

Manuel mondial pour la surveillance des manifestations post-vaccinales indésirables



Manuel mondial pour la surveillance des manifestations post-vaccinales indésirables



Organisation
mondiale de la Santé

Catalogage à la source : Bibliothèque de l'OMS

Manuel mondial pour la surveillance des manifestations post-vaccinales indésirables.

1. Programmes de vaccination. 2. Systèmes de signalement des effets secondaires des médicaments. 3. Vaccination - effets indésirables. I. Organisation mondiale de la Santé.

ISBN 978 92 4 250776 8

(Classification NLM : WA 115)

© Organisation mondiale de la Santé 2015

Tous droits réservés. Les publications de l'Organisation mondiale de la Santé sont disponibles sur le site Web de l'OMS (www.who.int) ou peuvent être achetées auprès des Éditions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia, 1211 Genève 27 (Suisse) (téléphone : +41 22 791 3264 ; télécopie : +41 22 791 4857 ; courriel : bookorders@who.int). Les demandes relatives à la permission de reproduire ou de traduire des publications de l'OMS – que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale – doivent être envoyées aux Éditions de l'OMS via le site Web de l'OMS à l'adresse http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les traits discontinus formés d'une succession de points ou de tirets sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

Les opinions exprimées dans la présente publication n'engagent que les auteurs cités nommément.

Printed by the WHO Document Production Services, Geneva, Switzerland.

Cover by Denis Meissner WHO/Graphics

Layout by Jean-Claude Fattier

REMERCIEMENTS

Ce manuel a été élaboré par l'OMS sous l'égide du Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS). Parmi les membres du GACVS, nous tenons à remercier Ananda Amarasinghe (auteur chef de file), Michael Gold, Robert Pless, Xavier Kurz, Gagandeep Kang, Ambrose Isah et Brigitte Keller-Stanislawski. Des contributions significatives ont été apportées par le groupe de travail sur la sécurité vaccinale du Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS), la Brighton Collaboration et les bureaux nationaux et régionaux de l'OMS. Des membres du secrétariat de l'OMS à Genève ont apporté leur aide dans la réalisation de ce travail, notamment Madhava Ram Balakrishnan et Patrick Zuber.

Ce manuel a été élaboré sur la base des *«Lignes directrices destinées aux administrateurs de programmes de vaccination pour la surveillance des manifestations post-vaccinales indésirables»* (deuxième édition) publiées par le Bureau régional de l'OMS pour le Pacifique occidental en 2012.

TABLE DES MATIÈRES

Glossaire	ix
Abréviations	xi
1. Objet	1
2. Principes de la vaccination et compréhension des vaccins	3
2.1 Immunité	3
2.1.1 Immunité active	3
2.1.2 Immunité passive	4
2.1.3 Immunité collective	4
2.1.4 Comment fonctionne la vaccination ?	4
2.2 Vaccins	5
2.2.1 Classification des vaccins	6
2.2.2 Autres composants des vaccins (excipients)	9
2.3 Contre-indications et précautions	10
3. Manifestations post-vaccinales indésirables	13
3.1 Réactions vaccinales	14
3.1.1 Réactions vaccinales liées à une cause spécifique	14
3.1.2 Réactions vaccinales considérées selon leur gravité et leur fréquence	15
3.2 Réactions liées à une erreur de vaccination	18
3.3 Réactions liées à l'anxiété due à la vaccination	21
3.4 Événements concomitants	22
4. Système de surveillance de la sécurité vaccinale	27
4.1 Objectifs	27
4.2 Types de surveillance de la sécurité vaccinale	28
4.3 Étapes de la mise en place d'un système de surveillance de la sécurité vaccinale	30
4.4 Rôles et responsabilités de l'ANR dans la surveillance de la sécurité vaccinale	31
4.5 Rôles et responsabilités du programme de vaccination dans la surveillance de la sécurité vaccinale	33
4.5.1 Rôles et responsabilités au niveau des prestataires chargés de la vaccination	33
4.5.2 Rôles et responsabilités des services de vaccination au niveau infranational	34
4.5.3 Rôles et responsabilités des services de vaccination au niveau national	35
4.5.4 Rôles et responsabilités des prestataires chargés de la vaccination dans le secteur privé	37
4.6 Mandat du Comité national d'experts de la sécurité vaccinale	38
4.7 Suivi et évaluation du système de surveillance de la sécurité vaccinale	40
4.8 Différences entre surveillance des MAPI et événements indésirables liés à d'autres produits médicaux	41
5. Notification des MAPI	45
5.1 Quels sont les événements qui doivent être notifiés ?	45
5.2 Quand notifier ?	47
5.3 Comment notifier ?	47
5.4 Notification des MAPI pendant les campagnes de vaccination	49
5.5 Obstacles à la notification	49

5.6	Notification provenant du secteur privé.....	50
5.7	Système de gestion de l'information sur les événements indésirables liés aux vaccins (VAEIMS)	50
6.	Investigation des MAPI.....	53
6.1	Pourquoi les notifications sur les MAPI doivent-elles faire l'objet d'investigations ?	53
6.2	Quelles sont les notifications de MAPI qui devraient faire l'objet d'investigations ?	53
6.3	Qui devrait mener une investigation des MAPI ?	54
6.4	Quand faut-il mener une investigation des MAPI ?	54
6.5	Comment mener une investigation des MAPI ?	55
6.6	Tests de laboratoire : vaccin	56
6.7	Tests de laboratoire : échantillons humains.....	57
6.8	Investigation des grappes de MAPI	59
6.9	Investigation des décès	61
7.	Analyse des données de MAPI.....	63
7.1	Qui devrait analyser les données ?	64
7.2	Comment les données devraient-elles être analysées et interprétées ?	65
7.3	Comment déterminer une cause ?	68
8.	Évaluation du lien de causalité d'une MAPI	71
8.1	Niveaux d'évaluation du lien de causalité des MAPI.....	72
8.2	Base scientifique : critères de causalité dans le processus d'évaluation du lien de causalité .	73
8.3	Sélection de cas pour l'évaluation du lien de causalité des MAPI	74
8.4	Étapes à suivre avant de commencer une évaluation du lien de causalité	74
8.5	Méthode d'évaluation du lien de causalité	75
8.6	Mesures à prendre après évaluation du lien de causalité	81
9.	Mesures à prendre et suivi de MAPI	83
9.1	Soins des patients	83
9.1.1	Prise en charge d'une réaction anaphylactique suspectée ou d'un évanouissement après la vaccination	83
9.2	Mesures de suivi	85
9.2.1	Logistique.....	86
9.3	Formation et opportunités de formation en rapport avec la sécurité vaccinale	87
9.3.1	Cours en ligne sur les connaissances de base relatives à la sécurité vaccinale	87
9.3.2	Formation de base en rapport avec la sécurité vaccinale	88
9.3.3	Formation spécialisée en sécurité vaccinale	88
10.	Communication.....	91
10.1	Communication avec les acteurs concernés.....	92
10.2	Communication avec les médias	93
10.3	Préparation de messages clés.....	95
10.4	Gestion de crise	96
Annexes.....	99
	Annexe 1. Fréquence des réactions indésirables à des vaccins couramment utilisés.....	99
	Annexe 2. Formulaire de notification de MAPI.....	101
	Annexe 3. Formulaire d'investigation de MAPI	102
	Annexe 4. Liste descriptive (line listing) pour les MAPI	106
	Annexe 5. Évaluation du lien de causalité : Étape 2 (Liste de contrôle des événements)	107

TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1	Classification des vaccins
Tableau 2	Classification des MAPI liées à une cause spécifique (CIOMS/OMS 2012)
Tableau 3	Fréquence de la survenue de réactions indésirables notifiées
Tableau 4	Réactions liées à une erreur de vaccination
Tableau 5	Nombre estimé de décès concomitants de nourrissons potentiellement liés temporellement à une vaccination (par exemple, DTC/DTC-HepB-Hib) dans le mois, la semaine et le jour suivant la vaccination dans les pays considérés
Tableau 6	Fonctions de contrôle critiques de l'ANR d'un pays selon la source de vaccin
Tableau 7	Liste de contrôle pour le système de surveillance de la sécurité vaccinale
Tableau 8	Liste d'exemples de MAPI qui peuvent être notifiées
Tableau 9	Variables fondamentales avec les informations minimales nécessaires à la notification dans la surveillance des MAPI
Tableau 10	Tests de laboratoire pour les investigations des MAPI selon l'hypothèse de travail
Tableau 11	Guide pour le prélèvement d'échantillons humains après certaines MAPI
Tableau 12	Caractéristiques de la grappe selon la cause
Tableau 13	Actions pour la protection de la population pendant une investigation
Tableau 14	Objet de l'analyse des données à différents niveaux
Tableau 15	Options pour le choix d'un dénominateur
Tableau 16	Facteurs à prendre en considération pour la comparaison de taux de MAPI
Tableau 17	Utilité et limitations de l'évaluation normalisée du lien de causalité des cas
Tableau 18	Évaluation du lien de causalité à différents niveaux
Tableau 19	Liste de contrôle de l'évaluation du lien de causalité
Tableau 20	États pouvant être confondus avec une réaction anaphylactique post-vaccinale
Tableau 21	Mesures à prendre à l'issue de l'investigation / de l'évaluation du lien de causalité
Tableau 22	Plan de communication avec les médias
Figure 1	Niveau de mise en œuvre du programme, responsabilités et activités de surveillance
Figure 2	Étapes d'une investigation de MAPI
Figure 3	Identification des causes d'une grappe de MAPI
Figure 4	Taux de réactions vaccinales, taux observé et taux de référence
Figure 5	Évaluation du lien de causalité : éligibilité
Figure 6	Question sur la causalité
Figure 7	Évaluation du lien de causalité : algorithme
Figure 8	Évaluation du lien de causalité : classement

GLOSSAIRE

Contre-indication	<p>Situation dans laquelle un traitement, ou une procédure, particulier (par exemple, l'utilisation d'un vaccin particulier) ne doit pas être appliqué pour des raisons de sécurité.</p> <p>Les contre-indications sont soit permanentes (absolues), par exemple en cas d'allergies sévères à un composant vaccinal, soit temporaires (relatives), par exemple en cas de maladie fébrile aiguë/sévère.</p>
Échec de la vaccination*	<p>L'échec de la vaccination peut être défini sur la base des résultats cliniques ou de critères immunologiques lorsqu'il existe des corrélations ou des marqueurs indirects permettant d'indiquer une protection contre la maladie. Un échec primaire (par exemple absence de séroconversion ou de séroprotection) doit être distingué d'un échec secondaire (immunité déclinante).</p> <p>L'échec de la vaccination peut être dû (i) à une non-vaccination (c'est-à-dire qu'un vaccin indiqué n'a pas été administré de manière appropriée pour une raison quelconque) ou (ii) au fait que le vaccin n'a pas produit les effets attendus.</p>
Évaluation du lien de causalité	<p>Dans le contexte de la surveillance des MAPI, l'évaluation du lien de causalité est une analyse systématique des données relatives au(x) cas de MAPI afin de déterminer la vraisemblance d'un lien causal entre l'événement et le(s) vaccin(s) reçu(s).</p>
Événement concomitant*	<p>MAPI due à une cause autre que le produit vaccinal, une erreur de vaccination ou l'anxiété due à la vaccination.</p>
Événement déclencheur	<p>Incident médical faisant suite à une vaccination qui motive une réponse (habituellement une investigation concernant un cas).</p>
Grappe	<p>Deux ou plusieurs cas d'un même événement ou d'événements similaires associés temporellement, géographiquement (lieu), et/ou par l'administration d'un vaccin.</p> <p>Les grappes de MAPI sont habituellement associées à un fournisseur, un établissement de santé et/ou un flacon de vaccin ou un lot de vaccins particulier.</p>
Immunité	<p>Aptitude du corps humain à tolérer la présence d'un élément « faisant partie » du « corps » humain (soi) et à éliminer un élément « étranger » (non-soi). Cette aptitude discriminatoire confère une protection contre les maladies infectieuses, car la plupart des micro-organismes sont identifiés comme étrangers par le système immunitaire.</p>
Innocuité du vaccin	<p>Processus qui permet d'obtenir la plus grande efficacité d'un vaccin et le moins de réactions indésirables en agissant sur sa production, son stockage et sa manipulation. L'innocuité du vaccin fait partie de la sécurité vaccinale.</p>
Lien causal	<p>Relation de cause à effet entre un facteur causal (risque) et la survenue d'un événement.</p> <p>Des événements associés par un lien causal le sont également par un lien temporel (c'est-à-dire qu'ils se produisent après l'administration d'un vaccin), mais des événements temporellement associés peuvent ne pas avoir nécessairement un lien causal.</p>
Manifestation post-vaccinale indésirable (MAPI)*	<p>Toute survenue d'un événement médical indésirable faisant suite à une vaccination et qui ne présente pas nécessairement un lien de cause à effet avec l'utilisation du vaccin. L'événement indésirable peut être un signe défavorable ou non intentionnel, un résultat d'analyse de laboratoire anormal, un symptôme ou une maladie.</p>
MAPI grave	<p>Événement conduisant à un décès, potentiellement mortel, nécessitant une hospitalisation ou une prolongation de l'hospitalisation, entraînant une incapacité persistante ou importante, consistant en une anomalie ou malformation congénitale.</p> <p>Tout événement médical nécessitant une intervention afin d'éviter une des issues énumérées ci-dessus peut également être considéré comme grave.</p>

MAPI non grave	<p>Événement qui n'est pas « grave » et ne constitue pas un risque potentiel pour la santé du receveur.</p> <p>Les MAPI non graves doivent également être surveillées attentivement car elles peuvent révéler un problème potentiellement plus important en rapport avec le vaccin ou la vaccination ou peuvent avoir un impact sur l'acceptabilité de la vaccination d'une manière générale.</p>
Pharmacovigilance vaccinale*	Science et activités liées à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la communication au sujet des MAPI et autres questions en rapport avec les vaccins ou la vaccination, ainsi qu'à la prévention des effets indésirables des vaccins ou de la vaccination.
Pratique de sécurité des injections	Façon de procéder telle que l'injection comporte un minimum de risque, quel que soit le motif de l'injection ou le produit injecté.
Réaction liée à un défaut de qualité du vaccin*	MAPI qui est provoquée ou accélérée par un vaccin, due à un ou plusieurs défauts de qualité du produit vaccinal, y compris le dispositif d'administration tel qu'il est fourni par le fabricant.
Réaction liée à un produit vaccinal*	MAPI qui est provoquée ou accélérée par un vaccin, due à une ou plusieurs des propriétés inhérentes au produit vaccinal, qu'il s'agisse du principe actif ou d'un des autres composants du vaccin (par exemple, un adjuvant, conservateur ou stabilisant).
Réaction vaccinale	Événement provoqué ou accéléré par le principe actif ou les autres composants du vaccin ou encore lié à un défaut de qualité du vaccin.
Sécurité des injections	Pratiques et politiques en matière de santé publique relatives à différents aspects de l'utilisation des injections (y compris la fourniture, l'administration et l'élimination des déchets dans des conditions appropriées) afin que le fournisseur et le destinataire ne soient pas exposés à des risques évitables d'événements indésirables (par exemple, la transmission de pathogènes infectieux) et afin d'éviter la production de déchets dangereux. Toutes les injections, quel que soit leur objet, sont couvertes par ce terme (voir la définition de pratiques de sécurité des injections).
Sécurité vaccinale	Façon de procéder garantissant la sécurité de tous les aspects de la vaccination, y compris la qualité des vaccins, la surveillance des événements indésirables, le stockage et la manipulation des vaccins, leur gestion, l'élimination des objets piquants ou tranchants et la gestion des déchets.
Signal* (signal de sécurité)	Information (provenant d'une ou de plusieurs sources) suggérant un nouveau lien potentiellement causal, ou un nouvel aspect d'une association connue, entre une intervention et un événement indésirable ou un ensemble d'événements indésirables apparentés, dont la vraisemblance est estimée suffisante pour justifier une action de vérification.
Surveillance	Collecte continue, systématique des données qui sont analysées et diffusées pour permettre une prise de décision et une action destinées à protéger la santé des populations.
Surveillance de la sécurité vaccinale	Système destiné à garantir la sécurité de la vaccination par la détection, la notification, des investigations et la réponse apportée aux MAPI.
Vaccin	Préparation biologique qui améliore l'immunité vis-à-vis d'une maladie particulière. En plus de l'antigène, elle contient plusieurs composants (excipients) et chacun d'eux peut avoir une incidence propre sur l'innocuité.

* Source : Définition et application des termes relatifs à la pharmacovigilance vaccinale. Rapport du groupe de travail du CIOMS/OMS sur la pharmacovigilance. Genève : Conseil des organisations internationales des sciences médicales ; 2012 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789290360834_eng.pdf, consulté le 25 juillet 2014).

ABRÉVIATIONS

ANR	Autorité nationale de réglementation
BCG	Bacille de Calmette et Guérin (vaccin antituberculeux)
Cce	Vaccin anticoquelucheux à cellules entières
CIH	Conférence internationale sur l'harmonisation
CIOMS	Conseil des organisations internationales des sciences médicales
DT	Vaccin anti-diphtérie-tétanos
DTC	Vaccin anti-diphtérie-tétanos-coqueluche
DTCa	Vaccin anti-diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire
DTCce	Vaccin anti-diphtérie-tétanos-coqueluche à cellules entières
EHH	Épisode d'hypotonie et d'hyporéactivité
HepB	Hépatite b (vaccin)
Hib	Haemophilus influenzae type b (vaccin)
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LNC	Laboratoire national de contrôle
MAPI	Manifestation post-vaccinale indésirable
MEV	Maladie évitable par la vaccination
MSIN	Syndrome de la mort subite du nourrisson
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PEV	Programme élargi de vaccination
PPAV	Poliomyélite paralytique associée à la vaccination
PvV	Vaccin pentavalent DTC-HepB-Hib
ROR	Vaccin antirougeoleux-antiourlien-antirubéoleux
SCT	Syndrome de choc toxique
VHS	Virus de l'herpès simplex
VPC	Vaccin antipneumococcique conjugué
VPH	Virus du papillome humain
VPI	Vaccin antipoliomyélitique inactivé
VPO	Vaccin antipoliomyélitique oral
VPOt	Vaccin antipoliomyélitique oral trivalent
VVA	Vaccin vivant atténué

1

OBJET

La vaccination est l'une des interventions sanitaires les plus efficaces pour protéger les individus et les populations contre des maladies évitables par la vaccination (MEV). Elle a sauvé des millions de vies. Les vaccins modernes sont sûrs et efficaces. Cependant, comme d'autres produits médicaux, ils peuvent provoquer des réactions indésirables.

Les vaccins provoquent rarement des réactions indésirables graves, les réactions étant habituellement bénignes et spontanément résolutive. La surveillance de la sécurité vaccinale est assurée par l'étude des manifestations post-vaccinales indésirables (MAPI). Une MAPI peut être provoquée par une réaction au vaccin mais souvent, notamment si l'événement est grave, elle est concomitante à la vaccination. D'autres événements peuvent être dus à une erreur dans l'administration ou la manipulation du vaccin.

Quelle que soit la cause spécifique, une MAPI peut entraîner la suspicion du public vis-à-vis des vaccins et les parents peuvent, par la suite, refuser de faire vacciner leurs enfants, les rendant ainsi vulnérables à des MEV incapacitantes et potentiellement mortelles. La pharmacovigilance vaccinale, qui inclut la surveillance des MAPI (c'est-à-dire la collecte systématique de données sur les événements post-vaccinaux médicalement importants apportant des informations utiles pour entreprendre une action de suivi), doit faire partie de tous les programmes de vaccination car elle contribue à préserver la confiance du public dans le programme.

Ce manuel fournit des orientations aux administrateurs de programmes de vaccination (et à d'autres responsables de l'innocuité et de la qualité des vaccins) sur les points suivants :

- stratégies et systèmes destinés à garantir la qualité et l'innocuité des vaccins ;
- objectifs de la surveillance de l'innocuité des vaccins et de la sécurité de la vaccination ;
- système de surveillance des MAPI : notification, investigation, évaluation du lien de causalité et nouvelle classification des MAPI liées à une cause spécifique ;
- compréhension des réactions vaccinales pour améliorer la prise de décision ;
- usage optimal des données de surveillance ;
- processus de réponse, y compris stratégie de communication sur la sécurité de la vaccination à destination du public et des médias.

À mesure de la diminution de la prévalence des MEV résultant de l'efficacité des programmes de vaccination, une plus grande attention doit être portée aux MAPI. De nouveaux vaccins sont inclus dans les programmes et les schémas comprennent un



plus grand nombre d'antigènes vaccinaux, certains étant contenus dans des vaccins polyvalents. Par exemple, à la place des vaccins trivalents (DTC), la plupart des pays utilisent à présent des vaccins combinés tétravalents (DTC-Hib ou DTC-HepB) ou pentavalents (DTC-HepB-Hib). Les maladies émergentes comme la grippe H1N1 induisent une demande croissante de vaccins contre la grippe saisonnière et pandémique. Une augmentation du nombre de vaccins administrés (par exemple, lors de campagnes de vaccination de masse) entraînera un plus grand nombre de MAPI, certaines étant associées aux vaccins ou à la vaccination et d'autres étant sans rapport avec eux (dus à des événements concomitants). Les réactions liées à une erreur de vaccination (précédemment appelée « erreur programmatique ») peuvent également augmenter. Il peut s'avérer utile de notifier et d'enquêter sur les MAPI afin d'identifier et éviter les réactions liées à une erreur de vaccination et de faire la distinction entre un événement concomitant incohérent et une réaction vaccinale ou un autre événement lié à la vaccination. La surveillance des MAPI permet leur gestion appropriée et évite les réponses inadéquates à des rapports sur des MAPI qui peuvent générer une situation de crise. Par exemple, sans système de surveillance de la sécurité vaccinale, un événement concomitant peut être considéré par erreur comme une réaction vaccinale et conduire à la suspension infondée d'un programme de vaccination.

Un accès accru à l'information via Internet, la télévision et d'autres médias a permis une meilleure sensibilisation du public à la sécurité vaccinale. En outre, la vigilance des professionnels de la santé en ce qui concerne la sécurité vaccinale s'est accentuée du fait de la surveillance renforcée des MAPI. En conséquence, le public et les prestataires de services de vaccination expriment davantage leurs préoccupations et réclament plus d'informations quant à la qualité et à l'innocuité des vaccins. Dans cette situation d'une complexité croissante, une investigation détaillée et une évaluation du lien de causalité sont nécessaires pour déterminer s'il existe un lien causal entre le vaccin et une MAPI ou s'il s'agit d'une simple coïncidence. Afin de conserver et de renforcer la confiance du public dans les programmes nationaux de vaccination, tous les professionnels de la santé doivent connaître les MAPI et être préparés à répondre aux préoccupations du public. Une réponse en temps opportun aux inquiétudes du public relatives à l'innocuité des vaccins ainsi qu'une communication rapide protégeront le public et préserveront l'intégrité du programme de vaccination.

Ces lignes directrices ont pour objet d'améliorer l'efficacité et la qualité des activités de surveillance des MAPI – et donc de renforcer la qualité des programmes de vaccination aux niveaux national et régional – et de garantir la sécurité de la vaccination de toutes les personnes vaccinées.

**POINTS
ESSENTIELS**
À qui est destiné ce manuel ?

Ce manuel sera utile aux administrateurs de programmes de vaccination, au personnel de l'autorité nationale de réglementation (ANR) aux niveaux national et infranational, aux prestataires chargés de la vaccination dans les institutions et sur le terrain, au personnel des centres de pharmacovigilance et aux autres acteurs concernés dans les services de vaccination.

2

PRINCIPES DE LA VACCINATION ET COMPRÉHENSION DES VACCINS

2.1 IMMUNITÉ

L'immunité est l'aptitude du corps humain à tolérer la présence d'un élément « faisant partie » du « corps » humain (soi) et à éliminer un élément « étranger » (non-soi). Cette aptitude discriminatoire confère une protection contre les maladies infectieuses, car la plupart des micro-organismes sont identifiés comme étrangers par le système immunitaire. Cette immunité vis-à-vis d'un microbe se traduit habituellement par la présence d'un anticorps dirigé contre cet organisme (antigène, immunogène). L'immunité est généralement très spécifique vis-à-vis d'un seul organisme ou d'un groupe d'organismes étroitement apparentés.



L'immunité peut être acquise par deux mécanismes fondamentaux : actif et passif.

2.1.1 IMMUNITÉ ACTIVE

L'immunité active est la stimulation du système immunitaire conduisant à une immunité humorale (anticorps) spécifique de l'antigène et une immunité cellulaire dont la fonction protectrice est associée à des cellules. Habituellement, elle dure plusieurs années, parfois la vie entière. Une façon d'acquérir une immunité active est de survivre à une infection provoquée par la forme pathogène de l'organisme. En cas de nouvelle exposition au même antigène, les cellules mémoire commencent à se diviser et à produire très rapidement des anticorps pour rétablir la protection.

La vaccination est une façon plus sûre de produire une immunité active. Les vaccins interagissent avec le système immunitaire et produisent souvent une réponse immunitaire similaire à celle produite par l'infection naturelle, mais sans soumettre l'individu à la maladie et à ses complications potentielles.

De nombreux facteurs peuvent influencer la réponse immunitaire à la vaccination, notamment la présence d'anticorps maternels, la nature de l'antigène et sa dose, la voie d'administration et la présence d'un adjuvant (par exemple, une substance contenant de l'aluminium) qui est ajouté pour améliorer l'immunogénicité du vaccin. Des facteurs liés à l'hôte, tels que l'âge, des facteurs nutritionnels, génétiques et la coexistence d'une maladie peuvent affecter la réponse.

2.1.2 IMMUNITÉ PASSIVE

L'immunité passive est le transfert d'un anticorps produit par un être humain ou un animal à un autre. Ce transfert peut être naturel (de la mère à l'enfant) ou artificiel¹ (lorsque des taux élevés d'anticorps humains spécifiques d'un pathogène ou d'une toxine sont transférés à des individus non immunisés). La forme la plus courante d'immunité passive résulte du transfert de la mère à l'enfant. Les anticorps reçus de la mère protègent l'enfant contre certaines maladies jusqu'à un an. Cependant, les anticorps maternels peuvent inhiber le succès d'une vaccination avec des vaccins vivants ou vivants atténués en interférant avec la multiplication des virus du vaccin. Par exemple, la vaccination avec le vaccin antirougeoleux vivant atténué doit avoir lieu à un âge approprié (habituellement après 9 mois), lorsque la présence d'anticorps maternels (antirougeoleux) chez l'enfant a chuté.

L'immunité artificielle passive n'apporte qu'une protection temporaire contre l'infection (de 1 à 6 semaines) car les anticorps se dégradent au cours du temps.

2.1.3 IMMUNITÉ COLLECTIVE

L'immunité collective décrit l'immunité qui apparaît lorsqu'une population vaccinée confère une protection à des individus non protégés.² Selon la théorie de l'immunité collective, dans le cas de maladies transmises d'un individu à un autre, la chaîne de transmission peut difficilement se maintenir lorsqu'un grand nombre d'individus dans la population sont immunisés. Donc, plus la proportion d'individus immunisés est élevée dans une population, moindre est la probabilité qu'une personne sensible entre en contact avec un agent infectieux. La théorie et la pratique montrent qu'une maladie disparaît habituellement avant que les taux de vaccination n'atteignent 100%. C'est le cas pour la variole et, on l'espère, bientôt aussi pour la poliomyélite. La proportion d'individus immunisés dans une population au-delà de laquelle une maladie ne peut plus persister est le « seuil d'immunité collective ». Sa valeur varie avec la virulence et la transmissibilité de la maladie, l'efficacité de la vaccination et sa couverture globale, la couverture vaccinale dans la population exposée au risque et la fréquence des contacts entre personnes.

2.1.4 COMMENT FONCTIONNE LA VACCINATION ?

Il existe plusieurs types de vaccins, mais tous fonctionnent d'une manière similaire, en préparant le système immunitaire à lutter contre l'infection. Chaque vaccin comprend des composants qui sont plus ou moins similaires à l'organisme ou au virus infectieux et le système immunitaire répond comme il le ferait à une infection causée par cet organisme particulier. La conséquence la plus importante d'une vaccination réussie est la production de lymphocytes mémoire à longue durée de vie qui répondent plus rapidement et de manière coordonnée à des infections ultérieures. En conséquence, le micro-organisme infectieux est détruit plus rapidement. La protection n'est pas toujours

¹ The history of vaccines. Philadelphia (PA): The College of Physicians of Philadelphia (<http://www.historyofvaccines.org/content/articles/passive-immunization>, consulté le 1er août 2014).

² Community immunity («herd Immunity»). Washington (DC): US Department of Health and Human Services (<http://www.vaccines.gov/basics/protection>, consulté le 1er août 2014).

complète ; une infection ne peut pas toujours être évitée, mais la sévérité de la maladie est habituellement réduite.

La première exposition à un vaccin stimule la réponse immunitaire (« sensibilisation »). Le système immunitaire prend le temps de répondre à l'antigène en produisant des anticorps et des cellules immunocompétentes. Initialement, des immunoglobulines M (anticorps IgM) sont produites mais en faibles quantités, et elles ne se lient pas très fortement à l'antigène. Après quelques jours, le système immunitaire commence à produire des immunoglobulines G (anticorps IgG) qui sont plus spécifiques du micro-organisme et ont une durée de vie plus longue que celle des IgM.

Une administration ultérieure du même vaccin stimule la réponse immunitaire secondaire, qui est beaucoup plus rapide que la réponse primaire et produit surtout des IgG plutôt que des IgM. L'objectif de la vaccination est de générer suffisamment de cellules immunocompétentes et d'anticorps spécifiques du micro-organisme responsable d'une maladie évitable par la vaccination (MEV) afin d'assurer une protection durable contre la maladie.

2.2 VACCINS

Un vaccin est un produit biologique qui induit et stimule l'immunité contre une MEV particulière. Un vaccin contient un micro-organisme ou un virus pathogène, ou une portion de celui-ci, et est souvent constitué de formes vivantes atténuées ou inactivées (tuées) du micro-organisme, ou de sa toxine ou d'une de ses protéines de surface.

Les vaccins peuvent être monovalents ou multivalents (polyvalents). Un vaccin monovalent contient une seule souche d'un seul antigène/immunogène (par exemple, vaccin antirougeoleux), tandis qu'un vaccin polyvalent contient deux ou plusieurs souches/sérotypes du même antigène/immunogène (par exemple, VPOt et VPI qui contiennent chacun trois types de poliovirus atténués).

Un vaccin combiné contient deux ou plusieurs antigènes différents (par exemple, DTCce, DTCa-HepB-Hib). Les avantages potentiels des vaccins combinés sont notamment la réduction des coûts de stockage et d'administration simultanée de vaccins multiples, la réduction des coûts de visites de soins de santé supplémentaires, l'amélioration du respect du calendrier de vaccination et la facilité d'ajouter de nouveaux vaccins aux programmes de vaccination.

Il n'existe pas de preuves suggérant que l'administration de plusieurs antigènes présents dans des vaccins combinés constitue une charge plus importante pour le système immunitaire, qui est capable de répondre à des millions d'antigènes à la fois.³ Habituellement, la combinaison d'antigènes n'accroît pas le risque de réactions indésirables et peut aboutir à une réduction globale de celles-ci.⁴ Par exemple, ce mode d'administration permet de diminuer le nombre de réactions liées à l'anxiété ou à une erreur de vaccination.

³ Frequently asked questions about multiple vaccinations and the immune system. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (<http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/multiplevaccines.html>, consulté le 1^{er} août 2014).

⁴ Alberta immunization policy – general guidelines. Edmonton: Government of Alberta; 2014 (<http://www.health.alberta.ca/documents/AIP-General-Guidelines.pdf>, consulté le 1^{er} août 2014).

2.2.1 CLASSIFICATION DES VACCINS

Il existe différents types de vaccins, notamment : vivants atténués, inactivés (antigènes tués), sous-unitaires (antigènes purifiés) et anatoxines (composés toxiques inactivés). Les caractéristiques de ces vaccins diffèrent et déterminent leur mode d'action (Tableau 1).

2.2.1.1 VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS

Les vaccins vivants atténués (VVA) dérivent, comme les vaccins inactivés, de virus ou bactéries « sauvages » ou pathogènes. Ces virus ou bactéries sauvages sont atténués ou affaiblis en laboratoire, habituellement par cultures successives. Les micro-organismes vivants produisent une stimulation antigénique continue, laissant ainsi suffisamment de temps pour la production de cellules mémoire chez la personne vaccinée et ils sont également capables de se multiplier à l'intérieur de l'hôte. La réponse immunitaire à un VVA est pratiquement identique à celle produite par une infection naturelle.

TABLEAU 1. CLASSIFICATION DES VACCINS

Vaccins vivants atténués (VVA)	Bactéries : Vaccin BCG
	Virus : Vaccin de l'encéphalite japonaise inactivé, vaccin antipoliomyélique oral, vaccin antirougeoleux, vaccin antiourlien, vaccin antirotavirus, vaccin antiamaril
Vaccins inactivés (antigènes tués)	Bactéries : Vaccin anticoquelucheux à cellules entières (Cce)
	Virus : Vaccin de l'encéphalite japonaise inactivé, vaccin antipoliomyélique inactivé (VPI)
Vaccins sous-unitaires (antigènes purifiés)	Protéiques : Vaccin anti-hépatite B Vaccin anticoquelucheux acellulaire (Ca)
	Polysaccharidiques : Vaccin polysaccharidique antiméningococcique Vaccin polysaccharidique antipneumococcique Vaccin polysaccharidique antityphoïdique Vi
	Vaccin conjugué : Vaccin anti-Haemophilus influenzae type b (Hib) conjugué, vaccin antiméningococcique A et B conjugué Vaccins antipneumococques (VPC-7, VPC-10, VPC-13) conjugués Vaccin Vi conjugué
Anatoxines	Anatoxine tétanique Anatoxine diphtérique

Les VVA suscitent quelques inquiétudes quant à leur innocuité et leur stabilité, notamment les rares cas possibles de réversion de pathogènes atténués en leur forme originale provoquant la maladie, en particulier chez les individus immunodéprimés⁵ (par exemple, VIH) ou dans les cas d'infection durable (BCG – lymphadénite locale), ou d'erreur de vaccination (reconstitution, chaîne du froid).

La première dose de VVA assure habituellement une protection. Par exemple, 82–95 % des sujets vaccinés répondront à une seule dose de vaccin antirougeoleux à l'âge de 9 mois.⁶ La deuxième dose est administrée afin d'offrir une opportunité supplémentaire d'induire l'immunité chez les sujets qui n'ont pas répondu à la première dose et, avec la deuxième dose, plus de 95 % d'entre eux seront immunisés. L'immunité conférée par des vaccins vivants est durable et les doses de rappel ne sont pas nécessaires, à l'exception du VPO, qui nécessite plusieurs doses pour produire une séroconversion. Les VVA sont labiles et peuvent être endommagés ou détruits par la chaleur et la lumière. Ils doivent être manipulés et stockés avec précaution. Actuellement, les VVA utilisés comprennent les vaccins contre la grippe (voie intranasale), antirougeoleux, antiourlien, le vaccin antipoliomyélitique oral (VPO), anti-rotavirus, antirubéoleux, antivaricelleux et antiamaril (Fièvre jaune). Les vaccins bactériens vivants atténués comprennent le BCG et le vaccin antityphoïdique oral.

2.2.1.2 VACCINS INACTIVÉS (TUÉS)

Les vaccins inactivés sont produits en cultivant, dans un milieu de culture, des virus (par exemple, le virus de la poliomyélite) ou des bactéries (par exemple, pour le vaccin anti-coquelucheux à cellules entières) puis en les inactivant par la chaleur ou des substances chimiques (habituellement le formaldéhyde). Comme ils ne sont pas vivants, ces virus ne peuvent pas se multiplier chez un individu vacciné et ne peuvent donc pas provoquer la maladie, même chez des personnes immunodéficientes. Les vaccins inactivés sont généralement plus sûrs que les VVA, sans risque d'induire la maladie. Contrairement aux VVA, les vaccins inactivés ne sont habituellement pas affectés par les anticorps maternels circulants et induisent une réponse immunitaire chez un nourrisson. Ils sont souvent plus stables qu'un VVA.

Les vaccins inactivés nécessitent l'administration de plusieurs doses. En général, la première dose ne génère pas d'immunité protectrice mais « sensibilise » seulement le système immunitaire. Une réponse immunitaire protectrice ne se développe qu'après administration de plusieurs doses ultérieures. Contrairement aux vaccins vivants, avec lesquels la réponse immunitaire ressemble étroitement à la réponse à une infection naturelle, la réponse immunitaire à un vaccin inactivé est habituellement surtout humorale, avec peu ou pas de réponse immunitaire à médiation cellulaire. Les titres d'anticorps dirigés contre les antigènes inactivés diminuent avec le temps. Par conséquent, certains vaccins inactivés peuvent nécessiter des doses supplémentaires périodiques pour augmenter les titres d'anticorps.

⁵ Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale, 3–4 décembre 2009. *Wkly Epidemiol Rec.* 2010;85(5):29–36 (http://www.who.int/vaccine_safety_committee/reports/Dec_2009/en/index.html, consulté le 1^{er} août 2014).

⁶ Vaccins antirougeoleux : Note d'information de l'OMS. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009;84(35):349–360 (<http://www.who.int/wer/2009/wer8435.pdf>, consulté le 1^{er} août 2014).

2.2.1.3 VACCINS SOUS-UNITAIRES

Le micro-organisme entier est cultivé dans des milieux de culture, puis traité de manière à ne purifier que les composants à inclure dans le vaccin. Les vaccins sous-unitaires sont classés en trois groupes : protéiques, polysaccharidiques et conjugués.

Vaccins protéiques

Les vaccins sous-unitaires peuvent être de nature protéique. Par exemple, le vaccin contre l'hépatite B est obtenu en insérant un fragment du gène du virus de l'hépatite B dans une cellule de levure. La cellule de levure modifiée produit l'antigène de surface du virus de l'hépatite B en grande quantité ; celui-ci est ensuite purifié, récolté et utilisé pour produire le vaccin. L'antigène recombinant du vaccin de l'hépatite B est identique à l'antigène de surface naturel du virus de l'hépatite B, mais ne contient pas l'ADN du virus et n'est pas capable de se répliquer ni de produire une infection. Les vaccins sous-unitaires protéiques présentent au système immunitaire un antigène dépourvu de particules virales.

Le vaccin anticoquelucheux acellulaire (Ca) est un autre vaccin de nature protéique qui contient une toxine coquelucheuse inactivée (protéine) et peut contenir un ou plusieurs autres composants coquelucheux. La toxine coquelucheuse est détoxifiée soit par traitement chimique soit par des techniques de génétique moléculaire.

Vaccins polysaccharidiques

Certaines bactéries infectieuses sont protégées par une capsule polysaccharidique (sucre) qui les aide à échapper aux systèmes de défense immunitaire humains, en particulier chez les nourrissons et les jeunes enfants. Les vaccins polysaccharidiques provoquent une réponse immunitaire dirigée contre cette capsule ; cependant, ils ne sont pas très immunogènes et induisent uniquement une immunité à court terme, en particulier chez les nourrissons et les jeunes enfants. Comme exemple de vaccins de ce type, on peut citer les vaccins polysaccharidiques antiméningococciques et antipneumococciques qui contiennent les enveloppes polysaccharidiques purifiées et non infectieuses provenant de bactéries encapsulées.

Vaccins conjugués

Les nourrissons et les jeunes enfants ne répondent pas suffisamment bien aux vaccins polysaccharidiques qui entraînent la production d'anticorps par un mécanisme indépendant des lymphocytes T. Si ces antigènes polysaccharidiques sont chimiquement liés (conjugués) à une protéine qui reconnaît les lymphocytes T, les vaccins conjugués peuvent ensuite induire de fortes réponses immunitaires et une mémoire immunitaire chez les jeunes enfants. Les vaccins anti-Haemophilus influenzae de type b (Hib)⁷, antipneumococciques (VPC-7, VPC-10, VPC-13)⁸ et antiméningococcique A sont des vaccins conjugués abondamment utilisés qui confèrent une protection plus longue, même chez les jeunes enfants.

⁷ Note d'information de l'OMS sur les vaccins conjugués Haemophilus influenzae type b. Wkly Epidemiol Rec. 2006;81(47):445–452 (<http://www.who.int/immunization/topics/hib/en/>, consulté le 1er août 2014).

⁸ Vaccin antipneumococcique conjugué destiné aux enfants. Note d'information de l'OMS. Wkly Epidemiol Rec. 2007;82(12):93–104 (<http://www.who.int/wer/2007/wer8212/en/>, consulté le 1er août 2014).

2.2.1.4 VACCINS À BASE D'ANATOXINES

Dans certaines infections bactériennes (par exemple, diphtérie, tétanos), les manifestations cliniques de la maladie ne sont pas provoquées par les bactéries elles-mêmes, mais par les toxines qu'elles sécrètent. Les vaccins à base d'anatoxines sont produits en purifiant la toxine et en l'altérant chimiquement. Bien qu'elle ne soit plus toxique, elle est toujours capable d'induire une réponse immunitaire spécifique protectrice contre l'effet de la toxine. Afin d'amplifier la réponse immunitaire, l'anatoxine est associée à un adjuvant (par exemple, des sels d'aluminium). Les anatoxines ne sont pas très immunogènes et nécessitent des doses de rappel. Elles sont stables, durables et ont un bon profil d'innocuité.⁹

2.2.2 AUTRES COMPOSANTS DES VACCINS (EXCIPIENTS)

Adjuvants

Afin de réduire la quantité d'antigène (immunogène) par dose ou le nombre total de doses nécessaires, on peut ajouter au vaccin une substance (adjuvant) capable de stimuler la réaction immunitaire en termes d'intensité et/ou de durée. Un adjuvant contribue à retenir plus longtemps l'antigène au site d'injection afin de prolonger la durée du contact entre l'antigène et le système immunitaire. Les sels d'aluminium (phosphate d'aluminium potassique ou sulfate d'aluminium potassique) sont des adjuvants couramment utilisés qui stimulent surtout la réponse immunitaire à une protéine. Leur innocuité a été montrée sur plusieurs décennies. Les émulsions huile dans l'eau (ASO3 et ASO4) ont été utilisées comme adjuvants dans certains vaccins développés au cours des dernières années. Dans de rares cas, les adjuvants peuvent provoquer des réactions au site d'injection – nodules sous-cutanés, abcès stériles, inflammation granulomateuse, hypersensibilité de contact, notamment – en particulier si la technique d'administration est mauvaise (par exemple, sous-cutanée). Les vaccins contenant des adjuvants doivent être administrés par voie intramusculaire.

Antibiotiques

Des antibiotiques sont utilisés pendant la phase de fabrication des vaccins pour empêcher la contamination bactérienne des cellules en culture tissulaire dans lesquelles les virus sont produits. Par exemple, les vaccins ROR et VPI contiennent chacun moins de 25 microgrammes de néomycine par dose (moins de 0,000025 g). Les personnes ayant une allergie connue à la néomycine devraient être étroitement surveillées après une vaccination afin de pouvoir traiter immédiatement toute réaction allergique. Une allergie à la néomycine est très rare.

Conservateurs

Ce sont des substances chimiques (par exemple, le thiomersal, des dérivés phénolés) qui sont ajoutées aux vaccins inactivés ou sous-unitaires afin d'inactiver les virus, neutraliser les toxines bactériennes et prévenir les infections secondaires graves en lien avec une

⁹ Vaccin antitétanique. Note d'information de l'OMS. Wkly Epidemiol Rec. 2006;81(20):197–208 (<http://www.who.int/wer/2006/wer8120/en/>, consulté le 1er août 2014).

contamination bactérienne ou fongique lors de l'utilisation de flacons multidoses. Le thiomersal, qui contient de l'éthylmercure, a fait l'objet d'un examen public approfondi, mais aucune preuve d'une quelconque toxicité du thiomersal dans les vaccins n'a été apportée.¹⁰

(Le formaldéhyde, un agent inactivant, est utilisé pendant le processus de fabrication pour inactiver les virus et les bactéries et neutraliser les toxines et il est presque totalement éliminé pendant le processus de purification.)

Stabilisants

Les stabilisants permettent de maintenir l'efficacité d'un vaccin pendant son stockage. Pour garantir la qualité du produit (antigénicité) ou sa stabilité, des composés peuvent être ajoutés aux vaccins pour remédier aux problèmes d'acidité, d'alcalinité (pH), de stabilité et de température.

La stabilité des vaccins est essentielle, en particulier si la chaîne du froid n'est pas fiable. L'instabilité peut entraîner une diminution de l'infectivité des VVA et une perte d'antigénicité du vaccin. Les vaccins bactériens peuvent devenir instables suite à l'hydrolyse et à l'agrégation de molécules de protéines et de glucides. Les agents stabilisants sont notamment MgCl₂, MgSO₄, le lactose-sorbitol et le sorbitol-gélatine.

POINTS ESSENTIELS

Pour différentes raisons, d'autres composants (excipients) sont ajoutés aux vaccins dont certains sont retirés au cours des étapes ultérieures de fabrication. Cependant, de faibles traces peuvent persister dans le produit final. Les quantités présentes ne constituent un risque que pour les personnes allergiques à ces composants.

2.3 CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS

Une contre-indication à la vaccination est rare et liée à une particularité de la personne à vacciner qui augmente le risque d'une réaction indésirable grave. Ignorer les contre-indications peut entraîner des réactions indésirables. Une des réactions les plus graves faisant suite à la vaccination est la réaction anaphylactique qui est la seule contre-indication applicable à l'administration de doses ultérieures du même vaccin. La plupart des contre-indications telles que des maladies aiguës (par exemple, une infection aiguë du tractus respiratoire) ou un traitement avec des stéroïdes sont temporaires et le vaccin peut être administré plus tard. Ces contre-indications sont dites temporaires ou relatives.

Les précautions ne sont pas des contre-indications, mais concernent des événements ou des états qui peuvent être pris en compte pour déterminer si les bénéfices du vaccin excèdent les risques (en particulier si le receveur potentiel est un patient immunodéprimé ou une femme enceinte). Les précautions indiquées sur l'étiquette du produit peuvent quelquefois être interprétées à tort comme des contre-indications, faisant ainsi perdre des opportunités de vaccination.

¹⁰ Page Web Global vaccine safety de l'OMS (http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/thiomersal/en/, consulté le 22 août 2014).

Il n'existe pas de preuve indiquant que la vaccination de femmes enceintes avec des vaccins viraux ou bactériens inactivés ou des anatoxines présente des risques pour le fœtus. L'administration de VVA à une femme enceinte pose un risque théorique pour le fœtus. Cependant, les bénéfices de la vaccination des femmes enceintes excèdent habituellement les risques potentiels lorsque la probabilité d'une exposition à une maladie est forte, lorsque l'infection pourrait mettre la mère ou le fœtus en danger et lorsque le vaccin a peu de chance d'être préjudiciable.¹¹

L'innocuité et l'efficacité des vaccins chez des personnes immunodéprimées dépendent du type d'immunodépression et de son degré. Chaque personne immunodéprimée est particulière et présente des caractéristiques uniques par rapport à la vaccination. Il existe un risque d'évolution vers une maladie grave et de décès si les personnes immunodéprimées ne sont pas suffisamment immunisées et un maximum d'efforts doit être fait pour assurer une protection adéquate par la vaccination. Cependant, l'utilisation inappropriée de VVA chez des individus immunodéprimés peut provoquer des événements indésirables graves, résultant d'une multiplication incontrôlée du virus ou de la bactérie du vaccin.¹²

Résumé

L'immunité est l'aptitude innée du corps à se protéger contre une maladie. Il existe deux mécanismes fondamentaux pour l'acquérir : actif ou passif.

- L'immunité active peut être naturelle, consécutive à une infection, et peut durer la vie entière, ou résulter d'une vaccination et durer également pendant une longue période.
- L'immunité passive peut également être naturelle ou artificielle. Dans les deux cas, sa durée est relativement brève.
- Le vaccin est un produit biologique qui améliore l'immunité envers une maladie donnée. Il en existe quatre types : vivants atténués, inactivés (tués), sous-unitaires et à base d'anatoxines.
- Les excipients (antibiotiques et stabilisants) contenus dans les vaccins peuvent, dans de rares cas, provoquer des réactions.
- La connaissance du contenu d'un vaccin est importante pour la surveillance de la sécurité vaccinale.

BIBLIOGRAPHIE :

Plotkin S, Orenstein W, Offit P. Vaccines, sixth edition. Edinburgh: Elsevier/Saunders; 2013.

L'OMS a préparé des notes d'information qui sont périodiquement révisées et actualisées. Ces notes présentent des informations détaillées sur les vaccins et leur profil d'innocuité. Voir : <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>, consulté le 1er août 2014.

¹¹ Voir : Immunization during pregnancy. Genève : Organisation mondiale de la Santé (http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/influenza/pregnancy/Jun_2013/en/index.html, consulté le 1er août 2014); Guidelines for vaccinating pregnant women. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (<http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/preg-guide.htm>).

¹² Guide canadien d'immunisation. Vaccination de populations spécifiques. Ottawa : Agence de la santé publique du Canada (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p03-07-eng.php>, consulté le 1er août 2014).

3

MANIFESTATIONS POST-VACCINALES INDÉSIRABLES

Les vaccins utilisés dans les programmes nationaux de vaccination sont extrêmement sûrs et efficaces. Néanmoins, aucun vaccin n'est parfaitement sûr et des réactions indésirables peuvent se produire. Outre les vaccins eux-mêmes, le processus de vaccination est une source potentielle de réactions indésirables.

Une MAPI représente tout événement médical indésirable consécutif à une vaccination et qui ne présente pas nécessairement de lien causal avec l'utilisation du vaccin. L'événement indésirable peut être tout signe défavorable ou non intentionnel, résultat anormal d'analyse de laboratoire, symptôme ou maladie. Les événements indésirables notifiés peuvent être de véritables manifestations indésirables (c'est-à-dire résultant du vaccin ou du processus de vaccination) ou être des événements concomitants qui ne sont pas dus au vaccin ou au processus de vaccination mais sont temporellement associés à la vaccination.

En 2012, la classification existante concernant les catégories de MAPI liées à une cause spécifique a été révisée par le Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS) et l'OMS et une nouvelle classification a été introduite (Tableau 2).



TABLEAU 2. CLASSIFICATION DES MAPI LIÉES À UNE CAUSE SPÉCIFIQUE (CIOMS/OMS 2012)

Types de MAPI liées à une cause spécifique	Définition
Réaction liée à un produit vaccinal	MAPI qui est provoquée ou accélérée par un vaccin, due à une ou plusieurs des propriétés inhérentes au produit vaccinal.
Réaction liée à un défaut de qualité du vaccin	MAPI qui est provoquée ou accélérée par un vaccin, due à un ou plusieurs défauts de qualité du produit vaccinal, y compris son dispositif d'administration tel que fourni par le fabricant.
Réaction liée à une erreur de vaccination (précédemment appelée « erreur programmatique »)	MAPI qui résulte d'une manipulation, prescription ou administration inadéquate du vaccin et est donc évitable de par sa nature.
Réaction liée à l'anxiété due à la vaccination	MAPI qui est provoquée par l'anxiété que suscite la vaccination.
Événement concomitant	MAPI dont la cause est autre que le produit vaccinal, une erreur de vaccination ou l'anxiété due à la vaccination, mais pour laquelle il existe un lien temporel avec la vaccination. and anxiety.

Note : Le terme « vaccination » tel qu'utilisé dans ces définitions signifie l'utilisation d'un vaccin dans le but d'immuniser des personnes. Le terme « utilisation » inclut tous les processus qui ont lieu après qu'un produit vaccinal a quitté le site de fabrication/conditionnement, c'est-à-dire la manipulation, la prescription et l'administration du vaccin.

3.1 RÉACTIONS VACCINALES

En se fondant spécifiquement sur 1) leur cause et 2) leur gravité et leur fréquence, les réactions vaccinales peuvent être groupées en deux grandes catégories :

1. Les réactions vaccinales liées à une cause spécifique :
 - réaction liée au produit vaccinal ;
 - réaction liée à un défaut de qualité du vaccin ;
2. Les réactions vaccinales considérées selon leur gravité et leur fréquence :
 - réactions courantes ou bénignes ;
 - réactions rares ou graves.

3.1.1 RÉACTIONS VACCINALES LIÉES À UNE CAUSE SPÉCIFIQUE

La nouvelle classification selon des causes spécifiques est importante pour prendre une décision relative à un produit vaccinal car elle permet de différencier clairement les types de réactions possibles en fonction des composants d'un vaccin.

Le premier type de réaction, une réaction liée au produit vaccinal, est une réaction individuelle aux propriétés inhérentes au vaccin, même lorsque le vaccin a été préparé, manipulé et administré correctement. Le plus souvent, le mécanisme exact d'une réaction liée à un produit vaccinal est mal compris. Il peut s'agir d'une réaction idiosyncrasique à médiation immunitaire (par exemple, réaction anaphylactique) ou d'une réaction due à la multiplication de l'agent microbien associé au vaccin (par exemple, poliomyélite associée au vaccin après administration d'un VPO qui contient le virus vivant atténué). Cependant, certaines réactions rares à un produit vaccinal sont plus probables chez des individus à haut risque et ne se produiront pas chez la majorité des personnes vaccinées.

Le deuxième type de réaction est une réaction liée à un défaut de qualité du vaccin (ou du dispositif d'administration) qui est intervenu pendant le processus de fabrication. Un tel défaut peut avoir un impact sur la réponse d'un individu et donc accroître le risque de réactions vaccinales indésirables. Une inactivation insuffisante de l'agent vaccinal de type sauvage (par exemple le poliovirus sauvage) pendant le processus de fabrication ou une contamination introduite durant ce processus peut être à l'origine de réactions liées à un défaut de qualité du vaccin. Tout au début du lancement des programmes de vaccination, certains cas graves de réactions liées à un défaut de qualité du vaccin ont été notifiés. Cependant, depuis l'introduction des bonnes pratiques de fabrication (BPF), les défauts de qualité liés à la fabrication sont devenus très rares. Depuis que les fabricants de vaccins ont commencé à suivre les BPF et que les ANR sont devenues plus strictes, le risque potentiel de tels défauts de qualité est rare à présent.

ÉTUDE DE CAS

En 1955, l'administration d'un vaccin antipoliomyélitique inactivé produit par Cutter Laboratories aux États-Unis a entraîné une poliomyélite abortive chez 40 000 personnes, une paralysie permanente chez 200 autres et 10 décès. Les investigations ont révélé que deux lots de 12 000 doses contenaient le virus vivant.

Cause : réaction liée à un défaut de qualité du vaccin

Voir : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1383764/>.

3.1.2 RÉACTIONS VACCINALES CONSIDÉRÉES SELON LEUR GRAVITÉ ET LEUR FRÉQUENCE

La plupart des réactions vaccinales sont bénignes et spontanément résolutive. Les réactions graves sont très rares et, en général, n'entraînent pas de décès ou d'incapacité à long terme (Tableau 3).

TABLEAU 3. FRÉQUENCE DE LA SURVENUE DE RÉACTIONS INDÉSIRABLES NOTIFIÉES

Catégorie de fréquence	Fréquence (en taux)	Fréquence (en %)
Très courantes	$\geq 1/10$	$\geq 10\%$
Courantes (fréquentes)	$\geq 1/100$ et $< 1/10$	$\geq 1\%$ et $< 10\%$
Peu courantes (peu fréquentes)	$\geq 1/1000$ et $< 1/100$	$\geq 0,1\%$ et $< 1\%$
Rares	$\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1000$	$\geq 0,01\%$ et $< 0,1\%$
Très rares	$< 1/10\ 000$	$< 0,01\%$

3.1.2.1 RÉACTIONS VACCINALES BÉNIGNES COURANTES

Un vaccin sert à induire une immunité en provoquant la réaction du système immunitaire du receveur envers les antigènes du vaccin. Une réaction locale au site d'injection, la fièvre et des symptômes systémiques peuvent se produire et font partie de la réponse immunitaire. En outre, certains composants du vaccin (par exemple, adjuvant, stabilisants ou conservateurs) peuvent entraîner des réactions. Un vaccin efficace et sûr produit la meilleure immunité possible et réduit ces réactions à un minimum. Les proportions de survenue de réactions susceptibles d'être observées avec les vaccins les plus couramment utilisés sont indiquées dans la liste de l'Annexe 1.

La survenue de réactions telles que douleur, gonflement et/ou rougeur au site d'injection varie selon le type d'antigène. Par exemple, ces réactions locales sont fréquentes ($>10\%$) avec le DTC à cellules entières, contre 1 à 10 % avec le DTC acellulaire. Le BCG provoque une réaction locale spécifique qui commence par une papule (boursoufflure) deux semaines ou plus après la vaccination, suivie d'une ulcération et guérit après plusieurs mois, laissant une cicatrice. L'apparition d'une chéloïde (tissu épais au niveau de la cicatrice) est plus courante dans les populations africaines et asiatiques.

La survenue de réactions systémiques varie également selon le type d'antigène. La fièvre est une réaction systémique très courante ($>10\%$) notifiée pour la plupart des antigènes. D'autres réactions systémiques courantes (par exemple, irritabilité, malaise, perte d'appétit) peuvent également se produire après l'injection de nombreux antigènes. De telles réactions systémiques sont plus fréquentes avec le vaccin DTCe (à cellules entières) qu'avec le vaccin DTCa (acellulaire). Pour les VVA tels que le vaccin antirougeoleux / ROR

et VPO, des réactions systémiques peuvent se produire suite à une infection par le virus du vaccin. Le vaccin antirougeoleux peut provoquer de la fièvre, une éruption et/ou une conjonctivite mais celles-ci sont bénignes comparées à l'effet du virus « sauvage » de la rougeole. Cependant, ces réactions peuvent être graves et même mortelles chez des individus sévèrement immunodéprimés. Les réactions vaccinales au vaccin antiourlien (parotidite, gonflement de la glande parotide) et au vaccin antivaricelleux (douleurs articulaires et nodules lymphatiques enflés) sont peu fréquentes et affectent moins de 1 % des enfants. Le vaccin antirubéoleux provoque habituellement des symptômes chez les adultes, avec des douleurs articulaires chez 15 % d'entre eux. Les réactions systémiques dues au VPO sont rares ; elles se manifestent par des diarrhées, des maux de tête et/ou des douleurs musculaires chez moins de 1 % des personnes vaccinées.

Il est important de noter que ces taux de réactions vaccinales reflètent une réponse attendue à l'antigène vaccinal. Cependant, dès que le taux de réactions observé pour un vaccin donné est significativement plus élevé que le taux attendu, une investigation est nécessaire pour obtenir une explication (comme décrit plus loin dans les chapitres 6 et 7.)

3.1.2.2 RÉACTIONS VACCINALES RARES ET PLUS GRAVES

Les termes « grave » et « sévère » sont souvent utilisés de manière interchangeable, mais leur sens est différent. Une MAPI est considérée comme « grave » si elle entraîne la mort, est potentiellement mortelle, nécessite une hospitalisation du patient ou une prolongation de son hospitalisation, provoque une incapacité/handicap durable ou significatif, est une anomalie ou une malformation congénitale ou nécessite une intervention pour empêcher une altération ou un préjudice permanent. « Sévère » est utilisé pour décrire l'intensité d'un événement spécifique (bénin, modéré ou sévère). L'événement lui-même, cependant, peut avoir une signification médicale mineure. Par exemple, la fièvre est un événement médical courant et relativement bénin mais, selon sa sévérité, elle peut être classée comme bénigne ou modérée. Une réaction anaphylactique, en revanche, est toujours un événement grave, potentiellement mortel. La plupart des réactions vaccinales rares et plus graves (par exemple, crises, thrombocytopénie, épisodes d'hypotonie et d'hyporéactivité (EHH), pleurs inconsolables persistants) n'entraînent pas de problèmes à long terme. Une réaction anaphylactique, bien que potentiellement mortelle, peut être soignée. Bien que l'encéphalopathie soit classée parmi les rares réactions au vaccin antirougeoleux et au vaccin DTC, il n'est pas certain que ces vaccins provoquent réellement une encéphalopathie.¹³

¹³ Ray P, Hayward J, Michelson D, Lewis E, Schwalbe J, Black S et al. Encephalopathy after whole-cell pertussis or measles vaccination. Lack of evidence for a causal association in a retrospective case-control study. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2006;25(9) (http://www.rima.org/web/medline_pdf/EncephalopathyAfterVaccination.pdf, consulté le 1er août 2014).

POINTS
ESSENTIELS

- La comparaison du taux observé pour un événement indésirable dans une population particulière avec le taux de base attendu pour le vaccin considéré peut aider à déterminer si l'événement est lié ou non à la vaccination.
- L'OMS a élaboré des notes d'information spécifiques par vaccin sur les taux de réactions vaccinales observés, trouvés dans la littérature : http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/en/index.html.

3.1.3 PRÉVENTION ET TRAITEMENT DES RÉACTIONS VACCINALES

Les vaccins sont très rarement contre-indiqués. Cependant, il importe de vérifier s'il n'y a pas de contre-indications afin d'éviter des réactions graves. Par exemple, un vaccin est contre-indiqué s'il existe des antécédents de réaction anaphylactique avec un vaccin donné ou ses composants lors de vaccinations antérieures.

Il faut donner des conseils aux parents sur la façon de gérer les réactions bénignes courantes et leur recommander de rechercher une assistance médicale appropriée en cas de symptômes plus graves. De telles mesures contribueront à rassurer les parents sur la vaccination et à les préparer à l'apparition de réactions courantes.

Des antipyrétiques peuvent être administrés en respectant la posologie et la fréquence appropriées selon les recommandations du médecin qui a rédigé la prescription (ou du fabricant). Par exemple, le paracétamol, à une dose allant jusqu'à 15 mg par kg toutes les 6–8 heures avec un maximum de quatre doses en 24 heures, peut être utilement administré contre les réactions bénignes courantes ; il soulage la douleur et réduit la fièvre. Cependant, il importe de mettre en garde contre une utilisation abusive du paracétamol ou tout autre médicament antipyrétique car un surdosage peut nuire à la personne vaccinée. On peut faire baisser la fièvre d'un enfant fébrile en l'épongeant ou en le baignant avec de l'eau tiède et en l'habillant légèrement. Il faut hydrater un enfant fiévreux. En cas de réaction locale, une compresse froide peut être appliquée au site d'injection pour soulager la douleur.

L'utilisation de remèdes locaux pour lutter contre toute réaction vaccinale grave peut constituer un risque pour la santé et la vie de la personne vaccinée et est fortement déconseillée. Des soins prodigués rapidement par un médecin qualifié minimiseront les événements indésirables, garantiront une guérison rapide et peuvent également sauver des vies.

La réaction anaphylactique après vaccination est très rare. Cependant, le personnel de tous les centres de soins doit être préparé pour pouvoir fournir un traitement d'urgence en cas de réaction anaphylactique. Tous les prestataires chargés de la vaccination doivent être formés et doivent renforcer leurs compétences afin d'identifier et de prendre en charge les réactions anaphylactiques. (Voir la Section 9 pour plus de détails.)

3.2 RÉACTIONS LIÉES À UNE ERREUR DE VACCINATION¹⁴

Le terme « vaccination » tel qu'utilisé ici signifie l'utilisation d'un vaccin dans le but d'immuniser des personnes. Le terme « utilisation » inclut tous les processus qui interviennent après qu'un produit vaccinal a quitté le site de fabrication/conditionnement, c'est-à-dire la manipulation, la prescription et l'administration du vaccin.

Les réactions liées à une erreur de vaccination sont évitables et elles font oublier les bénéfices d'un programme de vaccination (Tableau 4). Il est donc très important d'identifier et de corriger ces erreurs en temps voulu.

Une réaction liée à une erreur de vaccination peut quelquefois entraîner une grappe d'événements liés à la vaccination. Ces grappes sont habituellement associées à un fournisseur ou un établissement de santé particulier ou même à un ou plusieurs flacons de vaccin qui ont été contaminés ou préparés de manière inadéquate. Par exemple, la congélation d'un vaccin pendant le transport peut conduire à une augmentation des réactions locales.

Dans le passé, l'erreur de vaccination la plus courante était une infection résultant d'une injection non stérile suite à la contamination du flacon de vaccin ou de diluant ou du dispositif d'injection (seringue et/ou aiguille). L'infection pouvait se manifester sous forme de réaction locale (par exemple, suppuration, abcès) ou par une réaction systémique sévère (par exemple, septicémie, syndrome de choc toxique). En outre, on pensait qu'il existait un risque d'infection par voie sanguine associé à la vaccination. Depuis l'introduction de seringues autobloquantes, ces événements ont significativement régressé. Néanmoins, une infection peut se produire en cas de vaccination de masse ou de situation de catastrophe, en particulier s'il y a pénurie de fournitures ou des problèmes de logistique. Ceci peut être évité par une planification appropriée et la préparation des administrateurs de programmes.

Les symptômes découlant d'une erreur de vaccination peuvent contribuer à identifier la cause la plus probable. Par exemple, les enfants vaccinés avec un vaccin contaminé (habituellement par la bactérie *Staphylococcus aureus*) deviennent malades dans les quelques heures qui suivent la vaccination et présentent une réaction au site d'injection (douleur à la palpation, rougeur et gonflement local) puis des symptômes systémiques (vomissements, diarrhée, forte fièvre, rigidité et collapsus cardio-vasculaire). L'examen bactériologique du flacon, s'il est encore disponible, peut confirmer la source et le type d'infection.

¹⁴ Note : Ce type de MAPI était précédemment classé comme « erreur programmatique » (voir le Tableau 2).

TABLEAU 4. RÉACTIONS LIÉES À UNE ERREUR DE VACCINATION

Erreur de vaccination		Réaction associée
Erreur de manipulation du vaccin	Exposition à un excès de chaleur ou de froid résultant d'un transport, d'un stockage ou d'une manipulation inappropriés du vaccin (et de ses diluants le cas échéant)	Réactions systémiques ou locales dues à des changements de la nature physique du vaccin (notamment, l'agglutination d'excipients à base d'aluminium dans les vaccins sensibles à la congélation)
	Utilisation d'un produit après la date de péremption	Absence de protection suite à la perte d'activité ou la non-viabilité d'un produit atténué
Erreur de prescription du vaccin ou non-observance des recommandations pour son utilisation	Non-observance d'une contre-indication	Réaction anaphylactique, infection disséminée avec un VVA
	Non-observance des indications ou de la prescription du vaccin (dose ou calendrier)	Réactions systémiques et/ou locales, lésions neurologiques, musculaires, vasculaires ou osseuses dues à un site, un matériel ou une technique d'injection inapproprié
Erreur d'administration	Utilisation d'un diluant inapproprié ou injection d'un produit autre que le vaccin prévu	Échec de la vaccination suite à l'utilisation d'un diluant incorrect, réaction due à des propriétés inhérentes à toute substance administrée autre que le vaccin ou le diluant prévu
	Technique stérile incorrecte ou procédure inappropriée avec un flacon multidose	Infection au niveau ou au-delà du site d'injection

Les abcès stériles représentent de rares (~1 pour 100 000 doses) réactions locales provenant de vaccins contenant de l'aluminium, en particulier le DTC. Une mauvaise agitation du vaccin avant son utilisation, une injection superficielle et l'utilisation d'un vaccin qui a été congelé augmentent le risque d'abcès stériles et de réactions locales. La contamination du vaccin ou du matériel d'injection peut également entraîner un abcès bactérien. Dans le cas du BCG, l'abcès au point d'injection peut résulter d'une technique d'injection inappropriée (injection sous-cutanée plutôt qu'intradermique).

Ignorer les contre-indications peut entraîner des réactions vaccinales graves et est considéré comme une erreur de vaccination. L'équipe de vaccination doit toujours être parfaitement consciente des contre-indications absolues et relatives. Toute incertitude doit être signalée à un échelon supérieur – un gestionnaire de programme, un pédiatre ou un médecin. Cependant, il est également important de ne pas surréagir aux inquiétudes relatives aux contre-indications, car cette attitude peut conduire à une réduction des opportunités de vaccination et de la couverture vaccinale et donc à une augmentation du risque de maladie au niveau des individus et de la communauté.

Le personnel soignant doit également avoir une idée claire des contre-indications et des précautions à prendre. Les précautions ne sont pas des contre-indications, mais la décision de vacciner ou non nécessite une évaluation au cas par cas afin de déterminer si le risque de la vaccination est compensé par ses bénéfices potentiels. L'utilisation de vaccins vivants pendant la grossesse est un bon exemple. Les vaccins qui sont recomman-

dés pendant la grossesse seront bénéfiques et protégeront à la fois la mère et l'enfant. Cependant, l'utilisation limitée de la vaccination des femmes enceintes est en grande partie due au risque potentiel de nuire au fœtus. Ce risque se limite aux VVA qui comportent un risque théorique d'infection du fœtus. Sur leurs notices de conditionnement des vaccins, les fabricants mentionnent la grossesse comme contre-indication non parce que la preuve d'une nuisance a été apportée mais par mesure de précaution parce qu'il existe peu d'études d'homologation menées sur des femmes enceintes et d'informations apportant la preuve de l'innocuité ou de dommages pour le fœtus.

Pour éviter/minimiser l'erreur de vaccination, les points suivants doivent être observés :

- Il est à la fois important et nécessaire de maintenir la chaîne du froid à tous les niveaux.
- Les vaccins doivent être reconstitués uniquement avec les diluants fournis par le fabricant.
- Un vaccin reconstitué doit être utilisé dans les six heures suivant sa reconstitution ; il doit être jeté à la fin de la séance de vaccination et ne doit jamais être conservé.
- Hormis les vaccins, aucun autre médicament ou substance ne doit être conservé dans le réfrigérateur du centre de vaccination.
- Les agents chargés de la vaccination doivent avoir reçu une formation appropriée et être étroitement supervisés afin de s'assurer que les procédures appropriées sont respectées.
- Une étude épidémiologique rigoureuse d'une MAPI est nécessaire pour en déceler la cause et pour corriger les pratiques de vaccination.
- Avant la vaccination, une attention appropriée doit être apportée aux contre-indications.

Des mesures de suivi et des mesures correctives doivent être prises après constatation de réactions liées à une erreur de vaccination en se fondant sur les résultats de l'investigation. En fonction de la nature de l'erreur de vaccination, ces actions peuvent être à la fois générales (par exemple, formation et sensibilisation) et spécifiques (par exemple, renforcement de la maintenance de la chaîne du froid s'il apparaît que le problème est lié à celle-ci). Une surveillance continue et une supervision formative peuvent contribuer à minimiser ces événements indésirables.

- En 1992, dans un hôpital du pays A, cinq nouveau-nés ont fait un collapsus quelques minutes après une vaccination par le BCG. Quatre ont pu être réanimés et un autre est décédé. On a trouvé des myorelaxants dans le réfrigérateur où étaient conservés les vaccins.

Cause : réaction liée à une erreur de vaccination. Utilisation du myorelaxant au lieu du diluant.

- En 2008–2009, dans le pays B, au cours d'un programme de vaccination contre la rubéole en milieu scolaire, deux jeunes-filles âgées de 14 ans ont fait un collapsus dans les 15 minutes suivant la vaccination. Avant le collapsus, elles ont développé une éruption généralisée (urticaire) et une toux persistante avec une respiration sifflante. Les incidents se sont produits en deux endroits séparés et à des moments différents. Les deux jeunes-filles ont été hospitalisées et sont décédées par la suite. L'investigation a révélé qu'elles avaient informé les équipes de vaccination de leurs antécédents de réactions allergiques à certains produits alimentaires d'origine animale, mais ces équipes n'en ont pas tenu compte. De plus, elles n'étaient pas préparées à gérer des cas de réaction anaphylactique.

Cause : réaction liée à une erreur de vaccination. Manque d'attention à une contre-indication et manque de préparation à la prise en charge d'une réaction anaphylactique.

- Réaction liée au produit vaccinal. La réaction anaphylactique est une réaction au vaccin antirubéoleux connue. (Le vaccin antirubéoleux utilisé dans ce pays contenait de la gélatine et le lien entre la gélatine et la viande rouge, entraînant des réactions allergiques sévères, est décrit dans la littérature médicale)
- En 1997, dans le pays C, 21 nourrissons sur 70 sont décédés, la cause étant attribuée au vaccin DTC administré. De l'insuline était conservée dans des flacons similaires et dans le même réfrigérateur que le vaccin DTC.

Cause : réaction liée à une erreur de vaccination. Utilisation d'insuline à la place du DTC.

3.3 RÉACTIONS LIÉES À L'ANXIÉTÉ DUE À LA VACCINATION

Des individus isolés et des groupes d'individus peuvent être stressés et réagir par anticipation ou suite à une injection quelle qu'elle soit. Cette réaction est sans rapport avec le contenu du vaccin. L'évanouissement (syncope vasovagale ou syncope) est relativement fréquent, en particulier chez les enfants de plus de cinq ans et les adolescents. Un évanouissement ne nécessite pas de prise en charge médicale particulière si ce n'est de mettre le patient dans une position allongée. Chez certains enfants l'évanouissement peut s'accompagner de convulsions liées à une syncope hypoxique. Il s'agit d'une crise tonico-clonique généralisée de courte durée. La prise en charge consiste à maintenir l'enfant allongé en position latérale de sécurité de façon à maintenir les voies respiratoires dégagées. La crise se terminera spontanément mais, en cas de crise prolongée ou focale, d'autres investigations peuvent être nécessaires. La probabilité d'un évanouissement doit être anticipée lors de la vaccination d'enfants plus âgés. On peut atténuer le stress de ceux qui attendent d'être vaccinés, en réduisant les temps d'attente, en maintenant une température confortable dans la pièce, en préparant le vaccin hors du champ de vision de ceux qui vont le recevoir, et en préservant leur intimité pendant la vaccination.

L'anxiété due à la vaccination peut entraîner une hyperventilation caractérisée par des symptômes spécifiques tels que de légers maux de tête, des vertiges, des picotements autour de la bouche et sur les mains. Ces symptômes sont également fréquemment observés lors de campagnes de vaccination de masse.

Les enfants les plus jeunes ont tendance à réagir différemment, le vomissement étant un symptôme d'anxiété courant. Ils peuvent également retenir leur respiration, ce qui peut entraîner une brève période d'inconscience pendant laquelle la respiration reprend. Il arrive que les jeunes enfants se mettent à crier et s'enfuient pour échapper à l'injection.

Ces réactions sont sans rapport avec le vaccin, mais sont en lien avec l'injection. Certains individus peuvent avoir peur de l'aiguille, ce qui aggrave ces réactions. Lors d'une vaccination de groupe, une hystérie collective peut se produire, en particulier à la vue d'une personne vaccinée qui s'évanouit ou présente d'autres réactions telles que des démangeaisons, faiblesse des membres, etc. Parfois, ces cas peuvent nécessiter une hospitalisation et susciter des préoccupations dans le public. On peut minimiser l'anxiété due à la vaccination, et partant la probabilité que ces phénomènes se manifestent, en expliquant clairement en quoi consiste la vaccination et en administrant le vaccin dans un climat de calme et de confiance.

Il importe de noter qu'un épisode d'évanouissement peut être mal diagnostiqué et interprété comme une réaction anaphylactique. Le personnel soignant doit être capable de faire la différence entre les deux états. Une observation attentive et une évaluation clinique sont nécessaires. Cependant, si le membre du personnel soignant administre par erreur une dose unique d'adrénaline (par voie intramusculaire) à une personne vaccinée victime simplement d'une syncope, cette injection ne lui fera pas de tort. Il faut donc promouvoir la formation et la sensibilisation pour que le personnel de santé soit en mesure d'identifier et de prendre en charge les situations d'urgence de manière appropriée (pour plus de détails voir le chapitre 9).

ÉTUDES DE CAS

En 2004, une campagne de vaccination de masse contre la rougeole et la rubéole a été menée dans des écoles sur des jeunes âgés de 12 à 19 ans dans un pays D. Le premier jour, 44 d'entre eux souffrant d'hyperventilation ou/et de vomissements ont été hospitalisés. Une investigation est arrivée à la conclusion que, dans plus de 90 % des cas, il s'agissait de réactions liées à l'anxiété et, à l'exception de deux d'entre eux, tous les jeunes gens sont sortis de l'hôpital le même jour.

Cause : Réaction liée à l'anxiété.

3.4 ÉVÉNEMENTS CONCOMITANTS

Un événement peut se produire en même temps que la vaccination et, quelquefois, être attribué à tort au vaccin. En d'autres termes, une association temporelle due au hasard (c'est-à-dire un événement qui se produit après une vaccination) est considéré à tort comme dû à la vaccination. De telles associations temporelles sont inévitables étant donné le grand nombre de doses de vaccins administrées, en particulier lors de campagnes de vaccination de masse.

Les vaccins sont normalement administrés à un âge précoce, au moment où les infections et autres maladies sont courantes, y compris des manifestations de pathologies

congénitales ou neurologiques sous-jacentes. Il est donc possible que de nombreux événements, y compris des décès, soient attribués à tort au vaccin.

Par exemple, le pic du syndrome de la mort subite du nourrisson (MSIN) coïncide avec l'âge de la vaccination durant la petite enfance. Par conséquent, de nombreux cas de MSIN se produiront chez des enfants qui viennent d'être vaccinés. Cependant, plusieurs études bien conçues¹⁵ ont montré que l'association de la MSIN et de la vaccination était due à une coïncidence et non à un lien causal.

Des événements indésirables concomitants peuvent être prévisibles. Le nombre d'événements à attendre dépend de la taille de la population et de l'incidence des maladies ou des décès dans la communauté. La connaissance de ces taux de base de maladies et de décès, en particulier les taux d'incidence de maladies selon l'âge, permet d'estimer le nombre attendu d'événements concomitants.

Un calcul similaire est présenté dans le Tableau 5 pour les décès de nourrissons (âgés de moins d'un an) temporellement associés à des vaccins administrés de manière systématique dans quelques pays (DTC ou vaccin pentavalent DTC-HepB-Hib). De nombreux décès concomitants seront observés dans la journée, la semaine et le mois suivant la vaccination alors qu'ils sont simplement temporellement associés à la vaccination. Le véritable nombre de décès concomitants dépend de la taille de la population, du taux de mortalité infantile, du nombre d'épisodes de vaccination et de la couverture vaccinale.

Lorsque l'on compare le nombre d'événements attendus avec le nombre d'événements réels, il est possible d'utiliser une analyse statistique pour s'assurer que les différences ne sont pas simplement dues au hasard. En général, pour éviter que des événements graves, manifestement sans lien avec le vaccin, lui soient attribués par les parents, le public ou les médias parce qu'ils coïncident avec le moment de la vaccination, en particulier si l'enfant était précédemment en bonne santé, il faut effectuer une investigation sur les événements concomitants. De tels cas doivent être étudiés afin d'apaiser les craintes du public et de préserver la crédibilité. Il importe de répondre aux préoccupations du public en matière de sécurité vaccinale afin de préserver la confiance dans le programme de vaccination. Lors de l'investigation d'une MAPI, il peut être utile de disposer d'informations sur les taux de référence d'événements concomitants déjà notifiés.

¹⁵ Pour les études actuelles et le MSIN, voir le site Web de l'American SIDS Institute (Naples, Floride) sur : <http://sids.org/category/news/> (consulté le 1er août 2014). Ainsi que :

- Kuhnert R, Schlaud M, Poethko-Müller C, Vennemann M, Fleming P, Blair PS et al. Reanalyses of case-control studies examining the temporal association between sudden infant death syndrome and vaccination. *Vaccine*. 2012;30(13):2349–56 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22289512>, consulté le 1er août 2014).
- Maturri L, Del Corno G, Lavezzi AM. Sudden infant death following hexavalent vaccination: a neuropathologic study. *Curr Med Chem*. 2014;21(7):941–6 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24083600>, consulté le 1er août 2014).

ÉTUDES DE CAS

- En réponse à une flambée épidémique sévère de diphtérie dans le pays E en 1996, le vaccin anti-diphtérie-tétanos a été administré aux enfants au cours d'une campagne de masse. Le décès d'une fillette de sept ans, deux à trois jours après la vaccination, a été signalé. Les symptômes notifiés étaient notamment des convulsions qui auraient pu être attribuables à une réaction vaccinale. Une investigation a montré que cette fillette avait des antécédents de convulsions et de symptômes neurologiques sans rapport avec la vaccination et que cet événement était une coïncidence.
- En 2010, six nourrissons sont décédés dans les 48 heures suivant l'administration du vaccin pentavalent DTC-HepB-Hib dans le pays F. L'utilisation du vaccin a été temporairement suspendue. Une investigation a été menée à un niveau élevé car ces décès avaient suscité des inquiétudes dans le public et le personnel était réticent à utiliser ce vaccin. L'investigation et l'évaluation ont révélé que dans trois cas sur six, il s'agissait d'une coïncidence. Un des nourrissons était mort par étouffement et deux autres à cause d'infections sous-jacentes. L'un des trois autres décès a été attribué à une réaction anaphylactique et deux autres cas n'ont pu être résolus.
- En 2010, le décès d'un nourrisson âgé de quatre mois après l'administration d'un vaccin DTCce a été notifié dans le pays G. Six autres cas de réactions locales ont été notifiés avec le même lot de DTCce en une semaine, suscitant une grande attention du public et des médias. L'utilisation du lot de vaccin impliqué a été temporairement suspendue et il a été remplacé par un autre lot, puis une investigation approfondie a été entreprise et des tests de toxicité et de stérilité ont été effectués dans des laboratoires nationaux et accrédités par l'OMS. Une évaluation du lien de causalité a confirmé que le décès était une coïncidence, alors que les six cas de réactions locales sévères notifiés étaient plus vraisemblablement liés à une erreur de vaccination.

TABLEAU 5. NOMBRE ESTIMÉ DE DÉCÈS CONCOMITANTS DE NOURRISSONS POTENTIELLEMENT LIÉS TEMPORELLEMENT À UNE VACCINATION (PAR EXEMPLE, DTC/ DTC-HEPB-HIB) DANS LE MOIS, LA SEMAINE ET LE JOUR SUIVANT LA VACCINATION DANS LES PAYS CONSIDÉRÉS

Pays	Taux de mortalité infantile pour 1000 naissances vivantes (TMI)	Nombre de naissances par an (N)	Nombre estimé d'enfants décédés dans			Nombre estimé de vaccinations DTC-HepB-Hib/DTC* dans		
			le mois	la semaine	la journée	le mois	la semaine	la journée
Bhoutan	42	15 000	53	12	2	3233	746	106
Canada	5	388 000	162	37	5	86 864	20 045	2856
Chine	13	16 364 000	17 728	4091	583	3 634 035	838 624	119 475
Indonésie	25	4 331 000	9023	2082	297	950 113	219 257	31 237
Iran	21	1 255 000	2196	507	72	276 445	63 795	9089
Mexique	13	2 195 000	2378	549	78	487 455	112 490	16 026
Soudan	57	1 477 000	7016	1619	231	313 382	72 319	10 303
Royaume Uni	4	761 000	254	59	8	170 540	39 355	5607

Note : On suppose que la distribution des décès et de la vaccination sur la période considérée est uniforme.

Source : Infant mortality and births from 2011 immunization summary, New York (NY) and Geneva: United Nations Children's Fund and World Health Organization; 2013 (<http://www.unicef.org/videoaudio/PDFs/EN-ImmSumm-2013.pdf>, consulté le 7 décembre 2013).

*On suppose un schéma à trois doses pour DTC ou DTC-HepB-Hib, avec une couverture de 90 % pour chaque dose.

Si des événements identiques ou similaires affectent d'autres individus dans le même groupe d'âge pendant la même période, ces derniers ne recevant pas le(s) vaccin(s) suspect(s), le plus vraisemblable est qu'il s'agit d'une coïncidence. On peut alors apporter la preuve que l'événement est sans lien avec la vaccination.

Le personnel de santé étant mieux sensibilisé à l'importance de la surveillance des MAPI, il peut être enclin à notifier davantage d'événements concomitants. Dès lors, lorsqu'un nouveau vaccin est introduit, on observe une tendance à notifier toute MAPI, y compris des événements concomitants. Il est essentiel de faire la différence entre ces événements concomitants et des signaux potentiels.

Résumé

- Des réactions vaccinales indésirables peuvent être dues à certaines propriétés inhérentes au vaccin (réactions liées au produit vaccinal) ou dues à des défauts de qualité (réactions liées à un défaut de qualité du vaccin).
- Parfois, l'événement peut être sans rapport avec la vaccination mais peut être temporellement associé à celle-ci (événement concomitant).
- Les réactions liées à l'anxiété due à la vaccination sont les plus courantes, dues notamment à la peur de l'injection ou de la douleur qu'elle provoque plutôt que du vaccin lui-même. Dans certains cas, la cause de la MAPI reste inconnue.
- Les réactions liées à une erreur de vaccination (précédemment classées comme « erreurs programmatiques ») sont évitables.
- Les taux de réactions vaccinales spécifiques à l'antigène/au vaccin sont utiles pour orienter la prise de décision sur les réactions liées au vaccin (http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/en/index.html).
- Les réactions vaccinales bénignes sont courantes et ne nécessitent pas de traitement spécial. Les rares réactions vaccinales graves requièrent un traitement en temps voulu par un personnel de santé qualifié.

BIBLIOGRAPHIE :

- Black S, Escola J, Siegrist CA, Halsey N, MacDonald N, Law B et al. Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines. *Lancet*. 2009;374(9707):2115–2122. doi:10.1016%2FS0140-6736(09)61877-8.
- Duclos P, Bentsi-Enchill AD, Pfeifer D. Vaccine safety and adverse events: lessons learnt. In: Kaufmann SHE, Lamert PH, editors. *The grand challenge for the future*. Bâles : Birkhäuser Verlag; 2005:209–29.
- Supplementary information on vaccine safety 2000. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2000 (WHO/V&B/00.24).
- WHO Vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2009 global summary. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2009 (WHO/IVB/2009).
- L'OMS a élaboré des notes d'information sur les réactions vaccinales à des vaccins choisis. Elles comprennent des détails sur les réactions post-vaccinales indésirables modérées et sévères (locales et systémiques). Voir: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/en/index.html (consulté le 1er août 2014). Les taux de réactions vaccinales attendus publiés dans la littérature ont été inclus, le cas échéant.

4

SYSTÈME DE SURVEILLANCE DE LA SÉCURITÉ VACCINALE

La pharmacovigilance est la pratique consistant à détecter, évaluer, comprendre, réagir à, et éviter, des réactions indésirables aux médicaments, y compris les réactions aux vaccins.¹⁶ La pharmacovigilance fait à présent partie intégrante de la réglementation relative à l'innocuité des médicaments et des vaccins. Bien que les activités de pharmacovigilance de l'organisme de réglementation et de santé publique soient aussi bien adaptées aux vaccins qu'aux médicaments, la surveillance des MAPI repose souvent sur des systèmes et procédures différents. La sécurité vaccinale est le processus consistant à garantir et à surveiller la sécurité de tous les aspects de la vaccination, y compris la détection et les investigations sur les événements indésirables, la qualité des vaccins, leur stockage et leur manipulation, leur administration, l'élimination des objets piquants et tranchants et la gestion des déchets.



4.1 OBJECTIFS

Instaurer une surveillance de la sécurité vaccinale répond à plusieurs objectifs potentiels. Le fait de définir et d'étayer clairement le(s) objectif(s) le(s) plus important(s) du système au moment où il est instauré facilitera sa conception et sa mise en œuvre. L'importance relative des objectifs dépendra de l'état du programme de vaccination et des circonstances locales. Les objectifs peuvent évoluer au cours du temps.

Le but principal de la surveillance de la sécurité vaccinale est la détection précoce et l'analyse des événements indésirables en y apportant une réponse rapide afin de réduire son influence négative sur la santé des personnes et sur le programme de vaccination.

Lors de la mise en place d'une surveillance de la sécurité vaccinale, les objectifs doivent être clairs afin d'aider les agents de santé et de les encourager à notifier les MAPI. Si les ressources sont limitées, il faut hiérarchiser les objectifs.

Il importe que toute information obtenue par la surveillance de la sécurité vaccinale soit rapidement évaluée et analysée afin d'identifier les problèmes et d'y répondre. La réponse est un aspect essentiel de la surveillance de la sécurité vaccinale.

¹⁶ Definition and application of terms for vaccine pharmacovigilance. Report of the CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance. Genève : Conseil des organisations internationales des sciences médicales; 2012 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789290360834_eng.pdf, consulté le 1er août 2014).

OBJECTIFS SPÉCIFIQUES DE LA SURVEILLANCE DE LA SÉCURITÉ VACCINALE

Les objectifs spécifiques de la surveillance de la sécurité vaccinale sont les suivants :

- détecter et identifier les problèmes liés aux vaccins qui peuvent être dus à des propriétés inhérentes à un vaccin ou à des défauts de qualité et détecter, corriger et prévenir les réactions liées à une erreur de vaccination ;
- déterminer le taux de réactions vaccinales observé et le mettre en relation avec les taux de réactions vaccinales attendus dans la population par pays, par région et dans le monde ;
- s'assurer que des événements concomitants ne sont pas confondus avec des réactions vaccinales et ont de ce fait une influence négative sur le programme de vaccination ;
- garantir et faciliter l'évaluation du lien de causalité pour des rapports (cas) de MAPI individuels ;
- identifier les grappes de MAPI ou les taux inhabituellement élevés de MAPI, même s'ils sont considérés comme modérés;
- identifier des événements qui peuvent indiquer une réaction vaccinale potentielle précédemment inconnue (c'est-à-dire un signal) et formuler de nouvelles hypothèses sur le lien causal entre l'événement et le vaccin (il faudra mener des investigations supplémentaires pour étayer ou réfuter l'hypothèse) ;
- conserver la confiance de la communauté et du personnel de santé dans le programme de vaccination en apportant des réponses appropriées en temps voulu à leurs préoccupations sur la sécurité vaccinale ;
- sensibiliser les parents, la communauté, les médias et les autres acteurs concernés à la sécurité vaccinale sans mettre en danger le programme de vaccination ;
- collaborer et échanger les informations avec les autorités de contrôle afin de garantir la sécurité vaccinale ;
- veiller à établir des canaux de communication clairs sur les MAPI entre l'ANR et le programme de vaccination et à ce que l'unité responsable de la surveillance de la sécurité vaccinale fournisse régulièrement les informations ;
- collaborer et échanger les informations avec les bureaux régionaux de l'OMS et à l'échelle internationale pour recueillir davantage d'informations sur la sécurité vaccinale.

4.2 TYPES DE SURVEILLANCE DE LA SÉCURITÉ VACCINALE

Surveillance passive : elle englobe toute forme de notification spontanée de MAPI par les prestataires de services de vaccination /hôpitaux/patients vers le premier échelon administratif (par exemple, division administrative, municipalité, agglomération) du système de surveillance. Les rapports sont envoyés à l'(aux) échelon(s) infranational(aux) suivant(s), pour aboutir à l'échelon national et aux institutions mondiales responsables de la surveillance des MAPI. Les systèmes de surveillance passive permettent théoriquement à toute personne dans un pays de notifier un événement et, du fait de leur large

couverture, ils peuvent fournir une première indication d'une MAPI inattendue. Dès lors, la principale force de la surveillance passive consiste à détecter précocement les MAPI graves jusqu'alors inconnues (signaux). Cependant, la surveillance passive présente de nombreuses limitations, notamment la sous-notification. C'est pourquoi, souvent, la surveillance passive ne permet pas de déterminer si le taux d'un événement indésirable a augmenté. Donc, pour les vaccins nouvellement introduits et/ou des campagnes spéciales de vaccination, des niveaux supplémentaires de surveillance active et/ou des études épidémiologiques sont nécessaires pour maximiser l'efficacité de la surveillance passive des MAPI (par exemple, une surveillance spontanée accrue introduite pendant les campagnes de vaccination spéciales pour encourager la notification par les prestataires de services ou les personnes vaccinées).

Surveillance active : elle est principalement utilisée pour caractériser le profil de MAPI, les taux et les facteurs de risque, mais les contraintes relatives à la logistique et aux ressources limitent son champ d'application. Les pays peuvent mettre en œuvre une surveillance active des MAPI uniquement pour certaines d'entre elles au niveau d'institutions choisies (sites sentinelles). La surveillance active peut également être effectuée au niveau de la communauté (par exemple, la surveillance des événements dans une cohorte).

Études ad hoc : des études épidémiologiques (par exemple, étude de cohorte, étude de cas témoins, étude de séries de cas) peuvent être menées afin d'étendre les activités de surveillance de la sécurité vaccinale. Ces études sont axées sur les préoccupations en lien avec la sécurité de vaccins particuliers (par exemple, tests des hypothèses de causalité).

Ce manuel est centré sur la sécurité de la vaccination systématique, c'est-à-dire les systèmes de surveillance passive aux niveaux infranational, national et international pour garantir une surveillance efficace et une action rapide en réponse aux MAPI. Cependant dans, ou parallèlement à, un système passif de notification spontanée, un système de surveillance active peut être instauré avec des objectifs spécifiques pendant une période déterminée. La surveillance de la sécurité vaccinale doit être le fruit d'une collaboration entre le programme de vaccination et l'ANR, le cas échéant, car les deux entités sont responsables de l'innocuité des vaccins. Suivant la structure administrative et opérationnelle du pays, une unité/institution doit être le point focal de la surveillance de la sécurité vaccinale. L'indépendance de l'unité étant importante, la tâche peut être déléguée à une autre organisation ou à un centre de pharmacovigilance (par exemple un service universitaire) à condition que des liens soient maintenus avec l'ANR et le programme national de vaccination. On notera que la transparence et l'indépendance jouent un rôle essentiel dans l'établissement et la préservation de la confiance du public dans le système de surveillance des MAPI.

Les systèmes de notification de la sécurité vaccinale doivent être fondés sur tout système existant de notification et ces systèmes doivent se renforcer mutuellement (par exemple, des rapports de couverture vaccinale, des rapports d'incidence de maladies et des rapports de réactions indésirables à un médicament). Le meilleur système de notification des MAPI est celui qui promeut un niveau élevé de notification adéquate permettant de prendre des mesures en temps voulu.

4.3 ÉTAPES DE LA MISE EN PLACE D'UN SYSTÈME DE SURVEILLANCE DE LA SÉCURITÉ VACCINALE

Les pays qui mettent en place un système de surveillance de la sécurité vaccinale devraient envisager les étapes suivantes :

Clarifier et s'accorder sur les rôles et les responsabilités du programme de vaccination et de l'ANR dans la surveillance de la sécurité vaccinale. Il importe de désigner un institut chargé de mettre en œuvre la surveillance de la sécurité vaccinale. Les rôles et les responsabilités des différentes catégories de personnel impliqué dans la surveillance de la sécurité vaccinale doivent être clairement identifiés. Dans les pays où un centre de pharmacovigilance existe, son rôle et ses responsabilités dans la surveillance de la sécurité vaccinale doivent être définis.

Élaborer un protocole avec des objectifs clairement définis pour la surveillance de la sécurité vaccinale, incluant des stratégies, une structure, des activités et des ressources.

Obtenir l'adoption d'une disposition juridique relative à la pharmacovigilance vaccinale ainsi que l'engagement du gouvernement.

Mettre en place un comité national (central) d'experts, évaluer la causalité pour disposer d'un soutien technique de haut niveau et prendre des décisions. Les grands pays peuvent également mettre en place des comités d'experts régionaux au niveau des états ou des provinces. Les pays plus petits, ne disposant pas de tels experts, peuvent identifier une unité-support par région.

Élaborer et distribuer une liste d'événements ou de critères (voir section 5.1) qui doivent être notifiés (et faire l'objet d'une investigation), leurs définitions de cas, des procédures d'investigation normalisées et des formulaires de notification et d'investigation sur les MAPI.

Veiller à ce que le personnel soit conscient de l'importance et de la nécessité des activités de suivi et d'évaluation. Former le personnel en vue de la notification, de l'analyse des données ainsi que de la préparation des investigations et des rapports, selon le niveau où chaque fonction est réalisée.

Élaborer des supports didactiques et des modules de formation adaptés au programme de vaccination et de surveillance de la sécurité vaccinale du pays.

Élaborer un système de rétro-information pour mettre à jour régulièrement le système de surveillance des MAPI (comprenant des statistiques, des résultats d'investigation, de nouveaux développements).

1. Élaborer un plan de communication pour répondre aux préoccupations soulevées par la vaccination et la surveillance de la sécurité vaccinale et pour fournir des informations sur celles-ci.
2. Envisager la mise en place d'un cadre juridique pour un dispositif d'indemnisation ou un dispositif d'accompagnement social, le cas échéant. Si un cadre juridique est élaboré, veiller à ce qu'il soit conforme à la politique sanitaire et/ou de prévoyance sociale des pouvoirs publics.

Lorsque les décisions concernant le système de surveillance de la sécurité vaccinale ont été prises, il est essentiel de décrire la structure du système et le mécanisme de notification. Le système sera normalement constitué de prestataires de services de vaccination (dans les secteurs public et privé) qui fourniront des rapports sur les MAPI à l'autorité sanitaire locale. Hormis le service de vaccination ou l'organisme de prestation de soins des zones périphériques du système de santé, qui peut faire partie du secteur privé, tous les autres participants seront généralement issus d'organismes publics (membres clés du personnel et des structures affectés à la compilation des données, à la prise en charge des MAPI, aux actions correctives et à la rétro-information). Selon la structure administrative du pays relative aux soins de santé, il y aura normalement un ou plusieurs niveaux intermédiaires entre les prestataires de services de vaccination et l'organisation nationale de surveillance de la sécurité vaccinale. Les niveaux intermédiaires sont subordonnés au niveau national et les liens entre l'ANR et le programme de vaccination se situent habituellement au niveau national.

Les fonctions décrites ci-après pour chaque acteur concerné, ou niveau d'intervention, sont uniquement fournies à titre d'exemples. C'est à chaque pays qu'il revient de fixer ses propres modalités, définir les fonctions et les responsabilités respectives de chaque acteur ou niveau d'intervention.

4.4 RÔLES ET RESPONSABILITÉS DE L'ANR DANS LA SURVEILLANCE DE LA SÉCURITÉ VACCINALE

Les ANR ont la responsabilité de garantir que tout produit pharmaceutique, y compris les vaccins, utilisé dans le pays est (i) de bonne qualité, (ii) efficace, et (iii) sûr en fonction de l' (des) utilisation(s) prévue(s). Alors que les deux premiers critères doivent être remplis avant approbation de l'utilisation médicale d'un vaccin, la question de l'innocuité est plus délicate. Il est nécessaire de renforcer les activités de l'ANR pour garantir la sécurité de l'utilisation du vaccin et la surveillance des événements liés à la sécurité dans les phases de pré-homologation et de post-commercialisation.

Le programme de vaccination et l'ANR ont une responsabilité collective et jouent des rôles spécifiques dans la surveillance de la sécurité vaccinale. Dans tous les pays producteurs de vaccins et dans tous les autres pays où une ANR existe, l'OMS recommande que l'ANR soit impliquée dans la surveillance de la sécurité vaccinale. L'OMS a défini six fonctions à remplir par l'ANR :

- autorisation de commercialisation et activités d'homologation, avec des instructions écrites claires pour l'homologation de produits et de fabricants ;
- pharmacovigilance, y compris surveillance des MAPI ;
- système pour la mise en circulation de lots de vaccins ;
- accès à un laboratoire, avec recours au laboratoire lorsque nécessaire ;
- inspection réglementaire, avec inspection régulière des fabricants pour vérifier la conformité aux BPF ; et
- supervision réglementaire des essais cliniques, avec évaluation de la performance clinique par des essais cliniques autorisés.

Tous les pays devraient avoir une ANR fonctionnelle sous une forme ou une autre. Cependant, les pays qui produisent des vaccins doivent exercer les six fonctions de contrôle critiques (Tableau 6) de manière transparente, responsable, techniquement compétente et indépendante et avec la capacité d'imposer les modifications considérées comme nécessaires. L'OMS effectue des évaluations périodiques des fonctions des ANR dans tous les pays, conduisant progressivement à leur renforcement. L'OMS a également publié un manuel destiné à l'évaluation des fonctions des systèmes nationaux de réglementation pour les vaccins.¹⁷ Cette évaluation est réalisée au moyen d'un outil spécifiquement conçu pour évaluer les systèmes réglementaires en général et les six fonctions ci-dessus en particulier. Des indicateurs et sous-indicateurs de performance ont été élaborés pour chaque fonction. Certains d'entre eux sont « critiques » (l'ANR doit obligatoirement satisfaire à ces critères pour pouvoir être considérée comme pleinement fonctionnelle). Pour la surveillance des MAPI dans le cadre de la pharmacovigilance, il existe sept indicateurs, dont six sont critiques. Parmi les six fonctions, l'homologation, l'autorisation de commercialisation et la pharmacovigilance vaccinale sont obligatoires dans tous les pays, qu'ils produisent ou non des vaccins. En outre, l'OMS recommande à tous les pays non producteurs de vaccins de définir néanmoins des spécifications minimales pour les vaccins qu'ils utilisent. Un système de surveillance post-commercialisation doit également être en place pour détecter les problèmes de performance des vaccins. Dans tous les pays, les MAPI doivent être surveillées, notifiées, et faire l'objet d'investigations.

TABEAU 6. FONCTIONS DE CONTRÔLE CRITIQUES DE L'ANR D'UN PAYS SELON LA SOURCE DE VACCIN

Source de vaccin pour un pays	Fonctions de l'ANR					
	Autorisation de commercialisation et homologation	Pharmacovigilance y compris surveillance	Mise en circulation de lots	Accès à un laboratoire	Inspection réglementaire et de conformité aux BPF	Évaluation clinique
Agence des Nations Unies	X	X				
Achat	X	X	X	X		
Production	X	X	X	X	X	X

La contribution de l'ANR et sa responsabilité dans les investigations et un suivi adéquat font partie du système de surveillance des MAPI dans le pays. À cet effet, il doit exister une communication claire et un échange d'informations entre l'ANR et le programme de vaccination. Les rôles et les modes de fonctionnement des deux acteurs clés doivent être définis au niveau national. Dans les grands pays avec extension des fonctions de l'ANR aux niveaux infranationaux, les rôles et fonctions de l'ANR doivent être définis à ces niveaux.

¹⁷ Regulation and quality control of vaccines. Genève : Organisation mondiale de la Santé http://www.who.int/biologicals/vaccines/regulation_and_quality_control_vaccines/en/, consulté le 1er août 2014).

4.5 RÔLES ET RESPONSABILITÉS DU PROGRAMME DE VACCINATION DANS LA SURVEILLANCE DE LA SÉCURITÉ VACCINALE

Un système de surveillance de la sécurité vaccinale efficace nécessite l'implication des agents de santé à tous les niveaux du programme de vaccination. Cette section identifie les acteurs clés à différents niveaux du système de surveillance et présente leurs rôles et leurs responsabilités dans les activités de surveillance. Ces rôles et responsabilités dépendent des niveaux opérationnels dans différents contextes nationaux.

On estime qu'un pays doit avoir trois niveaux de surveillance de la sécurité vaccinale : niveau national (central), niveau infranational ou intermédiaire (état/province/région/district) et niveau des prestataires de services. Dans les petits pays, toutefois, la surveillance peut se limiter à deux niveaux. Dans les pays à trois niveaux, les fonctions et responsabilités sont partagées à différents degrés entre les niveaux intermédiaire et national, selon la taille du pays et la structure de son système de santé.

4.5.1 RÔLES ET RESPONSABILITÉS AU NIVEAU DES PRESTATAIRES CHARGÉS DE LA VACCINATION

Dans ces lignes directrices, le niveau des prestataires chargés de la vaccination désigne le niveau administratif le plus bas auquel les services de vaccination sont fournis au public. Les tâches suivantes relèvent des prestataires chargés de la vaccination :

Détection des MAPI

La notification des MAPI par la personne vaccinée ou par ses parents ou tuteur doit être encouragée par les centres de soins et les hôpitaux. Le personnel du centre de soins et de l'hôpital est responsable de la détection et de la notification des MAPI. L'enfant chez qui une MAPI est constatée et qui doit être traité pour une pathologie particulière doit être dirigé vers l'hôpital ou l'établissement de santé le plus proche.

Enregistrement des MAPI

Les formulaires et registres nécessaires pour la surveillance de la sécurité vaccinale doivent être fournis et tenus à jour. Toutes les données nécessaires doivent être saisies dans les formulaires/dossiers/registres.

Notification des MAPI

Le niveau administratif/opérationnel directement supérieur doit être immédiatement informé de tous les événements graves (y compris un décès) et/ou une MAPI inhabituelle.

Les autres cas doivent être notifiés systématiquement, selon les instructions du niveau administratif/opérationnel supérieur.

Investigation des MAPI

Une investigation peut être menée à un niveau donné à condition de disposer des moyens nécessaires. Toutes les investigations nécessaires, selon les lignes directrices nationales concernant les MAPI notifiées, doivent être effectuées le plus tôt possible. Elles doivent être étayées par des analyses de laboratoire comme il convient (voir les sections 6.6 et 6.7). La communication avec le personnel et la communauté est essen-

tielle. Le public doit être tenu informé de l'investigation en cours et, à son terme, les conclusions et résultats doivent être communiqués aux autres membres de l'équipe et à la communauté. Les résultats de l'investigation doivent être portés à la connaissance du prestataire chargé de la vaccination et soumis à l'autorité administrative/opérationnelle immédiatement supérieure.

Action corrective

Une action corrective, notamment en relation avec des événements liés à une erreur de vaccination, doit être immédiatement entreprise sur la base des résultats d'une investigation.

Analyse des données de MAPI

Il est recommandé de conserver séparément les listes descriptives (line listing) et les informations détaillées. Selon les capacités du personnel disponible, l'analyse peut être limitée à des variables fondamentales.

Information du public/communication

Toute opportunité qui se présente doit être saisie pour tenir le public informé sur les MAPI.

4.5.2 RÔLES ET RESPONSABILITÉS DES SERVICES DE VACCINATION AU NIVEAU INFRANATIONAL

L'utilisation du terme « niveau infranational » dans les lignes directrices de ce manuel varie en fonction de la structure administrative du service de santé du pays. Le terme peut désigner un ou plusieurs niveaux administratifs dans un pays. Donc, « niveau infranational » représente tous les niveaux intermédiaires entre le niveau national et le niveau administratif le plus bas dans un pays spécifique.

(Par exemple, un pays A peut avoir une structure administrative à quatre niveaux : national, provincial, du district et d'une division administrative. Les niveaux provincial et du district constituent les niveaux intermédiaires dans ce pays.)

Notification des MAPI

Le niveau infranational informe immédiatement le niveau national d'événements graves (y compris les décès) et/ou de MAPI inhabituelles. Les autres cas doivent être notifiés systématiquement, comme stipulé par l'autorité nationale. Tous les dossiers de surveillance des MAPI doivent être conservés.

Investigation des MAPI

Toutes les investigations nécessaires de MAPI notifiées, comme indiqué dans les lignes directrices nationales, doivent être menées le plus tôt possible. Dans la plupart des contextes, le prestataire chargé de la vaccination n'a pas la capacité de réaliser des investigations approfondies ; dès lors, la responsabilité de la collecte d'informations préliminaires sur des investigations approfondies revient au niveau infranational (intermédiaire). Il importe donc que les pays s'efforcent de renforcer la capacité de réaliser des investigations des MAPI au niveau infranational. Les résultats devraient être communiqués au prestataire chargé de la vaccination et soumis aux autorités au niveau national.

Évaluation du lien de causalité

Dans les grands pays disposant d'experts, d'expertise et de ressources, l'évaluation préliminaire du lien de causalité devrait être effectuée au niveau infranational et la causalité établie pour les MAPI graves. Cependant, les cas de MAPI non encore expliqués peuvent être confiés au niveau national pour une évaluation plus approfondie et un classement final.

Actions correctives et préventives

Des actions correctives et préventives devraient être entreprises le plus tôt possible. Cependant, de telles actions devraient être fondées sur les résultats de l'investigation. En pratique, la responsabilité de la mise en œuvre d'actions correctives revient d'abord aux autorités du niveau infranational, à la fois en termes de logistique et d'administration. Par exemple, si des réactions liées à une erreur de vaccination sont observées, des actions préventives telles que supervision formative, formation et même modifications logistiques, devraient être entreprises à ce niveau.

Analyse des MAPI

L'analyse des données relevant du niveau infranational est nécessaire. Les rapports doivent être produits sur la base des résultats des analyses de données et des investigations.

Suivi, supervision et formation

Le suivi, la supervision et la formation sont des fonctions clés à ce niveau dont les autorités doivent renforcer une exécution efficiente et efficace. Si nécessaire, le niveau national peut aider le niveau infranational dans ces activités, y compris en proposant des modèles normalisés pour une supervision formative, les lignes directrices et le matériel didactique.

Éducation du public/communication

Toute opportunité qui se présente doit être saisie pour tenir le public informé sur les MAPI.

4.5.3 RÔLES ET RESPONSABILITÉS DES SERVICES DE VACCINATION AU NIVEAU NATIONAL

Investigation et évaluation du lien de causalité des MAPI

Il faut hiérarchiser les investigations nécessitant les services d'experts au niveau national (par exemple les cas graves, les décès, les MAPI qui suscitent l'inquiétude du public). L'évaluation du lien de causalité par le comité national d'experts devrait être facilitée par les responsables du programme de vaccination à tous les niveaux, par l'ANR et les pouvoirs publics. Si nécessaire, des recherches complémentaires devraient être effectuées pour tester l'hypothèse émise par le système de surveillance/l'investigation.

Actions correctives et préventives

Des actions correctives et préventives devraient être entreprises le plus tôt possible. Cependant, de telles actions devraient être fondées sur les résultats de l'investigation.

Il faut retirer les vaccins ou suspendre leur utilisation uniquement si les données disponibles sont fortement étayées par un lien causal avec les vaccins. Des actions préventives peuvent conduire à des changements de politique ou/et de stratégie du programme.

Analyse et échange des données sur les MAPI

Des rapports doivent être produits sur les résultats des analyses de données et des investigations. Les données sur les MAPI doivent être échangées périodiquement entre tous les acteurs concernés responsables du programme national de vaccination, y compris les administrateurs du programme de vaccination, l'ANR et le LNC, des institutions universitaires et, si nécessaire, des fabricants et le public (Figure 1). Les pays sont encouragés à échanger les données aux niveaux régional et mondial par l'intermédiaire du programme international de pharmacovigilance de l'OMS afin de générer des informations supplémentaires et nouvelles sur la sécurité vaccinale.

Rétro-information

La rétro-information est l'un des éléments les plus importants de tout système de surveillance. Elle garantit et encourage la notification, qui est la base de la surveillance des MAPI, en suscitant l'intérêt constant de l'équipe au niveau infranational et au niveau des prestataires de services. En outre, la rétro-information est un processus d'apprentissage au niveau des prestataires de services et aide le personnel à améliorer les services de vaccination. Des rapports hebdomadaires, mensuels, trimestriels et annuels avec des statistiques, des mises à jour, de nouveaux développements, les résultats des investigations et les leçons tirées sont des moyens efficaces pour assurer une rétro-information de la surveillance des MAPI.

Éducation du public/communication

Lorsque cela est nécessaire, il faut informer le public et les médias par des programmes spéciaux de sensibilisation. Il est également essentiel d'élaborer un plan de communication.

Suivi, supervision et formation

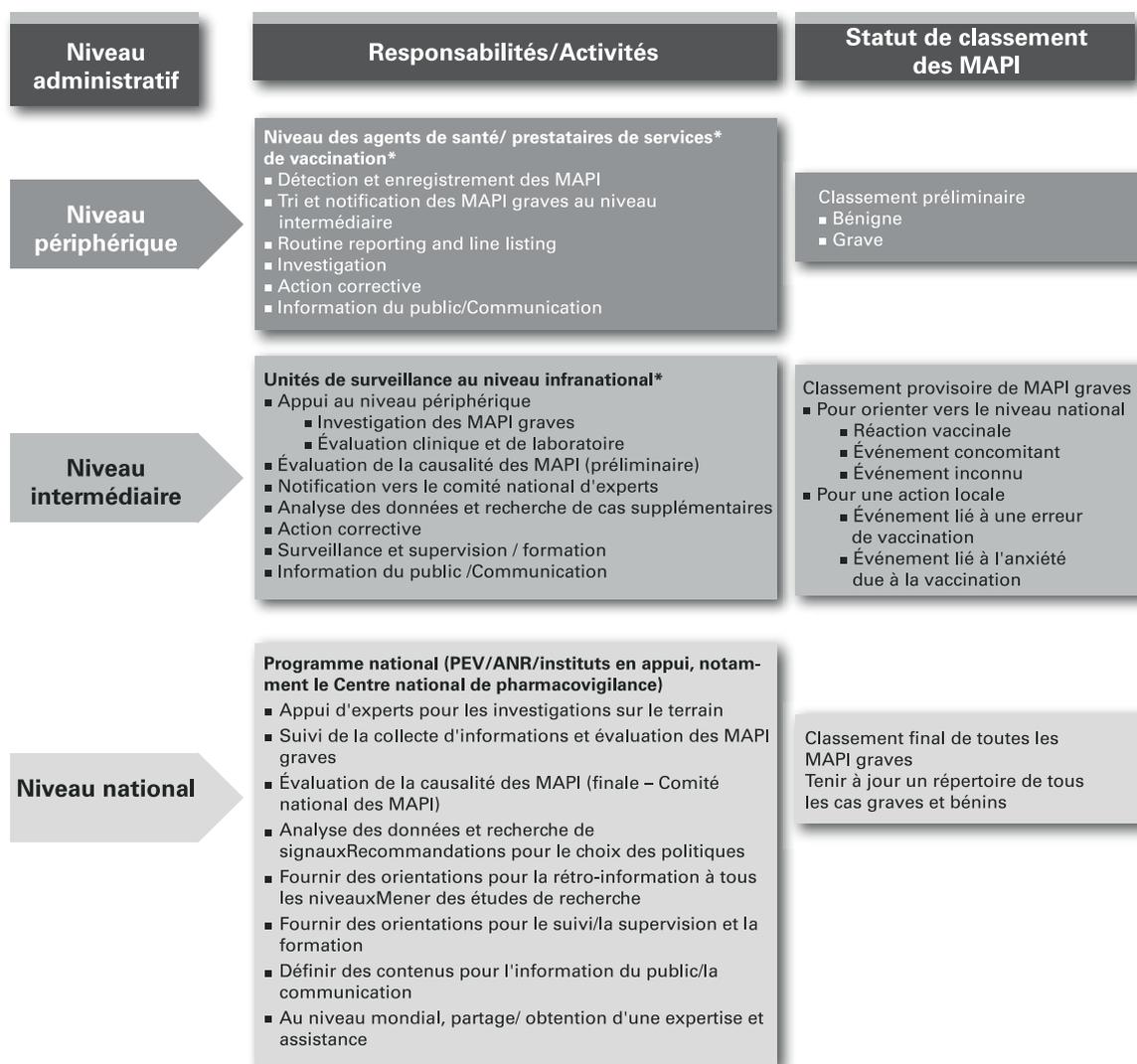
La sensibilisation du personnel aux MAPI doit être évaluée dans le cadre du suivi et de la supervision des services de vaccination. Le personnel doit recevoir des orientations et une formation appropriée sur la surveillance des MAPI et les bonnes pratiques de vaccination. Éventuellement, le personnel doit recevoir une nouvelle formation. Du matériel didactique doit être élaboré avec l'aide de l'OMS si nécessaire.

Allocation des ressources

La pérennité dépend de la disponibilité de ressources adéquates à chaque niveau du système de surveillance. Dès lors, il importe que les ressources soient identifiées et allouées au niveau national (et éventuellement au niveau infranational).

Note : les centres nationaux de pharmacovigilance, qui ont pour mission de garantir la sécurité des produits médicaux, peuvent jouer un rôle actif et important dans la sécurité vaccinale de leur pays. Un des atouts des centres de pharmacovigilance est leur indépendance et la présence d'experts, en particulier lorsque les autorités nationales doivent renforcer la collaboration dans les activités de la sécurité vaccinale.

FIGURE 1. NIVEAU DE MISE EN ŒUVRE DU PROGRAMME, RESPONSABILITÉS ET ACTIVITÉS DE SURVEILLANCE



*Les responsabilités/activités peuvent varier dans différents pays en fonction de la structure existante

4.5.4 RÔLES ET RESPONSABILITÉS DES PRESTATAIRES CHARGÉS DE LA VACCINATION DANS LE SECTEUR PRIVÉ

Détection des cas et notification

Les prestations de soins de santé dans le secteur privé constituent des opportunités de détecter et de notifier des cas de MAPI. Les personnes vaccinées dans les services de vaccination du secteur public peuvent recevoir des soins médicaux pour les MAPI dans le secteur privé. Il est donc nécessaire de développer un lien permettant au secteur privé de transmettre aux autorités publiques les notifications de cas de MAPI. Plusieurs pays ont intégré des systèmes de notification de maladies transmissibles impliquant à la fois les secteurs public et privé. Il est souhaitable d'adopter un système similaire pour garantir la notification des MAPI par le secteur privé et d'utiliser un formulaire de notification standardisé, incorporant un ensemble minimal de co-variables recommandées par l'OMS.

Investigation des MAPI

Une investigation doit être menée pour toutes les MAPI notifiées par le secteur privé, comme décrit dans les lignes directrices nationales. Une investigation conjointe public-privé est nécessaire lorsque l'on constate une MAPI grave ou une recrudescence des préoccupations du public. Les observations doivent être communiquées à la fois au personnel chargé de la vaccination et à la communauté.

Action corrective

Dans le secteur privé, une action corrective basée sur les résultats de l'investigation, en particulier en ce qui concerne les erreurs de vaccination, doit être entreprise immédiatement comme dans le secteur public.

POINTS ESSENTIELS

- La sécurité vaccinale est le processus consistant à garantir et à surveiller la sécurité de tous les aspects de la vaccination, y compris la qualité des vaccins, les événements indésirables, la conservation et la manipulation des vaccins, leur administration, l'élimination des objets piquants et tranchants et la gestion des déchets.
- Le système de surveillance des MAPI fait intervenir différents acteurs (le programme de vaccination, l'ANR et le LNC) et fonctionne à différents niveaux, de la prestation de services au niveau national.
- La rétro-information fournie à tous les niveaux du système de vaccination et de notification, et si nécessaire au public, est essentielle pour établir la confiance dans le programme de vaccination.

4.6 MANDAT DU COMITÉ NATIONAL D'EXPERTS DE LA SÉCURITÉ VACCINALE

Le Comité d'experts de la sécurité vaccinale joue un rôle critique dans la confirmation des évaluations du lien de causalité des investigations retenues et dans la détermination du lien de causalité lorsque subsiste une incertitude de la part de l'investigateur.

Maintenir un comité d'experts actif est un défi. Il est recommandé de n'adresser à ce comité que les cas les plus critiques, en particulier ceux où la causalité doit être évaluée ou ceux qui suscitent l'inquiétude du public ou des préoccupations nationales.

Le comité doit inclure un large panel de spécialistes dont l'expertise est importante pour l'analyse des MAPI. Les domaines d'expertise peuvent être notamment la pédiatrie, la neurologie, la médecine générale, la médecine légale, la pathologie, la microbiologie, l'immunologie et l'épidémiologie. Les experts médicaux doivent être conviés à l'analyse d'événements spécifiques. Le comité doit être indépendant et avoir l'appui du programme de vaccination et de l'ANR tout en travaillant en étroite collaboration avec eux.

Le mandat général suivant peut être adapté par le comité national d'experts de la sécurité vaccinale :

- évaluation des liens de causalité potentiels entre des MAPI et un vaccin ;
- surveillance des données sur les MAPI notifiées afin de détecter des signaux potentiels d'événements indésirables liés à la vaccination précédemment non identifiés ;
- analyse de toutes les MAPI graves notifiées soumises à l'avis des experts, en prenant des dispositions pour poursuivre l'investigation destinée à établir la

causalité et en faisant les recommandations nécessaires pour résoudre les problèmes (le comité d'experts peut utiliser l'*Aide-mémoire sur l'évaluation du lien de causalité* de l'OMS comme document de référence¹⁸ et devrait utiliser dans ses investigations les définitions de cas détaillées, élaborées par la Brighton Collaboration¹⁹);

- prise de la décision finale sur l'évaluation du lien de causalité après des investigations non concluantes et garantie du contrôle de la qualité du système de surveillance vaccinale ;
- communication avec d'autres experts nationaux et internationaux, si nécessaire, pour établir la causalité et résoudre les problèmes de qualité de vaccins ;
- conseils prodigués au programme national de vaccination (administrateur) et à l'ANR sur les questions relatives aux MAPI à la demande de ces institutions ; et
- conseils prodigués au Ministère de la santé sur les questions liées à la sécurité vaccinale à la demande du Ministère.

Gouvernance et fonction du Comité national d'experts de la sécurité vaccinale

Indépendance et transparence : une indépendance complète par rapport au gouvernement et à tous les experts liés à l'industrie ne peut pas toujours être assurée car cela exclurait une trop grande part de l'expertise potentielle. Dès lors, le comité devrait discuter de la manière de déclarer les conflits d'intérêts/compétition et décider quels conflits peuvent empêcher un expert particulier de prendre part à l'évaluation du lien de causalité d'un événement spécifique pour un vaccin donné et quels conflits ne le sont pas.

Rôle du programme de vaccination et de l'ANR : les membres du programme de vaccination et de l'ANR jouent un rôle essentiel. Ils doivent soutenir le comité d'experts et assurer le secrétariat pour faciliter le travail du comité (y compris la préparation de documents). Cependant, il est essentiel qu'ils ne soient pas impliqués dans les décisions sur la causalité prises par le comité.

Pas de participation de l'industrie : il importe de souligner que les salariés d'entreprises produisant des vaccins ne peuvent faire partie du comité d'experts. En effet, leur participation entraînerait des conflits d'intérêts qui pourraient discréditer la crédibilité et l'acceptation des conclusions du comité. Cependant, le comité peut décider d'interroger des représentants de l'entreprise si celle-ci est le mieux en mesure de fournir certaines informations. Par exemple, lors de l'une de ses réunions, le comité peut inviter des représentants de l'industrie pour obtenir des informations sur un processus spécifique de production.

¹⁸ Aide-mémoire on causality assessment. Genève : Organisation mondiale de la Santé (http://www.who.int/vaccine_safety/publications/AEFI_aide_memoire.pdf, consulté le 1er août 2014).

¹⁹ Standardized case definitions for global use. Bâle : Brighton Collaboration (<https://brightoncollaboration.org/public/what-we-do/setting-standards/case-definitions.html>, consulté le 1er août 2014).

4.7 SUIVI ET ÉVALUATION DU SYSTÈME DE SURVEILLANCE DE LA SÉCURITÉ VACCINALE

Le système de surveillance de la sécurité vaccinale devrait faire l'objet d'un suivi continu et d'évaluations régulières, le but étant d'identifier les lacunes et de les combler afin de renforcer le système de surveillance de la sécurité vaccinale dans le pays. L'évaluation devrait être fondée sur la performance, la qualité et les réponses :

1. Suivi de la **performance** du système de surveillance des MAPI :
 - a. Taux de notification des MAPI pour 100 000 habitants
 - b. Taux de notification des MAPI pour 100 000 habitants âgés de moins de 5 ans
 - c. Taux de notification des MAPI pour 1 000 000 de doses de vaccins distribuées
 - d. Taux de notification des MAPI pour 1 000 000 de doses de vaccins administrées
 - e. Pourcentage de cas de MAPI graves par rapport au total des MAPI notifiées ;
2. Suivi de la **qualité** de la notification des MAPI :
 - f. Exhaustivité des notifications (% de formulaires de notification de MAPI comprenant toutes les informations)
 - g. Ponctualité des notifications (% de notifications de MAPI graves reçues pour une durée spécifiée) ;
3. Suivi de la **réponse** face aux MAPI graves :
 - h. Ponctualité des investigations de cas (% de cas de MAPI graves faisant l'objet d'une investigation dans les 48 heures suivant leur survenue).

Note : le groupe de travail de l'OMS élabore actuellement des indicateurs plus spécifiques. Lorsque les indicateurs seront finalisés, ils seront incorporés dans ce manuel.

NOTE IMPORTANTE

Les rapports annuels de données devraient inclure :

- le nombre de notifications de MAPI, classées par type de réaction et de vaccin(s) et l'évaluation du lien de causalité (avec, au dénominateur, les données sur le nombre de doses de vaccins administrées) ;
- le taux de chaque événement indésirable par vaccin à l'échelle nationale et régionale ;
- les événements inhabituels ou inhabituellement sévères ou les grappes importantes ; et
- le résumé des résultats d'investigations importantes et les leçons tirées.

Un rapport annuel, mis à la disposition du personnel de santé, encouragera celui-ci à notifier les cas et constitue une forme de rétro-information positive. La publication des données permet en outre de faire des comparaisons au niveau international.

4.8 DIFFÉRENCES ENTRE SURVEILLANCE DES MAPI ET ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES LIÉS À D'AUTRES PRODUITS MÉDICAUX

Les vaccins sont administrés à des personnes saines pour la prévention de maladies tandis que la plupart des médicaments sont utilisés pour soigner ou lutter contre une maladie chez des personnes malades. Dès lors, un niveau de risque beaucoup plus élevé est acceptable pour un médicament contrairement à un vaccin. Un risque involontaire est perçu comme plus élevé qu'un risque volontaire. De ce fait, la tolérance des MAPI est réduite si la vaccination présente un caractère obligatoire. En outre, ce sont principalement les nourrissons qui sont vaccinés et le grand nombre de doses administrées (en particulier lors des campagnes de vaccination) interpelle le public ou suscite son inquiétude au sujet des vaccins. En outre, contrairement aux médicaments (excepté pour les programmes de santé publique tels que l'administration de vermifuges, la lutte contre le paludisme et la complémentation en vitamines), les vaccins sont administrés non seulement pour le bien de l'individu mais également pour celui de la communauté. Donc les MAPI, contrairement aux réactions indésirables aux médicaments, peuvent être perçues comme relevant de la responsabilité de la communauté.

Ces différences n'empêchent pas d'utiliser un système de suivi des réactions indésirables aux médicaments pour le suivi des MAPI. Cependant, le système doit être adapté à la spécificité des vaccins. En outre, dans de nombreux pays ne disposant que d'un seul système de suivi, la surveillance des MAPI est souvent négligée. Différentes voies de notification et réponses aux MAPI doivent être intégrées dans le système existant de surveillance des réactions indésirables aux médicaments si les ressources du système doivent être partagées.

Les voies de notification du programme de vaccination peuvent ne pas faire partie des canaux habituels de notification utilisés pour les médicaments ; en outre, la façon la plus efficace de collecter les données relatives aux événements indésirables peut être différente pour les vaccins et pour les médicaments. On ne peut pas procéder de la même manière pour l'investigation et l'évaluation du lien de causalité des événements indésirables selon qu'il s'agit de vaccins ou de médicaments. Les vaccins étant utilisés à grande échelle, de nombreux événements concomitants sont notifiés, ceux-ci étant simplement associés temporellement à la vaccination, et des connaissances spécifiques sont nécessaires pour permettre une investigation approfondie et une interprétation correcte. La surveillance de la sécurité vaccinale consiste en priorité à identifier les événements liés aux erreurs de vaccination et à y remédier (en particulier dans les pays disposant de peu de ressources) et à minimiser les autres MAPI possibles, notamment les réactions indésirables aux vaccins (Tableau 7).

L'ampleur des conséquences d'un événement indésirable est très différente pour un vaccin administré à toute une cohorte de la population et pour un médicament utilisé exclusivement dans un but thérapeutique à un relativement petit nombre d'individus. Dès lors, la réponse et la communication relatives aux MAPI seront vraisemblablement plus importantes pour la santé de la population, susciteront un plus grand intérêt et

représenteront un plus grand défi.

TABEAU 7. LISTE DE CONTRÔLE POUR LE SYSTÈME DE SURVEILLANCE DE LA SÉCURITÉ VACCINALE

LISTE DE CONTRÔLE POUR LE SYSTÈME DE SURVEILLANCE DE LA SÉCURITÉ VACCINALE
<p>1. Préparation</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Clarifier les rôles respectifs de l'ANR et du programme de vaccination et s'accorder sur l'objectif général et les objectifs spécifiques du système. ■ Identifier les ressources disponibles et nécessaires et obtenir un engagement des pouvoirs publics pour la surveillance de la sécurité vaccinale. ■ Engager ou désigner des évaluateurs régionaux/nationaux pour la sécurité vaccinale. ■ Mettre en place un comité régional/national d'experts de la sécurité vaccinale. ■ Élaborer et distribuer une liste d'événements à notifier, leurs définitions de cas, une procédure normalisée d'investigation et des formulaires de notification et d'investigation de MAPI. ■ Désigner et former le personnel (à tous les niveaux) pour notifier, remplir des formulaires de notification et mener des investigations de MAPI ■ Informer tous les agents de santé/médecins de la nécessité de notifier immédiatement une MAPI et d'indiquer celles qui devraient être notifiées. ■ Envisager la mise en place d'un dispositif d'indemnisation des MAPI spécifiées.
<p>2. Réception d'une notification (autorité chargée de l'investigation)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Décider si la notification s'applique à une véritable MAPI selon la définition et si une investigation et/ou des conseils au public/médias sont nécessaires. ■ Se rendre sur les lieux où a été observée la MAPI ou déléguer cette responsabilité à une autre personne ou équipe formée. ■ Décider s'il est nécessaire de communiquer avec la communauté et/ou les médias pour atténuer les inquiétudes.
<p>3. Investigation et collecte des données</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ S'informer sur le patient, l'événement et le vaccin. ■ S'informer sur le service de vaccination et observer son fonctionnement (souligner que le but est de chercher l'erreur du système, et pas de blâmer une personne). ■ Formuler une hypothèse de travail sur la cause de la MAPI. ■ Le cas échéant, collecter et envoyer des échantillons au laboratoire.
<p>4. Analyse des données</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Analyser l'investigation sur site, les observations cliniques et les résultats du laboratoire (si envoyés). ■ Analyser les observations épidémiologiques (par exemple, regroupement de cas temporel ou géographique ou par vaccin ou par lot). ■ Résumer les observations et remplir le formulaire d'investigation.

5. Rétro-information

- Fournir une rétro-information périodique (hebdomadaire/mensuelle/trimestrielle) aux niveaux opérationnels du système de santé ainsi qu'aux autres acteurs concernés
- Une rétro-information peut prendre la forme de lettres d'information, de bulletins ou de notes spéciales. En cas d'événements particuliers, une rétro-information verbale est encouragée.

6. Action de suivi

- Communiquer avec le personnel de santé (par exemple, traitement, information et acteurs concernés).
- Communiquer aux parents et au public (et aux médias) les observations et les mesures prises.
- Résoudre le problème (en se fondant sur la cause) en améliorant la formation, la supervision, et/ou la distribution des vaccins/ équipement d'injection.

7. Évaluation

- L'évaluation du système de surveillance de la sécurité vaccinale est nécessaire pour contrôler son impact sur la sécurité vaccinale et sur le programme national de vaccination
- Le pays devrait élaborer des indicateurs d'évaluation pour contrôler le système de surveillance

Résumé

- La surveillance de la sécurité vaccinale devrait consister en un effort collaboratif entre le programme de vaccination et l'ANR, lorsqu'il y en a une, car les deux parties sont responsables de l'innocuité des vaccins. Dans les pays où il existe des centres de pharmacovigilance fonctionnels, ceux-ci doivent également prendre part au système national de surveillance de la sécurité vaccinale.
- Il importe de fixer des objectifs clairs et d'assurer un suivi à chaque étape pour organiser la surveillance.
- L'identification claire des rôles et responsabilités des acteurs concernés à différents niveaux est nécessaire pour assurer une surveillance fonctionnelle de la sécurité vaccinale dans un pays.
- Pour que le personnel chargé de la vaccination, les responsables de la vaccination et le comité d'experts de la sécurité vaccinale soient en mesure d'assumer leur charge, une formation doit être assurée au niveau national, avec l'appui de ressources internationales, par exemple le matériel didactique fourni par l'Initiative mondiale pour la sécurité vaccinale.
- Il existe trois critères d'évaluation de la performance du programme de surveillance de la sécurité vaccinale : (i) les taux de notification des MAPI, (ii) la qualité de l'information et (iii) l'audit de réponse aux MAPI.

BIBLIOGRAPHIE :

- Aide-mémoire: strengthening national regulatory authorities. Genève : Organisation mondiale de la Santé (http://who.int/immunization/topics/nra_aidememoire_2003.pdf, consulté le 31 juillet 2013).
- Chen RT, Glasser J, Rhodes P, Davis RL, Barlow WE, Thompson RS et al. Vaccine Safety Datalink project: a new tool for improving vaccine safety monitoring in the United States. *Pediatrics*. 1997; 99(6):765–73.
- Definition and application of terms for vaccine pharmacovigilance. Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance. Genève : Conseil des organisations internationales des sciences médicales; 2012 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789290360834_eng.pdf, consulté le 1er août 2014).
- Davis RL, Kolczak M, Lewis E, Nordin J, Goodman M, Shay DK et al. Active surveillance of vaccine safety: a system to detect early signs of adverse events. *Epidemiology*. 2005;16(3): 336–41.
- Duclos P. A global perspective on vaccine safety. *Vaccine*. 2004;22:2059–63.
- Duclos P, Bentsi-Enchill A. Current thoughts on the risks and benefits of immunization. *Drug Safety*. 1993;8:404–13.

- Editorial. The development of standard case definitions and guidelines for adverse events following immunization. *Vaccine*. 2007;25:5671–4.
- Surveillance of adverse events following immunization. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 1997 (WHO/EPI/TRAM/93.02REV.1; <http://www.measlesrubellainitiative.org/wp-content/uploads/2013/06/Surveillance-for-AEFI-Field-Guide.pdf>, consulté le 31 juillet 2014).
- Pless R, Duclos P. Reinforcing surveillance for vaccine-associated adverse events: the Advisory Committee on Causality Assessment. *Can J Infect Dis*. 1996;7:98–9.
- La Brighton Collaboration a élaboré des définitions de cas normalisées, largement distribuées et mondialement acceptées ainsi que des lignes directrices associées afin d'améliorer la comparabilité des données dans et entre les essais cliniques, les systèmes de surveillance et les études cliniques post-commercialisation. Les définitions de cas sont conçues pour définir les niveaux de certitude du diagnostic des MAPI notifiées. Voir: <https://brightoncollaboration.org/public/what-we-do/setting-standards/case-definitions.html>, consulté le 31 juillet 2014.
- General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2011;60(No.RR-02):1–60 (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6002a1.htm>, consulté le 23 août 2014).

5

NOTIFICATION DES MAPI

La détection des cas est la première étape importante de la surveillance des MAPI. Le premier notificateur (c'est-à-dire la première personne qui notifie une MAPI) peut être un agent de santé sur le terrain, un membre du personnel médical ou hospitalier, un volontaire, un parent ou toute autre personne qui détecte la MAPI.

La suspicion seule est suffisante pour la notification et le premier notificateur n'a pas à évaluer le lien de causalité. Une détection et une évaluation rapides d'un lien possible avec les vaccins est essentielle pour garantir durablement l'innocuité des vaccins. Donc, dans le cas d'une suspicion de MAPI, il est préférable de soumettre la notification à un responsable technique compétent en temps voulu plutôt que d'attendre qu'une investigation soit complètement achevée. Ceci est particulièrement vrai pour les notifications de cas graves. Dans de nombreux contextes, le premier

notificateur soumet son observation à l'échelon hiérarchique immédiatement supérieur qui est généralement l'autorité de santé publique locale. La notification est ensuite transmise via l'échelon intermédiaire au niveau national et au niveau du programme central de vaccination et/ou à l'ANR. Les notificateurs à différents niveaux chercheront éventuellement à clarifier l'information ou demanderont des informations supplémentaires avant de transmettre la notification. Cette chaîne de transmission varie suivant la structure des pouvoirs publics.

Pour améliorer la détection, le premier niveau de notification doit avoir une bonne connaissance des types de MAPI et de l'objet de la surveillance des MAPI. Des directives régulières, une formation et des programmes de sensibilisation sont nécessaires pour actualiser les connaissances ou préserver l'enthousiasme des notificateurs au premier échelon.

5.1 QUELS SONT LES ÉVÉNEMENTS QUI DOIVENT ÊTRE NOTIFIÉS ?

Toutes les MAPI qui suscitent l'inquiétude des parents ou du personnel soignant doivent être notifiées. En particulier, les agents de santé doivent notifier :

- les MAPI graves ;
- les signaux et les événements liés à l'introduction d'un nouveau vaccin ;
- les MAPI qui peuvent avoir été provoquées par une erreur de vaccination ;
- les événements significatifs, dont la cause est inexplicquée, qui se sont produits dans les 30 jours suivant la vaccination ; et
- les événements qui inquiètent fortement les parents et la communauté.

La notification de toutes les MAPI bénignes telles qu'une forte fièvre et des réactions locales mineures est facultative. Ces réactions vaccinales sont attendues et, si elles sont



notifiées, le volume des notifications saturera les capacités du système avec des informations de valeur limitée. Cependant, il est utile de suivre et d'enregistrer les valeurs brutes et de les comparer avec les taux de référence qui permettent d'identifier des défauts de qualité de produits, des erreurs de vaccination ou même une augmentation de la sensibilité aux réactions vaccinales au sein d'une population particulière.

TABLEAU 8. LISTE D'EXEMPLES DE MAPI QUI PEUVENT ÊTRE NOTIFIÉES

MAPI pouvant être notifiées	Moment du déclenchement après vaccination *
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Paralysie flasque aiguë chez des sujets vaccinés avec le VPO ▪ Paralysie flasque aiguë chez des personnes en contact avec des sujets vaccinés avec le VPO 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 4–30 jours après la vaccination ▪ 4–75 jours après la vaccination
Réaction anaphylactique (après tout vaccin)	Dans les 48 heures suivant la vaccination
Névrite brachiale (après administration d'un vaccin antitétanique)	2–28 jours après la vaccination
Infection disséminée par le BCG après vaccination BCG	Entre 1 et 12 mois
Encéphalopathie	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ après administration du vaccin antirougeoleux/ROR ▪ après vaccination DTC 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 6–12 jours après la vaccination ▪ 0–2 jours après la vaccination
Épisode hypotonique-hyporéactif (EHH) après vaccination DTC/ DTC-HepB-Hib	Le temps médian est de 3–4 heures après vaccination, mais s'étend de zéro à 48 heures. Cependant, peut se produire même après 48 heures
Abcès au site d'injection (bactérien/stérile) après tout vaccin injectable	Non spécifique. Cependant, courant dans les 14 premiers jours après la vaccination
Invagination intestinale (après vaccination anti-rotavirus)	Habituellement, dans les 21 jours, risque accru après les 7 premiers jours et habituellement pour la première dose
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lymphadénite après vaccination BCG ▪ Ostéite/ostéomyélite après vaccination BCG 	Entre 1 et 12 mois
Pleurs inconsolables persistants (plus de 3 heures) après vaccination DTC/ DTC-HepB-Hib	Courant immédiatement et jusqu'à 48 heures après la vaccination. Cependant, peut se produire même après 48 heures
Septicémie (après tout vaccin injectable)	Dans les 7 jours après la vaccination
Crise, y compris accès de fièvre	
après vaccin antirougeoleux/ROR	6–12 jours après la vaccination
après DTC/ DTC-HepB-Hib	0–2 jours après la vaccination
Réaction locale sévère (après tout vaccin injectable)	Dans les 7 jours après la vaccination
Thrombocytopenie (après vaccin antirougeoleux/ROR)	Le temps médian est de 12–25 jours après la vaccination, mais s'étend de 1 à 83 jours
Syndrome de choc toxique (SCT) (après tout vaccin injectable)	Habituellement, 72 heures après la vaccination
Décès	Pas de limite de temps, mais généralement dans les 30 jours après la vaccination
Hospitalisation	
Incapacité	
Tout autre événement sévère et inhabituel attribué à la vaccination par les agents de santé ou le public	

* L'intervalle de temps avant le déclenchement dépend de l'antigène et de la réaction indésirable. Pour plus d'informations sur ces intervalles de temps spécifiques à la réaction indésirable ou à l'antigène, voir les définitions de cas de la Brighton Collaboration (<https://brightoncollaboration.org/public/what-we-do/setting-standards/case-definitions.html>), les notes d'information de l'OMS et les bulletins d'information de l'OMS sur les taux observés (http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/en/index.html, consulté le 1er août 2014).

Le Tableau 8 propose une liste d'événements qui peuvent être notifiés. Chaque pays doit décider quels événements il convient d'inclure dans son système de notification. Cependant, il est recommandé aux pays d'inclure un large panel d'événements afin d'accroître l'harmonisation mondiale des données relatives aux MAPI.

Il importe de noter que l'intervalle de temps entre la vaccination et le déclenchement de l'événement peut ne pas toujours être précis ou bien établi. Par conséquent, l'intervalle de temps n'est inclus dans les définitions de cas de surveillance que pour certaines réactions indésirables. Les définitions de cas de surveillance devraient être simples. Les définitions de cas élaborées par la Brighton Collaboration détaillent le diagnostic selon différents niveaux de certitude et sont largement utilisées. Cependant, si les pays éprouvent des difficultés à les adapter aux situations locales, ils peuvent valider leurs propres définitions de cas de surveillance en vue de la notification.

Les réactions locales se produisant à une fréquence accrue, même si elles ne sont pas sévères, doivent également être notifiées. Il peut s'agir de marqueurs utiles pour les erreurs de vaccination ou pour les problèmes liés à des lots de vaccins spécifiques.

5.2 QUAND NOTIFIER ?

Immédiatement. La notification doit intervenir le plus tôt possible pour pouvoir décider rapidement de l'opportunité de prendre des mesures et d'entreprendre une investigation. Lorsque des incidents sont fréquents ou suscitent une inquiétude importante dans la communauté, il faut prévenir d'urgence le responsable du niveau de prise de décision administratif/opérationnel par téléphone/télécopie/courriel.

5.3 COMMENT NOTIFIER ?

Les notifications doivent être consignées sur un formulaire normalisé de MAPI.²⁰ On trouvera dans l'annexe 2 un exemple de formulaire de ce type. L'unité d'achat du service de vaccination est responsable de la distribution de ces formulaires. Ce formulaire de notification doit rester simple mais permettre aux agents de santé de consigner un maximum d'informations essentielles.

Il importe que toutes les informations minimales requises soient saisies sur les formulaires de notification, car c'est sur celles-ci que sont fondées les décisions quant à la nécessité de mener des investigations supplémentaires. Les pays sont fortement encouragés à conserver au moins les informations minimales requises de façon à ce que les données puissent être échangées avec les partenaires régionaux et mondiaux via le programme international de pharmacovigilance de l'OMS.

Pour une surveillance optimale de la sécurité vaccinale et une analyse judicieuse des données relatives aux MAPI, il est essentiel de procéder à une collecte systématique et normalisée des paramètres critiques. Un nombre limité de variables sont requises pour

²⁰ Formulaire de notification pour les manifestations post-vaccinales indésirables (MAPI). Genève : Organisation mondiale de la Santé (http://www.who.int/vaccine_safety/REPORTING_FORM_FOR_ADVERSE_EVENTS_FOLLOWING_IMMUNIZATION.pdf, consulté le 1er août 2014).

une bonne gestion des informations sur les MAPI, notamment un identifiant unique pour la notification, le premier notificateur, les caractéristiques du patient, les détails sur l'(les) événement(s), le(s) vaccin(s) concerné(s) et la possibilité de collecter des informations supplémentaires, le cas échéant. Toute information supplémentaire peut être utile à l'investigation. Un groupe de travail de l'OMS a élaboré un ensemble de données fondamentales qui inclut 22 variables²¹ (Tableau 9). Cette structure simple fournit un modèle harmonisé qui facilite la notification des MAPI et permet des comparaisons et l'intégration des informations nécessaires pour prendre des mesures.

TABEAU 9. VARIABLES FONDAMENTALES AVEC LES INFORMATIONS MINIMALES NÉCESSAIRES À LA NOTIFICATION DANS LA SURVEILLANCE DES MAPI

Catégorie	Variable fondamentale
Identité	Date de la première notification de la MAPI au centre national
	Pays où cette MAPI a été notifiée
	*Lieu (adresse)
	Numéro international unique
Cas	*Identifiant du patient
	*Date de naissance (ou) âge au moment du déclenchement (ou) tranche d'âge au moment du déclenchement
	Sexe
	*Antécédents médicaux
Vaccin	*Nom du vaccin primaire suspect (générique)
	Autres vaccins administrés juste avant la MAPI
	*Numéro de lot et date de péremption
	Nombre de doses de vaccin pour cette personne vaccinée
Événement	*Date et heure de la vaccination
	*Date et heure du déclenchement de la MAPI
	*Événement indésirable
	*Issue de la MAPI
Notificateur	Nom du premier notificateur de la MAPI
	Institution/Lieu
	Fonction/département
	Courriel
	Numéro de téléphone
Autres	Commentaires (le cas échéant) du responsable national avant la transmission de la notification à la base de données mondiale

* Dix variables critiques (obligatoires).

Si des signaux sont détectés, ou dans des cas graves, il est indispensable de disposer de données supplémentaires pour déterminer le lien entre l'événement et le vaccin. Un ensemble de 33 variables d'intérêt supplémentaires a été défini pour une analyse plus détaillée des cas. Les outils de notification utilisés par les pays devraient inclure un dictionnaire pour harmoniser la terminologie destinée à la notification des signes, des symptômes ou du diagnostic, et un dictionnaire des vaccins afin d'identifier les vaccins suspectés aux niveaux national et mondial.

²¹ Variables fondamentales pour le suivi des MAPI. Genève : Organisation mondiale de la Santé (http://www.who.int/vaccine_safety/AEFI_Core_Variables_2013.pdf, consulté le 1er août 2014).

Toute MAPI qui suscite l'inquiétude des parents ou du personnel soignant devrait être notifiée.

- La collecte de données harmonisées sur les MAPI permet une meilleure comparaison et une analyse globale des observations sur les systèmes de surveillance de la sécurité vaccinale. Il est donc recommandé aux pays d'intégrer un minimum de 22 variables fondamentales dans leur formulaire de notification, pour que celui-ci soit utile dans le pays concerné et à l'échelle internationale.

5.4 NOTIFICATION DES MAPI PENDANT LES CAMPAGNES DE VACCINATION

Une campagne offre l'occasion de renforcer ou de mettre en place une surveillance de la sécurité vaccinale. Une planification appropriée pour réduire les réactions liées à une erreur de vaccination, pour suivre et pour réagir aux MAPI permet de minimiser les événements indésirables et leurs effets pendant une campagne de vaccination. Une planification rigoureuse limitera la mauvaise publicité potentielle résultant d'une MAPI.

Pendant une campagne de vaccination de masse ou un programme spécial de vaccination, il est de la plus grande importance de veiller à ce que les MAPI soient notifiées, et cela pour deux raisons :

- Les programmes de vaccination de masse et les programmes spéciaux de vaccination couvrent un grand nombre de personnes dans un groupe cible particulier pendant une période donnée. Dès lors, un plus grand nombre d'événements indésirables peut être notifié pendant une courte période. Le taux d'événements reste inchangé, mais l'augmentation du nombre d'événements tend à être notée à la fois par le personnel et par le public, en particulier lorsque des vaccins injectables sont utilisés et en période de forte mobilisation sociale. Si un événement ne fait pas l'objet d'une investigation et d'une analyse correctes, il peut provoquer l'inquiétude du public et avoir une influence sur le programme de vaccination.
- Pendant les programmes spéciaux de vaccination, un nouveau vaccin peut être introduit sans expérience préalable, ou en disposant de peu d'informations sur les réactions indésirables. Les signaux peuvent être détectés en renforçant la surveillance lors de la mise en œuvre de programmes spéciaux. Par exemple, des cas d'invagination intestinale ont été notifiés après l'introduction d'un nouveau vaccin oral anti-rotavirus (Rotashield) aux États-Unis en 1998–1999.²²

5.5 OBSTACLES À LA NOTIFICATION

Les prestataires chargés de la vaccination peuvent ne pas notifier les MAPI pour un certain nombre de raisons, par exemple :

- ils considèrent que l'événement n'a pas eu lieu après la vaccination (pourtant, tous les événements post-vaccinaux devraient, par définition, être notifiés) ;
- ils connaissent mal le système et le processus de notification ;

²² Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med.* 2001;344:564–572. doi:10.1056/NEJM200102223440804.

- cela résulte d'une apathie, de procrastination, d'un manque d'intérêt ou de temps, de la difficulté de trouver des formulaires de notification ;
- ils craignent que la notification ait des conséquences personnelles ;
- ils ont un sentiment de culpabilité d'avoir causé du tort et d'être tenus responsables de l'événement ; et
- ils n'ont pas suffisamment confiance en eux-mêmes pour notifier un événement quand ils ne sont pas sûrs du diagnostic.

Il faut souligner qu'il ne peut exister de système de surveillance de la sécurité vaccinale si les prestataires/unités chargés de la vaccination au niveau de la communauté ne notifient pas et ne traitent pas les notifications de manière appropriée. Le personnel doit être encouragé à notifier les événements indésirables sans crainte de pénalité. L'objectif est d'améliorer les systèmes ou la formation et non de blâmer les personnes.

Il est essentiel de fournir une rétro-information positive aux agents de santé. Celle-ci doit inclure les résultats des investigations ou l'évaluation du lien de causalité le cas échéant et les recommandations sur la gestion des vaccins, en particulier en ce qui concerne les besoins futurs en matière de vaccination.

Un nombre suffisant de formulaires de notification doit être fourni. Des formulaires pré-adressés et exempts de frais de port peuvent améliorer la notification dans certains pays, en particulier parmi les médecins privés.

5.6 NOTIFICATION PROVENANT DU SECTEUR PRIVÉ

Comme pour les institutions publiques, toutes les institutions médicales du secteur privé disposant de services de vaccination et traitant les cas de MAPI doivent notifier toutes les MAPI aux points focaux de surveillance de la sécurité vaccinale concernés ou aux centres nationaux de pharmacovigilance. La notification doit être encouragée dans le secteur privé pour deux raisons :

- Des personnes se font soigner dans le secteur privé après avoir été vaccinées dans des institutions publiques.
- Il importe de surveiller les vaccins utilisés dans le secteur privé et donc de notifier toutes les MAPI.

Pour préserver l'homogénéité des données notifiées, les formulaires de notification des MAPI utilisés dans le système de surveillance des MAPI doivent également être mis à la disposition du secteur privé.

5.7 SYSTÈME DE GESTION DE L'INFORMATION SUR LES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES LIÉS AUX VACCINS (VAEIMS)

Le VAEIMS est un logiciel développé par l'Institut international de recherche sur les vaccins en collaboration avec l'OMS. Ce logiciel a pour objet de transférer les données relatives aux MAPI en utilisant les variables fondamentales collectées dans les zones périphériques d'un système de santé, de manière efficiente et efficace, vers une base

centrale de données pour leur traitement et leur conversion en informations permettant d'entreprendre des actions. La conception du VAEIMS prend en compte les divers systèmes de collecte de données, leur compilation, leur transmission, leur analyse et la rétro-information dans différents pays. Il est adapté aux conditions locales et permet de fournir rapidement des informations fiables aux décideurs occupant différents niveaux dans un pays et à une audience mondiale.

Le VAEIMS permet le transfert de données à partir de chaque base nationale de données vers Vigibase (la base mondiale de données) car elles sont compatibles E2B (lignes directrices ICH sur la notification électronique des événements indésirables) pour permettre l'échange mondial de données sur les MAPI. La version utilisable en ligne ou la version autonome du VAEIMS est disponible gratuitement dans tous les pays. Les caractéristiques du VAEIMS en ligne sont notamment le téléchargement, le partage et l'analyse de données « en temps réel ». Dans une phase ultérieure de développement du VAEIMS, le système de notification des MAPI des zones périphériques vers le niveau national sera facilité en rendant possible la collecte de données au moyen de téléphones portables.

Résumé

- Une liste des MAPI à notifier devrait être disponible.
- Les définitions de cas (par exemple, celles de la Brighton Collaboration) pour chaque événement à notifier devraient être disponibles.
- La notification des MAPI devrait se faire sur des formulaires normalisés en utilisant un ensemble minimum de variables fondamentales afin de permettre une évaluation mondiale des signaux et de fournir une aide à tous les pays dans leurs évaluations des MAPI.
- Les notifications du secteur privé sont encouragées.
- Le partage des notifications au niveau régional et mondial (via le programme international de pharmacovigilance de l'OMS /Centre de surveillance d'Uppsala, UMC) est encouragé.
- La notification sera améliorée en identifiant les obstacles à la notification et en prenant des mesures pour y remédier.

BIBLIOGRAPHIE :

- Rosenthal S, Chen RT. Reporting sensitivities of two passive surveillance systems for vaccine adverse events. *Am J Public Health*. 1995;85:1706–9.
- Varricchio F, Iskander J, Destefano F et al. Understanding vaccine safety information from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(4):287–94.
- Zhou W, Pool V, Iskander JK et al. Surveillance for safety after immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) – United States, 1991–2001. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2003;52(ss01):1–24.
- ICH efficacy guidelines. Geneva: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (<http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>, consulté le 23 août 2014).
- Pharmacovigilance and drug safety for the UK and Europe (blog) (<http://www.pharmacovigilance.org.uk/tag/e2b/>, consulté le 23 août 2014).

6

INVESTIGATION DES MAPI

6.1 POURQUOI LES NOTIFICATIONS SUR LES MAPI DOIVENT-ELLES FAIRE L'OBJET D'INVESTIGATIONS ?

Le but ultime d'une investigation de cas est de trouver la cause d'une MAPI et de mettre en œuvre des actions de suivi. L'investigation doit identifier toute réaction liée à une erreur de vaccination ou à un produit vaccinal car il s'agit d'événements évitables. Si des événements concomitants sont détectés, il est important de démontrer qu'il s'agit bien d'une coïncidence afin de préserver la confiance du public dans le programme de vaccination.

Buts d'une investigation d'un cas de MAPI :

- recueillir des informations détaillées sur un (des) vaccin(s) administré(s) et déterminer le temps écoulé entre l'administration du vaccin et le déclenchement de l'événement ;
- confirmer le diagnostic notifié ou poser un diagnostic ;
- consigner les informations sur l'issue de l'événement indésirable notifié ;
- identifier la cause de la MAPI ;
- déterminer si un événement notifié est un incident isolé ou fait partie d'une grappe et, dans ce cas, déterminer où les vaccinations suspectées ont eu lieu et quels vaccins ont été utilisés ;
- examiner les aspects opérationnels du programme (même si un événement semble être induit par un vaccin ou être concomitant, des erreurs en lien avec la vaccination peuvent avoir accru sa sévérité) et prévenir les erreurs liées à la vaccination ;
- déterminer si des événements similaires se produisent chez des personnes qui n'ont pas reçu le même vaccin.

Le terme « investigation » utilisé ici peut être une simple évaluation ou une évaluation scientifique plus rigoureuse de la MAPI notifiée ayant pour but d'identifier la (les) cause(s) possible(s). L'ampleur de l'investigation dépend de la nature de la MAPI notifiée ou/et du protocole du pays pour mener l'investigation. C'est pourquoi les utilisateurs de ce manuel doivent adapter leurs investigations en fonction du contexte et des exigences propres au pays, plutôt que de suivre strictement le manuel qui décrit comment mener des investigations scientifiques de MAPI plus graves notifiées dans le cadre du système de surveillance.

6.2 QUELLES SONT LES NOTIFICATIONS DE MAPI QUI DEVRAIENT FAIRE L'OBJET D'INVESTIGATIONS ?

Toutes les notifications de MAPI ne nécessitent pas une investigation. Lorsque la notification a été reçue, une évaluation doit être réalisée pour décider de la nécessité d'une investigation.



La MAPI notifiée doit faire l'objet d'une investigation :

- si elle s'avère être une manifestation grave (comme défini par l'OMS) de cause connue ou inconnue ;
- si elle fait partie d'une grappe de MAPI ;
- s'il s'agit d'un événement précédemment non reconnu, associé à un vaccin anciennement ou nouvellement introduit ;
- si elle implique un nombre ou des taux accrus en rapport avec une cause connue ;
- si une erreur de vaccination est suspectée ;
- si elle apparaît sur une liste d'événements définis pour la surveillance des MAPI ; et
- si elle suscite de réelles inquiétudes chez les parents ou dans le public.

Une amélioration des modes de notification peut se traduire par un accroissement du nombre de notifications de MAPI sans augmentation réelle des taux de réactions indésirables véritables ou des craintes relatives au produit vaccinal ou à sa qualité. L'investigateur doit déterminer s'il y a augmentation réelle de ces taux de réactions et en identifier la cause. Par exemple, un changement de fabricant du vaccin ou de lot du vaccin peut entraîner un changement du taux de réactions.

Il faut fixer les critères définissant le type de MAPI qui nécessite une investigation. Des protocoles doivent ensuite être élaborés au niveau intermédiaire et au niveau des unités nationales responsables de la surveillance des MAPI afin de garantir que tous les rapports nécessitant une investigation sont étudiés comme il convient.

6.3 QUI DEVRAIT MENER UNE INVESTIGATION DES MAPI ?

Le profil des personnes chargées de mener une investigation détaillée des MAPI sur le terrain dépendra de la structure opérationnelle et de l'expertise à la disposition du système de surveillance dans le pays. De nombreux pays développés disposent d'une capacité et d'une expertise nationales pour mener une investigation jusqu'au niveau le plus bas du système de santé, mais cela peut ne pas être le cas dans les pays à revenu faible et moyen. Pour pouvoir réagir de manière planifiée aux MAPI graves, chaque pays doit identifier l'expertise adéquate adaptée à son contexte particulier.

Parfois, la cause de la MAPI notifiée est évidente, par exemple pour les événements liés à une erreur de vaccination. Une investigation préliminaire de base par les administrateurs locaux du programme peut être suffisante pour identifier la cause.

6.4 QUAND FAUT-IL MENER UNE INVESTIGATION DES MAPI ?

L'urgence de l'investigation dépendra de la situation. Toutes les MAPI ne nécessitent pas une investigation détaillée sur le terrain, comme décrit ci-dessus. Cependant, si des informations préliminaires indiquent qu'une investigation détaillée sur le terrain est nécessaire, elle doit être entreprise le plus tôt possible. Il peut être utile d'inclure un critère de « ponctualité » dans l'évaluation du système. Par exemple, un critère concernant le

début de l'investigation peut être fixé : dans les deux jours ouvrés pour les événements graves et dans les cinq jours ouvrés pour les autres. Les critères et le choix du moment opportun d'une investigation (par exemple, un problème persistant, une forte inquiétude dans la population) doivent être spécifiés à l'avance.

6.5 COMMENT MENER UNE INVESTIGATION DES MAPI ?

Une investigation de MAPI doit suivre les principes normalisés d'une étude épidémiologique (Figure 2). Il est important de réaliser une investigation rapide et complète de manifestations indésirables suspectées. L'investigateur devra en premier lieu se concentrer sur la réaction notifiée et collecter des informations auprès du patient/des parents, des agents de santé et des superviseurs, ainsi que des membres de la communauté. Les informations collectées (et les conclusions) doivent être consignées sur un formulaire d'investigation de MAPI. (Annexe 3).

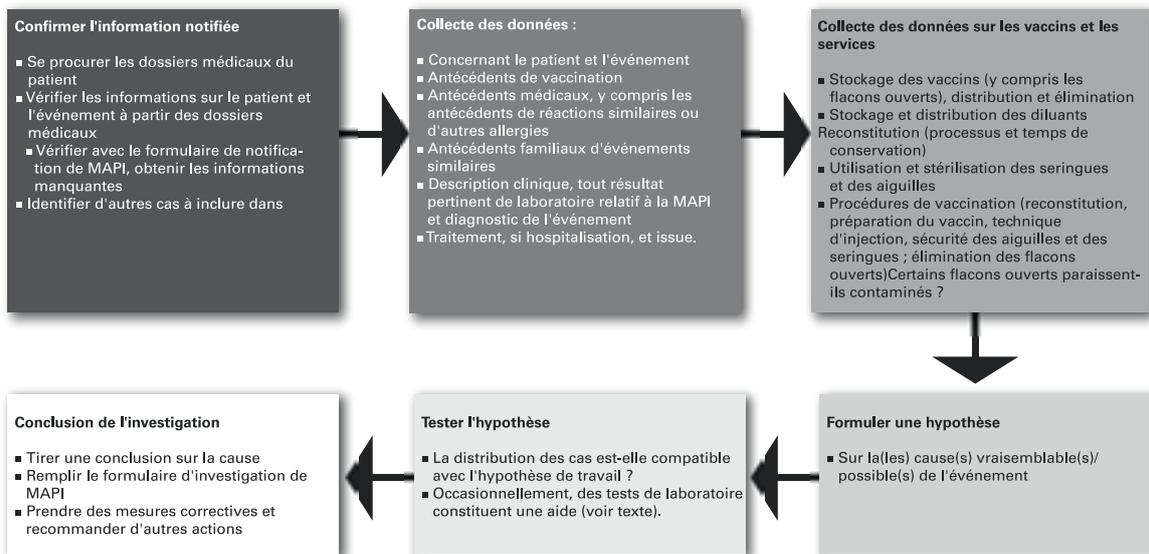
Dans les pays à revenu faible et moyen, les événements liés à une erreur de vaccination et les événements concomitants sont les MAPI les plus courantes. Dès lors, l'investigateur doit examiner soigneusement le diagnostic et les taux de maladies sous-jacentes ainsi que des données factuelles suggérant des erreurs en cours de stockage, de manipulation ou d'administration des vaccins quand il étudie les manifestations liées aux erreurs de vaccination. Il peut ensuite s'efforcer d'obtenir plus d'informations sur l'erreur particulière et prendre la mesure corrective nécessaire. L'investigateur doit chercher à identifier les problèmes liés au système plutôt que de blâmer des individus. Par exemple, si l'investigation révèle que la plupart des abcès sont notifiés dans un centre de vaccination en raison d'une mauvaise technique de vaccination utilisée par un agent de santé, plutôt que de le blâmer, les investigateurs doivent chercher à savoir pourquoi il utilise cette technique incorrecte. La cause sous-jacente peut être due à un défaut du système tel que l'absence de formation ou de supervision formative et il faut y remédier.

Les variables fondamentales de la liste établie par l'OMS (Tableau 9) sont insuffisantes pour les besoins d'une investigation complète. Les pays sont encouragés à utiliser des formulaires de collecte de données spécialement conçus pour l'investigation. Le modèle de formulaire d'investigation des MAPI (Annexe 3) peut être adapté aux besoins du pays et de la situation.

Le ou les investigateur(s) peut (peuvent) utiliser l'Aide-mémoire de l'OMS pour les investigations des MAPI comme document de référence.²³ Il propose des définitions clés et des orientations pour la préparation d'une investigation et une liste de contrôle des informations utiles à chaque étape d'une investigation.

²³ Aide-mémoire on AEFI investigation. Genève : Organisation mondiale de la Santé (http://www.who.int/vaccine_safety/publications/AEFI_Investigation_Aide_Memoire.pdf, consulté le 1er août 2014).

FIGURE 2. ÉTAPES D'UNE INVESTIGATION DE MAPI



Il est essentiel de disposer de définitions de cas fonctionnelles, tirées des lignes directrices sur la notification ou définies au début de l'investigation. Les pays sont encouragés à utiliser les définitions de cas de la Brighton Collaboration et à les adapter à leurs propres systèmes de surveillance. L'utilisation de définitions de cas communes permettra une utilisation plus pertinente des données de différents pays aux niveaux régional et mondial (par exemple, comparaison des taux de réactions vaccinales). L'investigation doit identifier tous les cas dans la communauté et déterminer les issues pour tous ceux qui ont reçu le vaccin suspect. Le risque de maladie doit être comparé entre les personnes qui ont reçu le vaccin et celles qui ne l'ont pas reçu.

Une investigation appropriée doit reposer sur une hypothèse de travail qui doit être formulée dès que l'on dispose d'informations suffisantes. L'hypothèse de travail peut être une simple déclaration sur le lien entre la cause suspectée et la MAPI notifiée. Par exemple, un abcès post-vaccinal peut être analysé en partant de l'hypothèse suivante : « Abcès post-vaccinal dû à une technique incorrecte ». L'hypothèse de travail peut changer au cours de l'investigation. Dans cet exemple, des informations supplémentaires peuvent révéler l'existence de cas similaires dans plus d'une clinique et dès lors l'hypothèse de travail pourrait être modifiée comme suit « Abcès post-vaccinal dû à une rupture de la chaîne du froid lors du stockage du vaccin ». Le principal objet de l'investigation est de valider ou non l'hypothèse de travail.

6.6 TESTS DE LABORATOIRE : VACCIN

Des tests de laboratoire peuvent quelquefois confirmer ou exclure la cause suspectée. Cependant, les tests doivent être demandés sur la base d'une suspicion claire et non pas en tant que procédure systématique et jamais avant que l'hypothèse de travail ait été formulée. Les tests de laboratoire sont toujours coûteux. Il importe également de noter qu'il faut disposer d'un bon réseau de laboratoires (y compris avec la participation des fabricants) pour renforcer la surveillance de la sécurité vaccinale. Le cas échéant, le choix des échantillons à tester dépendra de l'hypothèse de travail pour déterminer la cause de

l'événement (Tableau 10). Les lignes directrices de l'OMS sur l'évaluation non clinique des vaccins peuvent être utiles.²⁴ Les tests peuvent être effectués sur les vaccins (stérilité, toxicité, contenu, par exemple, en aluminium) ; sur les diluants (stérilité, composition chimique) ; sur les aiguilles et seringues (stérilité). Il importe de surveiller la chaîne du froid des flacons de vaccins suspectés, que des tests de laboratoire soient nécessaires ou non.

6.7 TESTS DE LABORATOIRE : ÉCHANTILLONS HUMAINS

Pour les analyses biochimiques, histopathologiques et microbiologiques, les échantillons doivent être traités dans l'hôpital local. Si les services ne sont pas disponibles localement, les échantillons doivent être envoyés au laboratoire le plus approprié du pays, voire dans un laboratoire accrédité à l'étranger.

TABLEAU 10. **TESTS DE LABORATOIRE POUR LES INVESTIGATIONS DES MAPI SELON L'HYPOTHÈSE DE TRAVAIL**

Hypothèse de travail	Échantillon	Test de laboratoire
Transport ou stockage du vaccin	Flacon de vaccin	Observation visuelle pour vérifier la clarté, l'absence/présence de substances étrangères, trouble, décoloration ou floculation (examen avec un instrument grossissant)
Erreur de reconstitution	Flacon de vaccin et/ou diluants	Analyse de la composition chimique pour vérifier l'absence de composants anormaux (par exemple, utilisation d'un médicament suspect au lieu du vaccin ou du diluant), ou culture microbiologique pour vérifier l'absence de contamination bactérienne
Injection non stérile	Aiguille, seringue, flacon de vaccin et diluants	Stérilité, si une cause infectieuse est suspectée
Problème de vaccin	Flacon de vaccin	Analyse de la composition chimique : conservateurs, proportion d'adjuvant, etc. (par exemple, contenu en aluminium) ou tests biologiques pour vérifier l'absence de substances étrangères ou de toxines si une toxicité anormale est suspectée

La date et le moment de la collecte ainsi que le type de chaque échantillon collecté doivent être consignés avec les investigations cliniques et les rapports médicaux en lien avec l'incident. Il est nécessaire d'obtenir les antécédents détaillés des patients (maladies, prises de médicaments, vaccinations, allergies et relevés de dossiers médicaux, etc.) Il est recommandé de consulter le(s) médecin(s) traitant(s) pour prendre une décision sur les échantillons à tester (voir Tableau 11).

²⁴ WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: fifty-fourth report. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2005: Annexe 1 (Série de rapports techniques de l'OMS, No 927; http://www.who.int/biologicals/publications/nonclinical_evaluation_vaccines_nov_2003.pdf, consulté le 1er août 2014).

Après des MAPI graves (par exemple, décès, réaction anaphylactique, syndrome de choc toxique), il est important de collecter et conserver les échantillons. Dès qu'une MAPI est suspectée, il est donc conseillé au personnel de l'hôpital ou aux agents de santé (dans une structure communautaire) de collecter tous les échantillons pertinents tels que sang, urine, liquide céphalorachidien, vomissures, selles, pus, écouvillons, etc. En attendant d'être transportés vers le laboratoire, les échantillons doivent être conservés au réfrigérateur à la température recommandée, selon le type d'échantillon et les moyens disponibles.

**POINTS
ESSENTIELS**

- Les tests de laboratoire ne sont pas systématiquement nécessaires, mais ils peuvent faire partie d'une investigation.
- Les tests de laboratoire sont coûteux et recommandés uniquement s'ils sont nécessaires.
- Cependant, il est important de mettre les échantillons (flacons de vaccin, seringues, sang, etc.) en sécurité car ils pourront être utiles en cas d'investigation ultérieure.
- Dès lors, il est recommandé de conserver et de transporter les échantillons suspectés dans des conditions appropriées.

TABEAU 11. GUIDE POUR LE PRÉLÈVEMENT D'ÉCHANTILLONS HUMAINS APRÈS CERTAINES MAPI

Hypothèse	Échantillon	Raison	Prélèvement
Infection bactérienne suspectée due à un flacon contaminé, une aiguille contaminée, un événement concomitant	Sang entier	Culture bactérienne	8–10 ml de sang par flacon d'hémoculture (2 flacons).
	LCR	Numération cellulaire différentielle, biochimie, culture bactérienne et virale, PCR (VHS1/2, entérovirus, autre)	Récipient stérile Milieu de culture virale
Virémie suspectée due au virus vaccinal ou à une maladie concomitante	Sérum	Anticorps IgM et IgG dirigés contre les pathogènes viraux	Sang coagulé 5 à 10 ml
	LCR	Numération cellulaire différentielle, biochimie, culture bactérienne et virale, PCR (VHS1/2, entérovirus, autre)	Récipient stérile Milieu de culture virale
	Vésicule cutanée	Culture virale	Flacon stérile Milieu de culture virale
Réaction anaphylactique suspectée	Sérum	Tryptase mastocytaire IgE spécifiques	Sang coagulé 5–10 ml Sang coagulé 5–10 ml
injection/ingestion de toxine ou de médicament suspectée, due à une erreur programmatique ou concomitante	Urine	Dépistage de médicaments	Flacon stérile 1 ml
	Sang	Analyse chimique si indiqué, enzymes hépatiques, glucose, électrolytes	Sang coagulé ou dans héparine-lithium 5–10 ml
PPAV ou encéphalite concomitante suspectée	Selles	Entérovirus et culture virale	Flacon stérile

6.8 INVESTIGATION DES GRAPPES DE MAPI

Une grappe de MAPI est définie comme un ensemble de deux cas d'événements défavorables ou plus, associés dans le temps, le lieu ou à l'administration d'un vaccin. Outre la vérification de ces trois facteurs, l'investigateur devrait rechercher la survenue de MAPI dans des tranches d'âge similaires et dans des populations ayant des prédispositions ou maladies génétiques.

L'investigation d'une grappe commence par l'élaboration d'une définition de cas pour la MAPI et les circonstances associées et par l'identification de tous les cas qui répondent à cette définition. L'investigation doit rapidement caractériser tous les cas recensés et rechercher ceux qui sont similaires (Figure 3).

L'identification d'une grappe (c'est-à-dire les cas présentant des caractéristiques communes) se fait en rassemblant des informations détaillées (qui, quand et où) sur les vaccins administrés. Ceci peut se faire en collectant et en consignat

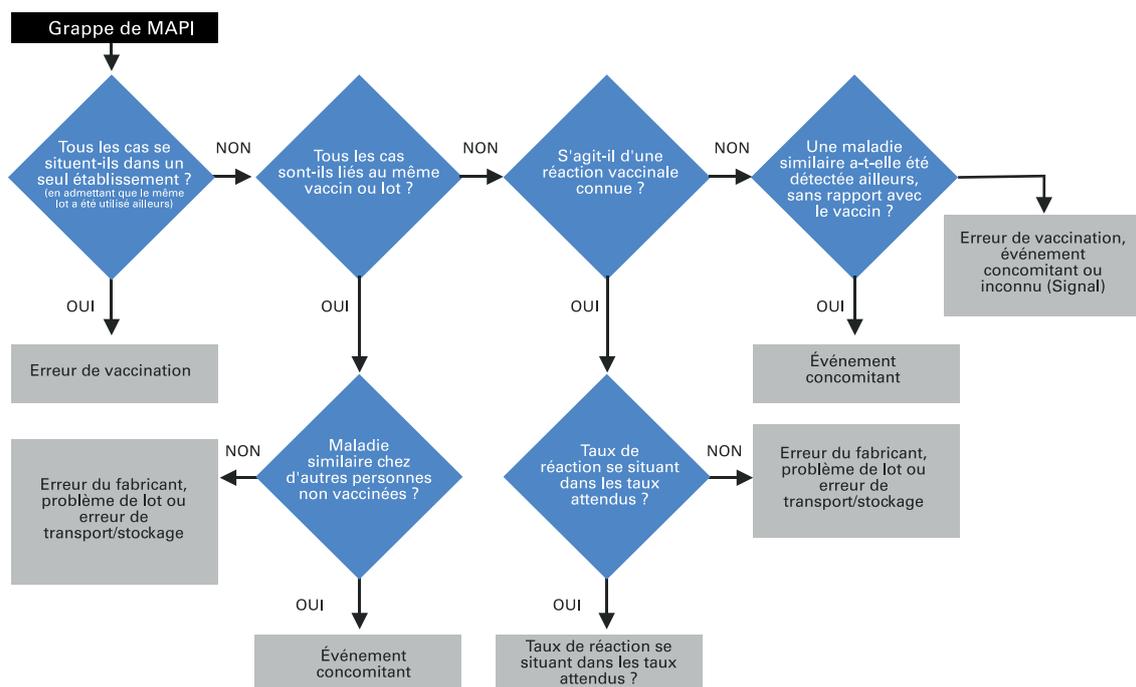
- des données sur chaque patient ;
- des données associées au programme (stockage et manipulation, etc.) ; et
- les pratiques de vaccination et les pratiques des agents de santé concernés.

Les expositions communes parmi les cas peuvent être identifiées en analysant :

- toutes les données sur le(s) vaccin(s) utilisé(s) (nom, numéro de lot, etc.) ;
- les données sur les autres personnes dans la même région (également celles qui n'ont pas été exposées) ; et
- les facteurs concomitants potentiels dans la communauté.

Lorsqu'une grappe de MAPI a été identifiée, les définitions propres à chaque cause fournissent un cadre pour l'investigation et l'évaluation du lien de causalité. Habituellement, les points essentiels à envisager dans l'investigation seront la possibilité d'un défaut de la qualité du vaccin ou l'éventualité d'une MAPI liée à une erreur de vaccination. Pour les vaccins relativement nouveaux ou les vaccins établis mais utilisés sur de nouvelles populations cibles, une grappe peut représenter une réaction liée à un produit vaccinal précédemment non reconnue (c'est-à-dire un signal). Les taux de réactions vaccinales et les taux de référence des événements notifiés déterminent la force du signal et leur connaissance est essentielle dans l'évaluation d'une grappe.

FIGURE 3. IDENTIFICATION DES CAUSES D'UNE GRAPPE DE MAPI



Si, pour chaque cas, les vaccins ont été administrés par le même agent de santé/dans le même établissement et qu'aucun autre cas n'existe par ailleurs, la cause la plus vraisemblable est une erreur de vaccination. Si, pour tous les cas, le même vaccin ou un vaccin provenant d'un même lot a été administré et s'il n'y a pas de cas similaires dans la communauté, il s'agit plus probablement d'un problème lié au vaccin ou au lot concerné. Si l'événement est une réaction vaccinale connue mais qu'elle se produit à un taux plus élevé, la cause est plus probablement une erreur de vaccination ou un problème lié au vaccin. Enfin, si des cas se produisent dans la population non vaccinée environ au même taux/dans la même proportion que dans la population vaccinée dans la même région et la même tranche d'âge, l'événement indésirable est probablement concomitant (Tableau 12).

TABLEAU 12. CARACTÉRISTIQUES DE LA GRAPPE SELON LA CAUSE

MAPI due à une cause spécifique	Caractéristiques de la grappe
Réaction vaccinale (liée au produit ou liée à un défaut de qualité)	Si tous les cas ont reçu le même vaccin ou un vaccin provenant du même lot et s'il n'y a pas de cas similaires dans la communauté Si une fréquence accrue d'événements est notifiée dans plusieurs contextes
En lien avec une erreur de vaccination	Si, pour tous les cas, les vaccins ont été administrés par le même agent de santé/ dans le même établissement et qu'il n'y a pas d'autres cas.
Concomitante	Si, parmi les cas, il y a des personnes de la même région et de la même tranche d'âge qui n'ont pas été vaccinées
Réaction liée à l'anxiété due à la vaccination	Les grappes de cas d'évanouissement après vaccination sont des réactions liées à l'anxiété, bien connues dans les programmes de vaccination ciblant des adolescentes

Dans l'analyse d'une grappe de cas, si un événement précédemment inconnu est notifié uniquement parmi le groupe des personnes vaccinées, il représente un signal potentiel à condition de pouvoir exclure les réactions liées à une erreur de vaccination et des événements concomitants. De telles MAPI nécessitent une évaluation approfondie et d'autres études pour comprendre leur véritable causalité (Figure 3).

6.9 INVESTIGATION DES DÉCÈS

Une investigation sur le terrain d'un décès post-vaccination doit être menée sans retard car le décès peut susciter des inquiétudes importantes dans la communauté (Tableau 13). Tous les niveaux administratifs, y compris le programme national de vaccination, devraient être informés du décès. Il est souhaitable que l'investigation du décès soit menée par une équipe comprenant des experts cliniques, de laboratoire et médico-légaux. L'équipe doit être soutenue par les administrateurs du programme. Toute information pertinente sur l'événement doit être disponible pour l'équipe d'investigation.

Il est préférable et recommandé de pratiquer une autopsie après tout décès dont la cause suspectée est un vaccin ou une vaccination. Cependant, la décision de pratiquer une autopsie devrait être prise en tenant compte du contexte religieux, culturel et du cadre législatif du pays.

Au moment de l'autopsie, il faut fournir au médecin légiste des documents décrivant de manière détaillée les antécédents précliniques et cliniques, y compris les résultats des analyses de laboratoire et radiologiques. Selon les possibilités, les éléments suivants sont utiles : une visite sur la scène du décès pour collecter des preuves supplémentaires ; un examen radiologique ; un examen histopathologique ; des examens toxicologiques et microbiologiques. Des échantillons seront collectés en vue d'analyses microbiologiques, immunologiques, histopathologiques et virologiques selon les instructions fournies par les laboratoires concernés. L'observance d'un protocole d'autopsie normalisé permettant une évaluation complète du lien de causalité d'un décès notifié après vaccination est importante et nécessaire.

S'il n'est pas possible de pratiquer une autopsie, une autopsie verbale peut être effectuée conformément aux lignes directrices et aux protocoles établis. Les protocoles de l'OMS relatifs aux normes d'autopsie verbale sont une référence utile.

TABEAU 13. ACTIONS POUR LA PROTECTION DE LA POPULATION PENDANT UNE INVESTIGATION

Étape de l'investigation	Actions
Incident détecté	<ul style="list-style-type: none"> ■ Évaluer et mener une investigation selon le degré d'urgence ■ Éventuellement mettre en quarantaine les vaccins suspects et prendre immédiatement des mesures correctives appropriées ■ Entamer la communication avec toutes les parties concernées
Début de l'investigation	<ul style="list-style-type: none"> ■ Veiller à ce que l'investigateur dispose des ressources adéquates et lui en fournir davantage si nécessaire ■ Accroître la surveillance pour identifier des cas similaires dans la zone et à l'extérieur de celle-ci : dans certain cas, une surveillance active ou accrue est nécessaire pour collecter plus d'informations/de données ■ Identifier tout vaccin suspect ■ Maintenir une communication suivie sur les progrès de l'investigation avec toutes les parties concernées : ne proposer aucune hypothèse
Formulation d'une hypothèse de travail par l'investigateur	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ne pas communiquer l'hypothèse de travail tant qu'elle n'est pas confirmée (l'hypothèse de travail est destinée uniquement à l'équipe chargée de l'investigation et non au public car, si l'investigation révèle autre chose que l'hypothèse de travail, la confiance du public peut être impactée) ■ Si l'hypothèse de travail concerne des erreurs liées au programme, celles-ci doivent être corrigées ■ Si un problème lié au vaccin est suspecté, les vaccins incriminés doivent être mis en quarantaine
L'hypothèse de travail est confirmée par l'investigateur	<ul style="list-style-type: none"> ■ Aviser la communauté de la cause et de la réponse planifiée ■ Communiquer les résultats à toutes les parties concernées

RÉSUMÉ

- L'investigation doit avoir lieu en temps voulu, être complète et méthodique.
- Les recherches en laboratoire sont importantes mais ne doivent pas être systématiques. Elles doivent être effectuées uniquement si elles sont indiquées et nécessaires.
- Il est recommandé de sécuriser les éléments faisant l'objet de l'investigation (vaccin, seringues, sang, etc.) dans des conditions appropriées, pour le cas où ils seraient par la suite nécessaires pour les recherches en laboratoire.
- Les investigations comportant une autopsie sont souvent essentielles pour exclure toutes les causes concomitantes d'une MAPI.

BIBLIOGRAPHIE :

- Surveillance for adverse events following immunization using the vaccine adverse event reporting system (VAERS). In: Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases, second edition. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2011: Chapter 21 (<http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt21-surv-adverse-events.html>, consulté le 1er août 2014).
- Verbal autopsy standards: ascertaining and attributing cause of death. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2007 (<http://www.who.int/healthinfo/statistics/verbalautopsystandards/en/index1.html>, consulté le 23 août 2014).

7 ANALYSE DES DONNÉES DE MAPI

La surveillance de la sécurité vaccinale et de l'innocuité des vaccins devrait inclure des mécanismes permettant une collecte structurée, systématique et continue des données. L'analyse épidémiologique des données est nécessaire pour mesurer l'impact des vaccins utilisés dans le programme de vaccination du pays et pour faire connaître les résultats afin de conseiller les administrateurs du programme, l'ANR et d'autres acteurs concernés, y compris les fabricants.

Le nombre de réactions liées au produit vaccinal augmentera naturellement avec l'utilisation accrue du vaccin. Il est dès lors essentiel de calculer les taux de notification des réactions indésirables spécifiques à l'antigène (vaccin). Pour répondre aux craintes suscitées par des lots spécifiques, il importe de disposer d'un dénominateur aussi précis que possible pour l'utilisation du vaccin. C'est toujours le taux et non le nombre de notifications qui doit être évalué (en le comparant aux taux associés au produit vaccinal connus selon les lots, les différents produits utilisés dans la fabrication et les taux de référence). Pour plus d'informations, voir le Guide des bulletins d'information de l'OMS sur les taux observés de réactions vaccinales.²⁵

L'analyse des données sur les MAPI devrait comprendre les éléments suivants :

- la source de notification (la notification des MAPI par différentes sources peut fournir un plus large éventail d'informations) ;
- l'exhaustivité des formulaires de MAPI soumis ;
- la vérification et la garantie de l'exactitude des données ;
- l'identification des institutions de santé où les MAPI ne sont pas notifiées (déterminer si ceci est dû à une absence de notification ou à une absence de MAPI à notifier) et vérifier les contextes correspondant à « notification nulle (zéro) » ;
- la performance de l'évaluation du lien de causalité pour classer les MAPI ;
- les taux estimés de notification des MAPI (évaluation du nombre de MAPI notifiées pour 1 000, 10 000 ou 100 000 doses de vaccin utilisées pendant une période spécifiée) ;
- les taux estimés par type de MAPI et par antigène (évaluation du nombre de MAPI notifiées selon leur cause et le taux pour 1 000, 10 000 ou 100 000 doses de vaccin utilisées pendant une période spécifiée) ;
- la comparaison de ces taux observables avec des événements connus potentiels ou attendus, qu'il s'agisse de réactions vaccinales ou de taux de référence ou de tendances de notification précédemment observées.



²⁵ Guide to the WHO information sheets on observed rates of vaccine reactions. Genève: Organisation mondiale de la Santé (http://www.who.int/entity/vaccine_safety/initiative/tools/Guide_Vaccine_rates_information_sheet_.pdf, consulté le 1er août 2014).

7.1 QUI DEVRAIT ANALYSER LES DONNÉES ?

L'analyse des données peut être réalisée à différents niveaux du système de surveillance de la sécurité vaccinale : au niveau de la mise en œuvre des programmes, au niveau infranational et au niveau national. L'ampleur et les objectifs de l'analyse varieront à chaque niveau. L'analyse des données au niveau des prestataires de services est très importante pour identifier les erreurs de vaccination et garantir la prise de mesures correctives en temps voulu. L'analyse des données à des niveaux plus élevés avec de plus grands dénominateurs est importante pour identifier des événements rares mettant en cause la sécurité vaccinale et pour détecter des signaux. Pour une description détaillée, voir le Tableau 14.

TABLEAU 14. **OBJET DE L'ANALYSE DES DONNÉES À DIFFÉRENTS NIVEAUX**

Niveau de la mise en œuvre du programme	Quelles données analyser	Objet de l'analyse des données à un niveau donné
Niveau local (niveau de la prestation de vaccination)	Nombre de rapports par centres de soins, hôpitaux, villages, à un moment donné	Ce sont des indicateurs de performance de l'exécution/la surveillance du programme (ponctualité, exhaustivité).
	MAPI notifiées selon le lieu (centres de soins, hôpitaux), les personnes et le moment	L'identification des événements liés à une erreur de vaccination conduira à une action corrective.
	MAPI notifiées selon l'antigène	Identifiera également les réactions vaccinales et les coïncidences.
Niveau infranational (régional/ provincial/ district/ville)	Nombre de rapports par niveaux locaux	Ce sont des indicateurs de performance de l'exécution/la surveillance du programme (ponctualité, exhaustivité) au niveau local. at local level.
	MAPI notifiées selon le lieu (centres de soins, hôpitaux), les personnes et le moment	L'identification des événements liés à une erreur de vaccination conduira à une action corrective
	Analyse de grappes	L'analyse de grappes permet l'identification d'événements liés à une erreur de vaccination, à des coïncidences et à des réactions vaccinales.
Niveau national	MAPI notifiées selon l'antigène	Identifiera les réactions vaccinales et les coïncidences.
	Nombre de rapports par niveaux intermédiaires	Ce sont des indicateurs de performance de l'exécution/la surveillance du programme (ponctualité, exhaustivité) au niveau intermédiaire.
	MAPI notifiées selon le lieu (centres de soins, hôpitaux), les personnes et le moment	L'analyse de grappes permet l'identification d'événements liés à une erreur de vaccination, à des coïncidences et à des réactions vaccinales.
	Analyse de grappes	Identifiera les réactions vaccinales, y compris la détection de signaux.
	MAPI notifiées selon l'antigène	Permet la prise de décisions opérationnelles et l'orientation de politiques dans le pays.

7.2 COMMENT LES DONNÉES DEVRAIENT-ELLES ÊTRE ANALYSÉES ET INTERPRÉTÉES ?

Étape 1 : Après vérification des cas, toutes les données notifiées sur les MAPI devraient être reprises dans une liste descriptive (line listing) et/ou saisies dans une base de données. La liste descriptive contribuera à l'identification initiale des grappes ou de tout événement notifié inhabituel ou significatif nécessitant des analyses supplémentaires (Annexe 4).

Étape 2 : Les données relatives aux MAPI doivent être mises en tableau, en les classant par endroit, personne, moment, antigène et type d'évènement (par exemple, forte fièvre, abcès). Cette étape permet de filtrer les MAPI selon différentes variables et aide les administrateurs de programmes à établir des priorités pour des analyses ultérieures. Même à ce stade, il est possible d'identifier des erreurs de vaccination courantes. Par exemple, un nombre accru d'abcès dans un centre de vaccination sera plus vraisemblablement dû à une erreur de vaccination. Cependant, d'autres investigations sont nécessaires pour confirmer la causalité.

Étape 3 : Les taux de MAPI devraient être calculés. Le nombre de doses administrées pour chaque antigène constitue le dénominateur pour le calcul des taux de MAPI notifiées pour chaque antigène pendant une période donnée (mois, trimestre ou année). L'analyse doit être étendue de façon à inclure les taux de MAPI pour la première, deuxième et troisième dose, si l'antigène est administré plusieurs fois. Dans ce cas, le nombre de doses de l'antigène administrées – pour la première, deuxième ou troisième dose – doit être utilisé comme dénominateur.

Par exemple, dans un pays imaginaire X, supposons la situation suivante : la population d'enfants de moins de 1 an enregistrée est de 5000 individus. La couverture de la vaccination antirougeoleuse est de 90 %. Pendant l'année, 20 accès de fièvre ont été notifiés après cette vaccination. Le numérateur pour cette réaction vaccinale (accès de fièvre) est 20.

Le choix d'un dénominateur approprié peut être difficile ; certaines options envisageables ainsi que leurs limitations sont présentées dans le Tableau 15.

TABLEAU 15. **OPTIONS POUR LE CHOIX D'UN DÉNOMINATEUR**

Dénominateur	Limitations
Doses de vaccin administrées	Le plus fiable, mais souvent données non disponibles
Doses distribuées	Plus nombreuses que les doses administrées ; le taux peut donc être sous-estimé
Couverture x population	Peut être moins précis en raison de la variabilité des estimations de couverture
Population cible	Mesure approximative pour la population vaccinée (peut également être sous-estimée)

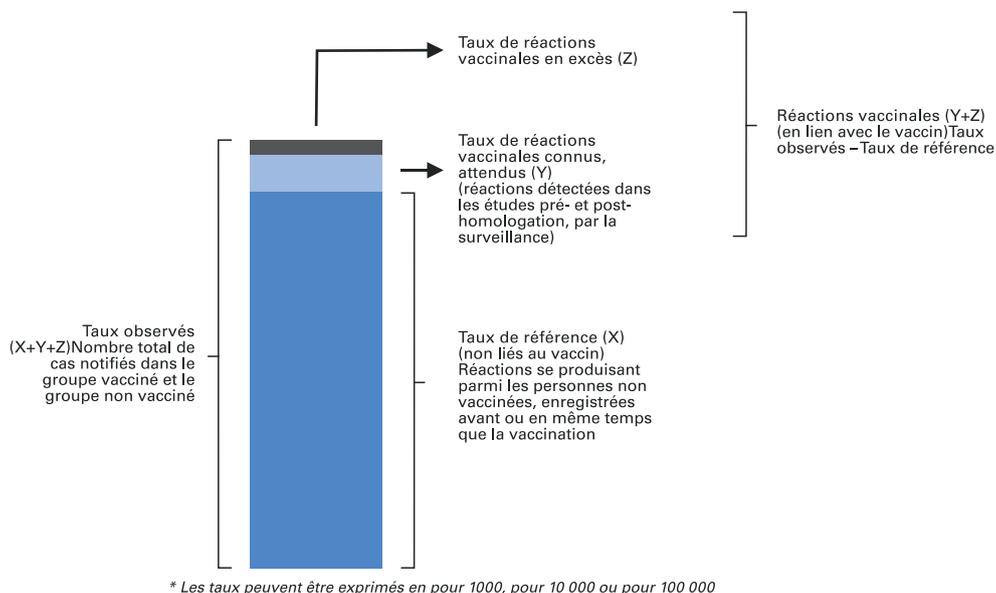
Dans cet exemple du pays X, comme aucune autre donnée n'est disponible, la couverture peut être utilisée pour obtenir le dénominateur ; dès lors le dénominateur = population x couverture = 5000 x 90 % = 4500. Donc le taux d'accès de fièvre notifiés est 20 (numérateur)/4500 (dénominateur) x 100 (multiplicateur) = 0,44 %.

L'utilisation d'un multiplicateur approprié est importante car celui-ci peut varier selon l'objet et le niveau d'analyse. Au niveau local, le pourcentage (%) est le meilleur choix, tandis qu'au niveau infranational et national, on peut utiliser 1 000, 100 000 ou 1 million comme multiplicateur. Il est conseillé d'exprimer en pourcentage les réactions vaccinales courantes et bénignes, tandis que les réactions graves et rares peuvent être exprimées en pour 10 000 (104), 100 000 (105) ou 1 000 000 (106) (Tableau 3).

Étape 4 : Les taux doivent être comparés et interprétés. Les taux de réactions vaccinales attendus qui sont disponibles pour chaque type de MAPI et d'antigène (voir Annexe 1 et bulletins d'information de l'OMS sur les réactions vaccinales) peuvent servir de guide pour la prise de décision sur des mesures correctives pour les MAPI notifiées. Il importe également de connaître les taux de référence des événements médicaux notifiés dans le pays. Les taux de référence sont indépendants et ne sont pas liés au vaccin. Les taux observés (notifiés) comprennent à la fois les taux de référence et les taux relatifs au vaccin. La comparaison des taux de référence et des taux notifiés (observés) de MAPI servira à étayer une conclusion sur la causalité des événements dus à une réaction vaccinale (Tableau 16).

La Figure 4 présente une comparaison du taux de référence avec le taux observé d'un événement pour déterminer le taux de réactions vaccinales (c'est-à-dire le taux des événements qui sont réellement causés par le vaccin).

FIGURE 4. TAUX DE RÉACTIONS VACCINALES, TAUX OBSERVÉ ET TAUX DE RÉFÉRENCE



Note : Taux de réactions vaccinales = taux observés (notifiés) – taux de référence (non liés au vaccin).

Les taux de réactions vaccinales sont ensuite ventilés en deux sous-catégories : les taux de réactions vaccinales attendus et les taux de réactions vaccinales plus élevés. Les bulletins d'information de l'OMS sur les réactions vaccinales²⁶ donnent les taux « attendus » de réactions vaccinales (la partie « Y » dans la Figure 4), en se référant aux données pré- et post-homologation. Ces taux de réactions vaccinales attendus sont des taux connus du fait des propriétés inhérentes aux vaccins et de la réponse des personnes vaccinées. Si la valeur excède les taux « attendus » de réactions vaccinales, on doit se demander s'il s'agit d'une véritable augmentation du taux de réactions vaccinales ou si d'autres facteurs interviennent.

En outre, ces taux de réactions vaccinales notifiés dépendent de la source de notification – par exemple, le type de surveillance (active, passive, passive stimulée), des études spéciales, etc. En outre, ces notifications peuvent également être différentes, comme indiqué sur la notice du fabricant, et les taux doivent donc être interprétés avec prudence.

TABLEAU 16. FACTEURS À PRENDRE EN CONSIDÉRATION POUR LA COMPARAISON DE TAUX DE MAPI

Vaccins

Bien qu'un vaccin puisse contenir les mêmes antigènes qu'un autre, différents fabricants peuvent produire des vaccins (ou des lots du même vaccin) dont la composition diffère sensiblement, y compris par la présence (ou l'absence) d'un adjuvant ou d'autres composants. Du fait de ces variations, les vaccins ont une réactogénicité (capacité de provoquer des réactions vaccinales) différente qui, elle-même, influence la comparaison des taux attribuables au vaccin.

Âge

Le même vaccin administré à des groupes d'âge différents peut induire des taux de réaction attribuables au vaccin différents. Par exemple, le vaccin ROR administré à des nourrissons peut provoquer des convulsions fébriles. Ce symptôme n'apparaît pas quand le même vaccin est administré à des adolescents.

Dose de vaccin

La première dose de vaccin peut avoir un profil de réactogénicité différent de celui d'une dose de rappel du même vaccin. Par exemple, il est moins probable qu'une première dose de vaccin DTCa provoque un gonflement important du membre par rapport à l'effet du même vaccin en dose de rappel.

Définition de cas

Les événements indésirables peuvent être définis différemment dans des études de surveillance / de recherche qui n'utilisent pas la même définition des cas. Ne pas utiliser des définitions de cas normalisées peut, par conséquent, avoir un impact sur l'estimation du taux de MAPI. La Brighton Collaboration a rédigé des définitions de cas pour de nombreuses réactions vaccinales (www.brightnollaboration.org).

Durée

Il importe que les estimations des taux de MAPI soient limitées à une durée définie (par exemple, un trimestre, une année) afin de permettre une comparaison valide. Cette limite de temps est utile pour l'interprétation des taux de MAPI dus à de possibles réactions vaccinales ou à des événements concomitants. Elle accroît également la validité des taux car le dénominateur (doses de vaccin administrées pendant une période déterminée) contribue à améliorer la précision des estimations.

Méthodes de surveillance

La façon dont les données de surveillance sont collectées peut modifier le taux. Par exemple, les données de surveillance peuvent être collectées activement ou passivement, au moyen d'essais cliniques pré- et post-homologation, avec ou sans randomisation et témoins avec placebo.

Conditions de référence

Le taux de référence de certains événements peut varier selon les communautés. Cela peut avoir une influence sur les taux observés, même si le taux attribuable au vaccin est le même dans les différentes communautés. Par exemple, les notifications de décès post-vaccination peuvent être plus élevées dans un pays qui a un taux de référence plus élevé de décès dus à des infections concomitantes.

²⁶ WHO vaccine reaction rates information sheets. Genève : Organisation mondiale de la Santé (www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets, consulté le 1er août 2014).

Dans le scénario présenté ici, on peut comparer le taux observé de 0,44 % d'accès fébriles notifiés dans un pays A avec le taux attendu d'accès fébriles post-vaccination anti-rougeoleuse, qui est de 0,03 %. Donc le taux observé (notifié) de 0,44 % est supérieur au taux attendu de réactions vaccinales (0,03 %), ce qui nécessite une investigation. Nous nous sommes demandé si la définition de cas était pertinente, si l'intervalle avant déclenchement coïncidait avec l'intervalle des cas d'accès fébriles post-vaccinaux notifiés ou s'il y avait un problème avec le produit vaccinal. Dans toute analyse des événements vaccinaux indésirables, les confusions ou sources de biais qui doivent être prises en considération comprennent (mais sans s'y limiter) l'âge, le genre, la race/l'appartenance ethnique, la saison (par exemple, pour les vaccins contre la grippe) et le pays/la région.

Au niveau international, l'analyse des données a pour but principal d'identifier les signaux et de comparer les données de sécurité pré- et post-homologation, ainsi que d'échanger les résultats entre pays pour étayer la prise de décision. L'analyse des données aide également les fabricants à garantir l'innocuité des vaccins pendant leur production.

7.3 COMMENT DÉTERMINER UNE CAUSE ?

Tant que l'investigation n'est pas terminée, on peut seulement formuler une hypothèse de travail. Ensuite, il est possible d'analyser les données, d'attribuer une cause à l'événement et de le classer dans une des catégories de MAPI. Pour quelques événements médicaux, le diagnostic lui-même montrera si la cause est liée à une erreur de vaccination, est une réaction liée au vaccin, concomitante ou associée à l'injection. Dans d'autres cas, l'identification de la cause nécessitera des informations supplémentaires et des preuves.

La comparaison des données de référence avec les données (observées) ne permet pas de déterminer la causalité. Elle permet seulement de formuler une hypothèse. Pour conclure qu'un vaccin provoque une réaction particulière, il faut démontrer que le risque chez des personnes vaccinées est plus grand que chez les personnes non vaccinées, à condition que les effets de confusion et de biais soient exclus. L'estimation du risque relatif et du risque attribuable est nécessaire et une analyse rétrospective ou prospective des données disponibles ou la conception des études épidémiologiques (séries de cas, études de cohorte et cas-témoins) renforcera la conclusion du lien de causalité.

Résumé

L'analyse des données est importante pour identifier les problèmes, formuler une hypothèse et la tester ensuite.

- Les données doivent être interprétées avec précaution : il faut comparer les taux et non les valeurs absolues, prendre en compte les définitions de cas et utiliser des données appropriées pour le dénominateur, si elles sont disponibles. Les bulletins d'information de l'OMS sur les taux de réactions vaccinales fournissent des taux de réactions pour des vaccins spécifiques qui peuvent être utiles dans la comparaison des taux. Les taux de réactions vaccinales notifiés dépendent de la source de notification, telle que le type de surveillance et des études spéciales, et ces taux doivent donc être interprétés avec précaution.
- La comparaison des données de référence avec les données observées ne prouve pas la causalité. Elle permet seulement de formuler l'hypothèse. Pour conclure qu'un vaccin provoque une réaction vaccinale, il faut démontrer que le risque chez les personnes vaccinées est plus élevé que chez celles qui ne le sont pas.
- L'analyse et l'interprétation des taux notifiés commenceront par l'identification du vaccin et des problèmes de vaccination. Il importe donc de disposer d'un système de notification complet avec un taux de couverture élevé. Dans ce but, une recherche des cas supplémentaires, en particulier pendant les investigations, est nécessaire car la sous-notification est fréquente dans les systèmes de surveillance passive/spontanée.

Bibliographie :

- Bonhoeffer J, Bentsi-Enchill A, Chen RT, Fisher MC, Gold MS, Hartman K et al. Guidelines for collection, analysis and presentation of vaccine safety data in pre- and post-licensure clinical studies. *Vaccine*. 2009;27:2282–88.
- LeBaron CW, Daoling Bi, Sullivan BJ, Beck C, Gargiullo P. Evaluation of potentially common adverse events associated with the first and second doses of measles-mumps-rubella vaccine. *Pediatrics*. 2006;118:1422–30.
- Bulletins de l'OMS sur les réactions vaccinales. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2012
 - Lien vers la liste des bulletins d'information : www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccine-information-sheets, consulté le 1er août 2014.
 - Guide to the WHO information sheets on observed rates of vaccine reactions : http://www.who.int/entity/vaccine_safety/initiative/tools/Guide_Vaccine_rates_information_sheet.pdf, consulté le 1er août 2014.

8

ÉVALUATION DU LIEN DE CAUSALITÉ D'UNE MAPI

L'évaluation du lien de causalité est l'évaluation systématique des informations obtenues sur une MAPI afin de déterminer s'il est vraisemblable que l'événement ait été causé par le(s) vaccin(s) reçu(s). L'évaluation du lien de causalité ne permet pas nécessairement de déterminer s'il existe ou non une relation irréfutable, mais atteste généralement d'un degré d'association entre les événements indésirables notifiés et le vaccin/la vaccination (Tableau 17). Néanmoins, l'évaluation du lien de causalité est une partie essentielle du suivi des MAPI et elle accroît la confiance dans le programme national de vaccination. Les personnes vaccinées souhaitent savoir si l'événement indésirable qu'elles subissent est dû au vaccin. Elles peuvent croire que si un événement se produit à la suite d'un autre, celui-ci en est la cause. Il peut être difficile d'expliquer que cela peut ne pas être le cas. L'évaluation du lien de causalité peut apporter une explication plus descriptive qui peut rassurer la personne vaccinée et résulter en une meilleure gestion de l'événement au profit de la personne vaccinée. En substance, déterminer si une MAPI est attribuée ou non au vaccin ou à la vaccination permet de décider des étapes nécessaires pour réagir face à l'événement.

Pour compléter ce chapitre, on peut consulter la publication de l'OMS Évaluation du lien de causalité pour les manifestations post-vaccinales indésirables (MAPI) : manuel d'utilisation de la classification OMS révisé. (voir la bibliographie). Il serait utile de se le procurer en plus du présent manuel.



TABLEAU 17. **UTILITÉ ET LIMITATIONS DE L'ÉVALUATION NORMALISÉE DU LIEN DE CAUSALITÉ DES CAS**

Ce que l'évaluation du lien de causalité peut faire	Ce que l'évaluation du lien de causalité ne peut pas faire
Classer la vraisemblance d'un lien causal	Changer une incertitude en certitude Prouver le lien entre le vaccin et l'événement
Atténuer le désaccord entre les évaluateurs des cas	Fournir une mesure précise/quantitative de la vraisemblance d'un lien
Améliorer l'évaluation scientifique des cas ; action éducative	Quantifier la contribution d'un vaccin au développement de l'événement indésirable
Annoter les notifications de cas individuels	Faire la distinction entre les cas que l'on peut classer ou non dans une catégorie

L'évaluation du lien de causalité est importante pour :

- identifier des problèmes liés au vaccin ;
- identifier des problèmes liés à une erreur de vaccination ;
- exclure les événements concomitants ;
- détecter les signaux pour un suivi potentiel, tester une hypothèse et faire des recherches ; et
- valider les données d'innocuité pré-homologation à partir de données de surveillance post-commercialisation.

La qualité de l'évaluation du lien de causalité dépend de trois facteurs :

1. le fonctionnement du système de notification des MAPI en termes de réactivité et d'efficacité (la qualité de la notification des cas et de l'investigation de suivi) ;
2. la disponibilité de services médicaux et de laboratoires appropriés pour l'investigation et le suivi des cas, et l'accès aux informations de référence sur les taux de maladies/pathologies dans la population en l'absence de vaccination ; et
3. la qualité du processus d'analyse du lien de causalité, notamment l'accès à une expertise appropriée.

Une évaluation adéquate du lien de causalité ne peut être fondée sur des informations inappropriées ou incomplètes sur les cas. Si toutefois l'évaluation est entreprise, les MAPI risquent d'être considérées comme non classables ou non évaluables du fait du manque d'informations. En revanche, même avec des informations complètes, les MAPI peuvent être classées comme indéterminées en raison du manque de preuves d'un lien causal, ou en raison de preuves externes contradictoires, ou d'autres incohérences. Néanmoins, ces évaluations doivent être enregistrées car la notification d'un plus grand nombre de cas peut aboutir à un signal plus fort et à une hypothèse plausible, ou à une réfutation plus forte de tout lien.

En résumé, l'évaluation du lien de causalité ne prouvera ni ne réfutera habituellement pas une association entre un événement indésirable et la vaccination. Elle a pour but d'aider à déterminer le niveau de certitude d'une telle association. Souvent, il n'est pas possible d'établir une association causale irréfutable ou une absence d'association pour un événement particulier.

8.1 NIVEAUX D'ÉVALUATION DU LIEN DE CAUSALITÉ DES MAPI

L'évaluation du lien de causalité des MAPI consiste en une investigation des relations entre un vaccin et un événement selon trois niveaux – le niveau de la population, le niveau de notification de cas de MAPI individuels et le niveau d'investigation des signaux – tous dépendant d'une évaluation du lien de causalité de cas individuels. Pour plus de détails, voir le Tableau 18.

TABLEAU 18. ÉVALUATION DU LIEN DE CAUSALITÉ À DIFFÉRENTS NIVEAUX

Niveau de la population : On utilise des données de surveillance et une méthodologie statistique appropriée pour tester l'hypothèse d'un lien de causalité entre l'utilisation d'un vaccin et une MAPI particulière. Au niveau de la population, l'objectif est de répondre à la question « Le vaccin administré peut-il provoquer un événement indésirable particulier ? » Cette analyse peut quelquefois être combinée avec une évaluation du lien de causalité au niveau individuel (de MAPI enregistrées dans ce système), certains ou tous les cas étant susceptibles de faire l'objet d'une analyse ou d'une évaluation du lien de causalité au niveau individuel avant inclusion dans une analyse de groupe.

Notification de cas de MAPI individuels : L'objectif est d'estimer la probabilité que la survenue chez un individu particulier d'une MAPI notifiée ait un lien causal avec l'utilisation d'un vaccin particulier. L'objectif de l'évaluation du lien de causalité au niveau individuel est de répondre à la question « Le vaccin administré à un individu particulier est-t-il la cause de l'événement particulier notifié ? » Il n'est généralement pas possible d'établir un lien de causalité irréfutable entre une MAPI particulière et un vaccin particulier sur la base d'une seule notification de cas de MAPI.

Investigation des signaux : L'évaluation du fait qu'un vaccin particulier soit la cause vraisemblable d'une MAPI particulière prend en compte tout un ensemble d'éléments : les cas de MAPI individuels, les données de surveillance et, le cas échéant, les investigations de grappes ainsi que des données non cliniques.

8.2 BASE SCIENTIFIQUE : CRITÈRES DE CAUSALITÉ DANS LE PROCESSUS D'ÉVALUATION DU LIEN DE CAUSALITÉ

Les critères de causalité sont généralement considérés comme issus du travail de Bradford Hill en 1965 en tant que conditions minimales nécessaires pour apporter une preuve appropriée à l'appui d'un lien de causalité. Parmi les huit critères cités par Hill, les huit suivants sont les plus pertinents pour répondre à la question « Un vaccin donné peut-il provoquer un événement particulier ? » Le premier critère est essentiel.

Relation temporelle : l'exposition au vaccin doit précéder la survenue de l'événement. L'exposition précède toujours la survenue. Si on pense qu'un facteur « A » est la cause d'une maladie, il est clair que ce facteur « A » doit toujours précéder la survenue de la maladie. C'est le seul critère absolument essentiel de causalité.

Plausibilité biologique : la plausibilité biologique peut être un argument en faveur ou en défaveur d'un lien causal avec le vaccin. En d'autres termes, l'association doit être compatible avec la théorie existante et les connaissances sur le mode d'action du vaccin.

Force de l'association : plus forte est l'association (statistiquement), plus vraisemblable est la relation de causalité.

Cohérence d'une association : l'association est cohérente lorsque les résultats sont reproduits dans des études menées dans différents contextes, différentes populations et en utilisant différentes méthodes.

Spécificité : le vaccin est la seule cause de l'événement qui peut être mise en évidence.

Preuve définitive que le vaccin est la cause de l'événement : des observations cliniques ou des résultats de laboratoire prouvent que le vaccin est la cause de l'événement.

Examen d'autres explications possibles : dans l'évaluation du lien de causalité, toutes les autres explications étiologiques raisonnables doivent être envisagées.

Preuves antérieures du lien causal entre un événement similaire et le vaccin en question : le concept de « réexposition » est plus fréquemment utilisé dans la recherche du lien de causalité médicamenteuse, mais il a également été utile dans l'examen de certains événements liés à un vaccin (par exemple, pour le syndrome de Guillain-Barré (SGB) se produisant chez un même individu à trois occasions différentes dans les semaines suivant l'administration du vaccin antitétanique).

8.3 SÉLECTION DE CAS POUR L'ÉVALUATION DU LIEN DE CAUSALITÉ DES MAPI

Toutes les MAPI notifiées, même si elles font l'objet d'investigations détaillées, ne doivent pas nécessairement être soumises à une évaluation formelle de causalité. Dans certains cas, il apparaît immédiatement que les symptômes étaient survenus avant la vaccination. Il est généralement recommandé d'évaluer la causalité dans les cas suivants :

- MAPI graves, selon la définition de « grave » conforme à la réglementation (c'est-à-dire les événements potentiellement mortels ou entraînant un décès, une hospitalisation, une incapacité importante ou une anomalie congénitale), pour lesquels il est important de déterminer si un vaccin a été responsable de l'événement ;
- grappes d'événements au-dessus du taux ou du niveau de sévérité attendu, où il est important de déterminer si le nombre de cas liés à la vaccination est bien évalué et donc si une mesure doit être prise ; et
- signaux générés suite à un cas particulier inhabituel ou une grappe de cas qui nécessitent alors une analyse ou investigation.

D'autres MAPI peuvent également faire l'objet d'une évaluation de causalité s'il est nécessaire de les évaluer avec plus de précision selon la nécessité d'entreprendre une investigation ou un suivi détaillé, comme décrit ci-après :

- MAPI qui peut avoir été provoquée par une erreur de vaccination (par exemple, abcès bactérien, réaction locale sévère, forte fièvre ou septicémie, lymphadénite consécutive au BCG, syndrome de choc toxique);
- événements liés à une cause inexpliquée se produisant dans les 30 jours après une vaccination (et non repris dans la liste figurant sur la notice du produit) ; et
- événements qui suscitent une forte inquiétude des parents ou de la communauté et pour lesquels une évaluation formelle de cas peut apporter une explication détaillée plus rassurante aux parents et/ou à la communauté (par exemple épisode hypotonique-hyporéactif, accès de fièvre).

8.4 ÉTAPES À SUIVRE AVANT DE COMMENCER UNE ÉVALUATION DU LIEN DE CAUSALITÉ

Il y a deux conditions préalables avant de pouvoir mener une évaluation du lien de causalité, à savoir :

1. L'investigation des cas de MAPI doit être terminée. Les évaluations prématurées avec une investigation incomplète peuvent entraîner une erreur de classement de l'événement. Lorsqu'une investigation est incomplète, il faut poursuivre les efforts afin d'obtenir des informations et des documents supplémentaires.

2. Il doit y avoir un « diagnostic » (voir ci-après) basé sur des critères normalisés ou largement acceptés concernant l'événement indésirable, les signes cliniques, les résultats anormaux de laboratoire, les symptômes et/ou la maladie en question. En d'autres termes, on doit comprendre clairement quel vaccin est associé à l'événement spécifique qui a été notifié.

8.5 MÉTHODE D'ÉVALUATION DU LIEN DE CAUSALITÉ

La publication de l'OMS Évaluation du lien de causalité pour les manifestations post-vaccinales indésirables (MAPI) : manuel d'utilisation de la classification OMS révisé a été élaborée par l'OMS en tant que méthode pour aider les comités nationaux dans l'analyse des cas de MAPI et l'évaluation du lien de causalité. Elle est fondée sur un algorithme conçu par le réseau américain de centres de recherche clinique sur l'évaluation de la sécurité vaccinale (*Clinical Immunization Safety Assessment*, CISA) et avec de nouvelles définitions des MAPI proposées par le Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS).

L'algorithme de causalité révisé de l'OMS est axé sur deux questions essentielles : « Y a-t-il dans la littérature une (des) preuve(s) que ce(s) vaccin(s) puisse(nt) provoquer l'événement notifié s'il(s) est (sont) administré(s) correctement ? et « L'événement a-t-il eu lieu dans un intervalle de temps plausible après l'administration du vaccin ? L'Aide-mémoire de l'OMS sur l'évaluation du lien de causalité décrivant l'algorithme et résumant le processus doit être gardé à portée de main.²⁷

L'évaluation du lien de causalité comprend quatre étapes. Les étapes et leur objet sont décrits ci-après :

Étape 1. Éligibilité : pour décider si le cas de MAPI répond aux critères minima d'évaluation du lien de causalité tels que présentés ci-après.

Étape 2. Liste de contrôle : pour analyser systématiquement les informations disponibles et pertinentes afin d'examiner les causes possibles de la MAPI (Annexe I).

Étape 3. Algorithme : pour orienter vers la causalité en utilisant les informations réunies dans la liste de contrôle.

Étape 4. Classement : pour caractériser le lien de la MAPI avec le vaccin/la vaccination sur la base de l'orientation déterminée par l'algorithme.

Étape 1 : Éligibilité

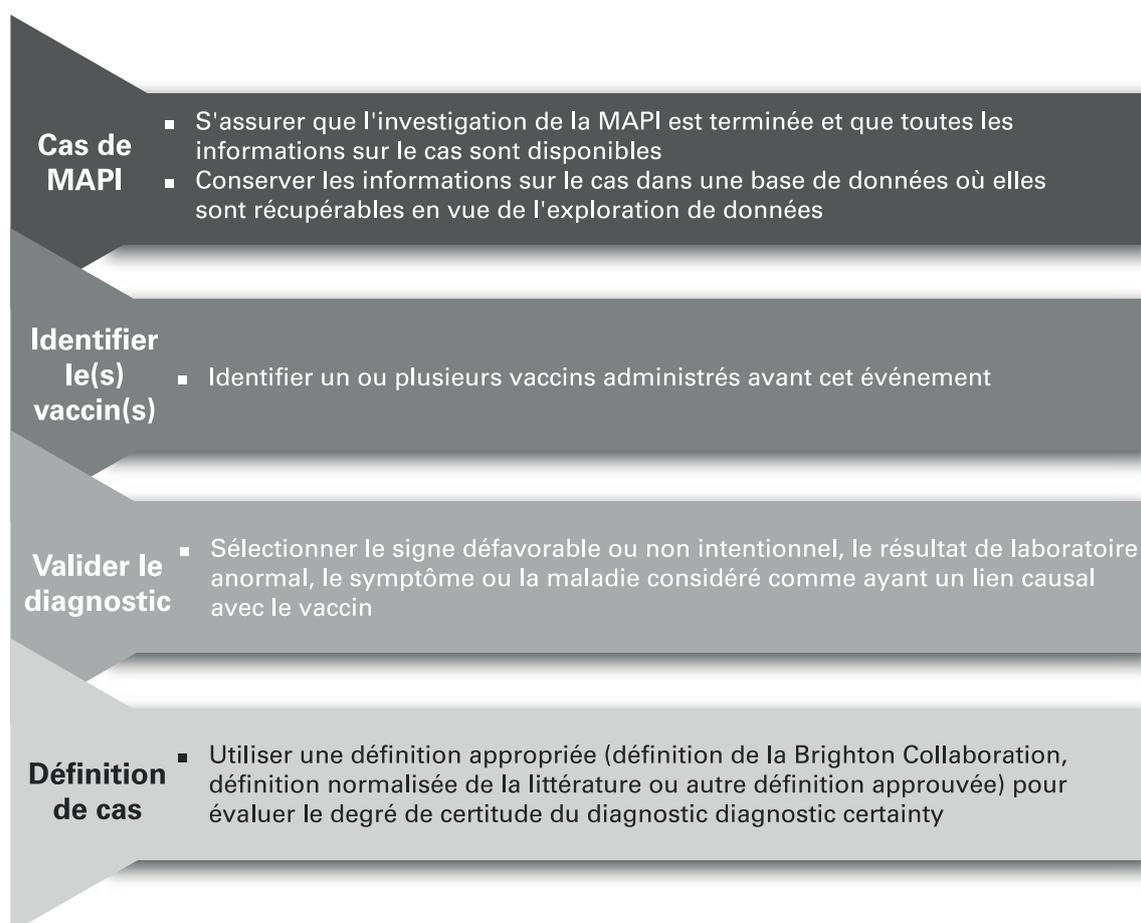
Cela peut paraître évident, mais pour effectuer une évaluation du lien de causalité, il faut d'abord confirmer que le vaccin a été administré avant que l'événement se produise (Figure 5). Pour cela, il faut demander un historique aux acteurs concernés afin de déterminer avec précision quand ont eu lieu la vaccination et le déclenchement de signes et/ou symptômes éventuels en lien avec l'événement évalué. Il est également essentiel de

27 WHO Aide-mémoire on causality assessment. Genève, Organisation mondiale de la Santé (http://www.who.int/vaccine_safety/publications/AEFI_aide_memoire.pdf, consulté le 1er août 2014).

confirmer le « diagnostic » de la MAPI notifiée. Un diagnostic valide peut être un signe clinique, un symptôme, un résultat anormal de laboratoire ou une maladie avec des précisions claires sur son déclenchement. Le diagnostic devrait également répondre à une définition de cas normalisée pour le processus pathologique évalué. Il est préférable d'adopter les définitions de cas de la Brighton Collaboration (voir Bibliographie) quand elles sont disponibles. À défaut, on peut adapter les définitions de cas publiées dans la littérature médicale, les lignes directrices nationales ou la pratique clinique locale. Si l'événement notifié n'est pas conforté par un diagnostic valide, il peut être impossible de classer correctement la MAPI et des informations supplémentaires doivent être collectées afin d'obtenir un diagnostic valide ou de clarifier la définition de l'événement dont la causalité est évaluée par rapport à une vaccination donnée.

Il importe également de noter que le processus révisé concerne l'évaluation du lien de causalité d'un cas de MAPI individuel avec un vaccin particulier. Cependant, dans le cas où plusieurs vaccins sont administrés simultanément, une évaluation du lien de causalité peut être réalisée en prenant en compte chacun d'eux séparément.

FIGURE 5. ÉVALUATION DU LIEN DE CAUSALITÉ : ÉLIGIBILITÉ



Source : Évaluation du lien de causalité pour les manifestations post-vaccinales indésirables (MAPI) : manuel d'utilisation de la classification OMS révisé. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2013.

Si une MAPI est notifiée et qu'il s'avère qu'elle ne répond pas aux critères d'éligibilité parce que l'information ne semble pas adéquate, il importe d'essayer de collecter davantage d'informations pour s'assurer que le cas remplisse les critères d'éligibilité. En outre, tous les cas notifiés (y compris ceux qui ne répondent pas aux critères d'éligibilité) pourraient être conservés dans un répertoire (de préférence sous forme électronique) afin de pouvoir être évalués s'il s'y ajoutait d'autres informations par notification de cas similaires, nouveaux éléments dans la littérature, ou par l'analyse périodique de bases de données.

Lorsque cette étape est achevée avec succès, les personnes chargées de l'analyse définissent la « question de causalité » (Figure 6).

FIGURE 6. QUESTION SUR LA CAUSALITÉ

Formuler ici votre question sur la causalité :

Le vaccin/la vaccination a-t-il/elle _____ causé _____ ?

(l'événement à analyser à l'étape 2)

Source : Évaluation du lien de causalité pour les manifestations post-vaccinales indésirables (MAPI) : manuel d'utilisation de la classification OMS révisé. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2013.

Étape 2 : Liste de contrôle

La liste de contrôle contient des éléments servant à guider l'évaluateur ou le comité de personnes chargé de réunir des preuves pour étudier le cas (Tableau 19). Elle est conçue pour rassembler des informations sur les liens entre la MAPI, la vaccination et le patient dans les domaines essentiels suivants :

1. Existe-t-il une preuve en faveur d'autres causes ?
2. Existe-t-il une association connue avec le vaccin/la vaccination dans la littérature médicale ? Dans l'affirmative, l'événement en cours d'évaluation s'est-il produit dans un intervalle de temps approprié et, si c'est le cas, était-il associé avec le produit vaccinal, une erreur de vaccination ou l'anxiété due à la vaccination ?
3. Existe-t-il une preuve solide à l'encontre d'un lien causal ?
4. Autres facteurs justifiant le classement (par exemple, taux de référence de l'événement, état de santé présent et passé, facteurs de risque potentiels, traitement, plausibilité biologique, etc.).

TABLEAU 19. LISTE DE CONTRÔLE DE L'ÉVALUATION DU LIEN DE CAUSALITÉ

I. Existe-t-il une preuve forte en faveur d'autres causes ?
<ul style="list-style-type: none"> ■ Un examen clinique ou des tests de laboratoire réalisés sur le patient confirment-ils une autre cause ?
II. Existe-t-il un lien causal connu avec le vaccin ou la vaccination ?
Produit(s) vaccinal(aux)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Existe-t-il une preuve dans la littérature indiquant que le(s) vaccin(s) peuvent être la cause de l'événement notifié même s'il(s) est (sont) administré(s) correctement ? ■ Un test spécifique a-t-il démontré le rôle causal du vaccin ou d'un quelconque de ses composants ?
Erreur de vaccination
<ul style="list-style-type: none"> ■ Y avait-il une erreur de prescription ou une non-observance des recommandations en rapport avec l'utilisation du vaccin ? ■ Le vaccin (ou un quelconque de ses composants) a-t-il été administré non stérilement ? ■ Le vaccin présentait-il un état anormal au moment de l'administration ? ■ Le vaccinateur a-t-il commis une erreur dans la constitution/préparation du vaccin ? ■ Y a-t-il eu une erreur de manipulation du vaccin ? ■ Le vaccin a-t-il été administré de manière incorrecte ?
Anxiété due à la vaccination
<ul style="list-style-type: none"> ■ L'événement peut-il avoir été provoqué par l'anxiété due à la vaccination ?
II (Moment) Dans le cas d'une réponse affirmative à l'une quelconque des questions en II :
<ul style="list-style-type: none"> ■ L'événement s'est-il produit durant la période de risque accru, après administration du vaccin ?
III. Existe-t-il une preuve forte à l'encontre du lien causal ?
<ul style="list-style-type: none"> ■ Existe-t-il une preuve forte à l'encontre du lien causal ?
IV. Autres facteurs qualifiants pour le classement
<ul style="list-style-type: none"> ■ L'événement pourrait-il s'être produit indépendamment de la vaccination (taux de référence) ? ■ L'événement pourrait-il être une manifestation d'une autre pathologie ? ■ Un événement comparable a-t-il eu lieu après administration d'une dose antérieure d'un vaccin similaire ? ■ Y a-t-il eu exposition à un facteur de risque potentiel ou à une toxine avant l'événement ? ■ Existait-il une maladie aiguë avant l'événement ? ■ L'événement s'est-il produit dans le passé indépendamment de la vaccination ? ■ Le patient prenait-il un médicament quelconque avant la vaccination ? ■ Y a-t-il des arguments biologiques plausibles indiquant que le vaccin puisse être la cause de l'événement ?

Source : Évaluation du lien de causalité pour les manifestations post-vaccinales indésirables (MAPI) : manuel d'utilisation de la classification OMS révisé. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2013.

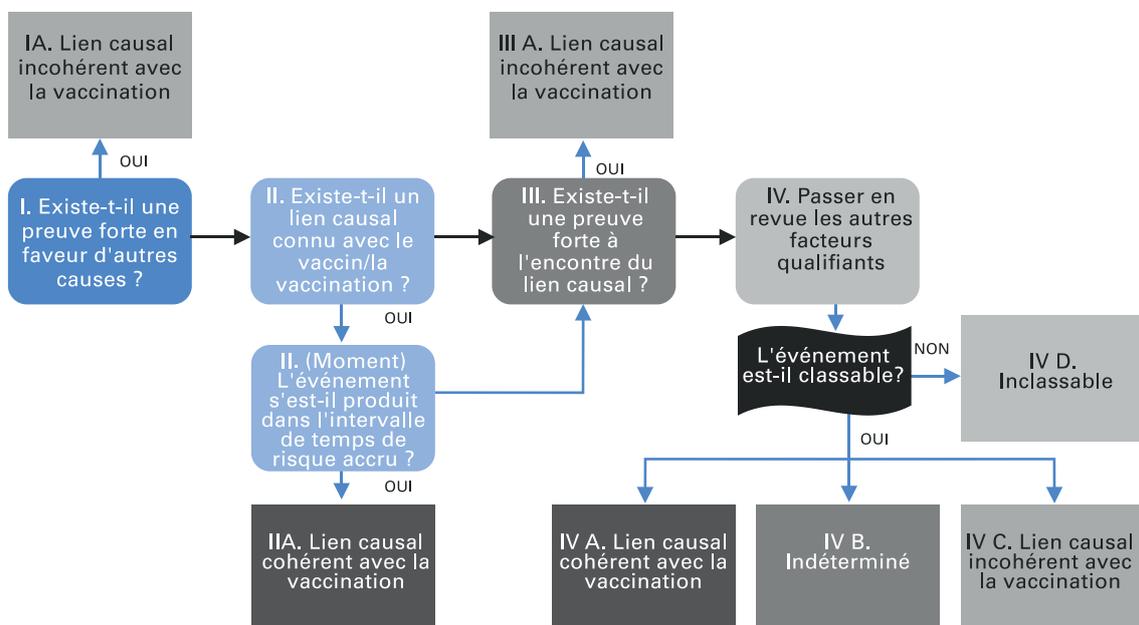
(Voir Annexe 5 pour le modèle normalisé de liste de contrôle.)

Étape 3 : Algorithme

L'algorithme (Figure 7) reprend les questions essentielles et les réponses correspondantes dans la liste de contrôle. Une approche par étapes utilisant l'algorithme peut contribuer à déterminer s'il existe un lien plausible entre la MAPI et la vaccination ou si cette MAPI est indéterminée ou inclassable.

L'algorithme et son utilisation repris ici sont décrits en détail dans le manuel d'utilisation. En particulier, certaines des réponses – aux questions IA, IIA et IIIA, par exemple – ont une plus grande importance et ont un plus grand poids dans les conclusions. Si la conclusion est « cas inclassable », les personnes chargées de l'analyse doivent déterminer les raisons pour lesquelles le classement n'est pas possible et tout faire pour obtenir les informations ou la preuve manquante afin de permettre un classement.

FIGURE 7. ÉVALUATION DU LIEN DE CAUSALITÉ : ALGORITHME



Source : Évaluation du lien de causalité pour les manifestations post-vaccinales indésirables (MAPI) : manuel d'utilisation de la classification OMS révisé. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2013.

Étape 4 : Classement

Le classement final est basé sur l'existence d'informations appropriées sur le cas, comme mentionné plus haut. Après utilisation de l'algorithme, un cas peut être classé comme suit (Figure 8):

Association compatible avec la vaccination

A1 : réaction liée au produit vaccinal, ou

A2 : réaction liée à un défaut de qualité du vaccin, ou

A3 : réaction liée à une erreur de vaccination, ou

A4: réaction liée à l'anxiété due à la vaccination.

Indéterminé

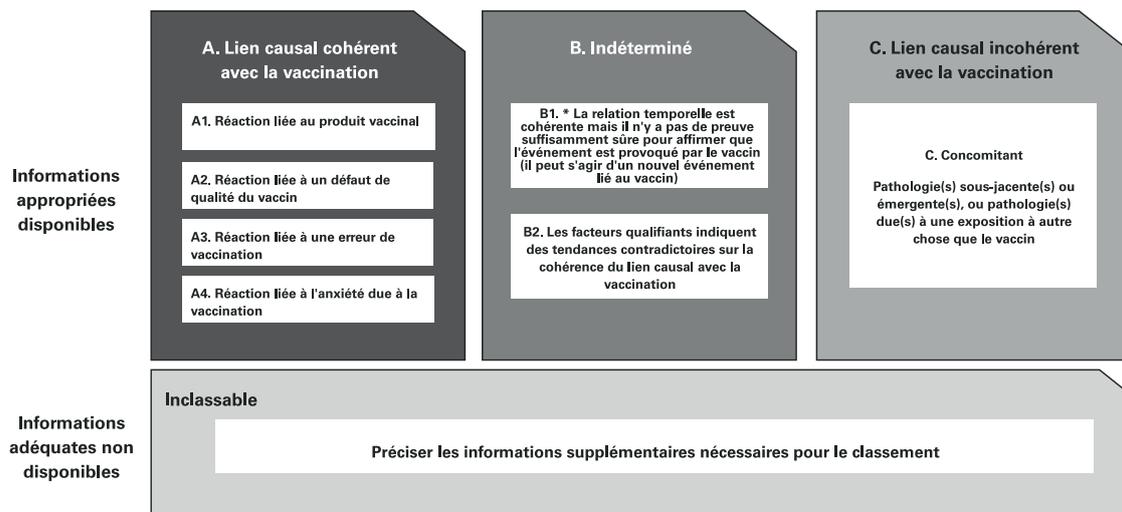
B1. La relation temporelle est cohérente mais il n’y a pas de preuve suffisamment sûre pour affirmer que l’événement est provoqué par le vaccin. Cela peut être un nouvel événement lié au vaccin. C’est un signal potentiel et une investigation doit être envisagée.

B2. L’analyse des facteurs indique des tendances contradictoires sur la cohérence du lien causal avec la vaccination.

Lien causal incohérent avec la vaccination (coïncidence)

La relation peut être due à une (des) situation(s) sous-jacente(s) ou émergente(s), ou des situations liées à une exposition à autre chose que le vaccin. Un cas sur lequel on ne dispose pas d’informations permettant de tirer une conclusion quant à la causalité est « inclassable » et nécessite des informations supplémentaires pour continuer l’analyse. Les informations disponibles sur des cas inclassables devraient être enregistrées dans un fichier ou une base de données électronique qui devrait être passé en revue périodiquement afin de déterminer si des informations supplémentaires sont disponibles de façon à permettre un classement et à effectuer des analyses pour identifier des signaux.

FIGURE 8. ÉVALUATION DU LIEN DE CAUSALITÉ : CLASSEMENT



* B1 : Signal potentiel qui pourrait être pris en compte pour une investigation

Source : Évaluation du lien de causalité pour les manifestations post-vaccinales indésirables (MAPI) : manuel d’utilisation de la classification OMS révisé. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2013.

Les pays sont encouragés à adopter le nouveau processus révisé d’évaluation du lien de causalité lors des analyses réalisées par le comité d’experts. Le classement final (Étape 4) est essentiel car il indique la direction pour les actions de suivi. Il est important de noter que le classement final d’une MAPI donnée peut changer lorsque les connaissances et les informations sont actualisées.

Lorsqu’une MAPI se produit sous forme de grappes, il importe d’envisager chaque cas séparément et d’effectuer indépendamment une évaluation du lien de causalité et un classement pour chaque cas dans la grappe. Après le classement, les cas doivent être repris dans une liste descriptive (line listing) pour dégager un profil éventuel. L’identification d’un profil est importante pour guider les mesures à prendre ainsi que pour identifier des signaux.

8.6 MESURES À PRENDRE APRÈS ÉVALUATION DU LIEN DE CAUSALITÉ

Quel que soit le résultat de l'évaluation du lien de causalité, les leçons tirées de celle-ci doivent fournir des indications sur le programme de vaccination aux administrateurs du programme de vaccination techniques et administratifs. Les résultats doivent être communiqués rapidement et de manière claire et les messages relatifs aux étapes suivantes doivent également être clairs. Il s'agit entre autres de messages destinés à rassurer ou à indiquer les mesures spécifiques à prendre dans le cadre du programme (formation, recherche, systèmes de modification, perfectionnement des outils, etc.) pour éviter et/ou minimiser la répétition de ces événements.

Les programmes nationaux de vaccination doivent établir des protocoles normalisés pour réagir face aux MAPI. Ceux-ci doivent être décidés par un comité national et approuvés par le système de prise de décision existant dans le pays. La section suivante propose certains exemples de types de réponses en fonction des différentes conclusions concernant la causalité tirées de l'évaluation.

A. Lien causal cohérent avec la vaccination

A1. Réaction liée au produit vaccinal

Lorsque de tels cas sont confirmés, il faut suivre les protocoles adoptés par chaque pays.

A2. Réaction liée à un défaut de qualité du vaccin

Si cette réaction est liée à une série ou un lot particulier de vaccins, la distribution de cette série / lot doit être contrôlée et des instructions spécifiques doivent être formulées sur l'utilisation ou la non-utilisation de cette série / lot. Il est important de communiquer les informations à l'ANR et à l'autorité de commercialisation qui se rapprocheront du fabricant.

L'OMS doit être contactée par le bureau national local de l'Organisation ou par le Centre de surveillance de l'OMS à Uppsala (<http://www.who-umc.org/>) et l'information doit être diffusée afin que d'autres pays utilisant le vaccin soient alertés.

A3. Réaction liée à une erreur de vaccination

La formation et le renforcement des capacités sont essentiels pour éviter la répétition de telles réactions.

A4. Réaction liée à l'anxiété due à la vaccination

La vaccination doit avoir lieu dans un environnement confortable et sécurisant.

B. Indéterminé

B1. Relation temporelle cohérente mais preuves insuffisantes du lien de causalité

Les détails de tels cas de MAPI doivent être conservés dans une base de données nationale. Par la suite, ils peuvent permettre d'identifier un signal indicateur d'un nouveau lien causal potentiel ou un nouvel aspect d'une association connue, entre un vaccin et

un événement ou un ensemble d'événements associés.

B2. Tendances contradictoires sur la cohérence du lien causal

Ces cas sont classés en fonction des preuves disponibles. Des informations supplémentaires pourront éventuellement permettre de reclasser un cas de manière plus définitive dans une catégorie déterminée. Pendant l'évaluation, les personnes chargées de l'analyse doivent identifier les informations supplémentaires potentiellement utiles pour finaliser l'évaluation du lien de causalité et devraient s'efforcer d'obtenir les informations et l'expertise auprès de ressources nationales ou internationales. Le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS)²⁸ peut être sollicité pour obtenir des orientations via l'OMS, en particulier lorsqu'un événement peut avoir un impact important sur le programme de vaccination.

C. Lien causal incohérent avec la vaccination (coïncidence)

L'information et la confirmation de son exactitude doivent être fournies aux patients, à leurs proches et aux prestataires de soins ainsi qu'à la communauté.

RÉSUMÉ

- L'évaluation du lien de causalité est l'analyse systématique de données individuelles ou de données sur l'ensemble de la population relatives à une MAPI pour déterminer la vraisemblance d'un lien causal entre l'événement et le(s) vaccin(s) reçu(s).
- La qualité de l'évaluation du lien de causalité dépend de facteurs tels que l'efficacité du système de notification et la qualité du processus d'analyse du lien de causalité.
- L'évaluation du lien de causalité détermine les étapes nécessaires pour réagir face à une MAPI, qu'elle soit ou non attribuable au vaccin ou au programme de vaccination.

BIBLIOGRAPHIE :

- Adverse effects of vaccines: evidence and causality. Washington (DC): Institute of Medicine; 2100 (www.iom.edu/Reports/2011/Adverse-Effects-of-Vaccines-Evidence-and-Causality.aspx, consulté le 1er août 2014).
- Halsey NA, Edwards KM, Dekker CL, Klein NP, Baxter R, Larussa P et al. Algorithm to assess causality after individual adverse events following immunizations. *Vaccine*. 2012;30(39):5791–8. Epub 2012 Apr 14.
- Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med*. 1965;58:295–300.
- Kohl KS, Gidudu J, Bonhoeffer J, Braun MM, Buettcher M, Chen RT et al. The development of standardized case definitions and guidelines for adverse events following immunization. *Vaccine*. 2007;25:5671–4. Epub 2007 Mar 12.
- Standard case definitions by the Brighton Collaboration (<https://brightoncollaboration.org/public/what-we-do/setting-standards/case-definitions.html>, consulté le 23 août 2014).
- Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB, editors. Adverse events associated with childhood vaccines: evidence bearing on causality. Washington (DC): Institute of Medicine, National Academy Press; 1994.
- Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI) – user manual for the revised WHO AEFI causality assessment classification. Genève : Organisation mondiale de la santé ; 2013 (http://www.who.int/vaccine_safety/publications/aevi_manual.pdf, consulté le 1er août 2014).
- Causality assessment of adverse events following immunization. *Wkly Epidemiol Rec*. 2001;76:85–92.

²⁸ Pour le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS), voir : http://www.who.int/vaccine_safety/committee/en/.

9

MESURES À PRENDRE ET SUIVI DE MAPI

La réponse aux MAPI peut faire intervenir des activités de suivi à court et/ou long terme. Les activités de suivi doivent être fondées sur des résultats d'investigations, des évaluations de causalité et des recommandations faites par les comités d'investigation/d'experts.

Les principales mesures de suivi peuvent avoir un impact sur le programme national de vaccination, ainsi que sur les programmes régionaux et mondiaux et leur planification.

9.1 SOINS DES PATIENTS

Il est de la plus grande importance de s'assurer que les personnes vaccinées affectées (patients) reçoivent un traitement approprié et rapide, quel que soit le diagnostic. Les symptômes bénins tels que fièvre et douleur bénignes seront vraisemblablement de courte durée et peuvent être pris en charge en rassurant et en informant les parents au moment de la vaccination. Le personnel de santé doit être capable de reconnaître une MAPI, savoir comment la traiter ou orienter le patient vers un médecin/un hôpital et doit notifier la MAPI dès que possible (comme recommandé dans les lignes directrices nationales).

9.1.1 PRISE EN CHARGE D'UNE RÉACTION ANAPHYLACTIQUE SUSPECTÉE OU D'UN ÉVANOUISSEMENT APRÈS LA VACCINATION

Les événements brusques et sévères se produisant après la vaccination, en particulier une syncope, sont fréquemment notifiés comme étant des réactions anaphylactiques. Cependant, une réaction anaphylactique post-vaccinale est considérée comme très rare et le risque (en général) est de 1 à 2 cas par million de doses de vaccin.

Le déclenchement d'une réaction anaphylactique peut avoir lieu quelques minutes (> 5 minutes) après la vaccination mais rarement jusqu'à deux heures plus tard. La progression des symptômes est rapide et implique généralement plusieurs systèmes corporels, presque toujours avec une réaction cutanée (érythème et/ou urticaire généralisé), ainsi que des signes d'obstruction du tractus respiratoire supérieur et/ou inférieur et/ou un collapsus circulatoire. Chez les jeunes enfants (bien qu'une réaction anaphylactique puisse se produire à tout âge), faiblesse, pâleur ou perte de conscience peuvent refléter une hypotension. En général, plus rapide est le déclenchement, plus sévère est la réaction. Les premiers symptômes peuvent être limités à un seul système corporel, entraînant un retard du diagnostic. Des réactions biphasiques dans lesquelles les symptômes se répètent 8 à 12 heures après l'attaque initiale ont été décrites ainsi que des attaques se prolongeant jusqu'à 48 heures.

Ces événements se produisent sans signes préalables. Un matériel d'urgence doit être



immédiatement disponible lors de toute vaccination. Tous les vaccinateurs doivent bien connaître les étapes concrètes à suivre pour sauver le patient en cas de réaction anaphylactique.²⁹ Chaque centre de vaccination doit disposer d'une trousse d'urgence avec de l'adrénaline. La date de péremption de l'adrénaline doit être inscrite à l'extérieur de la trousse d'urgence et la trousse doit être entièrement vérifiée trois ou quatre fois par an. Il est important de noter que les agents de santé peuvent diagnostiquer par erreur une syncope comme une réaction anaphylactique et administrer de l'adrénaline en urgence. Si une dose correcte d'adrénaline est administrée en fonction de l'âge et du poids du patient par voie intramusculaire, celui-ci ne court aucun danger. Cependant, une dose trop élevée, administrée sous forme d'injection intraveineuse ou intracardiaque ou administrée de façon répétée peut nuire au patient.

TABEAU 20. ÉTATS POUVANT ÊTRE CONFONDUS AVEC UNE RÉACTION ANAPHYLACTIQUE POST-VACCINALE

Diagnostic	Déclenchement : signes et symptômes
Événement vasovagal	Les symptômes sont habituellement immédiats (< 5 minutes) et commencent pendant le processus d'injection. Pas d'éruption cutanée, bradycardie mais pas tachycardie, pas d'atteinte respiratoire, résolution spontanée si le patient est prédisposé.
Épisode d'hypotonie et d'hyporéactivité	Déclenchement 2 à 6 heures après vaccination, pâleur soudaine, hypotonie et absence de réponse, habituellement chez le nourrisson. Pas d'éruption cutanée, atteinte respiratoire ou cardiovasculaire.
Crise	Déclenchement habituellement au moins 6 à 8 heures après vaccination avec un vaccin inactivé. Soudaine absence de réponse habituellement avec des mouvements tonico-cloniques, habituellement état fébrile, pas d'atteinte cardiovasculaire, pas d'atteinte respiratoire hormis apnée ou aspiration.
Aspiration de vaccin oral (par exemple VPO ou vaccin anti-rotavirus)	Symptômes respiratoires immédiats (toux, haut-le-cœur, stridor ou respiration sifflante) pendant l'administration, habituellement chez le nourrisson. Pas d'éruption cutanée ni d'atteinte cardiovasculaire.
Symptômes de conversion somatique	Symptômes respiratoires immédiats ou retardés, syncope, symptômes neurologiques sans signes respiratoires ou neurologiques objectifs.
Maladies concomitantes sévères	Habituellement dues à une maladie cardiaque congénitale concomitante non reconnue ou des infections occultes. Il peut y avoir une insuffisance respiratoire ou cardiovasculaire, mais il y a habituellement des symptômes, des signes ou des investigations indiquant d'autres causes.
Réaction liée à une erreur de vaccination	Réaction immédiate liée à un médicament toxique avec des symptômes et des signes dus à la toxicité du médicament. Notifiée avec des erreurs de vaccination apparentées qui se sont produites à la suite d'une administration par erreur d'un relaxant musculaire ou d'insuline.

29 Protocol for management of suspected anaphylactic shock. Winnipeg, Gouvernement du Manitoba ; 2007 (<http://www.gov.mb.ca/health/publichealth/cdc/protocol/anaphylactic.pdf>, consulté le 1er août 2014).

Dans tous les cas d'attaque anaphylactique suspectée, il importe que tous les signes et symptômes soient consignés par les prestataires de soins (par exemple, dans les dossiers des vaccinés, les registres d'ambulance, les notes cliniques du département d'urgence). Il faut consulter la liste des signes et symptômes d'états pathologiques possibles reprise dans la définition du cas de réaction anaphylactique de la Brighton Collaboration. Une analyse ultérieure peut permettre de vérifier si la situation répond à la définition de cas de réaction anaphylactique. La définition de cas inclut un taux élevé de tryptase mastocytaire et ce dosage peut être utile, mais il est rarement pratiqué dans un centre de soins primaires ou un département d'urgence lorsque des enfants y sont pris en charge après vaccination.

Comme les réactions anaphylactiques sont très rares, il faut envisager d'autres causes de symptômes post-vaccinaux soudains et sévères plus fréquents. Le Tableau 20 présente une liste d'états qui peuvent être confondus avec une réaction anaphylactique.

9.2 MESURES DE SUIVI

Selon la nature des événement(s), le nombre de personnes affectées, et la façon dont ces événements sont perçus par la communauté, une investigation peut être entreprise. En général, il n'est pas conseillé d'interrompre le programme de vaccination en attendant la fin de l'investigation. Si la causalité d'une MAPI n'est pas établie – en fonction de la nature de l'événement, de son ampleur et du fait qu'il est ou non en cours – une autre investigation ou étude épidémiologique peut être nécessaire (Tableau 21). Cependant,

dans certains cas, le lien avec le vaccin ne pourra jamais être clairement établi.

TABEAU 21. MESURES À PRENDRE À L'ISSUE DE L'INVESTIGATION / DE L'ÉVALUATION DU LIEN DE CAUSALITÉ

Type de MAPI	Mesure de suivi
Réaction liée au vaccin	<p>Si le taux de réaction est plus élevé qu'attendu pour un vaccin ou un lot spécifique, il faut s'efforcer d'obtenir des informations auprès du fabricant et consulter le bureau régional de l'OMS, afin d'envisager :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ de retirer ce lot ; ▪ de mener une investigation avec le fabricant ; ▪ de se procurer un vaccin auprès d'un fabricant différent.
Réaction liée à une erreur de vaccination	<p>Éliminer la cause de l'erreur, par exemple, en prenant une ou plusieurs des mesures suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ modifier la logistique de la distribution du vaccin ; ▪ modifier les procédures au niveau de l'établissement de santé ; ▪ former les agents de santé ; ▪ intensifier la supervision. <p>Quelle que soit la mesure prise, il importe de faire une vérification à une date ultérieure pour s'assurer que les manifestations dues à une erreur de vaccination ont été éliminées.</p>
Événement concomitant	<p>Le principal objectif est de démontrer qu'il n'existe aucune preuve de liaison entre la MAPI et une réaction liée au vaccin ou à une erreur de vaccination et que l'explication la plus vraisemblable est une association temporelle entre l'événement et le vaccin/la vaccination. La communication peut être difficile lorsque l'opinion est persuadée que l'événement résulte de la vaccination.</p> <p>Parfois, il peut être utile de faire intervenir d'autres experts afin de vérifier que l'événement est véritablement dû à une coïncidence. Il existe un risque très important que des événements concomitants nuisent à un programme de vaccination suite à une erreur d'attribution.</p>

La communication et la formation sont deux mesures de suivi importantes qui ont des conséquences à long terme. Elles ne doivent pas nécessairement être axées sur un événement particulier, mais elles doivent souligner le fait que les administrateurs de programmes et d'autres personnes intervenant dans la vaccination doivent être vigilants. La communication est traitée dans le chapitre 10.

9.2.1 LOGISTIQUE

La chaîne de distribution des vaccins, l'innocuité des vaccins et la gestion des déchets font toutes partie de la surveillance de la sécurité vaccinale. Les pays sont encouragés à améliorer leur système de chaîne de distribution et à garantir des pratiques d'injection sûres.

En ce qui concerne les réactions liées au vaccin, les décisions doivent être mûrement réfléchies. La fiabilité des données factuelles sur lesquelles la décision est fondée, l'impact sur le programme de vaccination et la disponibilité d'autres sources de vaccin doivent tous être examinés. Il faut communiquer avec le fabricant du vaccin et avec l'OMS avant toute décision précipitée.

L'investigation sur les MAPI offre une possibilité de former et de sensibiliser le person-

nel. Quel que soit son résultat ou le type de MAPI, l'investigation sert à actualiser les connaissances et à développer le savoir-faire ainsi que la confiance du personnel. En outre, tous les acteurs concernés impliqués dans le programme de vaccination peuvent être sensibilisés (notamment, des universitaires, des enseignants, des volontaires, des ONG, des responsables chargés d'élaborer des politiques, des politiciens et les médias).

La surveillance de la sécurité vaccinale comprend la formation qui permettra d'apporter des réponses appropriées à tous les niveaux du système. Il importe également d'apprendre à mieux connaître le processus de la sécurité vaccinale et ses résultats à partir d'expériences antérieures.

9.3 FORMATION ET OPPORTUNITÉS DE FORMATION EN RAPPORT AVEC LA SÉCURITÉ VACCINALE

L'OMS a élaboré un programme de formation ciblant les prestataires de services de vaccination à différents niveaux. Les modules de formation sont systématiquement actualisés et des directives destinées aux facilitateurs et aux apprenants sont disponibles en versions papier et électronique. L'OMS aide les pays à mener des formations de base et des programmes avancés de formation à l'évaluation du lien de causalité.

Pour renforcer les capacités de sécurité vaccinale parmi le personnel dans l'ensemble des pays, l'OMS a élaboré une plateforme en ligne qui propose des formations aux responsables nationaux de santé publique, aux administrateurs de programmes de vaccination, aux vaccinateurs et aux membres de comités d'étude des MAPI.³⁰ En 2012, un cours de formation en ligne a été élaboré par l'OMS pour les personnes impliquées dans les activités de surveillance de la sécurité vaccinale.³¹

9.3.1 COURS EN LIGNE SUR LES CONNAISSANCES DE BASE RELATIVES À LA SÉCURITÉ VACCINALE

Le cours en ligne sur les connaissances de base relatives à la sécurité vaccinale, élaboré par l'OMS en collaboration avec des experts internationaux dans ce domaine, est l'enseignement phare destiné à dispenser un socle de connaissances communes pour tous les membres du personnel et les responsables travaillant sur des sujets en rapport avec la sécurité vaccinale.

Les administrateurs de programmes, tous ceux qui participent activement aux services de vaccination et les responsables de la vaccination sont encouragés à utiliser le cours en ligne gratuit. Le cours en ligne étant autonome et convivial, il peut être suivi dans tout établissement et sur une période choisie. Le support du cours en ligne est disponible sur le lien indiqué. Le cours comprend six modules, permettant à l'apprenant d'acquérir des informations détaillées sur les aspects immunologiques de la sécurité vaccinale, les caractéristiques des MAPI, les composantes de la pharmacovigilance vaccinale, les systèmes de surveillance, les institutions nationales et internationales concernées par la sécurité vaccinale et leurs services. Le cours comprend également un module sur la communication, y compris la communication avec les personnes vaccinées, leurs parents et les communautés sur les risques encourus, ainsi que des conseils sur la façon de com-

30 Support technique et formation. Centre de ressources sur la sécurité vaccinale de l'OMS. Genève : Organisation mondiale de la Santé (http://www.who.int/entity/vaccine_safety/initiative/tech_support/en/index.html, consulté le 1er août 2014).

31 The WHO e-learning course on vaccine safety basics. Genève : Organisation mondiale de la Santé (<http://www.vaccine-safety-training.org>, consulté le 1er août).

muniquer efficacement avec les médias. Les modules comprennent des cas d'étude, des résumés et des évaluations.

9.3.2 FORMATION DE BASE EN RAPPORT AVEC LA SÉCURITÉ VACCINALE

Ce cours de base est conçu pour une formation en trois jours. Il comprend six modules couvrant les domaines suivants : introduction à la sécurité vaccinale, types de vaccins et autres composants, MAPI et analyse de données, surveillance des MAPI (notification, investigation et évaluation du lien de causalité), institutions et mécanismes de sécurité vaccinale et communication. En plus, le cours comprend un travail en groupe et des évaluations de chaque module ainsi que de l'ensemble du cours. Le manuel destiné aux facilitateurs et le manuel d'exercices destiné aux participants sont disponibles.

Les personnes suivantes sont susceptibles de bénéficier de cette formation :

- membres de l'ANR concernés par l'évaluation clinique de produits biologiques et de vaccins ;
- membres de l'ANR responsables de la pharmacovigilance (de préférence ceux qui sont spécifiquement impliqués dans la sécurité vaccinale) ;
- administrateur du programme national de vaccination et responsable du personnel du ministère de la Santé pour la surveillance des vaccins post-commercialisation, en particulier en rapport avec les MAPI ;
- membres du programme national de vaccination responsables de la gestion de la surveillance des maladies ;
- médecins ayant une expérience dans le domaine de la pharmacovigilance et/ou de la vaccination et qui sont concernés par la politique en matière de vaccins et de médicaments ;
- membres du ministère de la Santé responsables des communiqués de presse/rapports avec les médias ou réactions aux rapports dans les médias ;
- membres du ministère de la Santé responsables de l'éducation publique, de la mobilisation sociale et du soutien pour la vaccination, en particulier en ce qui concerne le programme national de vaccination ;
- représentants d'organisations soutenant les activités régionales et nationales de sécurité vaccinale.

9.3.3 FORMATION SPÉCIALISÉE EN SÉCURITÉ VACCINALE

Ce cours de niveau plus avancé est conçu pour une formation de cinq jours. Il comprend 10 modules couvrant les domaines suivants : introduction, concepts de base sur les MAPI, méthodes pour le suivi et la réalisation de la surveillance des MAPI, investigation des MAPI, analyse des données de sécurité vaccinale, évaluation du lien de causalité des MAPI avec des définitions de cas et des études de cas, initiatives mondiales pour le soutien du suivi et de l'évaluation du lien de causalité, suivi de l'évaluation du lien de causalité et communication sur le risque vaccinal. En outre, le cours comprend un travail

de groupe et des évaluations de chaque module ainsi que de l'ensemble du cours. Le manuel destiné aux facilitateurs et le manuel d'exercices destiné aux participants sont disponibles.

RÉSUMÉ

- Après une MAPI, le traitement du patient est la première des priorités. L'état de préparation est important et nécessaire pour la prise en charge d'événements indésirables graves. Chaque centre de vaccination doit disposer d'un minimum de ressources (matériel d'urgence et personnel formé) pour la prise en charge de réactions anaphylactiques.
- Les réactions anaphylactiques sont extrêmement rares. Les syncopes sont fréquentes et sont souvent diagnostiquées par erreur comme des réactions anaphylactiques. L'administration d'une dose unique et correcte d'adrénaline par voie intramusculaire, même à un patient qui a fait une syncope, diagnostiquée comme une réaction anaphylactique, n'a pas d'effet néfaste.
- La réponse aux MAPI et leur suivi dépendra des résultats de l'investigation.
- Il est utile de diffuser les résultats de l'investigation pour que d'autres puissent en tirer profit. L'investigation peut également servir comme ressource didactique utile dans la formation des investigateurs par la suite.
- Il faut remédier aux erreurs de vaccination. Un mécanisme de vérification doit être mis en place pour s'assurer qu'elles ne se reproduisent pas.
- Dans le cas des événements concomitants, la communication est la tâche principale pour préserver la confiance dans le programme de vaccination.
- La formation est une composante importante du système de surveillance de la sécurité vaccinale et des activités de suivi. Les administrateurs devraient utiliser la formation comme une opportunité de renforcer le programme de vaccination dans leur pays.

BIBLIOGRAPHIE :

- Emergency treatment of anaphylactic reactions. London: Resuscitation Council; 2008.
- Global learning opportunities for vaccine quality. Genève : Organisation mondiale de la Santé (www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/gtn_index, consulté le 1er août 2014).
- Good information practices for vaccine safety web sites. Genève : Organisation mondiale de la Santé (www.who.int/vaccine_safety/good_vs_sites, consulté le 1er août 2014).
- Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):477–80.
- Nokleby H. Vaccination and anaphylaxis. *Current Allergy Asthma Reports.* 2006;6:9–13.
- WHO/EPI manual Training for mid-level managers. Making disease surveillance work. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2008 (WHO/IVB/08.08; http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO_IVB_08.08_eng.pdf, consulté le 1er août 2014).
- WHO Global Vaccine Safety Resource Centre (GVS RC). Genève : Organisation mondiale de la Santé (http://www.who.int/entity/vaccine_safety/initiative/tech_support/en/index.html, consulté le 1er août 2014).

10 COMMUNICATION

Bien que la gestion d'un programme national de vaccination nécessite des connaissances approfondies des aspects techniques de la vaccination, les administrateurs de programmes sont également de plus en plus souvent amenés à intervenir dans la communication portant sur des MAPI réelles ou d'événements perçus comme étant des MAPI. La communication avec les parents, la communauté, le personnel de santé et les médias doit se faire dans de nombreuses circonstances, du lancement de nouveaux vaccins et de l'organisation de campagnes de vaccination de masse jusqu'à l'envoi de rappels pour la mise à jour des vaccinations. Quand une investigation est en cours suite à la notification d'une MAPI, la communication comprend l'information du public sur l'investigation, les résultats et les actions déjà prises ou à prendre en ce qui concerne les MAPI. Parallèlement à la communication sur l'investigation, il est essentiel de souligner les bénéfices de la vaccination.



La confiance est un élément essentiel dans l'échange d'informations à tous les niveaux. Tout excès de confiance sur les estimations du risque qui se révèlent incorrectes par la suite réduit la confiance au sein de la population concernée. L'incertitude concernant les MAPI doit être reconnue, il doit y avoir une investigation complète, et la communauté doit être tenue informée. Il faut éviter les déclarations prématurées sur la cause de l'événement avant la fin de l'investigation. Si la cause est identifiée comme une erreur liée à la vaccination, il est essentiel de ne blâmer personne en particulier, mais de se concentrer sur les problèmes liés au système qui ont été à l'origine de l'erreur ou des erreurs et sur les mesures prises pour y remédier.

Dans la communication avec la communauté, il est utile d'établir des relations avec les chefs de la communauté et les agents de santé locaux pour que les informations puissent être rapidement diffusées. Le maintien de lignes de communication avec la communauté est important pendant toute la durée de l'investigation. Lorsque l'investigation est terminée, la cause de l' (des) événement(s) doit être communiquée à la communauté. La communication doit inclure des informations sur les mesures prises pour remédier à la situation, le cas échéant, et pour éviter qu'elle se répète.

Aucun des conseils ou étapes contenus dans ce manuel ne doit faire penser que la communication sur la sécurité vaccinale est aisée. À l'heure de la communication instantanée, comme le souligne un manuel du bureau régional de l'OMS pour l'Europe, « la facilité avec laquelle les informations peuvent être diffusées fait que les commentaires négatifs sur des vaccins peuvent se propager de manière « virale » sur Internet sans être nuancés par des professionnels. En conséquence, les questions relatives à la sécurité

vaccinale sont largement exploitées par les médias ». ³² L'application de principes et de stratégies de communication puissants ne remplace pas une analyse de risque fondée sur des données factuelles, mais disposer d'un plan de communication pour une mise en œuvre rapide peut éviter que des craintes relatives aux vaccins ne se transforment en crises.

10.1 COMMUNICATION AVEC LES ACTEURS CONCERNÉS

Les messages communiqués doivent être adaptés spécifiquement à un grand nombre d'acteurs afin de répondre à leurs besoins particuliers, notamment :

- les parents et la communauté ;
- le personnel de santé ;
- les acteurs particuliers tels que le ministère de la Santé, l'ANR, le LNC, des politiciens, des professionnels, des universitaires, des organisations internationales, l'OMS, l'UNICEF, et des fabricants ;
- les médias.

En outre, il existe des principes de communication qui s'appliquent à la plupart des publics, si ce n'est à tous, notamment :

- être à l'écoute des inquiétudes de manière empathique ;
- rassurer et soutenir mais sans faire de fausses promesses ;
- communiquer fréquemment ;
- construire et préserver une relation entre les acteurs concernés ;
- informer le public sur les manifestations indésirables possibles et sur la façon de les traiter ;
- préparer des fiches techniques sur les événements indésirables et les autres informations essentielles pour tous les publics ;
- communiquer continuellement durant la période d'investigation afin de garantir une compréhension de la situation et de l'équilibre entre risque et bénéfice de la vaccination. Ne pas blâmer un agent ou des agents de santé en particulier de manière inappropriée, mais se concentrer sur la résolution du problème et sur la qualité du système national de vaccination.

Comme le personnel de santé, du fait de la nature de son travail, doit avoir une certaine formation, ou au moins une expérience dans les techniques de communication, les autorités publiques et les investigateurs devraient communiquer avec lui en tenant compte de ses besoins, à savoir :

- la communication implique les autorités sanitaires concernées à tous les niveaux.
- le personnel doit être rassuré sur ses connaissances, son aptitude, son savoir-faire et sa façon d'exécuter le travail.
- il faut éviter de blâmer l'agent ou les agents de santé et se concentrer sur la résolution du problème et sur la qualité du programme national de vaccination.
- les agents de santé doivent être tenus informés du processus d'investigation, de ses progrès et de ses résultats.

³² Vaccine safety events: managing the communications response. A guide for Ministry of Health EPI managers and health promotion units. Copenhague : Bureau régional de l'Organisation mondiale de la santé pour l'Europe ; 2013 (<http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/publications/2013/vaccine-safety-events-managing-the-communications-response>).

Les informations sur la sécurité vaccinale doivent être échangées avec les autres acteurs concernés afin d'assurer la diffusion d'informations correctes et, ce faisant, de garantir le bon fonctionnement du programme national de vaccination. On peut procéder en deux étapes : communiquer les informations préliminaires initiales et communiquer les données finales/le rapport lorsque l'investigation/l'évaluation du lien de causalité est terminée.

10.2 COMMUNICATION AVEC LES MÉDIAS

Les médias (journaux, radio, télévision et Internet) jouent un rôle important dans la perception des événements par le public. Il est utile de comprendre les attentes des médias pour dialoguer avec eux. Dans certaines situations, la couverture médiatique peut susciter les craintes du public quant à la vaccination. Dans ces situations, la coordination avec les organisations professionnelles, les professionnels de santé et le personnel soignant est importante avant de répondre ou de s'adresser aux médias. La coordination doit inclure une préparation sur la façon d'aborder les craintes du public sur cette question afin de minimiser tout impact négatif sur le programme de vaccination. Il est également souhaitable que d'autres groupes et des personnes jouissant de l'estime du public et de l'autorité manifestent publiquement leur appui et renforcent les messages sur la vaccination.

La communication avec les médias nécessite des compétences particulières qui impliquent une formation. Les notificateurs sont des professionnels très qualifiés et leur façon de voir doit être bien comprise. Les médias sont intéressés par des histoires qui attirent l'attention. Bien que le succès d'un programme de vaccination puisse attirer l'attention, il en va de même d'un programme qui ne s'est pas déroulé comme prévu. Une dramatisation et une personnalisation d'événements peut aussi bien souligner le succès de la vaccination que créer un sentiment de panique à propos d'une MAPI – même si la MAPI est sans lien avec la vaccination (concomitante) ou est due à une erreur de vaccination localisée. Un autre phénomène important parmi les médias est la recherche de réponses immédiates à leurs questions : il est donc rarement possible d'attendre les conclusions de l'investigation. Il peut être nécessaire de diffuser des informations à un stade précoce et souvent, il est essentiel d'être sincère sur ce qui est connu et ce qui ne l'est pas et d'éviter les réponses évasives et l'absence de réponse.

En même temps, les médias peuvent être utilisés positivement au bénéfice de la vaccination. Les thèmes relatifs à la santé intéressent fortement le public et les médias aiment en parler. Ils peuvent être des alliés utiles dans la communication de messages de santé. Ils peuvent contribuer à rappeler au public les risques et les bénéfices de la vaccination. La construction d'une relation personnelle avec les journalistes clés traitant les thèmes de santé contribuera à leur faire comprendre les objectifs de santé publique.

Une communication efficace avec les médias implique une préparation préalable. Celle-ci fait partie du plan de communication et est particulièrement importante avant l'introduction d'un nouveau vaccin ou avant et pendant une campagne de vaccination. Un plan de communication peut également constituer un outil de communication permanent pour les programmes de vaccination systématiques. Le Tableau 22 présente une liste des éléments d'un bon plan de communication avec les médias

TABLEAU 22. **PLAN DE COMMUNICATION AVEC LES MÉDIAS**

Base de données de journalistes	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tenir à jour une liste des journalistes de la presse écrite et en ligne couvrant des thèmes relatifs à la santé (locale, nationale, internationale) avec leurs coordonnées. ▪ Toujours utiliser une base de données où la mise à jour peut se faire immédiatement. ▪ Mettre la liste à jour régulièrement dès que des changements interviennent.
Modules d'information	<p>Un module d'information peut contenir les documents suivants à la fois sous forme imprimée et sous forme de documents électroniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Une liste de questions fréquemment posées sur la vaccination en général, sur des maladies spécifiques et sur des MAPI ▪ Une fiche technique ou une note technique sur une MEV spécifique, avec notamment la charge de morbidité de la maladie, les taux de référence des MAPI et les taux de MAPI attendus ▪ Des mises à jour récentes, telles que des statistiques, les progrès accomplis dans le pays, dans le monde ▪ Les coordonnées des porte-parole (experts) au ministère. <p>Le module d'information doit être actualisé régulièrement.</p>
Communiqués de presse	<p>Ils doivent apporter aux journalistes une réponse spécifique aux six points suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Qui est concerné/responsable ? ▪ Que s'est-il passé ? Que fait-on ? ▪ Où cela s'est-il produit ? ▪ Quand cela s'est-il produit ? ▪ Pourquoi cela s'est-il produit ? ▪ Cela se reproduira-t-il ?
Information spécifique aux caractéristiques des médias	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les médias locaux inspirent davantage confiance et sont lus plus volontiers que la presse nationale. ▪ Les médias nationaux ont une plus grande diffusion et une plus grande influence sur les programmes nationaux. ▪ Les médias internationaux peuvent influencer les programmes nationaux.
Système de porte-parole :	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Identifier à l'avance un porte-parole approprié (ou plusieurs dans différentes organisations). ▪ Communiquer les coordonnées du (des) porte-parole avec tous les points focaux aux différents niveaux de la mise en œuvre du programme. ▪ S'assurer que la (les) porte-parole ont une expérience ou une certaine formation dans les relations avec les médias.

Autres conseils à garder à l'esprit

L'intérêt des médias est habituellement le plus grand quand survient un événement dont on sait encore relativement peu de choses. Dans ce contexte, des rumeurs peuvent se répandre et faire beaucoup de tort. Une conférence de presse, organisée tôt, même s'il y a potentiellement peu d'informations à fournir, peut adresser simultanément un message uniforme à toutes les personnes concernées, au même moment, ce qui évite les messages contradictoires. Elle évitera aussi la diffusion de rumeurs et permettra de construire une relation avec les journalistes. À l'issue de la conférence de presse, il est conseillé d'en tenir une autre le lendemain ou dans les jours qui suivent lorsque des informations détaillées sur l'événement et l'investigation sont disponibles. Une conférence de presse doit être planifiée par des spécialistes et nécessite la contribution d'experts en communication afin de s'assurer que les messages sont clairs et sans ambiguïté et que tous les experts servant de porte-parole sont bien préparés.

Des organisations professionnelles et d'autres acteurs concernés peuvent être plus crédibles que les pouvoirs publics, notamment dans une situation de crise. Il est vivement recommandé de leur donner la possibilité d'harmoniser leurs efforts en faveur de la vaccination ainsi que leur approche pour traiter/analyser le problème.

10.3 PRÉPARATION DE MESSAGES CLÉS

Les messages doivent être aussi simples que possible. Il faut utiliser des mots simples et des phrases courtes. Il est utile de raconter une histoire, si possible. Il faut créer une « image verbale » (un graphique ou une description verbale évocatrice) pour faire passer le message. Les messages clés doivent se limiter à un nombre minimum et doivent comprendre quelques-uns des arguments suivants :

- Le bénéfice de la vaccination pour la prévention de certaines maladies est clairement prouvé. Les MEV provoquaient des millions de morts et de très nombreuses incapacités avant l'introduction des vaccins et on en reviendrait à cette situation si l'utilisation des vaccins était interrompue.
- Il est dangereux de ne pas vacciner (risque de maladies et de complications).
- Les vaccins peuvent provoquer/provoquent des réactions, mais elles sont rarement graves.
- La sécurité vaccinale a une importance majeure et la préservation de la confiance dans les programmes de vaccination en dépend.
- Tout problème suspecté fait l'objet d'une investigation (un avantage d'une surveillance de la sécurité vaccinale bien établie). Cette investigation est un exemple d'une des mesures prises.

Il existe de nombreuses sources de messages clés de ce type. Ils doivent être consultés et adaptés à la culture locale et être compréhensibles par le public concerné.

Il est rarement nécessaire de suspendre un programme de vaccination pendant une investigation sauf s'il y a un problème lié au vaccin qui impose des mesures aussi drastiques. Dans la grande majorité des cas, il s'avère que l'événement est dû à une coïncidence ou à un problème très localisé (selon le type d'événement), et le programme de vaccination doit être poursuivi pour continuer à préserver la santé de la population.

Préparation d'une communication à la presse

Lors d'une conférence de presse, la présentation de toute information doit être préparée à l'avance et cette information doit être intégrée dans une déclaration/un communiqué de presse. Une déclaration/un communiqué de presse efficace doit répondre spécifiquement aux six points évoqués plus haut (Tableau 22), doit tenir en une page (400–500 mots maximum) et être rédigé avec des phrases courtes présentant les caractéristiques suivantes :

- une description complète de l'événement, replacé dans son contexte (par exemple un événement isolé ou une grappe de MAPI, ou un événement concomitant) ;
- pas de jargon technique;

- une description des actions prises ou planifiées (par exemple l'investigation d'une MAPI) ;
- une description de la cause possible de l'événement ;
- l'assurance qu'une mesure corrective sera prise et la description des mesures déjà prises ;
- une référence à toute publication pertinente ou à un site Web pour plus d'informations ;
- le nom de l'auteur et les coordonnées du porte-parole ;
- des citations de responsables clés, après leur avoir demandé la permission (les citations doivent être positives et présenter des messages clés) ;
- la répétition du message clé.

Mesures de suivi pour la communication

Tenir ses promesses : si on a promis de diffuser les informations nouvelles issues de l'investigation, il faut veiller à ce que celles-ci soient fournies à la date promise. En cas de retard, on veillera à communiquer le délai.

Fournir une réponse pour les questions restées en suspens : s'il n'est pas possible de répondre à une question pour une raison quelconque, il faut revenir vers les demandeurs et leur apporter une réponse dès que possible.

Maintenir le public informé de tout développement ultérieur : si une décision ou une mesure est prise aux plus hauts niveaux après les investigations sur les MAPI ou pendant les investigations, et si le public doit en être averti, il faut l'en informer par un communiqué de presse ou d'autres moyens appropriés selon le contexte local.

10.4 GESTION DE CRISE

Une crise est une situation dans laquelle une perte réelle ou potentielle de confiance dans le vaccin ou dans le programme de vaccination est déclenchée par des informations sur une MAPI. Les crises peuvent souvent être évitées par la prévoyance, le soin et la formation. Si elles sont bien maîtrisées, l'investigation et la gestion du problème de sécurité vaccinale renforceront la confiance et l'acceptation du public et finalement conforteront le programme de vaccination.

Comment gérer une crise ?

- Anticiper. Ne pas attendre qu'une crise se produise. Se préparer à l'inévitable. Établir une bonne relation avec les médias. Une bonne sensibilisation du public et une bonne compréhension du programme de vaccination sont nécessaires.
- Former le personnel à tous les niveaux pour apporter une réponse adéquate. Établir la confiance en apportant au public et aux médias (en particulier les médias locaux) des réponses correctes et appropriées.
- Confirmer tous les faits et se préparer (voir les étapes d'une conférence de presse ou d'un communiqué de presse) avant de faire tout commentaire public.
- Préparer un plan pour réagir face à une crise quand elle se produit. Cette préparation doit se faire à l'avance, en identifiant les personnes responsables de la gestion de crise et en préparant tous les documents et informations afférents.

RÉSUMÉ

- La communication avec les parents, la communauté, le personnel, les autres acteurs concernés et les médias est nécessaire et importante.
- Lors de la communication, veiller à donner confiance dans le programme de vaccination. Il faut connaître les risques et les bénéfices de la vaccination ainsi que les progrès et les résultats de l'investigation.
- L'appui d'une personne ayant autorité et ayant une connaissance et une expertise dans le domaine est nécessaire pour la communication.
- Il est conseillé de préparer un plan de communication à l'avance afin de minimiser les effets négatifs des sujets liés au MAPI.

BIBLIOGRAPHIE :

- Hugman B, Labadie J. Expecting the worst – anticipating, preventing, and managing medical product and other health care crises, second edition. Uppsala: Uppsala Monitoring Centre; 2010.
- Paling J. Strategies to help patients understand risks. *BMJ*. 2003;327:745–8.
- Vaccine safety events: managing the communications response. A guide for Ministry of Health EPI managers and health promotion units. Copenhague : Bureau régional de l'Organisation mondiale de la Santé pour l'Europe ; 2013 (<http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/publications/2013/vaccine-safety-events-managing-the-communications-response>).

ANNEXES

ANNEXE 1. FRÉQUENCE DES RÉACTIONS INDÉSIRABLES À DES VACCINS COURAMMENT UTILISÉS

Résumé vaccin BCG

Réactions vaccinales indésirables Catégorie de fréquence

■ Réaction au site d'injection (papule, ulcération ou cicatrice bénigne)	Très fréquent
■ Lymphadénite purulente	Peu fréquent à rare
■ Ostéite due au BCG	Peu fréquent à très rare
■ BCGite disséminée ou BCGite systémique	Très rare
■ Syndrome de reconstitution immunitaire inflammatoire (IRIS)	Très rare

Résumé vaccins DTC

Réactions vaccinales indésirables Catégorie de fréquence

Vaccin anticoquelucheux à cellules entières

■ Fièvre 37,7°C – 38,9°C	Très fréquent
■ Rougeur au site d'injection	Très fréquent
■ Gonflement	Très fréquent
■ Douleur (sévère – modérée)	Très fréquent
■ Irritabilité (sévère – modérée)	Très fréquent
■ Somnolence	Très fréquent
■ Anorexie	Très fréquent
■ Vomissements	Fréquent
■ Pleurs persistants	Peu fréquent à rare
■ EHH	Très rare
■ Crises	Très rare
■ Encéphalopathie	Très rare
■ Réaction anaphylactique	

Vaccins anticoquelucheux acellulaires

■ Fièvre 37,7°C – 38,3°C	Très fréquent
■ Fièvre 38,4°C – 38,9°C	Fréquent
■ Rougeur au site d'injection	Fréquent à très fréquent
■ Gonflement au site d'injection	Fréquent à très fréquent
■ Douleur (sévère – modérée)	Peu fréquent à fréquent
■ Irritabilité (sévère – modérée)	Fréquent à très fréquent
■ Somnolence	Très fréquent
■ Anorexie	Très fréquent
■ Vomissement	Très fréquent
■ Pleurs persistants	Très fréquent
■ EHH	Très fréquent
■ Crises	Très rare

Résumé vaccins antitétaniques

Réactions vaccinales indésirables Catégorie de fréquence

■ Névrite brachiale	Très rare
■ Réaction anaphylactique	Très rare

Résumé vaccins anti-hépatite B

Réactions vaccinales indésirables Catégorie de fréquence

■ Fièvre > 37,7°C	Fréquent
■ Céphalée	Fréquent
■ Douleur au site d'injection	Fréquent à très fréquent
■ Rougeur au site d'injection	Fréquent
■ Gonflement au site d'injection	Fréquent
■ Réaction anaphylactique	Très rare

Résumé vaccins anti-virus du papillome humain (VPH)

Réactions vaccinales indésirables Catégorie de fréquence

Vaccin anti-VPH bivalent

■ Fièvre	Fréquent
■ Céphalée	Très fréquent
■ Douleur au site d'injection	Très fréquent
■ Rougeur	Très fréquent
■ Gonflement	Très fréquent
■ Éruption	Uncommon
■ Arthralgie	Très fréquent
■ Myalgie	Très fréquent
■ Fatigue	Très fréquent
■ Troubles gastro-intestinaux	Très fréquent

Vaccin anti-VPH quadrivalent

■ Fièvre 37,7°C – 38,3°C	Très fréquent
■ Fièvre 38,4°C – 38,9°C	Très fréquent
■ Rougeur au site d'injection	Fréquent
■ Gonflement au site d'injection	Fréquent
■ Douleur (sévère – modérée)	Fréquent
■ Irritabilité (sévère – modérée)	Fréquent
■ Somnolence	Fréquent
■ Anorexie	Fréquent
■ Vomissement	Fréquent
■ Pleurs persistants	Fréquent
■ EHH	Très fréquent
■ Crises	Très rare

Résumé vaccins anti-Hib

Réactions vaccinales indésirables Catégorie de fréquence

■ Fièvre	Fréquent
■ Réaction au site d'injection	Très fréquent

Résumé vaccins antipoliomyélitiques

Réactions vaccinales indésirables Catégorie de fréquence

Vaccin antipoliomyélitique oral (VPO)

■ PPAV	
– PPAV des personnes vaccinées	Très rare
– PPAV total	Très rare

Inactivated Polio Vaccine (IPV)

■ Injection site erythema	Un common to Fréquent
■ Injection site induration	Fréquent à très fréquent
■ Injection site tenderness	Très fréquent

Résumé vaccins antipneumococciques

Réactions vaccinales indésirables Catégorie de fréquence

Vaccin non conjugué (Vaccin antipneumococci-que polysaccharidique PPSV)

■ Fièvre > 39°C	Peu fréquent
■ Réaction au site d'injection	Très fréquent

Vaccin conjugué (VPC)

■ Fièvre > 39°C	Peu fréquent
■ Réaction au site d'injection	Très fréquent

Résumé vaccins antivaricelleux

Réactions vaccinales indésirables Catégorie de fréquence

■ Crises fébriles	Rare
■ Fièvre > 39°C	Très fréquent
■ Réaction au site d'injection	Fréquent to Très fréquent
■ Éruption cutanée (locale / généralisée)	Fréquent

Résumé vaccins anti-rotavirus

Réactions vaccinales indésirables Catégorie de fréquence

■ Invagination intestinale	Très rare
----------------------------	-----------

Résumé vaccins antirougeoleux

Réactions vaccinales indésirables Catégorie de fréquence

■ Fièvre	Fréquent à très fréquent
■ Éruption	Fréquent
■ Réaction au site d'injection	Très fréquent
■ Crises fébriles	Rare
■ Encéphalomyélite	Très rare
■ Thrombocytopénie	Très rare
■ Réaction anaphylactique	Très rare

Résumé vaccins antirubéoleux

Réactions vaccinales indésirables Catégorie de fréquence

■ Fièvre	Fréquent
■ Réaction au site d'injection	Très fréquent
■ Arthralgie aiguë (adultes)	Très fréquent
■ Arthrite aiguë (adultes)	Très fréquent

Résumé vaccins antiourliens

Réactions vaccinales indésirables Catégorie de fréquence

■ Réaction au site d'injection	Très fréquent
■ Gonflement de la parotide	Fréquent
■ Méningite aseptique	Très fréquent

Résumé vaccins anti-amarils

Réactions vaccinales indésirables Catégorie de fréquence

■ Maladie viscérotrope associée au vaccin	Très rare
---	-----------

Source : Fiches techniques de l'OMS www.who.int/vaccines_safety/initiative/tools/vaccinfosheets

Catégories de fréquence

Très fréquent	> 1/10	> 10%
Fréquent	> 1/100 et < 1/10	> 1% et < 10%
Uncommon	> 1/1,000 et < 1/100	> 0.1% et < 1%
Rare	> 1/10,000 et < 1/1,000	> 0.01% et < 0.1%
Très rare	< 1/10,000	< 0.01%

*Bien que l'encéphalopathie soit incluse dans les réactions rares pouvant se produire avec les vaccins antirougeoleux, anti-encéphalite japonaise (EJ) et DTC, il n'est pas certain que ces vaccins causent vraiment des encéphalopathies. D'autres évaluations scientifiques sont donc nécessaires.

ANNEXE 2. FORMULAIRE DE NOTIFICATION DE MAPI
FORMULAIRE DE NOTIFICATION DES MANIFESTATIONS INDESIRABLES POST-VACCINALES (MAPI)

<p>*Nom du Patient:</p> <p>*Adresse complète du patient:</p> <p>Téléphone:</p> <p>Sexe: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F</p> <p>* Date de naissance (JJ/MM/AAAA): ___ / ___ / _____</p> <p>OU Age: <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> Années <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> Mois <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> Jours</p> <p>OU Tranche d'âge: <input type="checkbox"/> < 1 an <input type="checkbox"/> 1 to 5 ans <input type="checkbox"/> > 5 ans</p>	<p>*Nom du notificateur:</p> <p>Institution/Fonction et Département, adresse:</p> <p>Téléphone & courriel:</p>
---	---

Nom de l'établissement de santé (ou du centre de vaccination):					
*Nom des vaccins reçus	*Date de la vaccination	*Heure de la vaccination	Dose (ex. 1 ^{ère} , 2 ^{ème} , etc.)	*Numéro de lot/batch du vaccin	Date de péremption du vaccin

<p>*Evènement(s) indésirable (s):</p> <p><input type="checkbox"/> Réaction locale sévère <input type="checkbox"/> >3 jours <input type="checkbox"/> articulation la plus proche</p> <p><input type="checkbox"/> Convulsion <input type="checkbox"/> fébrile <input type="checkbox"/> non fébrile</p> <p><input type="checkbox"/> Abscess</p> <p><input type="checkbox"/> Septicémie</p> <p><input type="checkbox"/> Encéphalopathie</p> <p><input type="checkbox"/> Syndrome de choc toxico-infectieux</p> <p><input type="checkbox"/> Thrombocytopenie</p> <p><input type="checkbox"/> Réaction anaphylactique</p> <p><input type="checkbox"/> Fièvre ≥38°C</p> <p><input type="checkbox"/> Autres (spécifiez).....</p> <p>Date & heure début de la MAPI (JJ/MM/AAAA): ___ / ___ / ___</p> <p><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> Hr <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> Min</p> <p>Le patient a-t-il été hospitalisé? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Date à laquelle le patient a notifié l'évènement au système de santé (JJ/MM/AAAA): ___ / ___ / _____</p>	<p>Description de la MAPI (signes et symptômes):</p>
<p>*Issue:</p> <p><input type="checkbox"/> En voie de guérison <input type="checkbox"/> Guéri <input type="checkbox"/> Guéri avec des séquelles <input type="checkbox"/> Non guéri <input type="checkbox"/> Inconnue</p> <p><input type="checkbox"/> Décès Si décédé, date du décès (JJ/MM/AAAA): ___ / ___ / _____ Autopsie effectuée: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu</p>	
<p>Antécédents médicaux (y compris antécédents de réactions similaires ou autres allergies), prise concomitante de médicaments et toute autre information pertinente (p. ex. autres causes). Utiliser une autre feuille si nécessaire :</p>	

À compléter par le premier niveau de décision

Enquête nécessaire: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Si oui, date d'enquête prévue (JJ/MM/AAAA): ___ / ___ / _____
---	--

À compléter par le niveau national

Date de la réception du rapport au niveau national (JJ/MM/AAAA): ___ / ___ / _____	N° d'identification international unique de la MAPI:
Commentaires:	

**Champs obligatoires*

ANNEXE 3. FORMULAIRE D'INVESTIGATION DE MAPI

FORMULAIRE D'ENQUETE MAPI

(Uniquement en cas de MAPI graves – Décès / Incapacité permanente / Hospitalisation / Grappe)

Section A Information de base					
Province/Etat		District		N° d'identification de cas	
Lieu de vaccination (✓): <input type="checkbox"/> Etablissement de santé public <input type="checkbox"/> Etablissement de santé privé <input type="checkbox"/> Autre (préciser) _____					
Vaccination en (✓): <input type="checkbox"/> Campagne <input type="checkbox"/> Routine <input type="checkbox"/> Autre (spécifier) _____					
Adresse du site de vaccination:					
Nom du responsable de la notification:			Date de l'enquête : ___ / ___ / _____		
Titre/Fonction:			Date de remplissage de ce formulaire: ___ / ___ / ___		
N° de téléphone fixe (avec code pays):			Ce rapport est: <input type="checkbox"/> Préliminaire <input type="checkbox"/> Intermédiaire <input type="checkbox"/> Final		
N° de portable:			Courriel:		
Nom du patient				Sexe: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	
(utiliser un formulaire pour chaque cas dans une grappe)					
Date de naissance (JJ/MM/AAAA): ___ / ___ / ___					
OU Age au moment du déclenchement (JJ/MM/AAAA): ___ / ___ / ___ OU Tranche d'âge: <input type="checkbox"/> < 1 an <input type="checkbox"/> 1-5 ans <input type="checkbox"/> >5 ans					
Adresse complète du patient avec points de reconnaissance (Nom de rue, numéro de maison, localité, n° de téléphone, etc.):					
Nom du vaccin/diluant administrés au patient	Date de vaccination	Heure de vaccination	Dose (ex. 1 ^{ere} , 2 ^{eme} , etc.)	Batch/N° de lot	Date de péremption
				Vaccin	Vaccin
				Diluant	Diluant
				Vaccin	Vaccin
				Diluant	Diluant
				Vaccin	Vaccin
				Diluant	Diluant
				Vaccin	Vaccin
				Diluant	Diluant
				Vaccin	Vaccin
				Diluant	Diluant
Type de site (✓) <input type="checkbox"/> Fixe <input type="checkbox"/> Mobile <input type="checkbox"/> Stratégie avancée <input type="checkbox"/> Autre _____					
Date du premier symptôme (JJ/MM/AAAA): ___ / ___ / ___ Heure du 1 ^{er} symptôme (hh/mm): ___ / ___					
Date d'hospitalisation (JJ/MM/AAAA): ___ / ___ / ___					
Date de la première notification à l'autorité sanitaire (JJ/MM/AAAA): ___ / ___ / ___					
Statut à la date de l'enquête (✓): <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Incapacité <input type="checkbox"/> En voie de guérison <input type="checkbox"/> Guérison complète <input type="checkbox"/> Inconnu					
En cas de décès, date et heure du décès (JJ/MM/AAAA): ___ / ___ / _____ (hh/mm): ___ / ___					
Autopsie réalisée? (✓) <input type="checkbox"/> Oui (date) _____ <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Prévue le (date) _____ heure _____ Joindre le rapport (le cas échéant)					

Section B Information à propos du patient avant la vaccination		
Critère	Résultat	Remarque (dans l'affirmative, préciser)
Antécédents d'évènement similaire	Oui / Non / Inc.	
Manifestations indésirables après une (des) vaccination(s) antérieure(s)	Oui / Non / Inc.	
Antécédent d'allergie à un vaccin, à un médicament ou à un aliment	Oui / Non / Inc.	
Maladie pré-existante (30 jours) / pathologie congénitale	Oui / Non / Inc.	
Antécédents d'hospitalisation au cours des 30 derniers jours (indiquez la cause)	Oui / Non / Inc.	
Patient actuellement sous traitement ? (Si oui, nom du médicament/indication, doses & dates de traitement)	Oui / Non / Inc.	
Antécédents familiaux d'une maladie ou d'une allergie (en rapport avec la MAPI)	Oui / Non / Inc.	
Dans le cas de femmes adultes		
• Actuellement enceinte? Oui (semaines) _____ / Non / Ne sait pas		
• Actuellement allaitante? Oui / Non		

Nom

N° d'identité du cas

Page d'enquête MAPI

2/4

Dans le cas de nourrissons

Naissance à terme avant terme après terme

Poids à la naissance:

Accouchement Normal Césarienne Assisté (forceps, aspiration etc.) avec complications (préciser)

Section C

Détails du premier examen** du cas de MAPI grave

Source d'information (✓ *tout s'applique*): Examen par l'investigateur Documents Autopsie verbale Autre _____ En cas d'autopsie verbale, préciser la source _____

Nom de la personne qui a examiné/traité le patient en premier: _____

Nom des autres personnes ayant traité le patient: _____

Autres sources ayant fourni des informations (préciser): _____

Signes et symptômes par ordre chronologique à partir du moment de la vaccination:

Nom et coordonnées de la personne ayant rempli ce formulaire
avec les données cliniques détaillées:

Fonction:

Date/heure

**Instructions – Joindre les copies de TOUS les documents disponibles (y compris la fiche de notification de cas, le résumé de diagnostic de sortie, les notes sur le cas, les rapports de laboratoire et les rapports d'autopsie) et les informations complémentaires complètes NON DISPONIBLES dans les documents existants, à savoir

- *Si le patient a reçu un traitement médical* – joindre les copies de tous les documents disponibles (y compris la fiche de notification de cas, le résumé de diagnostic de sortie, les rapports de laboratoire et les rapports d'autopsie, le cas échéant) et écrire uniquement les informations qui ne sont pas disponibles dans les documents attachés ci-dessous
- *Si le patient n'a pas reçu de traitement médical* – obtenir les antécédents, examiner le patient et écrire vos observations ci-après (ajouter des feuilles additionnelles si nécessaire)

Diagnostic provisoire / final:

Nom

N° d'identité du cas

Page d'enquête MAPI

3/4

Section D Informations détaillées sur les vaccins fournis sur site en rapport avec les MAPI le jour correspondant

Nombre de personnes vaccinées pour chaque antigène sur le site de la séance de vaccination. Joindre le dossier le cas échéant	Nom du vaccin									
	Nombres de doses									
a) Quand le patient a-t-il été vacciné? (✓ le <input type="checkbox"/> ci-dessous et répondre à TOUTES les questions)										
<input type="checkbox"/> Pendant les premières vaccinations de la séance <input type="checkbox"/> Pendant les dernières vaccinations de la séance <input type="checkbox"/> Inconnu										
Dans le cas de flacons multi doses, le vaccin a t il été administré <input type="checkbox"/> parmi les premières doses provenant du flacon? <input type="checkbox"/> parmi les dernières doses? <input type="checkbox"/> inconnu										
b) Y a-t-il eu une erreur de prescription ou une non-observance des recommandations pour l'utilisation de ce vaccin?										Oui* / Non
c) Sur la base de votre enquête, pensez-vous que le vaccin (les composants) administré(s) aurai(en)t pu ne pas être stérile(s)?										Oui* / Non / Impossible à évaluer
d) Sur la base de votre enquête, pensez-vous que l'état physique du vaccin (ex. coloration turbidité, présence de substances étrangères etc.) était anormal au moment de son administration?										Oui* / Non / Impossible à évaluer
e) Sur la base de votre enquête, pensez-vous qu'une erreur dans la reconstitution/la préparation du vaccin a été commise par le vaccinateur (par exemple produit erroné, diluant erroné, mélange inapproprié, remplissage de la seringue inapproprié etc.)?										Oui* / Non / Impossible à évaluer
f) Sur la base de votre enquête, pensez-vous qu'il y a eu une erreur dans la manipulation du vaccin (par exemple rupture de la chaîne de froid pendant le transport, le stockage et/ou la séance de vaccination etc.)?										Oui* / Non / Impossible à évaluer
g) Sur la base de votre enquête, pensez-vous que le vaccin n'a pas été administré correctement (par exemple dose incorrecte, site ou voie d'administration incorrecte, pratique d'injection incorrecte etc.)?										Oui* / Non / Impossible à évaluer
h) Nombre de personnes ayant reçu le vaccin provenant du flacon/de l'ampoule concerné										
i) Nombre de personnes vaccinées avec le vaccin concerné pendant la même séance										
j) Nombre de personnes vaccinées avec le vaccin concerné portant le même numéro de lot dans d'autres lieux. Préciser les lieux : _____										
k) Ce cas fait-il partie d'une grappe ?										Oui* / Non / Inc.
i. Dans l'affirmative, combien d'autres cas ont été détectés dans la grappe ?										
a. Tous les cas dans la grappe ont-ils reçu le vaccin du même flacon ?										Oui* / Non / Inc.
b. Dans la négative, nombre de flacons utilisés dans la grappe (saisir les informations séparément)										

**Vous devez fournir des explications à ces questions séparément*

Section E Pratiques de vaccination à l'(aux) endroit(s) où le vaccin concerné a été utilisé
(Remplir cette section en interrogeant et/ou en observant la façon de procéder)

Seringues et aiguilles utilisées:			
• Des aiguilles autobloquantes sont-elles utilisées pour la vaccination ?			Oui / Non / Inc.
Dans la négative, spécifier le type de seringues utilisées: <input type="checkbox"/> Verre <input type="checkbox"/> Jetable <input type="checkbox"/> Jetable recyclées <input type="checkbox"/> Autre _____			
Observations clés spécifiques / Observations supplémentaires et commentaires:			
Reconstitution: (remplir uniquement si pertinent, sinon cocher SO (sans objet))			
• Procédure de reconstitution (✓)	Même seringue utilisée pour la reconstitution de plusieurs flacons du même vaccin ?		Statut
	Même seringue utilisée pour la reconstitution de plusieurs flacons de différents vaccins ?		Oui Non SO
	Seringues différentes pour la reconstitution de chaque flacon de vaccin ?		Oui Non SO
	Seringues différentes pour la reconstitution à chaque vaccination ?		Oui Non SO
• Les vaccins et les diluants utilisés sont-ils les mêmes que ceux qui sont recommandés par le fabricant ?			Oui Non SO
Observations clés spécifiques / Observations supplémentaires et commentaires			

Nom

N° d'identité du cas

Page d'enquête MAPI

4/4

Section F		Chaîne du froid et transport (Remplir cette section en interrogeant et/ou en observant la façon de procéder)	
Dernier point de stockage du vaccin:			
• La température du réfrigérateur utilisé pour le stockage du vaccin est-elle surveillée ?		Oui / Non	
○ Dans l'affirmative, un écart supérieur à 2-8°C a-t-il été constaté après que le vaccin y a été placé ?		Oui / Non	
○ Dans l'affirmative, fournir séparément des données de surveillance			
• La procédure correcte pour le stockage des vaccins, des diluants et des seringues a-t-elle été suivie?		Oui / Non / Inc.	
• Y avait-il d'autres choses (autres que des vaccins et diluants du PEV) stockées dans le réfrigérateur ou le congélateur ?		Oui / Non / Inc.	
• Y avait-il des vaccins reconstitués partiellement utilisés dans le réfrigérateur ?		Oui / Non / Inc.	
• Y avait-il des vaccins inutilisables (périmés, sans étiquette, pastille de contrôle (PCV) au stade 3 ou 4, congelés) dans le réfrigérateur ?		Oui / Non / Inc.	
• Des diluants inutilisables (périmés, différents de ceux préconisés par le fabricant, ampoules fêlées, sales) étaient-ils conservés ?		Oui / Non / Inc.	
<i>Observations clés spécifiques / Observations supplémentaires et commentaires</i>			
Transport des vaccins:			
• Type de porte-vaccins utilisé ?			
• Le porte-vaccins a-t-il été envoyé au site de vaccination le jour où a eu lieu la vaccination ?		Oui / Non / Inc.	
• Le porte-vaccins a-t-il été renvoyé depuis le site de vaccination le jour où a eu lieu la vaccination ?		Oui / Non / Inc.	
• Un emballage isotherme a-t-il été utilisé ?		Oui / Non / Inc.	
<i>Observations clés spécifiques / Observations supplémentaires et commentaires</i>			

Section G		Enquête auprès de la communauté (Veuillez-vous rendre sur place et interroger les parents/autres)	
Des événements similaires ont-ils été notifiés au même moment et dans la même localité ? Oui / Non / Ne sait pas			
Si oui, décrivez:			
Si oui, combien d'évènements/d'épisodes?			
Parmi les personnes affectées, combien sont:			
• Vaccinées: _____			
• Non vaccinées: _____			
• Ne sait pas: _____			
Autres commentaires:			

Section H		Autres résultats/observations/commentaires	

ANNEXE 5. ÉVALUATION DU LIEN DE CAUSALITÉ : ÉTAPE 2 (LISTE DE CONTRÔLE DES ÉVÉNEMENTS)

[✓ (cocher) toutes les cases concernées]

I. Existe-t-il une preuve forte en faveur d'autres causes?	O	N	IN	SO	Remarques
Un examen clinique du patient ou des tests de laboratoire confirment-ils une autre cause ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
II. Existe-t-il un lien causal connu avec le vaccin ou la vaccination ?					
Produit(s) vaccinal(aux)					
Existe-t-il dans la littérature des données factuelles indiquant que ce(s) vaccin(s) peut (peuvent) provoquer l'événement notifié même s'il(s) est (sont) administré(s) correctement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Un test spécifique a-t-il démontré le lien causal avec le vaccin ou un de ses composants ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Erreur de vaccination					
A-t-on constaté une erreur de prescription ou une non-observance des recommandations d'utilisation du vaccin (par exemple, utilisation au-delà de la date de péremption, receveur non adéquat, etc.) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Le vaccin (ou tout autre composant) a-t-il été administré de manière non stérile ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
L'aspect physique du vaccin (par exemple, couleur, turbidité, présence de substances étrangères, etc.) était-il anormal au moment de l'administration ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Une erreur dans la constitution/la préparation du vaccin a-t-elle été commise par le vaccinateur (par exemple, mauvais produit, mauvais diluant, mélange inadéquat, remplissage de la seringue inapproprié, etc.) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Une erreur a-t-elle été commise dans la manipulation du vaccin (par exemple, rupture de la chaîne du froid pendant le transport, le stockage et/ou la séance de vaccination, etc.) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Le vaccin a-t-il été administré de manière incorrecte (par exemple, dose incorrecte, site ou voie d'administration incorrect, taille de l'aiguille incorrecte, etc.) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anxiété due à la vaccination					
L'événement peut-il avoir été provoqué par l'anxiété due à la vaccination (par exemple, syncope vasovagale, hyperventilation ou trouble lié au stress) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
II (Moment). En cas de réponse affirmative à l'une quelconque des questions en II, l'événement s'est-il produit pendant la période de risque accru ?					
L'événement a-t-il eu lieu dans un intervalle de temps approprié après l'administration du vaccin ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
III. Existe-t-il une preuve forte à l'encontre d'un lien causal ?					
Existe-t-il une preuve forte à l'encontre d'un lien causal ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
IV. Autres facteurs qualifiants pour le classement					
L'événement pourrait-il se produire indépendamment de la vaccination (taux de référence) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
L'événement pourrait-il être une manifestation d'un autre état de santé ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Un événement comparable s'est-il produit après une dose précédente d'un vaccin similaire ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Y a-t-il eu exposition à un facteur de risque potentiel ou à une toxine avant l'événement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
A-t-on constaté une maladie grave avant l'événement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
L'événement s'est-il produit dans le passé indépendamment de la vaccination ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Le patient prenait-il des médicaments avant la vaccination ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Existe-t-il des facteurs biologiques plausibles expliquant l'événement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

O : oui. N : non. IN : inconnu. SO : sans objet



Organisation
mondiale de la Santé

Le manuel mondial pour la surveillance des manifestations post-vaccinales indésirables (MAPI) a été développé par une équipe d'experts mondiaux. Ce guide s'adresse aux responsables des programmes de vaccination, au personnel des autorités nationales de réglementation (ANR) des niveaux national et sous-national, aux services de vaccinations, au personnel des centres de pharmacovigilance et aux autres parties prenantes aux services de vaccinations afin d'améliorer la qualité et l'efficacité des activités de surveillance des MAPI.

Ce manuel informe sur les principes de base de la vaccination et des vaccins; clarifie les derniers concepts sur les MAPI, sur la mise en place de systèmes de surveillance des MAPI y compris les méthodologies et outils de notification, d'enquête et d'évaluation du lien de causalité en utilisant la classification révisée des causes spécifiques des MAPI. Pour une prise de décision informée, ce manuel souligne l'importance d'une meilleure utilisation des données de surveillance afin de répondre aux crises, incluant une stratégie de communication sur la sécurité de la vaccination pour le public et les media.



ISBN 978 92 4 250776 8



9 789241 564960