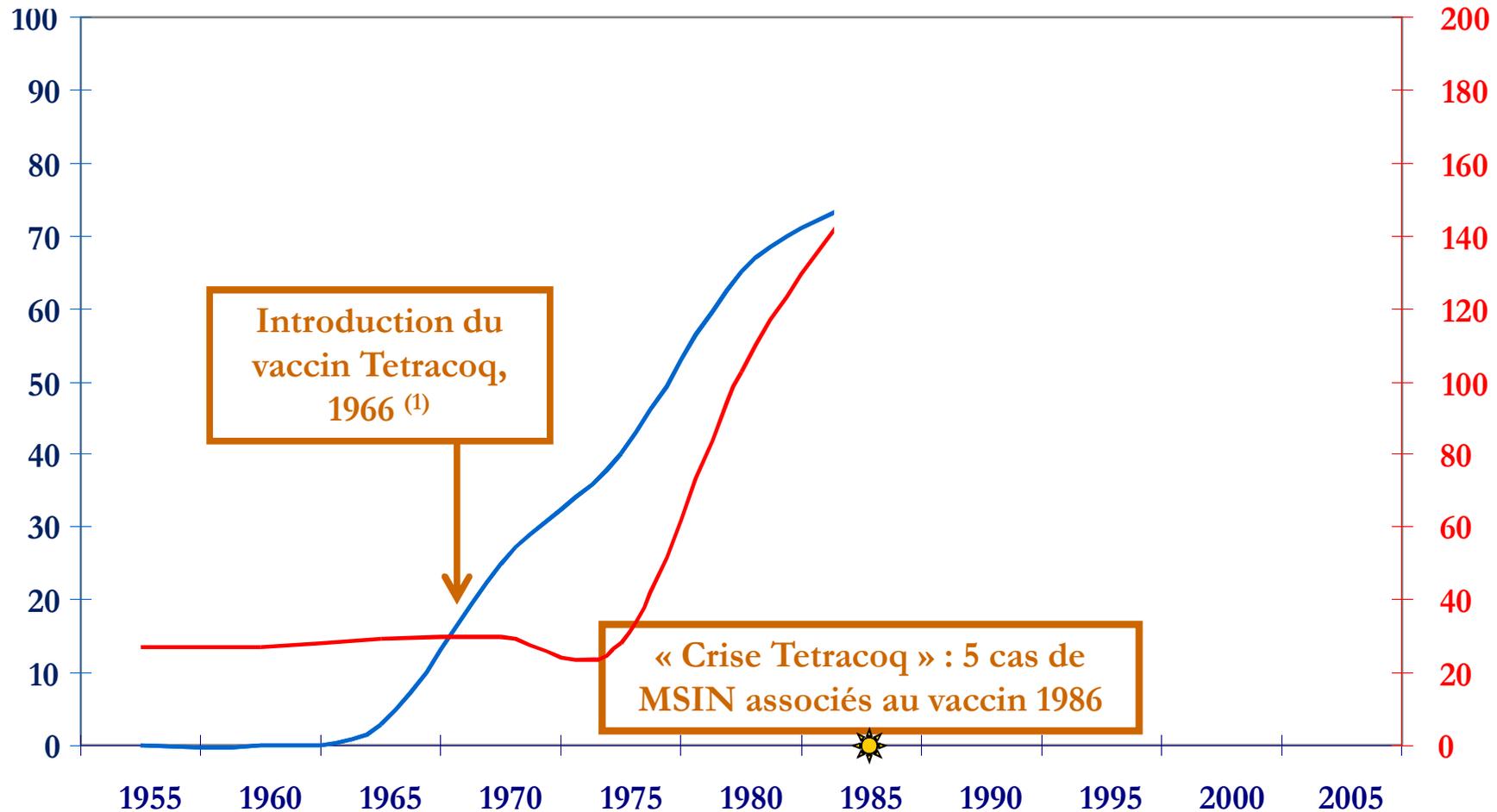
...lien de causalité ou coïncidence ?

Evènements indésirables : lien de causalité ou coïncidence ?

Exemple : vaccin coqueluche et mort subite du nourrisson

Estimation du % de nourrissons
vaccinés contre la coqueluche*

MSIN pour 100 000
Naissances vivantes



DGS, Guide des vaccinations; Hatton F. Arch Pédiatr 2000; 7 : 489-500; BEH N° 3-4, 22-01-08

* estimation Sanofi Pasteur MSD, représentation schématique

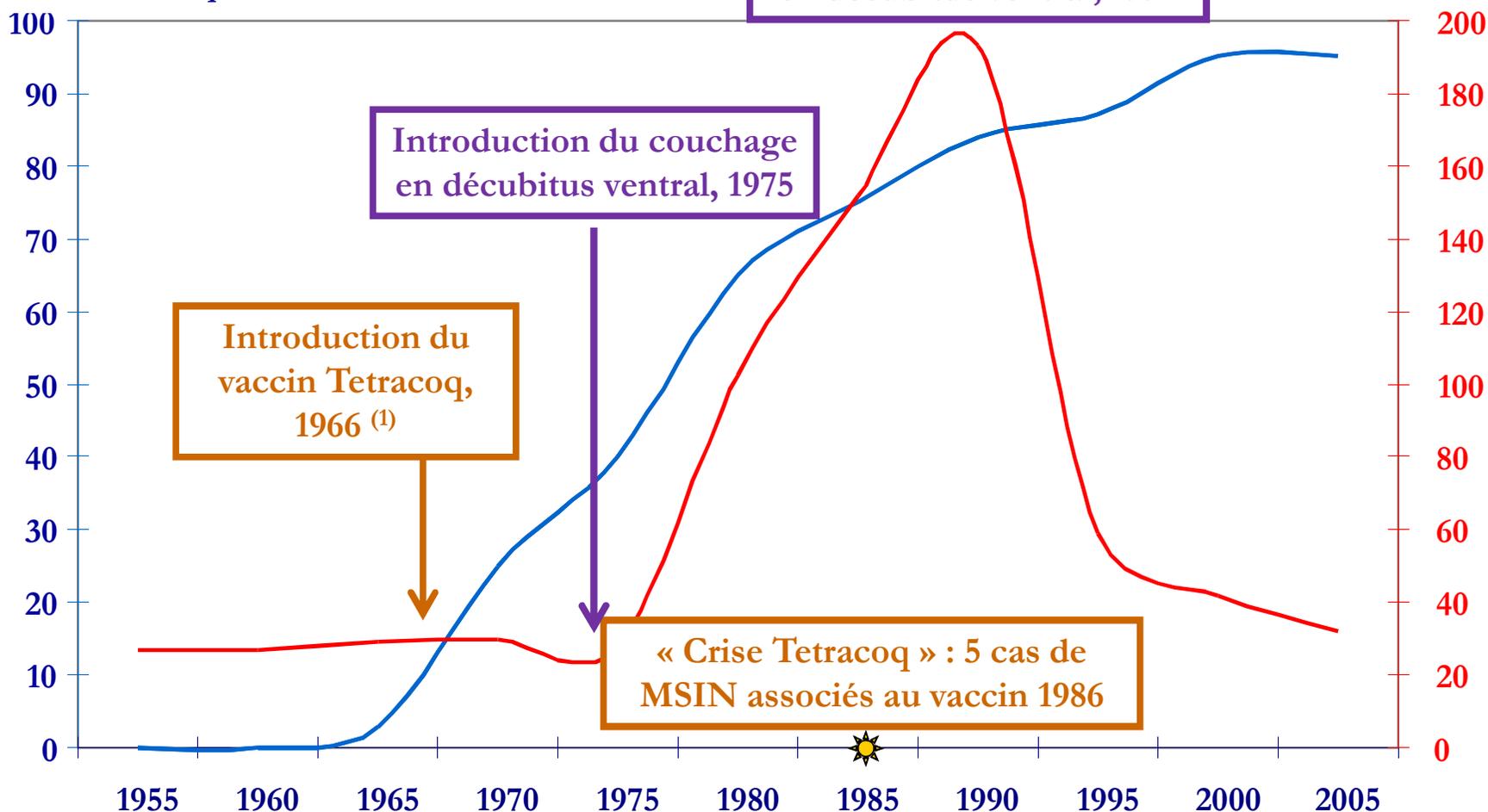
Evènements indésirables : lien de causalité ou coïncidence ?

Exemple : vaccin coqueluche

Estimation du % de nourrissons vaccinés contre la coqueluche*

Abandon du couchage en décubitus ventral, 1992

MSIN pour 100 000 Naissances vivantes



DGS, Guide des vaccinations; Hatton F. Arch Pédiatr 2000; 7 : 489-500; BEH N° 3-4, 22-01-08

* estimation Sanofi Pasteur MSD, représentation schématique

Evènements indésirables : lien de causalité ou coïncidence ?

Maladies diagnostiquées chez des jeunes femmes dans la semaine suivant l'injection d'un placebo à 0-1-6 mois (taux pour 100 000)

Maladies	Adolescentes	Adultes
Asthme	18,8	21,2
Allergie	10,6	17,4
Diabète	2,9	3,9
Mal. infl. Digestives	1,0	2
Thyroidite	0,9	16,6
LEAD	0,5	1,8
SEP ou NO	0,2	0,7

D'après CA Siegrist et al. PIDJ 2007;26:979-984.

Lien de causalité ou coïncidence ?

Il n'est pas toujours facile de trancher, aussi toutes les inquiétudes doivent être considérées à priori comme légitimes et être explorées / étudiées

« Les mensonges se déplacent en volant, alors que la vérité arrive en boitant ; ainsi, lorsque les hommes sont enfin détrompés, il est trop tard : le mal est fait et la légende a fait effet ».

Jonathan Swift

**Les vaccins n'ont pas démerité, ils doivent être réhabilités
dans un climat vaccinal apaisé après la tempête**



**Jamais les polémiques n'ont été aussi vives
et les vaccins aussi sûrs ...
aussi je vaccine sans appréhension**

