



Université  
de Toulouse



Université  
Paul Sabatier

TOULOUSE III



PHARMACOLOGIE MEDICALE TOULOUSE



Hôpitaux de Toulouse

FACULTÉS DE MÉDECINE DE TOULOUSE



# PharmacoVigilance des Vaccins en France

Dr Geneviève Durrieu

*Centre Régional de Pharmacovigilance Toulouse*

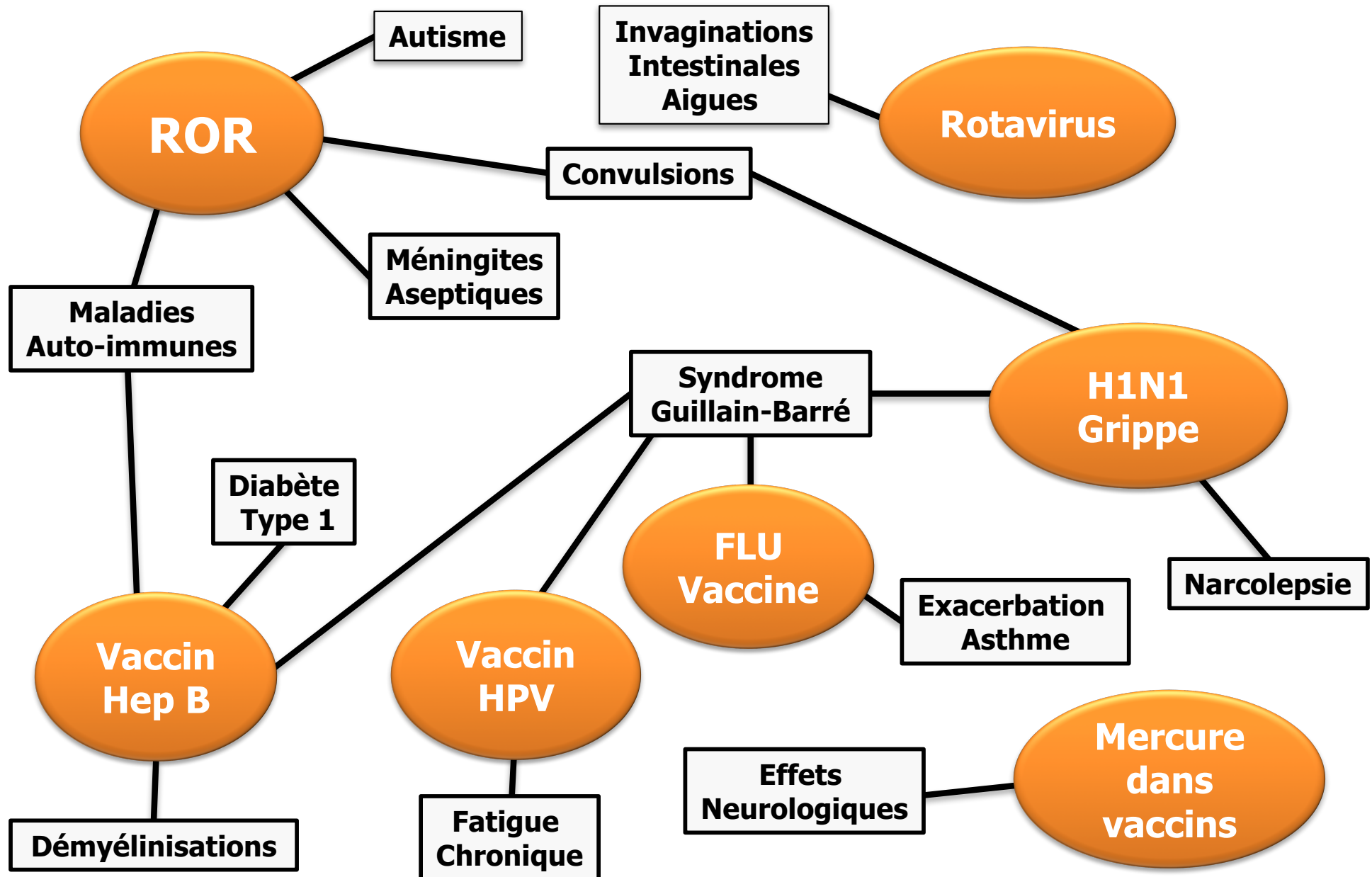
*Pharmacologie Médicale et Clinique*

*Pr Jean-Louis Montastruc*

*Faculté de Médecine de Toulouse*

**Sans conflit ni lien d'intérêt**

# Quelques « affaires » récentes. De vrais effets indésirables ?



# **1-Les vaccins sont des médicaments**

# Définition du Médicament OMS

- **Substance présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines (ou animales)**

Ainsi que

- Tout produit pouvant être administré à l'homme (ou à l'animal), en vue
  - D'établir un diagnostic médical
  - Ou de restaurer, corriger ou **modifier leur fonction organique**

# Les différents vaccins

Classification des vaccins disponibles en France en 2016

Vaccins	Vivants atténués	Non vivants		
		Inactivés	Fractions antigéniques	
			Entiers	Polyosidiques
<b>Viraux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fièvre jaune</li> <li>▪ Oreillons</li> <li>▪ Gastro-entérite à rotavirus</li> <li>▪ Rougeole</li> <li>▪ Rubéole</li> <li>▪ Varicelle</li> <li>▪ Zona</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Encéphalite à tiques</li> <li>▪ Encéphalite japonaise</li> <li>▪ Hépatite A</li> <li>▪ Poliomyélite (inj.)</li> <li>▪ Rage</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Grippe (inj.)</li> <li>▪ Hépatite B<sup>2</sup></li> <li>▪ Infections à HPV<sup>2</sup></li> </ul>
<b>Bactériens</b>	Tuberculose	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Choléra</li> <li>▪ Leptospirose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Infections à HIB<sup>1</sup></li> <li>▪ Infections à méningocoques (monovalent C<sup>1</sup>, bivalent AC, tétravalent ACYW135<sup>1</sup>)</li> <li>▪ Infections à pneumocoque (13-valent<sup>1</sup>, 23-valent)</li> <li>▪ Typhoïde (inj.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Choléra<sup>2</sup></li> <li>▪ Coqueluche acellulaire</li> <li>▪ Diphtérie</li> <li>▪ Infections à méningocoque B<sup>2</sup></li> <li>▪ Tétanos</li> </ul>

■ En bleu : vaccins adsorbés sur un sel d'aluminium.

[source : RCP des vaccins commercialisés en France]

1. Vaccins polysidiques conjugués à une protéine porteuse.
2. Vaccins recombinants.

# 2-Les vaccins, des médicaments particuliers

## ➤ Administrés

- **à des sujets non malades**
  - ✓ Nourrissons, enfants
- **pour prévenir une maladie hypothétique**

## ➤ Bénéfice

- **Individuel**
  - ✓ Populations vaccinées
- **Populationnel**
  - ✓ Populations non vaccinées « *herd immunity* »

# Acceptabilité populationnelle des vaccins



# Acceptabilité populationnelle des vaccins

Le Poids est le même, mais la  
« Pression » est différente





# Les vaccins, des médicaments particuliers *Cependant*

- **Comme tout médicament**
  - 1-Essais Cliniques
  - 2-Suivi de PharmacoVigilance

# PharmacoVigilance des Vaccins

## 1-Essais Cliniques



5 à 10 000 sujets  
> autres médicaments

**1-Efficacité**  
**2-Sécurité**

# **1-Efficacité: Essais Cliniques des Vaccins**

## **Guidelines EMA CHMP 2005**

### **1- Essais d'immunogénicité: obligatoires**

- **Mesure du taux d'anticorps**
- **Doses**
- **Modalités d'administration**
- **Sous groupes de populations**
- **...**

### **2- Essais Cliniques: facultatifs**

- **A-« Efficacité » : prévenir l'infection**
- **B-« Effectivité » : morbi-mortalité**

# 2-Sécurité: Essais Cliniques des Vaccins

L'exemple du Vaccin Papillomavirus 6, 11, 16, 18 Gardasil®

- **Évènements indésirables**
  - **99% « non graves »**
  - **Lesquels ?**
    - ✓ Réactions locales
    - ✓ Fièvres
    - ✓ ...

**MAIS +++**

- **Évènements indésirables**
- **≠ *effets* indésirables!**

# Limites des Essais Cliniques

## Les « 5 trop »

1. Trop **breufs**
2. Trop **étroits**
3. Trop **âge-médiens**
4. Trop **petit nombre**
5. Trop **simples**

# PharmacoVigilance des Vaccins

**1-Essais Cliniques**  
Immunogénicité  
Evénements indésirables



**AMM**

**2-Notification spontanée**  
(passive/active): génération du signal,  
**RAPIDE**

Imputabilité individuelle

A yellow form titled "OBSERVATION de PHARMACOVIGILANCE" from the "CENTRE MEDICINE DE PHARMACOVIGILANCE". It includes fields for patient name, date, and a section for "STATUT DU CAS" with checkboxes for "Nouveau cas" and "Reprise de cas". The form is designed for reporting adverse drug reactions.

# PharmacoVigilance des vaccins

- **1-Notifications « passives »**
  - **Limites**
    - Sous notification ou notification sélective
    - Absence de suivi long terme
    - Causalité ? Pas de groupe témoin
    - ...
  - **Intérêts**
    - Caractéristiques population vaccinée
    - Groupes à risques
    - Effets indésirables en « vie réelle »
    - ...
    - **Alerte+++**
- **2-Notifications « actives » le plus souvent**

# Suivi de PharmacoVigilance des vaccins 2 exemples

## Meningococcal Serogroup C Vaccine: A Pharmacovigilance Point of View

Thérapie 2005

*Haleh Bagheri, Mireille Gony et Jean-Louis Montastruc*

Service de Pharmacologie Clinique du CHU de Toulouse, Unité de Pharmacoépidémiologie (UA 3696, IFR 126), Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament, Faculté de Médecine de Toulouse, Toulouse, France

---

## Safety surveillance of influenza A(H1N1)v monovalent vaccines during the 2009–2010 mass vaccination campaign in France

Eur J Clin Pharmacol 2011

*Bull. Acad. Natle Méd.*, 2011, 195, n° 6, 1309-1317, séance du 21 juin 2011

Céline Caillet • Genevieve Durrieu • Alexis Jacquet •  
Angeline Faucher • Scheherazade Ouaret •  
Marie-Christine Perrault-Pochat • Carmen Kreft-Jaïs •  
Anne Castot • Jean-Louis Montastruc •  
The French Network of Pharmacovigilance Centres

### COMMUNICATION

#### **Bilan du suivi de PharmacoVigilance des vaccins contre la grippe A(H1N1)v durant la campagne 2009-2010 en France**

MOTS-CLÉS : SOUS-TYPE H1N1 DU VIRUS DE LA GRIPPE A. VACCINS ANTIGRIPPAUX. RETRAITS DE MÉDICAMENTS POUR RAISON DE SÉCURITÉ. EFFETS PHYSIOLOGIQUES DES MÉDICAMENTS. PHARMACOVIGILANCE

#### *Pharmacovigilance study of influenza A H1N1 vaccination during the 2009-2010 season in France*

KEY-WORDS (Index medicus) : INFLUENZA A VIRUS, H1N1 SUBTYPE, INFLUENZA VACCINES, SAFETY-BASED DRUG WITHDRAWALS, PHYSIOLOGICAL EFFECTS OF DRUGS, DRUG MONITORING

Jean-Louis MONTASTRUC \*,\*\*, et coll. avec le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance \*\*\*



# Vaccins H1N1-EI d'intérêt



	PANDEMRIX®	PANENZA®
<b>Affections du système nerveux</b>	<b>41</b>	<b>16</b>
<b>Affections démyélinisantes</b>	<b>11</b>	<b>4</b>
<b>Syndrome de Guillain-Barré</b>	<b>8</b>	<b>5</b>
<b>Paralysie faciale</b>	<b>6</b>	<b>0</b>
<b>Encéphalite</b>	<b>4</b>	<b>0</b>
<b>Convulsions</b>	<b>8</b>	<b>7</b>
<b>Névrite</b>	<b>4</b>	<b>0</b>
<b>Vascularites</b>	<b>4</b>	<b>8</b>
<b>Réactions anaphylactiques</b>	<b>4</b>	<b>0</b>
<b>Echecs vaccinaux</b>	<b>2</b>	<b>0</b>

# PharmacoVigilance des Vaccins

**1-Essais Cliniques**  
Immunogénicité



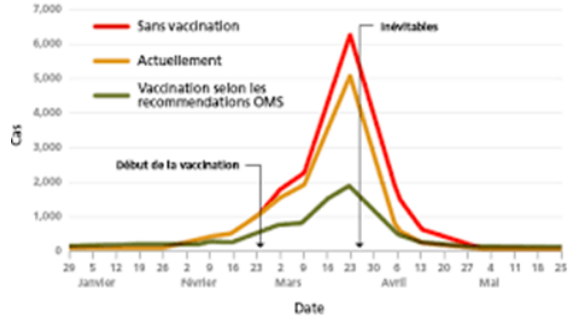
**2-Notification spontanée**  
(passive/active): génération signal,  
**RAPIDE**

Imputabilité individuelle



Signal

**3-Diverses méthodes**  
Renforcement du signal



# 1-Series de cas: narcolepsies

Post-H1N1 Narcolepsy-Cataplexy

2010

Yves Dauvilliers, MD, PhD<sup>1</sup>; Jacques Montplaisir, MD, PhD<sup>2,3</sup>; Valérie Cochen, MD, PhD<sup>1</sup>; Alex Desautels, MD<sup>2,4</sup>; Mali Einen, BA<sup>5</sup>; Ling Lin, MD, PhD<sup>5</sup>; Minae Kawashima, PhD<sup>5</sup>; Sophie Bayard, PhD<sup>1</sup>; Christelle Monaca, MD, PhD<sup>6</sup>; Michel Tiberge, MD<sup>7</sup>; Daniel Filipini, MD<sup>2</sup>; Asit Tripathy, MD<sup>8</sup>; Bich Hong Nguyen, MD<sup>1,9</sup>; Suresh Kotagal, MD<sup>10</sup>; Emmanuel Mignot, MD, PhD<sup>5</sup>

OPEN ACCESS Freely available online



## AS03 Adjuvanted AH1N1 Vaccine Associated with an Abrupt Increase in the Incidence of Childhood Narcolepsy in Finland

2012

Hanna Nohynek<sup>1\*</sup>, Jukka Jokinen<sup>1</sup>, Markku Partinen<sup>2</sup>, Outi Vaarala<sup>1</sup>, Turkka Kirjavainen<sup>3</sup>,

OPEN ACCESS Freely available online



## Increased Incidence and Clinical Picture of Childhood Narcolepsy following the 2009 H1N1 Pandemic Vaccination Campaign in Finland

2012

Markku Partinen<sup>1,2,15\*</sup>, Outi Saarenpää-Heikkilä<sup>3</sup>, Ismo Ilveskoski<sup>4</sup>, Christer Hublin<sup>5</sup>, Miika Linna<sup>6</sup>, Päivi Olsén<sup>7</sup>, Pekka Nokelainen<sup>8</sup>, Reija Alén<sup>9</sup>, Tiina Wallden<sup>10</sup>, Merimaaria Espo<sup>10</sup>, Harri Rusanen<sup>11</sup>, Jan Olme<sup>12</sup>, Heli Sättilä<sup>13</sup>, Harri Arikka<sup>14</sup>, Pekka Kaipainen<sup>15</sup>, Ilkka Julkunen<sup>16</sup>, Turkka Kirjavainen<sup>17</sup>

Vaccine 31 (2013) 994–1007



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/vaccine](http://www.elsevier.com/locate/vaccine)



Narcolepsy as an adverse event following immunization: Case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation

Francesca Poli<sup>a,2</sup>, Sebastiaan Overeem<sup>b,\*,2</sup>, Gert Jan Lammers<sup>c,2</sup>, Giuseppe Plazzi<sup>a,2</sup>, Michel Lecendreux<sup>d,2</sup>, Claudio L. Bassetti<sup>e,1,2</sup>, Yves Dauvilliers<sup>f,1,2</sup>, Daniel Keene<sup>g,1,2</sup>, Ramin Khatami<sup>h,1,2</sup>, Yulin Li<sup>i,j,1,2</sup>, Geert Mayer<sup>k,1,2</sup>, Hanna Nohynek<sup>l,1,2</sup>, Barbara Pahuja<sup>m,1,2</sup>, Teresa Paiva<sup>n,1,2</sup>, Markku Partinen<sup>o,1,2</sup>, Thomas E. Scammell<sup>p,1,2</sup>, Tom Shimabukuro<sup>q,1,2</sup>, Miriam Sturkenboom<sup>r,1,2</sup>, Kristy van Dinther<sup>s,1,2</sup>, Max Wiznitzer<sup>t,1,2</sup>, Ian Bonhoeffer<sup>i,j,2</sup>

2013

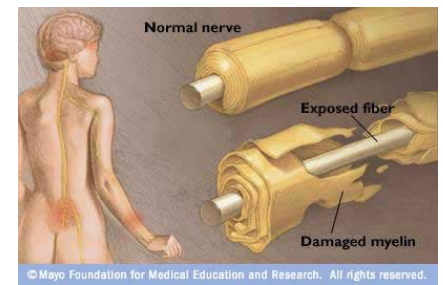
# 2-Méthode Attendu-Observé en PV

Application: Vaccins Hépatite B et SEP (BJCP 2001)

- **Risque dans population étudiée / risque de référence**
- **Population**
  - Sujets 20-44 ans: 1994-96
  - Population: 7,18 millions
  - Fenêtre de temps après vaccin: 4 mois
- **Calculs**
  - Taux incidence SEP: 42,8 cas/million/an
  - Attendus: 103
  - Observés (Notifications PV): 108
  - Rapport Comparatif d'Incidence RCI = 1,05 (0,82-1,26)
- **Discussions méthodologiques**
  - - Sous notification des cas
  - + Surestimation des ventes
- **Pas d'association mise en évidence**

# GUILLAIN ET BARRE

## Suivi National de PV H1N1



- **13 Notifiés (Observés)**
  - 8 cas PANDEMRIX®, 5 cas PANENZA®
- **Excès de risque ?**
  - Attendus
    - **42 cas** / 5,7 millions de personnes vaccinées

# PharmacoVigilance des Vaccins

## 1-Essais Cliniques

Immunogénicité



AMM

## 2-Notification spontanée (passive/active): génération du signal, RAPIDE

Imputabilité individuelle



Signal

## 4-Pharmacoépidémiologie

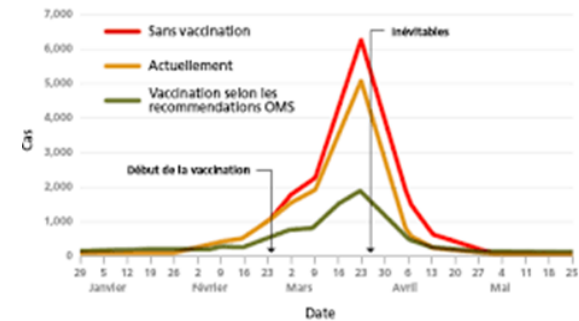
Confirmation et quantification du signal

LONG



## 3-Diverses méthodes

Renforcement du signal



# Méthodes pharmacoépidémiologiques pour la PV des Vaccins

- 1. Cas-témoin**
- 2. Cohortes**
- 3. Séries auto contrôlées**
- 4. Écologiques**
- 5. ...**

# Études cas-témoin



# Etude Cas- témoin

	Malades	Témoins	Total
Exposés	a	b	
Non-Exposés	c	d	
Total	a+c	b+d	N



## Odd Ratio (OR):

- quantifie la force d'association entre l'exposition médicamenteuse et la présence d'un événement donné

## Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France

Yves Dauvilliers,<sup>1,2</sup> Isabelle Arnulf,<sup>2,3</sup> Michel Lecendreux,<sup>2,4</sup> Christelle Monaca Charley,<sup>5</sup> Patricia Franco,<sup>2,6</sup> Xavier Drouot,<sup>7</sup> Marie-Pia d'Ortho,<sup>8</sup> Sandrine Launois,<sup>9</sup> Séverine Lignot,<sup>10</sup> Patrice Bourgin,<sup>11</sup> Béatrice Nogues,<sup>12</sup> Marc Rey,<sup>13</sup> Sophie Bayard,<sup>1,2</sup> Sabine Scholz,<sup>1,2</sup> Sophie Lavault,<sup>2,3</sup> Pascale Tubert-Bitter,<sup>14</sup> Cristel Saussier<sup>15</sup> and Antoine Pariente<sup>10</sup> on behalf of the Narcoflu-VF study group

- **Etude cas-témoin**
- **2009 - 2011**
- **59 cas, 135 témoins**

**Table 3** Estimation of the association between H1N1 vaccination and the risk of narcolepsy-cataplexy

Analysis setting	Odds ratio (95% CI)
Main analysis (index date: date of diagnosis)	
Whole population	5.5 (2.5–12.0)
Cases aged <18 years and their controls	6.5 (2.1–19.9)
Cases aged ≥18 years and their controls	4.7 (1.6–13.9)
Index date before July 2010	2.8 (0.8–10.5)
Index date from July 2010 onwards	7.6 (2.8–20.8)

## RESEARCH

---


## Guillain-Barré syndrome and adjuvanted pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine: multinational case-control study in Europe

- **Cas-témoin européen**
  - 5 pays, > 50 M vaccinés
- **Population**
  - **154 GB avec 104 retenus** (Brighton)
  - **1 198 témoins**
- **Ajustement**
  - Sur infections respiratoires et vaccination
- **OR ajusté = 1,0** (IC 95% 0,3-2,7)

# Études de cohortes

# Etude de Cohorte

	Malades	Non-Malades	Total
Exposés	a	b	a + b
Non-Exposés	c	d	c + d
Total			N



## Risque relatif (RR):

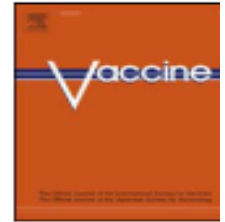
- mesure le risque de survenue d'un événement entre deux groupes



Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](#)

## Vaccine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/vaccine](http://www.elsevier.com/locate/vaccine)



### Non-adjuvanted 2009 influenza A (H1N1)v vaccine in pregnant women: The results of a French prospective descriptive study

E. Omon<sup>a,b</sup>, C. Damase-Michel<sup>a,\*</sup>, C. Hurault-Delarue<sup>a</sup>, I. Lacroix<sup>a</sup>, J.L. Montastruc<sup>a</sup>,  
S. Oustric<sup>b</sup>, B. Escourrou<sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, Faculté de Médecine, INSERM U1027, Université de Toulouse, 37 allées Jules Guesde, 31 000 Toulouse, France*

<sup>b</sup> *Département Universitaire de Médecine Générale, Université de Toulouse, Faculté de Médecine, France*

- Malformations
- Avortements
- Prématurité
- Patho néonatales

Vaccine 32 (2014) 1254–1258



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

## Vaccine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/vaccine](http://www.elsevier.com/locate/vaccine)



### Pandemic A/H1N1 influenza vaccination during pregnancy: A comparative study using the EFEMERIS database

A.B. Beau<sup>a,\*</sup>, C. Hurault-Delarue<sup>a</sup>, S. Vidal<sup>b</sup>, C. Guitard<sup>c</sup>, C. Vayssière<sup>d</sup>, D. Petiot<sup>e</sup>,  
J.L. Montastruc<sup>a</sup>, C. Damase-Michel<sup>a</sup>, I. Lacroix<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Service de Pharmacologie Médicale, CHU Toulouse, Université de Toulouse, Inserm 1027, Toulouse, France*

<sup>b</sup> *Caisse Primaire d'Assurance Maladie de la Haute-Garonne. CPAM. Toulouse. France*



# Vaccins, Etudes Pharmacoépidémiologiques

- **Schémas classiques**

- Cohortes, cas-témoins

- **Mais problèmes spécifiques**

- **1-Choix de la fenêtre à risque dépend de**

- **Latence estimée de l'effet**
- **Durée estimée de constitution de l'effet**
  - Facile pour événements aigus
  - Délicat pour long délai

- **2-Identification des événements**

- **Date exacte de survenue?**

- **3-Choix des témoins**

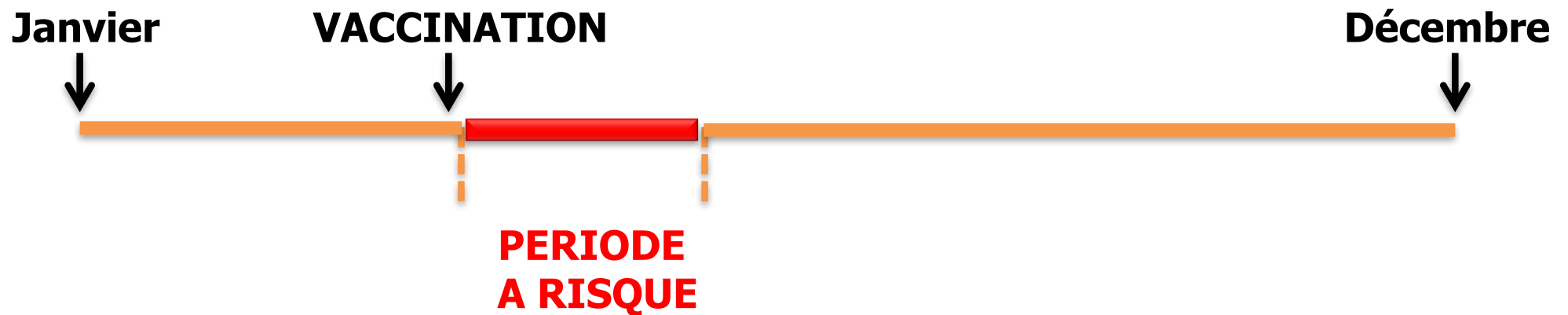
- **Difficultés habituelles** (âge, genre, géographie...)
- **Population non vaccinée comparable?**

# Self Controlled Cases-Series (SCCS) design

## Séries autocontrôlées

### Etude cas-propre témoin

- Inclusion des **seuls cas exposés**
- **Chaque sujet: son propre témoin**



- **Calcul de incidence**
    - Périodes **à risque**
    - Périodes **incompatibles**
- versus



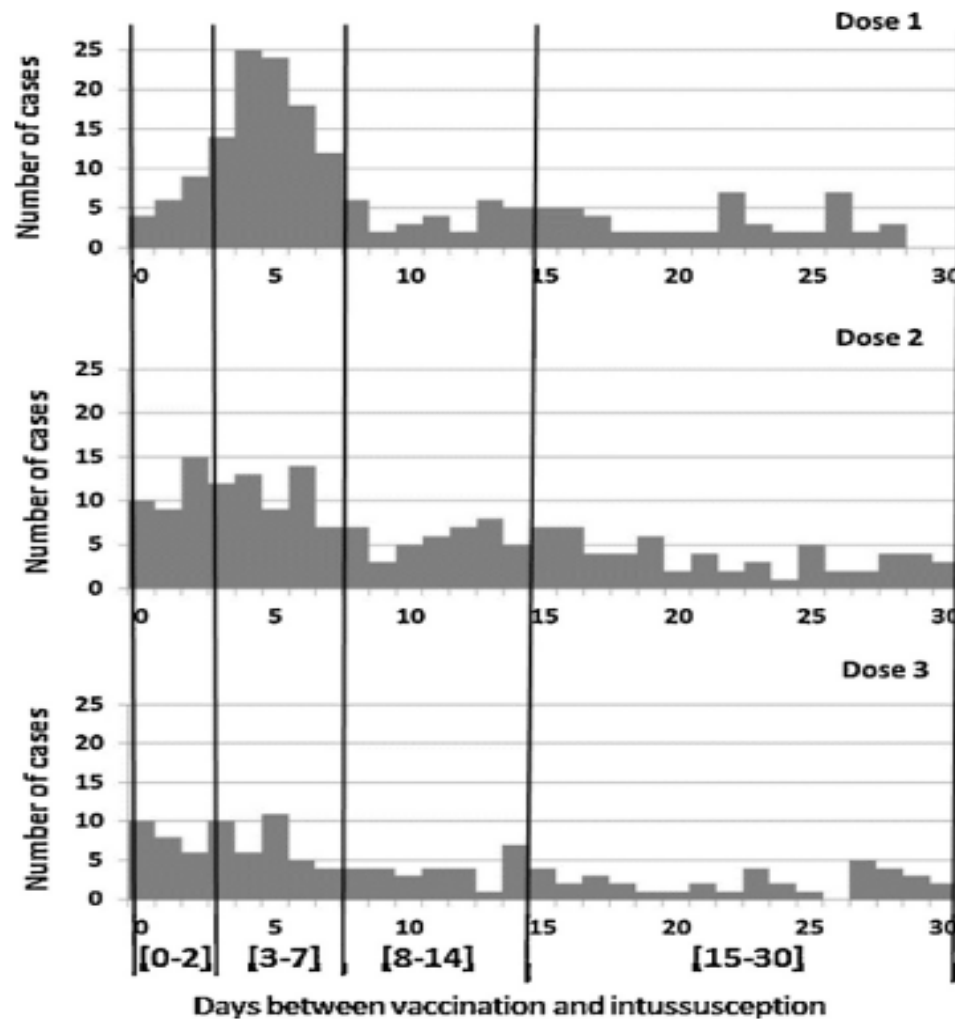


## Intussusception risk after RotaTeq vaccination: Evaluation from worldwide spontaneous reporting data using a self-controlled case series approach

Sylvie Escolano<sup>a,b,\*</sup>, Catherine Hill<sup>c</sup>, Pascale Tubert-Bitter<sup>a,b</sup>



502 cas



RV5 dose	Risk window, days	No. of cases in risk window	Relative incidence (95% CI)
Dose 1	0-2	19	1.02 (0.44-2.38)
	3-7	93	3.45 (1.84-6.55)
	8-14	28	0.91 (0.51-1.62)
	15-30	48	1 <sup>a</sup>
Dose 2	0-2	34	1.47 (0.68-3.21)
	3-7	55	1.63 (0.86-3.13)
	8-14	41	1.07 (0.63-1.80)
	15-30	60	1 <sup>a</sup>
Dose 3	0-2	24	1.68 (0.73-3.88)
	3-7	36	1.73 (0.86-3.51)
	8-14	27	1.14 (0.62-2.08)
	15-30	37	1 <sup>a</sup>

# **PV des Vaccins**

## **Etudes écologiques**

- **Données populationnelles globales (agrégées)**
  - Et non pas par patient
  - **Dans région, pays...**
- **Exemple**
  - Sur statistiques nationales
  - Majoration d'un évènement
  - Proportionnelle à utilisation d'un vaccin

# PharmacoVigilance des Vaccins

**1-Essais Cliniques**  
Immunogénicité



AMM

**2-Notification spontanée**  
(passive/active): génération du signal  
**RAPIDE**

Imputabilité individuelle



Signal



**4-Pharmacoépidémiologie**  
Confirmation et quantification du signal  
**LONG**

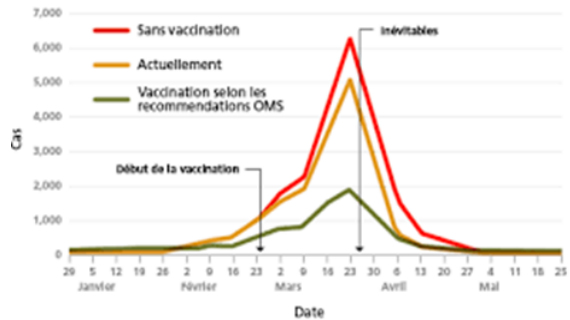
**3-Diverses méthodes**  
Renforcement du signal



**5-Informations**



**CRPV**



# Informations

- Centres régionaux de Pharmacovigilance
- [www.infovac.fr](http://www.infovac.fr)
- [www.mesvaccins.net](http://www.mesvaccins.net)

# Bénéfices des vaccins

## quelques chiffres...

<b>Nombre de cas/an</b>	<b>Avant Vaccin</b>	<b>Aujourd'hui</b>
<b>Diphtérie (1923)</b>	<b>45 000</b>	<b>0</b>
<b>Coqueluche (1926)</b>	<b>550 000</b>	<b>1 000</b> (en 2000)
<b>Poliomyélite (1952)</b>	<b>4 000</b>	<b>0</b>
<b>Rougeole (1963)</b>	<b>550 000</b>	<b>1 000</b>

# Conclusion: PV des Vaccins

**1-Essais Cliniques**  
Immunogénicité

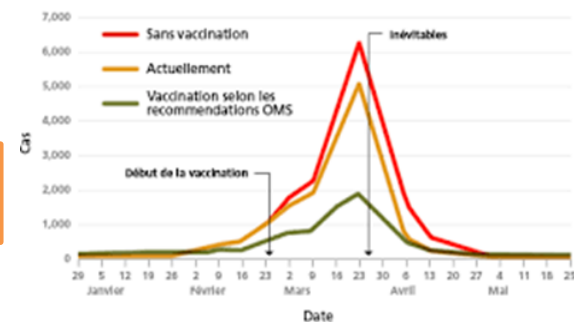
**2-Notification spontanée**  
(passive/active): génération du signal  
**RAPIDE**

**1-Multiplicité et Complémentarité des Méthodes**  
-Notification spontanée des EI: alerte+++

**2-Balance Bénéfices Risques des Vaccins**

**4-Pharmacoépidémiologie**  
Confirmation  
et quantification du signal  
**LONG**

**3-Diverses méthodes**  
Renforcement du signal



**5-Informations**



**CRPV**



**Merci**

## Gardasil : étude CNAMTS/ANSM

- Etude de cohorte observationnelle
- Objectif : estimer l'association entre l'exposition aux vaccins contre les infections à HPV et la survenue de maladies auto-immunes
- Juillet 2014, bases de données de l'Assurance Maladie.
- Inclusion : jeunes filles affiliées au Régime Général de la Sécurité Sociale âgées de 13 à 16 ans révolus entre janvier 2008 et décembre 2012,
  - > 2,2 millions sujets dont environ 840 000 vaccinées contre les infections à HPV (par Gardasil ou Cervarix) et 1,4 million non vaccinées.
- Comparaison de la fréquence de survenue de maladies auto-immunes entre les jeunes filles vaccinées et celles qui ne l'avaient pas été , en s'intéressant à 14 types de pathologies
- Résultats
  - l'exposition à la vaccination contre les infections à HPV n'est pas associée à la survenue des 14 pathologies d'intérêt prises dans leur ensemble, ni à celle de 12 de ces maladies auto-immunes étudiées séparément.

- Une association statistiquement significative entre l'exposition aux vaccins contre les infections à HPV et deux des pathologies étudiées, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et le syndrome de Guillain-Barré a néanmoins été retrouvée.



## **2-Méthode Attendu-Observé en PV** Thérapie 2002

- **1954 pour expositions professionnelles**
- **Risque dans population étudiée / risque de référence**
- **Méthode**
  - 1. Définir échantillon exposé (n)**
  - 2. Recenser cas observés (O)**
  - 3. Définir fenêtre exposition**
  - 4. Définir risque de référence T dans population générale**
  - 5. Calculer nombre de cas Attendus  $A = T \times n$**
  - 6. Calculer Rapport O/A**
    - tester si différent de 1 (Chi 2)

# Comparaison méthodes PV des vaccins

	Notifications Passives Ou Actives	Cas Témoins	Cohortes	Séries auto contrôlées
<b>Coût</b>	Faible	Intermédiaire	Élevé	Faible
<b>Délai</b>	Rapide	Intermédiaire	Long	Rapide
<b>Puissance</b>	Faible	Faible Sauf si > 2 témoins/cas	Élevée	Élevée
<b>Contrôle des Biais Indication</b>	Non	Non (sauf si inclusion des facteurs confondants)	Non (sauf si inclusion des facteurs confondants)	Oui
<b>Estimation Directe Du risque</b>	Non	Non (nécessite incidence de évènement)	Oui	Non (nécessite incidence de évènement)