



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*

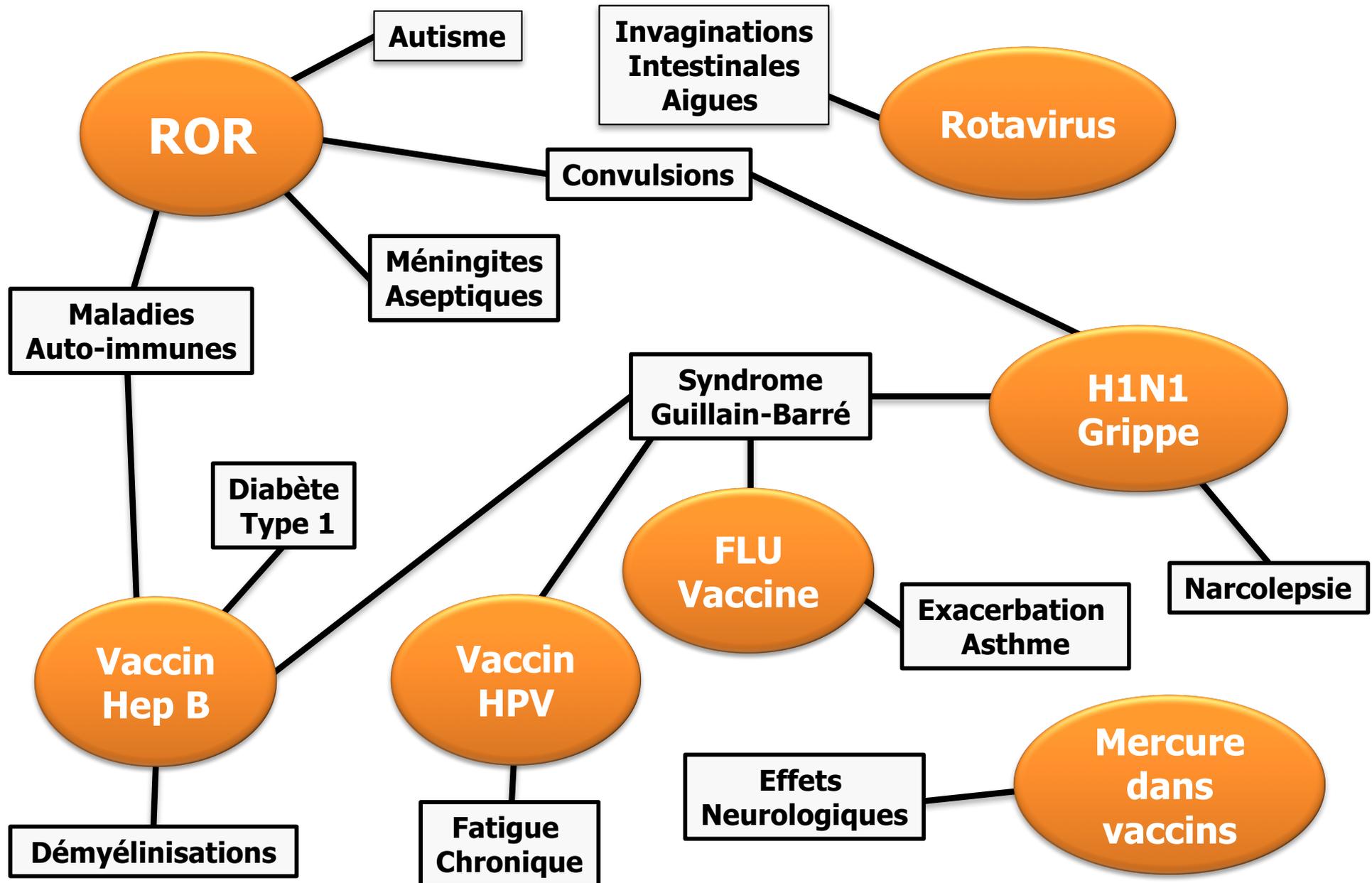
*Pharmacologie Médicale et Clinique*

*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

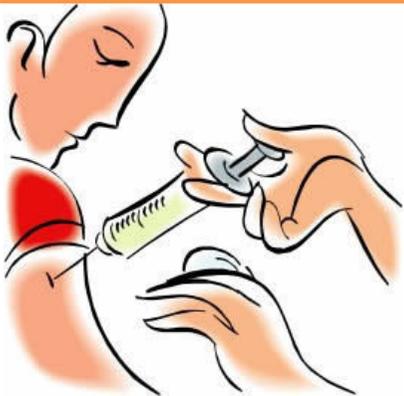


# Les vaccins, des médicaments particuliers *Cependant*

- **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". The form includes fields for patient name, date, and a section for "STATUT DU CAS" with checkboxes for "Nouveau cas", "Reprise de cas", "Cas réévalué", "Cas résolu", "Cas en cours", "Cas non classé", "Cas en attente", "Cas en cours de traitement", "Cas en cours de suivi", "Cas en cours de réévaluation", "Cas en cours de réexamen", "Cas en cours de réanalyse", "Cas en cours de réexamen", "Cas en cours de réanalyse".

# 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



AMM

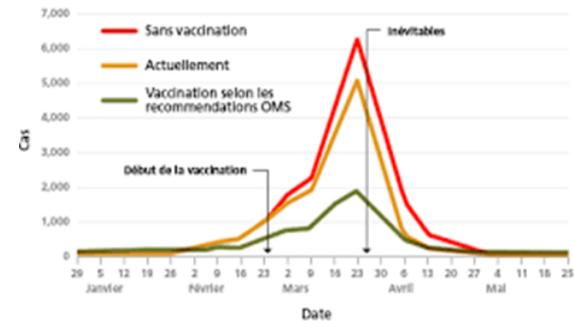
## 2-Notification spontanée (passive/active): génération signal, **RAPIDE**

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

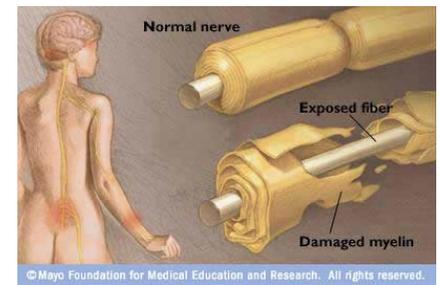
# 2-Méthode Attendu-Observé en PV

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

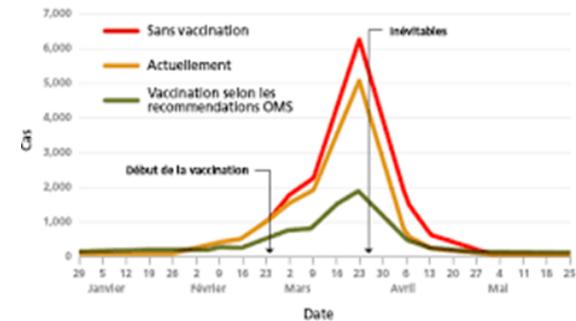


Signal

## 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):

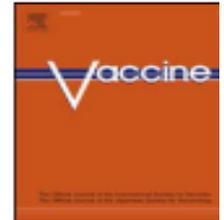
- mesure le risque de survenue d'un événement entre deux groupes



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**

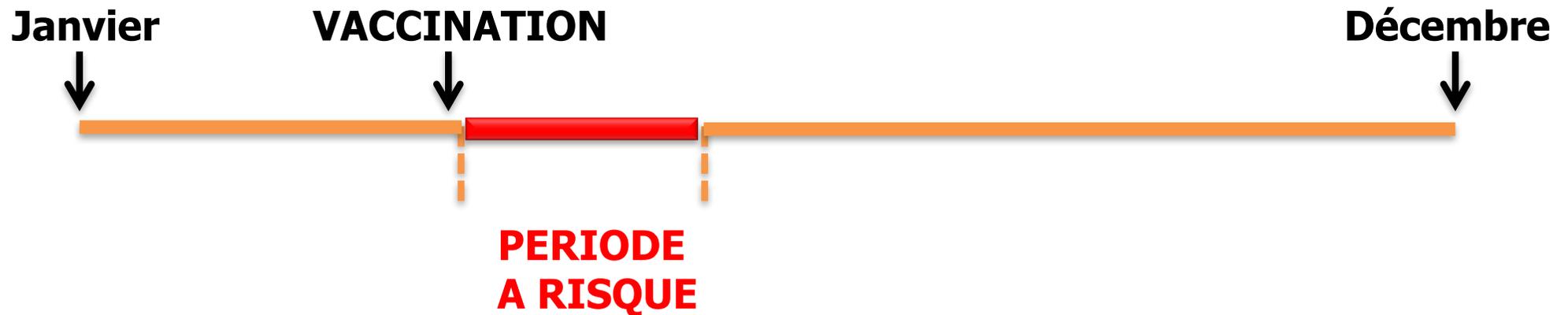
- Difficultés habituelles (âge, genre, géographie...)
- Population non vaccinée comparable?

# 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

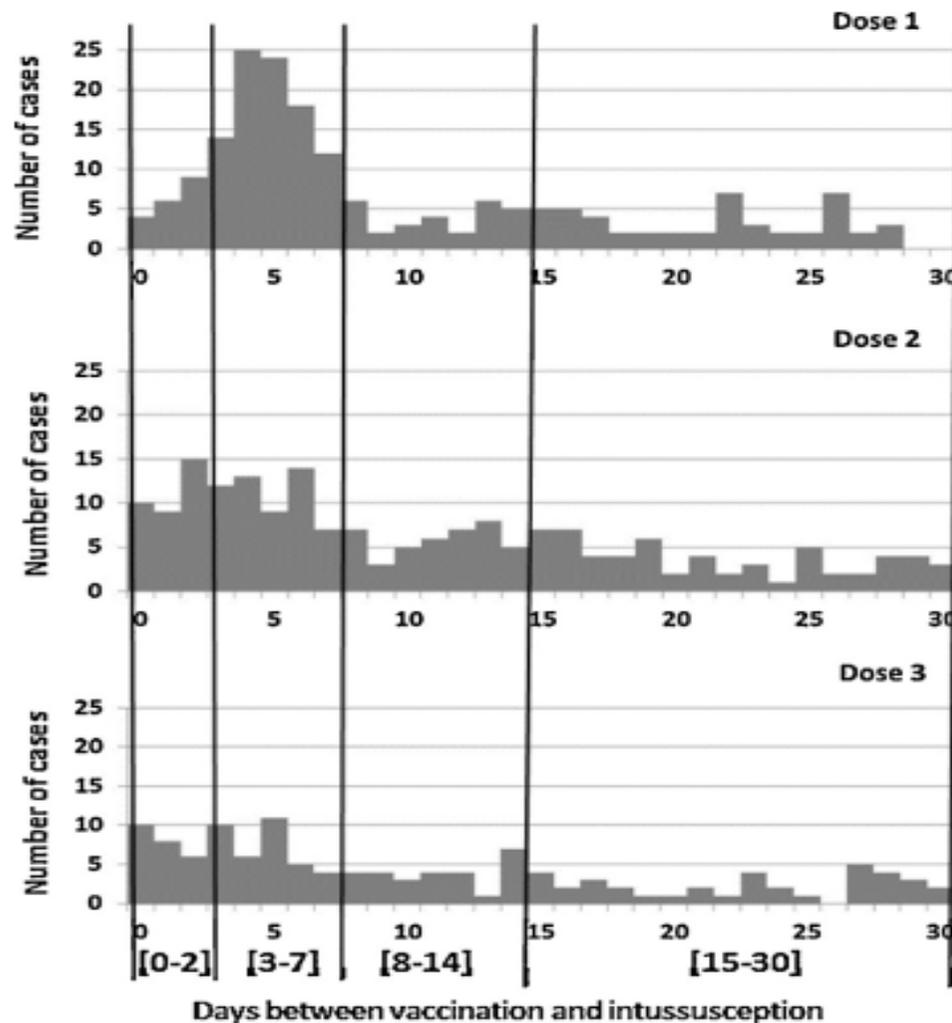


## Intussusception risk after RotaTeq vaccination: Evaluation from worldwide spontaneous reporting data using a self-controlled case series approach

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**

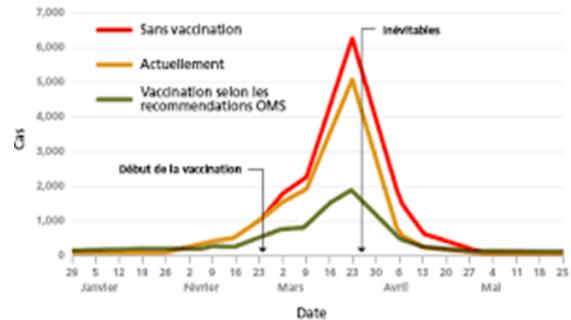
**3-Diverses méthodes**  
Renforcement du signal



**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**

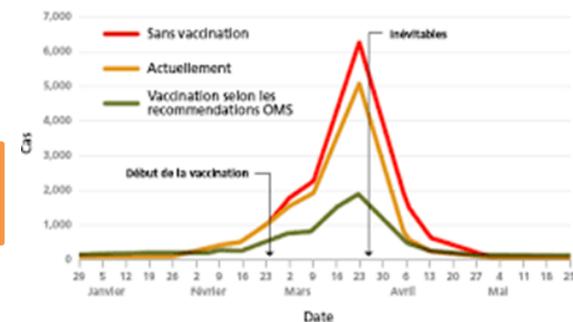
## 4-Pharmacoépidémiologie

Confirmation  
et quantification du signal

**LONG**

## 3-Diverses méthodes

Renforcement du signal



## 5-Informations

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

**CRPV**

**BIP31.fr**  
Bulletin d'Informations de Pharmacologie

**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)