

Manuel de surveillance des événements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation dans la Région des Amériques



Manuel de surveillance des évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation dans la Région des Amériques

Washington, D.C., 2022

Manuel de surveillance des événements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation dans la Région des Amériques

© Organisation panaméricaine de la Santé, 2022

ISBN : 978-92-75-22385-7 (imprimée)

ISBN : 978-92-75-22386-4 (pdf)

Certains droits réservés. La présente publication est disponible sous la licence Creative Commons Attribution – Pas d'utilisation commerciale – Partage dans les mêmes conditions 3.0 IGO ([CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/)).



Aux termes de cette licence, cette œuvre peut être copiée, distribuée et adaptée à des fins non commerciales, pour autant que la nouvelle œuvre soit rendue disponible sous la même licence Creative Commons ou sous une licence équivalente et qu'elle soit citée de manière appropriée, comme il est indiqué ci-dessous. Quelle que soit l'utilisation qui sera faite de l'œuvre, il ne devra pas être suggéré que l'Organisation panaméricaine de la Santé (OPS) approuve une organisation, un produit ou un service particulier. L'utilisation de l'emblème de l'OPS est interdite.

Adaptations. Si la présente œuvre est une adaptation, il est demandé d'ajouter la clause de non-responsabilité suivante à la citation suggérée : « La présente œuvre est une adaptation d'un travail original de l'Organisation panaméricaine de la Santé (OPS). Les opinions et les points de vue exprimés dans cette adaptation relèvent de la seule responsabilité du ou des auteur(s) de l'adaptation et ne sont pas approuvés par l'OPS ».

Traductions. Si la présente œuvre est une traduction, il est demandé d'ajouter la clause de non-responsabilité suivante à la citation suggérée : « La présente traduction n'a pas été établie par l'Organisation panaméricaine de la Santé (OPS). L'OPS ne saurait être tenue pour responsable du contenu ou de l'exactitude de la présente traduction ».

Citation suggérée. Organisation panaméricaine de la Santé. Manuel de surveillance des événements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation dans la Région des Amériques. Washington, DC : OPS ; 2022. Disponible à <https://doi.org/10.37774/9789275223864>.

Catalogage à la source. Disponible à l'adresse <http://iris.paho.org>.

Vents, droits et licences. Pour acheter les publications de l'OPS, écrire à sales@paho.org. Pour soumettre une demande en vue d'un usage commercial ou une demande concernant les droits et licences, voir www.paho.org/permissions.

Matériel attribué à des tiers. Si du matériel figurant dans la présente œuvre et attribué à un tiers, tel que des tableaux, des figures ou des images, est réutilisé, il relève de la responsabilité de l'utilisateur de déterminer si une permission doit être obtenue pour un tel usage et d'obtenir cette permission du titulaire du droit d'auteur. L'utilisateur s'expose seul au risque de plaintes résultant d'une infraction au droit d'auteur dont est titulaire un tiers sur un matériel ou un élément de la présente œuvre.

Clause générale de non-responsabilité. Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'OPS 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'OPS, 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'OPS 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'OPS ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

Table des matières

Remerciements	viii
Sigles	ix
Note concernant cette édition	x
Introduction à la sécurité vaccinale dans la Région des Amériques	1
1. Système de sécurité vaccinale	5
2. Concepts fondamentaux relatifs aux vaccins, à la vaccination et à l'immunisation	9
2.1 Immunité	9
2.2 Immunisation active	9
2.3 Immunisation passive	10
2.4 Immunité collective	10
2.5 Vaccins	11
2.6 Classification des vaccins	11
2.6.1 Vaccins atténués	11
2.6.2 Vaccins inactivés	13
2.6.3 Vaccins à sous-unités	14
2.7 Autres composantes des vaccins	15
2.7.1 Adjuvants	15
2.7.2 Antibiotiques	15
2.7.3 Agents conservateurs	15
2.7.4 Stabilisateurs	15
2.7.5 Contre-indications et précautions	15
3. Évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation	17
3.1 Évènements liés à l'une ou l'autre des composantes du vaccin	17
3.2 Évènements liés à un défaut de qualité du vaccin	20
3.3 Évènements liés à des erreurs de manipulation ou d'administration du vaccin (erreurs de programme)	20
3.4 Évènements dus au stress survenant immédiatement avant, pendant ou immédiatement après la vaccination	21
3.5 Évènements concomitants	22
3.6 Autres critères de classification d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation	24

4. Principes et modèles de surveillance d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation	25
4.1 Objectifs de la surveillance d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation	25
4.1.1 Objectif général	25
4.1.2 Objectifs spécifiques	25
4.2 Types de surveillance d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation	26
4.2.1 Surveillance passive	26
4.2.2 Surveillance active	28
4.3 Études <i>ad hoc</i> pour la sécurité des vaccins	30
4.4 Modèles de surveillance d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation pour la Région des Amériques	31
4.4.1 Modèle de surveillance régionale	31
4.4.2 Modèle de surveillance nationale	32
4.5 Principes de la surveillance d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation	35
4.5.1 Humanisation de la surveillance	36
4.5.2 Finalité	36
4.5.3 Qualité de l'information	36
4.5.4 Confidentialité	36
4.5.5 Approche systémique	36
4.5.6 Coordination interprogrammatique et interinstitutionnelle	36
4.5.7 Communication sociale optimale de risque	36
4.6 Considérations spéciales relatives à la surveillance d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation chez les femmes enceintes	37
4.6.1 Plateforme pour la surveillance active des ESAVI chez les femmes enceintes	38
5. Recommandations pour la mise en œuvre de la surveillance d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation dans les différents pays	39
5.1 Étapes de mise en œuvre du système de surveillance d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation	39
5.2 Fonctions des institutions participant à la surveillance des évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation	40
5.2.1 Organisation mondiale de la Santé	40
5.2.2 Organisation panaméricaine de la Santé	41
5.2.3 Fonds renouvelable de l'OPS pour l'achat de vaccins	42
5.2.4 Programme national de vaccination	42
5.2.5 Autorités nationales de réglementation	43
5.2.6 Échelons sous-nationaux	44
5.2.7 Établissements de santé	45
5.2.8 Comité pour la sécurité des vaccins	45

6. Détection et notification d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation	47
6.1 Évènement supposément attribuable à la vaccination ou à l'immunisation	48
6.1.1 ESAVI grave	48
6.1.2 ESAVI non grave	48
6.2 Détection d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation	48
6.3 Notification d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation	48
6.4 Délais de notification	50
6.5 Mécanismes de notification	50
6.6 Exemples de cas de détection d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation	51
6.6.1 Cas de fièvre jaune au Pérou	51
6.6.2 Cas d'abcès au Chili	51
7. Enquête sur les évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation	53
7.1 Objectifs de l'enquête sur des évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation	54
7.2 Portée de l'enquête sur des évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation	54
7.2.1 Enquête concise	54
7.2.2 Enquête complète	55
7.3 Procédure d'enquête sur un évènement supposément attribuable à la vaccination ou à l'immunisation	55
7.3.1 Définir le problème	55
7.3.2 Plan de compilation des données et organisation de l'enquête	56
7.3.3 Collecte de données cliniques et d'informations sur le produit biologique ou le vaccin	58
7.3.4 Établir l'ordre chronologique des évènements notifiés et relatifs à l'ESAVI	62
7.3.5 Identifier les facteurs liés à la prestation du service de vaccination	62
7.3.6 Regroupement des facteurs connexes et ayant contribué à l'évènement	62
7.3.7 Rédiger le rapport d'enquête sur l'ESAVI	62
7.4 Analyse de laboratoire des échantillons vaccinaux	62
7.5 Enquêtes sur des grappes	64
7.6 Enquête sur des décès classifiés comme ayant été causés ou susceptibles d'avoir été causés par un évènement supposément attribuable à la vaccination ou à l'immunisation	65
7.6.1 ESAVI potentiellement associés à des morts dont la cause n'a pas été déterminée	67
7.6.2 Recommandations concernant le prélèvement d'échantillons pendant l'autopsie	67
7.6.3 Cas de fièvre jaune au Pérou (suite de la partie 6.6.1)	69

8. Gestion des données et indicateurs de surveillance d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation	71
8.1 Analyse des résultats de surveillance d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation	72
8.1.1 Nettoyage et évaluation de la qualité des données	72
8.1.2 Analyse descriptive	73
8.1.3 Analyse des taux	74
8.1.4 Calcul d'indicateurs de qualité de la surveillance	76
8.2 Détection des signaux de sécurité des vaccins	76
8.2.1 Recommandations pour la détection de signaux	78
9. Analyse de causalité d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation	79
9.1 Critères de Bradford Hill	81
9.2 Responsabilité de l'analyse de causalité	82
9.2.1 Analyse de causalité d'un cas individuel	82
9.2.2 Analyse de causalité au niveau démographique	83
9.3 Procédure d'analyse de causalité individuelle	83
Étape 1. Évaluation d'éligibilité	83
Étape 2. Liste de vérification	83
Étape 3. Algorithme d'évaluation de causalité	84
Étape 4. Classification de l'évènement	84
9.4 Cas de fièvre jaune au Pérou (suite de la partie 7.6.3)	85
10. Mesures et réponses à donner à la notification d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation, et à la classification finale du cas	89
10.1 Processus de prise de décisions suite à la notification d'un évènement indésirable	90
10.1.1 Établissements de santé	90
10.1.2 Échelon local	90
10.1.3 Échelon du programme national de vaccination	90
10.1.4 Autorité nationale de réglementation	92
10.2 Mesures faisant suite à la classification d'un évènement indésirable	92

11. Communication relative aux évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation	95
11.1 Communication du risque à l'intention des équipes de surveillance des évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation	95
Recommandations pour la production de rapports de surveillance de cas d'ESAVI et la communication des résultats	96
11.2 Stratégie de communication en cas d'évènements à risque	97
11.2.1 Phase de préparation : prévention et préparation de la communication et de la réponse aux évènements liés à la vaccination.	98
11.2.2 Phase de mise en œuvre	102
Gestion d'une crise médiatique concernant le programme	105
Crise de communication en Colombie	106
11.2.3 Phase d'évaluation	106
Références	109
Bibliographie	114
Glossaire	115
Annexe A. Situations particulières en matière de surveillance d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation	117
Surveillance des campagnes de vaccination	117
Réponse aux grappes de cas de réaction de stress associé à la vaccination ou de maladie psychogène massive	119
Aspects importants de la prise en charge des cas individuels	119
Prise en charge des grappes de cas	121
Annexe B. Outils d'analyse de causalité d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation	123
Étape 1. Eligibilité et formulation de la question de causalité	123
Étape 2. Liste de vérification concernant l'évènement	123
Étape 3. Algorithme	125
Étape 4. Classification de l'évènement	126
Annexe C. Liste de vérification pour l'évaluation de l'état de préparation en vue de la communication en cas de crise	127

Remerciements

La présente publication a été préparée par l'Unité d'immunisation intégrale de la famille du Département de la famille, de la promotion de la santé et du parcours de vie (FPL) de l'Organisation panaméricaine de la Santé (OPS) ; ce travail s'est déroulé sous la supervision de Desirée Pastor, avec la contribution de tous les membres de l'Unité, et avec l'apport de l'Unité des médicaments et des technologies sanitaires du Département des systèmes et services de santé de l'OPS.

Nous exprimons notre reconnaissance aux membres des entités suivantes qui ont pris part au processus de validation du présent manuel : Équipe de sécurité des vaccins du Siège de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), Unité des maladies évitables par la vaccination du Bureau régional de l'Europe de l'OMS ; Division d'immunisation mondiale des Centres pour la prévention et le contrôle des maladies des États-Unis ;

bureau de pays de l'OPS en Colombie ; bureau de l'OPS au Mexique ; Ministère de la Santé et de la Protection sociale, Institut national de santé et Institut national de surveillance des médicaments et aliments de Colombie ; Ministère de la Santé et Centre national de pharmacovigilance du Costa Rica ; Ministère de la Santé et Institut de Santé publique du Chili ; Secrétariat à la Santé, Centre national pour la santé de l'enfance et de l'adolescence, Direction générale de l'épidémiologie et Commission fédérale pour la protection contre les risques sanitaires du Mexique ; Direction de la prévention des maladies évitables par la vaccination d'Argentine ; Université du Chili et Comité consultatif national pour la classification des cas d'ESAVI du Chili ; et Comité d'ESAVI du Pérou.

Coordinateurs de l'élaboration du manuel
Helvert Felipe Molina León
Desirée Pastor

Sigles

ANR	Autorité nationale de réglementation
BCG	Bacille de Calmette-Guérin
CDC	Centres pour la prévention et le contrôle des maladies (États-Unis d'Amérique)
CIM-10	Classification internationale des maladies (10 ^e édition)
COVID-19	maladie causée par le coronavirus SARS-CoV-2 identifié en 2019
DTC	vaccin triple bactérien contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche
DTCa	vaccin DTC acellulaire
DTC-Hép B+Hib	vaccin pentavalent contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B et <i>Haemophilus influenzae</i> de type b
DTC-Td	vaccin DTC contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche, combiné à l'anatoxine diphtérique
ESAVI	évènement supposément attribuable à la vaccination ou à l'immunisation
ETAV	évènements temporairement associés à la vaccination
GACVS	Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins
GAIA	Projet d'alignement mondial de l'évaluation de la sécurité des vaccins durant la grossesse
GVSI	Initiative mondiale pour la sécurité des vaccins
H1N1	sous-type de virus de la grippe A/H1N1
IgG	immunoglobuline G
IgM	immunoglobuline M
IPAC	Comité consultatif sur les pratiques vaccinales
NMRCD	Centre de recherche sur les maladies tropicales de la Marine des États-Unis
OMS	Organisation mondiale de la Santé
OPS	Organisation panaméricaine de la Santé
PEV	Programme élargi de vaccination
PNV	Programme national de vaccination
ROR	vaccin antirougeoleux, antiourlien et antirubéoleux
RT-PCR	transcription inverse suivie de la réaction en chaîne par polymérase
SARS-CoV-2	coronavirus de type 2 provoquant le syndrome respiratoire aigu sévère
TMI	taux de mortalité infantile
VAI	vaccin antigrippal inactivé
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
VPC	vaccin antipneumococcique conjugué
VPH	virus du papillome humain
VPI	vaccin antipoliomyélitique inactivé injectable
VPO	vaccin antipoliomyélitique oral

Note concernant cette édition

Le terme évènement supposément attribuable à la vaccination ou à l'immunisation (ESAVI) a été créé dans la Région des Amériques lors de la réunion du Groupe consultatif technique de l'OPS sur les maladies évitables par la vaccination, qui s'est tenue les 22 et 23 novembre 2002 à Washington, D.C. (États-Unis d'Amérique). Depuis cette date, les pays de la Région l'ont repris dans leurs publications techniques et leurs systèmes d'information nationaux.

Le concept même d'ESAVI repose sur deux composantes essentielles :

1. Lorsqu'on parle d'un évènement *supposément attribuable*, on souligne l'incertitude qui subsiste quant au lien causal entre l'évènement indésirable et le vaccin. La démonstration de ce même lien causal ne peut être faite dès le moment de la notification puisqu'elle doit être précédée d'un examen systématique des faits démontrés, individuels et démographiques, concernant l'évènement, selon une méthodologie structurée.
2. Pour ce qui est de la différence entre la *vaccination* et l'*immunisation*, la première

est le processus d'administration du vaccin et la seconde est le processus de déclenchement de la réponse immunitaire par l'interaction avec l'antigène ou les composantes du vaccin. En présence d'un évènement indésirable, on doit distinguer l'effet causal propre à chaque composante.

Lors des réunions d'experts consacrées à la révision du contenu du présent manuel, il a été décidé de conserver le terme ESAVI pour les motifs déjà indiqués et en raison des répercussions possibles de l'utilisation d'un autre terme lors des activités de surveillance et dans les systèmes d'information nationaux.

Bien que jusqu'ici les termes AEFI (*adverse event following immunization*) et MAPI (manifestation postvaccinale indésirable) aient prévalu respectivement dans les pays anglophones et francophones de la Région, dans le but de conserver un concept technique équivalent et pour les raisons que nous avons exposées, il a donc été décidé d'employer le terme ESAVI dans les traductions effectuées dans les quatre langues officielles de l'Organisation panaméricaine de la Santé.

Introduction à la sécurité vaccinale dans la Région des Amériques

Le *Plan d'action mondial pour les vaccins 2011-2020* approuvé par l'Assemblée mondiale de la Santé en 2012 est un document qui peut servir de guide pour la mise en œuvre dans le monde entier de mesures d'amélioration de la santé publique au moyen de la vaccination. Le plan décrit les enseignements tirés et les attentes en cette matière. Parmi les recommandations résultant de l'évaluation du plan mondial, les nouvelles stratégies ou les nouveaux plans devront se fonder sur les données probantes générées par les systèmes d'information locaux et les plateformes de

recherche adaptées aux besoins propres à chaque territoire (1).

Le *Programme pour la vaccination à l'horizon 2030* tient compte des enseignements tirés du plan et, pour leur mise en œuvre, perfectionne la vision stratégique pour corriger les lacunes et surmonter les barrières qui ont été identifiées. La priorité stratégique formulée dans ce document est l'élaboration de programmes de vaccination pour les soins de santé primaires et la couverture sanitaire universelle. Pour atteindre cet objectif il faudra, entre autres, se



concentrer sur la surveillance de la sécurité des vaccins et de la vaccination afin d'assurer une chaîne d'approvisionnement de qualité et des vaccins hautement efficaces liés à un système de prestation de services de soins primaires (2).

Un système d'information sur la sécurité des vaccins constitue un outil indispensable d'appui à la prise de décisions ; en effet, il permet d'évaluer en permanence les risques générés par les interventions proposées.

Dans la vision exprimée dans le *Programme pour la vaccination à l'horizon 2030*, on souligne également la nécessité de renforcer l'engagement de tous les acteurs des systèmes de santé en ce qui concerne la vaccination et l'augmentation de la demande de services connexes. Les communications entre les régions du monde n'ont jamais été aussi faciles et les messages se diffusent rapidement ; pour obtenir la confiance du public à l'égard des vaccins, il faut donc disposer d'une information pertinente sur leur sécurité et leur efficacité permettant d'apporter des réponses fiables aux doutes et interrogations. À cet égard, le système d'information sur la sécurité des vaccins est également utile.

Par ailleurs, la présence des innovations en matière de vaccination, surtout en ce qui concerne les urgences de santé publique¹ (par exemple celle causée par le SARS-CoV-2), exige la disponibilité de plateformes de production d'information permettant d'évaluer l'effet de ces mêmes innovations sur l'état de la santé et sur la réduction de la cause de l'urgence.

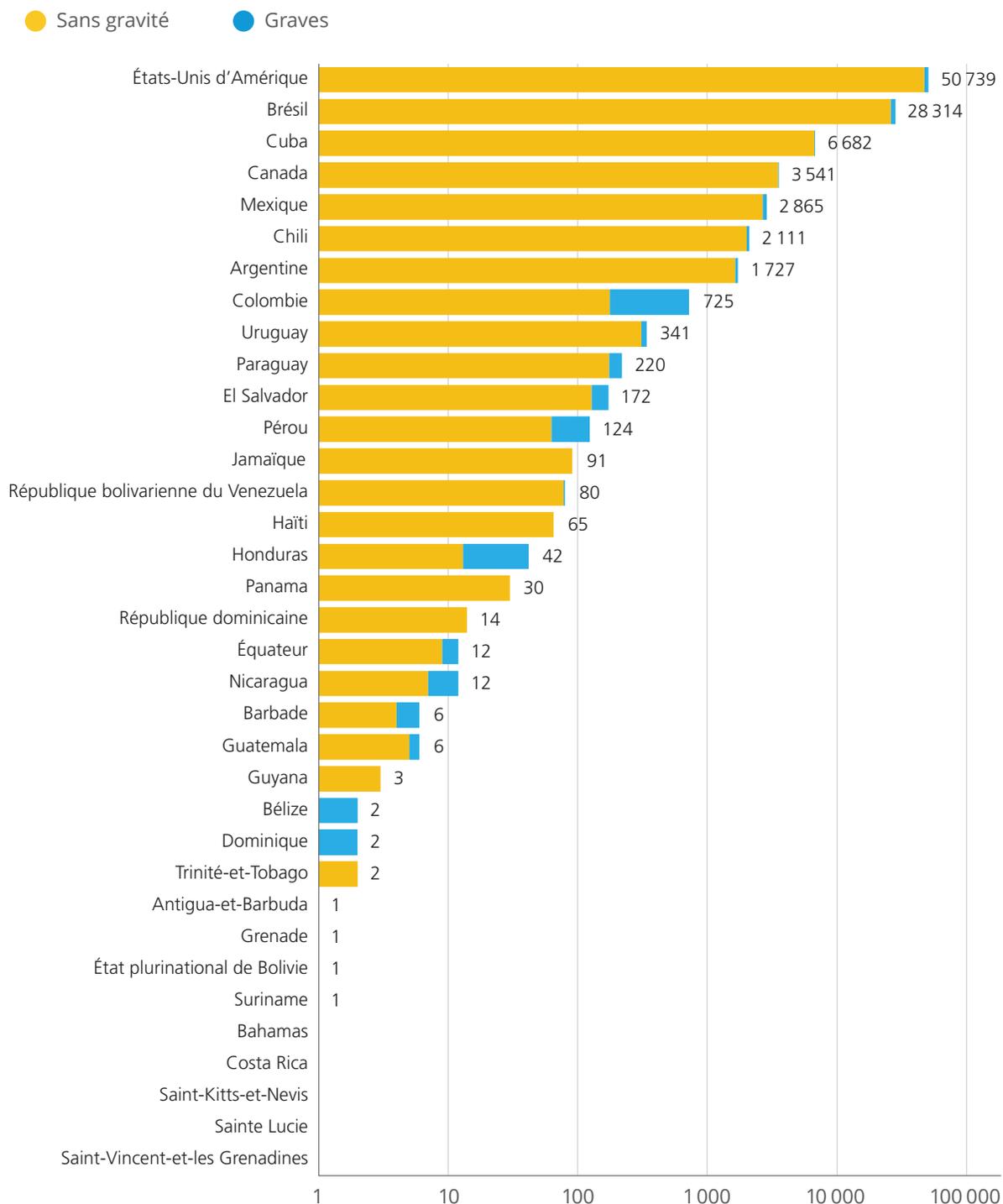
Avec du matériel, des activités et des canaux de communication fonctionnels en permanence, il est possible d'accélérer la mise en œuvre de nouveaux processus de surveillance et d'aider à la mise sur pied des études pour répondre aux questions posées par les programmes de vaccination, les autorités de réglementation et le grand public.

Conformément à la vision de sécurité des vaccins et de la vaccination, tous les pays de la Région des Amériques disposent de systèmes nationaux de surveillance des événements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation (ESAVI) à divers niveaux de maturité et qui relèvent de plusieurs acteurs. Dans 17 pays de la Région (48,6 %), la notification des données ESAVI relève uniquement du Programme national de vaccination (PNV) ; dans 9 pays (25,7 %), elle relève aussi conjointement de l'autorité nationale de réglementation (ANR) ; et dans seulement 3 pays (8,6 %), elle relève uniquement de l'ANR. Six pays de la Région (17,1 %) ont créé une entité différente de l'ANR et du PNV chargée de la communication de ces données (3).

Pendant l'année 2018, la Région a déclaré 6 460 ESAVI graves pour un total de 97 932 ESAVI. Les pays ayant signalé le plus grand nombre d'ESAVI étaient les États-Unis d'Amérique (50 739), suivis du Brésil (28 314), de Cuba (6 682) et du Canada (3 541). Les pays n'ayant déclaré aucun ESAVI sont les Bahamas, le Costa Rica, Sainte Lucie, Saint-Kitts-et-Nevis et Saint-Vincent-et-les Grenadines (Figure 1) (3).

¹ Le *Règlement sanitaire international* définit une *urgence de santé publique* comme « un événement extraordinaire dont il est déterminé, comme prévu dans le présent Règlement, qu'il constitue un risque pour la santé publique pour d'autres États en raison du risque de propagation internationale de maladies ; et qu'il peut requérir une action internationale coordonnée ». Voir Organisation mondiale de la Santé. *Règlement sanitaire international* (2005). Genève : OMS ; 2008.

FIGURE 1. Nombre d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation déclarés par les pays de la Région des Amériques



Source : Analyse des bases de données publiques du formulaire conjoint pour la notification de données de l'Organisation mondiale de la Santé et du Fonds des Nations Unies pour l'Enfance, 2019. Organisation mondiale de la Santé, Fonds des Nations Unies pour l'Enfance. Formulaire conjoint de notification OMS/UNICEF. Genève : OMS ; 2020. Disponible sur https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/routine/reporting/en/.

En plus du portrait général aussi varié des pays de la Région que l'on trouve dans le rapport, seuls 51,4 % (18) des pays disposent d'un comité national en mesure d'analyser les cas d'ESAVI et de prendre les décisions connexes (3).

Le présent manuel a pour objet de contribuer au renforcement de la surveillance des ESAVI dans la Région, un élément essentiel d'appui à la sécurité des vaccins et de poursuite des objectifs proposés par les directives mondiales. Le *Manuel de surveillance des événements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation dans la Région des Amériques* s'adresse principalement aux gestionnaires des institutions gouvernementales et aux équipes techniques nationales chargées de la coordination et de l'orientation de la surveillance des ESAVI, ainsi qu'à l'ensemble du personnel technique opérationnel chargé de la mise en œuvre des activités dans les territoires nationaux.

Cet ouvrage contient également des outils opérationnels utiles aux échelons locaux. L'un de ses objectifs est de présenter des normes de nature technique pour orienter la gestion des cas et la communication des événements à risque à l'intention des PNV.

La définition de critères régionaux de surveillance constitue le premier pas vers l'instauration d'un système régional permettant la mise en œuvre d'une surveillance permanente et en temps réel de la sécurité des vaccins et de la vaccination au moyen d'un réseau composé de multiples centres d'information. Ledit système de surveillance servira aussi de plateforme pour le développement des recherches nécessaires à la prise de décisions aux fins des politiques et plans régionaux et nationaux de vaccination ; ainsi, il contribuera indirectement aux connaissances mondiales en matière de sécurité des vaccins et de procédures de vaccination.

Systeme de sécurité vaccinale

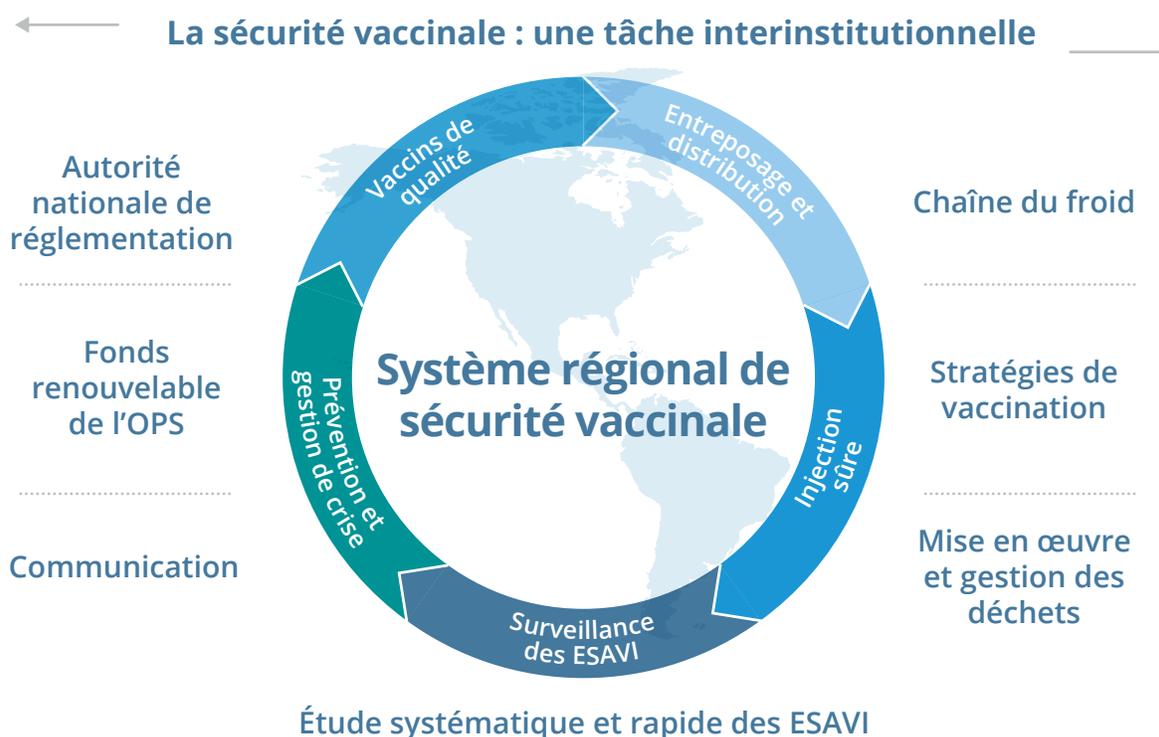
Dans la Région des Amériques, par comparaison avec les autres parties du monde, les taux d'acceptation et de confiance sont maintenant assez élevés à l'égard des vaccins comme mode d'intervention très efficace pour réduire la fréquence et les conséquences de nombreuses maladies infectieuses. Cependant, chez le grand public, la sécurité des vaccins suscite moins de confiance que leur efficacité (4).

Par conséquent, les autorités nationales et la communauté d'acteurs œuvrant dans les domaines de la vaccination et de la pharmacovigilance devraient disposer d'outils leur permettant d'identifier et de réduire les risques réels liés aux vaccins. L'objectif recherché est d'obtenir une information objective pour pouvoir tirer des conclusions valides et communiquer adéquatement les certitudes et les incertitudes concernant les événements indésirables ou les réactions imprévues.

Le système de sécurité vaccinale est constitué de plusieurs composantes qui doivent interagir en continu et d'activités développées en simultané par diverses institutions dans tous les pays.

La première composante du système de sécurité vaccinale est la mise en œuvre des pratiques recommandées de recherche clinique pendant son développement, et l'emploi de critères de bonnes pratiques de fabrication dans les processus de production. De la même façon, l'ANR concernée doit contrôler la production de façon indépendante, et il doit exister un système national chargé de garantir la réglementation et le contrôle des produits utilisés dans tout le pays. Le rôle et les fonctions des ANR sont décrits dans divers documents internationaux (5). La Figure 2 montre les cinq composantes qui garantissent la sécurité des vaccins à partir de leur production et pendant tout leur cycle d'utilisation.

FIGURE 2. Système régional de sécurité vaccinale



OPS : Organisation panaméricaine de la Santé ; ESAVI : Événements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation.

L'attention accordée à la qualité et à la sécurité des vaccins doit commencer lors du processus de recherche et développement et se poursuivre pendant la production, l'autorisation et la surveillance postérieure à l'autorisation, jusqu'à l'élimination finale des produits.

Tout au long du cycle de vie du vaccin, diverses activités sont prévues pour contrôler le respect des pratiques de recherche clinique, de fabrication, de contrôle et de réglementation. Ce même contrôle relève des organismes réglementaires ; pour sa part, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) publie des recommandations et des guides internationaux sur la mise en œuvre de ces pratiques.

À l'heure actuelle, en plus des activités de contrôle des vaccins qui relèvent des ANR, la majorité des vaccins achetés par les

programmes de vaccination ont été préqualifiés par l'OMS (6). Ce processus a été instauré en 1987 à la demande du Fonds des Nations Unies pour l'Enfance (UNICEF) et de l'Organisation panaméricaine de la Santé (OPS) ; il a pour fonction d'évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité des vaccins dans le contexte des PNV. Son principal objectif est de garantir que les vaccins acquis par l'intermédiaire de l'UNICEF et d'autres organismes d'achat des Nations Unies sont sûrs et efficaces conformément aux conditions d'utilisation des PNV. La procédure de préqualification des vaccins de l'OMS se fonde sur le renforcement des systèmes réglementaires et sur le contrôle en continu que ces mêmes systèmes exercent sur les vaccins. Cette procédure comprend également l'évaluation des aspects programmatiques relatifs à l'utilisation des vaccins pour garantir que les PNV prennent

en compte les caractéristiques d'utilisation pertinentes : administration concomitante avec d'autres vaccins, données cliniques pour la population recommandée et compatibilité avec les calendriers de vaccination, politique d'utilisation des flacons multidoses ouverts, entre autres².

Selon les modes opératoires du Fonds renouvelable pour l'accès aux vaccins de l'OPS, les vaccins acquis par les ministères de la Santé de la Région des Amériques par ce canal sont conformes aux normes de qualité, de sécurité et d'efficacité recommandées à l'échelle internationale pour leur développement, leur fabrication et leur contrôle (7). Ils ont aussi été évalués par les autorités réglementaires responsables du contrôle de ces produits ; et les vaccins préqualifiés ont également été évalués par l'OMS. Les conditions liées au transport international de ces mêmes vaccins doivent également être conformes aux recommandations émises par l'OMS pour ce qui est du système de réfrigération et de surveillance utilisé pour chaque type de vaccin (8).

Pour leur part, les ministères de la Santé et les PNV sont chargés de garantir que, à partir de leur arrivée dans le pays et jusqu'à leur utilisation finale, l'entreposage et la distribution des vaccins se déroulent aux températures recommandées et dans les établissements autorisés par les ANR à cet effet. De plus, dans les pays disposant de la capacité technique voulue et d'un laboratoire de contrôle, il faut suivre un processus analytique de libération

des lots qui comporte des tests de sécurité, d'identité, de stérilité et de pyrogènes, ainsi que des tests d'efficacité (puissance et stabilité thermique) et des tests physicochimiques (variation de volume ou de pH), entre autres (9). Tout écart de la chaîne du froid est susceptible de se répercuter sur la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un vaccin, et le PNV et le ministère de la Santé devront le signaler en temps opportun au fournisseur du produit, à l'OPS et au secteur de préqualification des vaccins de l'OMS.

À l'arrivée du produit biologique dans l'institution où il doit être administré, la responsabilité de sa garde et de la continuité de la chaîne du froid relève des professionnels de la santé du centre de vaccination et des autorités administratives de l'institution, qui assureront les conditions nécessaires au maintien de la sécurité du produit.

Le PNV désigne les ressources pour le développement des activités de formation à l'intention du personnel chargé de maintenir la chaîne du froid, de choisir la bonne personne pour le bon vaccin, de veiller à « l'administration sûre » du vaccin³ et de garantir la disponibilité des intrants adéquats et en quantité suffisante pour permettre le déroulement de la procédure avec le moins de risque.

La disponibilité des moyens décrits plus haut devrait permettre d'assurer le contrôle des nombreux risques liés à la vaccination ; cependant, il pourra encore survenir des ESAVI

2 Pour consulter la liste des vaccins préqualifiés par l'OMS par l'intermédiaire de ce système et leurs caractéristiques programmatiques, voir Organisation mondiale de la Santé. WHO prequalified vaccines. Genève : OMS [Internet]. Disponible en anglais sur <https://extranet.who.int/pqvddata/>.

3 Selon la définition qui en est donnée, l'*administration sûre* ne doit pas nuire à la personne vaccinée, ne pas exposer le prestataire de service à un risque évitable et ne pas générer de déchets dangereux pour les autres personnes. Pour plus d'information, voir Organisation panaméricaine de la Santé. « Modulo III. Prácticas de inyección segura » Dans : *Vacunación segura: módulos de capacitación*. Washington, D.C. : OPS ; 2007.

ou des situations susceptibles de se répercuter sur la santé des personnes vaccinées et qui justifieront une recherche visant à élucider l'association ou la relation existant avec le vaccin lui-même ou avec le processus de vaccination.

L'objectif de la **surveillance des ESAVI** est la détection précoce et l'analyse des événements indésirables en vue de l'élaboration d'une réponse rapide et adéquate dans le but de réduire les répercussions négatives qui en résultent pour la santé des personnes et pour le programme de vaccination. Grâce à l'information générée par le système de surveillance des ESAVI, tous les responsables de la sécurité des vaccins disposeront d'outils pour identifier des risques non reconnus jusque-là. Ces risques peuvent résulter de l'interaction du produit biologique avec le système immunitaire de la personne vaccinée, de cas de non-respect du processus d'utilisation du vaccin ou de problèmes de qualité de la production ; cette information permettra également de distinguer les événements associés de façon erronée à la vaccination, entre autres (10).

À partir de la caractérisation des problèmes touchant le système de vaccination, il sera possible de proposer des moyens de réduction des risques et d'amélioration permanente de la qualité. De plus, à la lumière des résultats ainsi obtenus, il sera possible d'évaluer la performance du programme et de produire des données sur l'efficacité et la sécurité après la commercialisation du vaccin.

Pour ce qui est des vaccins achetés par le Fonds renouvelable de l'OPS, les États Membres de l'OPS devront signaler tout épisode lié à des écarts dans le maintien de la chaîne du froid ou tout ESAVI survenu pendant le cycle de vie de ces vaccins. Dans chacune de ces situations, on effectue les recherches

pertinentes et on émet des recommandations sur l'utilisation des lots des produits touchés. Le Fonds renouvelable pour l'accès aux vaccins de l'OPS est un mécanisme de coopération technique qui, en plus de fournir un accès à des produits de qualité, sûrs et efficaces, prévoit une coopération technique en matière de surveillance ainsi que des recherches ultérieures sur les produits achetés par son intermédiaire. Certaines recherches pourraient exiger plus de temps que d'autres pour arriver à leur conclusion, surtout lorsqu'elles ont trait à l'altération des caractéristiques de qualité des vaccins ou à des ESAVI ; en effet, il pourrait être nécessaire de faire effectuer une analyse de contrôle de la qualité de lots spécifiques par des laboratoires sélectionnés à cet effet.

Une composante essentielle du système est la **communication des risques**, tant pour les décideurs que pour la communauté. À la lumière de l'information disponible résultant des activités réglementaires et de la surveillance de la sécurité dans l'utilisation des vaccins, on devra anticiper les crises liées à la confiance de la population et les gérer adéquatement pour éviter qu'elles se répercutent sur l'acceptabilité et le financement de l'ensemble du système. La communication des risques doit se fonder sur des données scientifiques valides et fiables issues de l'évaluation des situations vécues et de sources impartiales. Il en découle qu'on doit planifier les activités de réponse à une crise de communication au moyen de l'intégration de l'analyse effectuée à partir des données officielles, qui auront elles-mêmes été recueillies au cours des activités de chacune des composantes de la sécurité des vaccins.

La communication des risques est essentielle, et on doit affecter un budget à son développement professionnel par un personnel expérimenté disposant de délais suffisants (11).

Concepts fondamentaux relatifs aux vaccins, à la vaccination et à l'immunisation

Les principaux concepts fondamentaux relatifs aux vaccins, à la vaccination et à l'immunisation sont présentés ici. Pour bien comprendre le mode d'action des vaccins et les bases des recommandations sur leur utilisation, il est utile de revenir sur le fonctionnement du système immunitaire.

2.1 Immunité

L'immunité est la capacité d'un organisme à combattre ou à éliminer toute matière, toute substance ou tout micro-organisme nocif ayant traversé les barrières biologiques existantes entre le corps et l'extérieur de celui-ci, avec la capacité supplémentaire de reconnaître et tolérer tous les composants propres à l'organisme lui-même (12). La réponse du système immunitaire résulte de l'activation de cellules qui circulent dans tous les tissus et systèmes de l'organisme et dont la fonction est de protéger celui-ci de toute matière ou

substance étrangère. Ces cellules se servent de protéines nommées anticorps pour marquer les éléments étrangers et permettre ainsi leur élimination par les lignées cellulaires de défense.

Le nouveau-né a déjà des moyens de défense (immunité innée) qui le protègent des micro-organismes pathogènes et, simultanément, il est en mesure d'entraîner son système immunitaire pour rendre plus efficace son immunité innée.

Le corps humain dispose de deux mécanismes pour amorcer sa réponse immunitaire, l'immunisation active et l'immunisation passive.

2.2 Immunisation active

L'immunisation active est la stimulation du système immunitaire par l'exposition à des molécules spécifiques (antigènes) qui

se trouvent dans la structure d'un micro-organisme donné ; il en résulte une réponse humorale ou de production d'anticorps et d'activation de lignées cellulaires de défense qui reconnaissent l'antigène et l'éliminent par divers mécanismes.

Il y a deux façons de déclencher une réponse immunitaire de façon active : la première consiste à entrer en contact avec le micro-organisme en question, de contracter la maladie et d'y survivre ; la seconde consiste à identifier la molécule spécifique qui doit être reconnue par le système immunitaire, puis à l'administrer au sujet (vaccination).

La qualité de la réponse immunitaire à la vaccination se mesure par le type et la quantité d'anticorps produits, et par l'évolution de la réponse de l'organisme en cas d'exposition à la maladie (réponse clinique) ; elle dépend de facteurs tels que la présence ou l'absence d'anticorps maternels, la nature de l'antigène et sa dose, la voie d'administration et la présence d'adjuvants ayant pour fonction d'accroître l'immunogénicité du vaccin. Divers facteurs propres à l'organisme récepteur du vaccin (hôte) peuvent influencer cette réponse : âge, état nutritionnel, facteurs génétiques et maladies concomitantes, entre autres.

2.3 Immunisation passive

L'immunisation passive résulte du transfert d'anticorps qui activent la réponse à un micro-organisme ou à une substance provenant d'un micro-organisme, ou bien d'anticorps qui, à eux seuls, facilitent l'élimination de la substance externe.

Un mécanisme naturel d'immunisation passive comprend le transfert d'anticorps de la mère au fœtus pendant la grossesse ; ces anticorps peuvent circuler pendant six mois dans le flux

sanguin du nourrisson. Cette forme d'immunité passive naturelle peut réduire temporairement l'efficacité des vaccins élaborés au moyen de cette technologie et empêcher la croissance des virus atténués isolés et injectés.

Le mécanisme d'immunisation passive artificielle résulte de l'injection d'anticorps isolés à partir d'autres organismes et qui sont spécifiques à l'antigène visé ; cette réponse est de courte durée (d'une à six semaines) puisque l'organisme récepteur dégrade les anticorps en question.

2.4 Immunité collective

L'immunité collective est la protection dont bénéficient les sujets non vaccinés grâce à la présence de sujets vaccinés dans leur entourage. Ces mécanismes de protection sont multiples ; dans certains cas, les sujets non vaccinés sont protégés directement par le transfert de l'antigène à partir des sujets vaccinés (comme dans le cas du vaccin oral contre le rotavirus), ou simplement par l'absence de personnes réceptives, qui ne transmettent donc pas le micro-organisme aux personnes non réceptives (13).

En théorie, il est possible d'éliminer une maladie avant que le taux de vaccination de la population atteigne 100 %, comme en fait foi le modèle du cas de la variole. Dans une population donnée, l'immunité collective commence lorsque la proportion de sujets vaccinés est telle que la maladie ne se transmet plus ; c'est ce qu'on appelle le seuil d'immunité collective. Ce seuil dépend de facteurs tels que la virulence ou la transmissibilité de la maladie, l'efficacité de la couverture vaccinale, la couverture de la population à risque de contracter la maladie ainsi que la facilité et la fréquence des contacts à risque entre les membres de la population (14).

2.5 Vaccins

Les vaccins exposent le système immunitaire à certaines composantes moléculaires des substances externes ou des micro-organismes qui doivent être éliminés ; ils déclenchent d'abord une réaction de reconnaissance et de mémoire, puis de réponse cellulaire et de destruction.

L'objectif de la vaccination est la production de lymphocytes à mémoire longue qui peuvent répondre de façon rapide et coordonnée à un stimulus externe.

Le premier contact avec le vaccin déclenche une réponse humorale avec production d'anticorps qui marquent l'antigène à éliminer et permettent sa reconnaissance par les cellules effectrices. En plus d'éliminer l'antigène, les cellules effectrices stimulent les lymphocytes (réponse cellulaire), qui sont en mesure de générer une mémoire en vue de la reconnaissance du même antigène et du déclenchement d'une réponse plus efficace lors du nouveau contact avec celui-ci.

Lors de la réponse initiale, il y a sécrétion d'immunoglobuline M (IgM) en petite quantité, qui n'adhère pas bien à l'antigène. Plus tard, lors de la création de la mémoire immunitaire, il y a sécrétion de grandes quantités d'immunoglobuline G (IgG) qui adhère très bien à l'antigène. La seconde exposition au vaccin stimule la production précoce et massive d'IgG. L'objet de la vaccination est de produire des cellules immunitaires et des anticorps en assez grande quantité et spécifiques (IgG) contre le micro-organisme ou l'agent étranger pour créer une protection de longue durée.

2.6 Classification des vaccins

Les vaccins se divisent en deux types selon la méthode de développement de la composante

principale : les vaccins atténués et les vaccins inactivés ; les vaccins inactivés se divisent à leur tour en vaccins entiers, polyosidiques et fractionnés. Les vaccins fractionnés comprennent les vaccins à sous-unités (à antigène purifié) et les anatoxines (composés toxiques inactivés) (Tableau 1). Chaque type de vaccin a des propriétés particulières qui déterminent son mode d'action et le type de réponse qu'il déclenche.

Depuis l'arrivée de la pandémie et du nouveau coronavirus (SARS-CoV-2), on évalue de nouvelles technologies et, à la date de publication du présent manuel, certains de ces vaccins ont déjà été ajoutés à la liste des produits autorisés en cas d'urgence de l'OMS. On s'appuie sur deux nouvelles plateformes : les vaccins à vecteur viral, qui se divisent en vaccins répliquant et non répliquant, et les vaccins à base d'acides nucléiques qui peuvent être l'acide désoxyribonucléique (ADN) ou l'acide ribonucléique (ARN). De plus, en ce qui concerne les vaccins à sous-unités, on évalue des produits contenant des particules semblables à des virus. Le présent document n'analyse pas ces plateformes en détail, mais il est possible de consulter certains documents de référence à cet effet (15).

2.6.1 Vaccins atténués

Les vaccins qui contiennent des micro-organismes vivants atténués sont, pour la plupart, des vaccins contre les maladies virales. Une exception est le BCG, qui contient le bacille atténué.

Ces vaccins contiennent des souches du micro-organisme visé qui ont été sélectionnées par un processus de culture répétitive et dont la capacité de provoquer la maladie a été atténuée. Ces vaccins se basent sur des micro-organismes vivants qui, en se répliquant,

TABLEAU 1. Classification des vaccins

TYPES DE VACCINS	MALADIES CONTRE LESQUELLES ILS PROTÈGENT	
Atténués	Bactériennes Tuberculose (BCG) Virales Poliomyélite (oral) Rougeole, oreillons et rubéole (ROR) Rotavirus	Fièvre jaune Encéphalite japonaise Varicelle zoster Herpès zoster Fièvre typhoïde
Inactivés	Bactériennes Coqueluche Fièvre typhoïde (injectable) Choléra	Virales Poliomyélite (injectable, VPI) Rage Grippe (VAI) Hépatite A
À sous-unités	Sous-unités protéiques Hépatite B Grippe Coqueluche (acellulaire) Virus du papillome humain Méningocoque B Anatoxines Diphtérie Tétanos	Polysaccharides purs Pneumocoque 23-valent Méningocoques A, B, C, W et Y Polysaccharides conjugués <i>Haemophilus influenzae</i> de type b Pneumocoques 10 et 13-valents Méningocoques A, C, W et Y

Source : adaptation de l'Organisation mondiale de la Santé. Manuel mondial pour la surveillance des manifestations post-vaccinales indésirables, mise à jour 2016. Genève : OMS ; 2014. Disponible sur <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206477>.

garantissent une stimulation antigénique prolongée qui accentue la réponse immunitaire sans provoquer la maladie.

Les lignées de cellules à mémoire ont la capacité d'amplifier cette réponse en quantité et en qualité. La réponse à ce type de vaccin ressemble beaucoup à celle qui résulte d'une infection naturelle.

Avec ce type de vaccin, le risque est que le micro-organisme atténué revienne à son état naturel et cause la maladie. Cette éventualité est d'autant plus probable si le sujet vacciné est immunocompromis ou si on n'a pas rigoureusement respecté les conditions de conservation. Le vaccin risque aussi de causer une infection soutenue (par ex. lymphadénite dans le cas du vaccin contre la tuberculose qui contient le bacille de Calmette-Guérin [BCG])

ou, pendant son utilisation, il peut survenir des erreurs de programme (par ex. interruption de la chaîne du froid ou des altérations lors de la reconstitution).

En général, la première dose de vaccin a un effet protecteur. Par exemple, de 82 à 95 % des sujets vaccinés contre la rougeole produisent une réponse immunitaire protectrice au bout de 9 mois (16). La seconde dose accroît le pourcentage de sujets qui répondent au vaccin ; ainsi, presque 99 % d'entre eux seront immunisés contre la maladie.

Les propriétés de ces vaccins font que la majorité des personnes qui les reçoivent n'ont pas besoin de rappels, à l'exception du vaccin antipoliomyélitique oral (VPO) qui ne produit une séroconversion qu'après plusieurs doses. Ces vaccins sont très sensibles à la

lumière ; c'est le cas du BCG, du vaccin contre la rougeole, contre la rubéole, du vaccin double viral (anti-rougeole et rubéole) et du triple antiviral (ROR). Ils sont également sensibles aux changements de température, d'où l'importance de l'attention portée aux conditions de manipulation.

2.6.2 Vaccins inactivés

Ces vaccins sont fabriqués par inactivation de virus ou de bactéries en croissance sur un substrat et qu'on met en présence d'une substance chimique (par ex. formaldéhyde) ou qu'on expose à la chaleur. Comme il est inactivé, le micro-organisme contenu dans le vaccin ne peut pas se répliquer et il ne peut donc pas causer la maladie, même chez une personne immunocompromise.

Ces vaccins ne sont pas affectés par les anticorps maternels présents pendant les premiers mois de vie de l'enfant et ils peuvent donc déclencher la réponse immunitaire dès le plus jeune âge. En outre, ils sont plus stables et tolèrent mieux les fluctuations des conditions environnementales.

Ces vaccins doivent généralement être administrés en plusieurs doses puisque la première a seulement pour effet de préparer le système immunitaire ; les doses suivantes renforcent progressivement la réponse immunitaire protectrice. En général, la réponse à ces vaccins est principalement humorale, avec une composante cellulaire mineure ; elle diminue avec les années, ce qui rend nécessaire l'administration de rappels périodiques.



2.6.3 Vaccins à sous-unités

Sous-unités protéiques

Les vaccins fabriqués à partir de sous-unités protéiques constituent un sous-type de vaccins inactivés qui ne contiennent qu'une partie du micro-organisme provoquant la réponse immunitaire. Ils peuvent être produits au moyen de plusieurs mécanismes allant du fractionnement du micro-organisme après sa croissance en culture (par ex. vaccin acellulaire contre la coqueluche) aux techniques de génie génétique permettant de produire uniquement la molécule qui déclenche la réponse immunitaire (par ex. vaccin recombinant contre l'hépatite B).

Le vaccin recombinant contient un antigène identique à celui qu'on trouve chez l'organisme complet, mais sans le reste de son matériel génétique, et par conséquent il ne peut se répliquer ni provoquer la maladie.

Anatoxines

Les anatoxines (ou toxoïdes) sont des toxines produites à partir de certaines bactéries inactivées par des méthodes chimiques et de génie génétique (par ex. anatoxine tétanique). Pour accroître la réponse immunitaire, on combine la toxine inactivée à un adjuvant (par ex. sels d'aluminium). Cependant, les anatoxines n'ont pas un grand pouvoir immunogène, de sorte qu'il faut des rappels. Ces types de vaccins sont stables, ils sont durables et ont un bon profil de sécurité (16, 17).

Vaccins polysaccharidiques

Ces vaccins ne contiennent que des polysaccharides présents à la surface de certaines bactéries et qui stimulent la réponse immunitaire chez l'humain. Les vaccins polysaccharidiques purs sont ceux qu'on emploie contre le pneumocoque,

le méningocoque, *Salmonella typhi* et *Haemophilus influenzae* de type b (16). Ces vaccins produisent souvent des réponses immunitaires faibles et de courte durée, notamment chez les enfants, et ils stimulent une réponse dépendant d'un mécanisme régulé par les cellules T sans la participation des cellules T collaboratrices qui créent la mémoire à long terme. La réponse immunitaire provoquée par les doses répétées de ces vaccins peut ne pas être aussi intense que celle produite par la première dose ; on l'associe, entre autres, à un stimulus produisant principalement des IgM et peu d'IgG.

Vaccin conjugué

Les vaccins conjugués combinent des fractions protéiques que les cellules T peuvent reconnaître, ce qui permet d'accroître la réponse immunitaire par la participation des cellules T collaboratrices et de créer ainsi une meilleure mémoire immunitaire. Dans ce cas, les doses répétées provoquent une augmentation de la réponse immunitaire humorale.

De nouvelles techniques en cours de développement portent sur la production de vaccins contenant, par exemple, des médicaments élaborés par thérapie génique. Dans ce cas, on utilise des vecteurs qui introduisent le matériel génétique dans les cellules de l'organisme récepteur ; celles-ci expriment alors l'antigène à leur surface et le présentent aux cellules immunitaires. Ici on n'introduit pas un micro-organisme étranger mais directement le matériel génétique intervenant dans la réponse immunitaire.

Le Tableau 1 montre les divers types de vaccins avec des exemples de chacun d'eux (la liste n'est pas exhaustive).

2.7 Autres composantes des vaccins

2.7.1 Adjuvants

Les adjuvants sont des substances ajoutées aux vaccins dans le but d'accroître l'intensité et la durée de la réponse immunitaire ; cela permet ainsi de réduire la quantité d'antigène par dose ou le nombre de doses nécessaires pour assurer une protection suffisante. Certains adjuvants ralentissent la libération de l'antigène au site de l'injection pour prolonger le contact entre l'antigène et le système immunitaire du sujet. L'adjuvant le plus souvent utilisé est constitué de sels d'aluminium (phosphate d'aluminium et de potassium, et sulfate d'aluminium et de potassium) qui stimulent la réponse du système immunitaire aux extraits protéiques. On se sert également de produits d'origine naturelle comme le squalène, un composant extrait de l'huile de foie de requin. Depuis ces dernières années, on utilise également les émulsions d'huile dans l'eau (systèmes adjuvants 03 et 04, AS03 et AS04 selon les sigles anglais).

Rarement, les adjuvants peuvent causer des réactions locales telles que des nodules sous-cutanés, des abcès stériles, une inflammation granulomateuse et une hypersensibilité de contact, surtout si l'administration a été faite par voie sous-cutanée. Tous les vaccins contenant des adjuvants doivent être administrés par voie intramusculaire.

2.7.2 Antibiotiques

On se sert d'antibiotiques pour prévenir la contamination bactérienne du produit pendant sa fabrication. Par exemple, le vaccin triple viral contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR) et le vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI) contiennent chacun moins de 25 µg de néomycine par dose. La néomycine ou tout autre antibiotique peut provoquer une hypersensibilité chez certaines personnes et il

faut donc prêter attention aux signes cliniques d'une telle réaction dans le contexte clinique.

2.7.3 Agents conservateurs

Les agents conservateurs comme le thiomersal et les dérivés du phénol sont des substances qu'on ajoute aux vaccins pour inactiver les virus, comme dans le cas des vaccins inactivés ou à sous-unités, pour inactiver les toxines bactériennes et pour éviter la contamination bactérienne ou fongique des flacons multidoses. Le thiomersal contient de l'éthylmercure. Il a été déterminé qu'il n'existait pas de faits démontrés sur les risques théoriques liés à cette substance. L'OMS a élaboré des concepts et des recommandations ayant fait l'objet d'une large diffusion (18).

2.7.4 Stabilisateurs

Les stabilisateurs ont pour fonction de conserver les propriétés physicochimiques du vaccin pendant l'entreposage. Pour garantir la qualité du produit biologique, on lui ajoute des composés qui atténuent certains problèmes (changements d'acidité ou d'alcalinité, stabilité, température). Les stabilisateurs sont essentiels surtout dans les cas où il est difficile d'assurer la stabilité de la chaîne du froid.

La stabilité des vaccins antibactériens peut être compromise par des mécanismes d'hydrolyse et par l'agrégation de molécules de glucides et de protéines. Parmi les agents stabilisateurs, on trouve le chlorure de magnésium, le sulfate de magnésium, le sorbitol-lactose et le sorbitol-gélatine.

2.7.5 Contre-indications et précautions

Une **contre-indication** résulte d'un « état inhérent ou acquis qui, chez un sujet, fait augmenter la probabilité d'une réaction indésirable à un vaccin ». Chez ces personnes, la probabilité d'apparition de la réaction est

très élevée, avec des conséquences prévisibles généralement graves (19).

Par ailleurs, les **précautions** résultent de situations qui « pourraient (avec une probabilité moins élevée que pour une contre-indication) faire augmenter la probabilité ou la gravité d'une réaction indésirable à un vaccin, ou qui pourraient compromettre sa capacité à créer une immunité » (19).

On doit toujours tenir compte des contre-indications pour la vaccination afin d'éviter les événements indésirables. Dans la pratique de la vaccination, les contre-indications erronées sont un problème fréquent qui résulte du manque de connaissances du personnel soignant sur la gestion des situations spécifiques liées aux maladies concomitantes des personnes vaccinées (20).

La présence d'une réaction anaphylactique est une contre-indication absolue à l'administration de doses subséquentes du même vaccin, et c'est une question qu'on doit toujours poser avant de vacciner une personne. La présence d'infections aiguës avec ou sans fièvre et le traitement aux stéroïdes constituent des contre-indications relatives et temporaires (21).

On doit bien distinguer les simples précautions des contre-indications, qui sont toutes mentionnées dans les notices des produits. Les contre-indications résultent de situations où l'on a identifié un risque majeur résultant de troubles médicaux chez la personne à vacciner,

ce qui oblige à évaluer le risque en question en même temps que les avantages de la vaccination.

Il n'existe pas de faits démontrés quant aux dommages causés au fœtus par l'administration de vaccins inactivés chez les femmes enceintes. Les vaccins atténués posent certains risques théoriques pendant la grossesse. Lorsque la probabilité de contracter la maladie est élevée, ou quand l'infection peut avoir des conséquences graves chez la femme enceinte, chez le fœtus ou chez les deux, les bénéfices de la vaccination peuvent être supérieurs aux risques qui en découlent. On peut envisager l'utilisation de vaccins vivants atténués (par ex. contre la fièvre jaune) dans des situations particulières et après une évaluation rigoureuse des risques et des bénéfices (22).

Dans le cas de personnes immuno-compromises, on doit évaluer le degré et le type d'affection en cause avant de décider d'administrer un vaccin atténué comme le ROR. On doit consulter un spécialiste de la maladie qui touche le patient ainsi que les guides nationaux et internationaux pour évaluer les risques découlant de l'administration d'un vaccin par rapport aux avantages de la protection contre une maladie qui peut avoir des conséquences plus graves que le vaccin lui-même. Chez ces patients, l'administration de vaccins atténués peut mener à la répllication incontrôlée du virus ou de la bactérie du vaccin.

Évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation

Un évènement supposément attribuable à la vaccination ou à l'immunisation (ESAVI) est tout effet sur la santé (signe, anomalie du résultat de laboratoire, symptôme ou maladie) défavorable et non intentionnel, qui survient après la vaccination ou l'immunisation et qui n'a pas nécessairement de lien causal avec le processus de vaccination ou avec le vaccin lui-même.

Comme toute intervention sanitaire, la vaccination n'est pas sans risques ; l'interaction du vaccin avec l'organisme humain peut donner lieu à des réponses indésirables que l'on découvre pendant le processus de recherche clinique. Des réactions indésirables peuvent également résulter de défauts de fabrication ou de toute autre nature qui affectent la qualité du vaccin. Pendant le transport et la manipulation, il peut également apparaître des facteurs de risque susceptibles de toucher les destinataires du produit et

qui méritent donc une attention clinique et justifient une notification.

Cependant, tous les évènements médicaux qui se produisent après l'administration d'un vaccin ne sont pas nécessairement causés par celui-ci ou par la vaccination ; en effet, il est fréquent que d'autres éléments propres à l'état physiologique du sujet ou liés à des maladies se manifestent en même temps que la vaccination ou après, et ils peuvent être la cause de l'évènement ou se superposer aux autres manifestations, signes ou symptômes apparaissant chez la personne vaccinée.

Le Tableau 2 montre une classification des ESAVI selon leurs causes (17).

3.1 Évènements liés à l'une ou l'autre des composantes du vaccin

Il s'agit des situations dans lesquelles l'interaction entre la personne vaccinée et l'une

TABLEAU 2. Types d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation, selon leurs causes

TYPE D'ESAVI SELON LA CAUSE	DÉFINITION
Évènement lié au vaccin ou à l'une de ses composantes	ESAVI causé par une ou plusieurs des propriétés inhérentes du vaccin, c'est-à-dire du principe actif ou de toute autre composante (par ex. adjuvants, agents conservateurs ou stabilisants)
Évènement lié à une déviation dans la qualité du produit	ESAVI causé par des cas de non-respect des spécifications de qualité des vaccins, ce qui inclut les dispositifs utilisés pour leur administration ainsi que les processus de fabrication et d'entreposage ou la chaîne de distribution
Évènement lié à une erreur de programme	ESAVI causé par un cas de non-respect des procédures standardisées recommandées dans l'une ou l'autre des phases du cycle, depuis la distribution du vaccin par le fabricant jusqu'à son administration et à l'élimination des résidus
Évènement dû au stress et qui survient immédiatement avant, pendant ou immédiatement après la vaccination	ESAVI causé par l'anxiété liée au processus de vaccination et aux facteurs socio-culturels connexes
Évènement concomitant	ESAVI qui N'EST PAS causé par le vaccin, par une erreur de programme ou par le stress dû à la vaccination, mais qui a un lien temporel avec l'administration du vaccin
Évènement impossible à classer	Dans les opérations, ce type d'évènement regroupe les cas qu'il est impossible de placer dans une autre catégorie, faute d'information

Source : Organisation mondiale de la Santé. Manuel mondial pour la surveillance des manifestations post-vaccinales indésirables, mise à jour 2016. Genève : OMS ; 2014. Disponible sur <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206477>.

ou l'autre des composantes du vaccin, y compris le dispositif employé pour son administration, provoque une réaction indésirable chez le sujet vacciné. Beaucoup de ces évènements résultent d'une activation excessive du système immunitaire qui peut être telle qu'elle entraîne une réponse contre les tissus du sujet vacciné. Ces évènements peuvent s'expliquer par la combinaison de plusieurs mécanismes, par exemple : médiation par complexes immuns, génération de mimétisme moléculaire et décharge excessive de cytokines, ainsi que d'autres mécanismes dits auto-immuns (23). D'autres mécanismes en cause peuvent être l'activité virale résultant de la réactivation du virus, ou la persistance de l'infection par le virus chez les sujets immunocompromis.

Bien que l'on ne connaisse pas le mécanisme de nombreuses réactions indésirables, on mesure leur incidence lors d'essais cliniques préalables à l'approbation du vaccin, ce qui permet de caractériser les périodes de risque, surtout pour les types d'évènements les plus fréquents. Le Tableau 3 présente certains des ESAVI selon le vaccin qui leur est associé, leur gravité, leur période de risque et leur incidence.

Comme on le constate, les évènements graves sont très peu fréquents et, lorsqu'on fait le calcul risque/bénéfice, on voit que la probabilité de contracter une maladie grave due au virus sauvage est beaucoup plus élevée que celle d'être affecté par un évènement grave à la suite de la vaccination.

TABEAU 3. Caractérisation de certains évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation selon les vaccins qui leur sont associés, leur gravité, leur période de risque et leur incidence

CATÉGORIES DE GRAVITÉ ^A	RÉACTION ^B	VACCIN	PÉRIODE DE RISQUE	INCIDENCE (%)
Sans gravité	Fièvre	Hépatite B	1-2 jours	1-6
		DTC	1-2 jours	50
		ROR	1-2 jours	10,5
		Grippe	6-12 heures	12
	Rougeur locale ou douleur	BCG	2-4 semaines	Presque tous les sujets vaccinés
		Hépatite B	24 heures	3
		Pneumocoque (VPC)	Dans les minutes à quelques heures après l'administration	10
		ROR	1-10 jours	16,7 ^c
		DTC-Td	1-2 jours	≤ 50
	Irritabilité	DTC	1-2 jours	≤ 60
Exanthème	ROR	1-10 jours	6,24 ^c	
Graves	Méningite aseptique	ROR	2-3 semaines	1-10/100 000 personnes vaccinées
	Maladie neurotrope ^{d-f}	Fièvre jaune 17D-204	3-18 jours	4-8/1 000 000 de personnes vaccinées
		Fièvre jaune 17DD	3-18 jours	5,6/1 000 000 de personnes vaccinées
	Maladie viscérotrope	Fièvre jaune 17D-204	3-60 jours	3,1-3,9/1 000 000 de personnes vaccinées
		Fièvre jaune 17DD	3-60 jours	0,19/1 000 000 de personnes vaccinées
	Thrombocytopénie	ROR	8-9 jours	1/30 000 personnes vaccinées
	Anaphylaxie	Hépatite B	Pendant la première heure	1-2/1 000 000 de personnes vaccinées
		ROR	Pendant la première heure	1-2/1 000 000 de personnes vaccinées
		Grippe	Pendant la première heure	1/500 000 personnes vaccinées
	Convulsions fébriles	Hépatite B	1 mois	0,20
		DTC	3 jours	60/100 000 personnes vaccinées
	Poliomyélite associée au vaccin	VPO	4-30 jours	1,4-3,4/1 000 000 de personnes vaccinées

Notes : ^a La gravité peut varier selon le cas particulier. La classification présentée reflète le scénario le plus fréquent. ^b La liste d'évènements et de vaccins associés n'est pas exhaustive. ^c De Menezes Martins R, Curran B, Maia M de LS, Ribeiro M das GT, Camacho LAB, da Silva Freire M et al. Immunogenicity and safety of measles-mumps-rubella vaccine delivered by disposable-syringe jet injector in healthy Brazilian infants: a randomized non-inferiority study. *Contemp Clin Trials*. 2015;41:1-8. ^d Khromava AY, Eidex RB, Weld LH, Kohl KS, Bradshaw RD, Chen RT et al. Yellow fever vaccine: An updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine*. 2005;23(25):3256-63. ^e Guimard T, Minjolle S, Polard E, Fily F, Zeller H, Michelet C et al. Short report: Incidence of yellow fever vaccine-associated neurotropic disease. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;81(6):1141-3. ^f Kitchener S. Viscerotropic and neurotropic disease following vaccination with the 17D yellow fever vaccine, ARILVAX®. *Vaccine*. 2004;22:2103-5. DTC : vaccin triple bactérien contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche ; VPC : vaccin polyvalent conjugué ; DTC-Td : vaccin triple bactérien avec toxine diphtérique; ROR : vaccin triple viral antirougeoleux, antiourlien et antirubéoleux ; VPO : vaccin antipoliomyélitique oral.

Source : adaptation de - Organisation mondiale de la Santé. Manuel mondial pour la surveillance des manifestations post-vaccinales indésirables, mise à jour 2016. Genève : OMS ; 2014. Disponible sur <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206477>.

3.2 Évènements liés à un défaut de qualité du produit

Pendant le processus de fabrication des vaccins, il peut se produire des cas de non-respect des normes de bonnes pratiques de fabrication et de manufacture, ou des exigences, spécifications et modes opératoires standards approuvés, avec les risques qui en découlent pour les destinataires du produit. L'exemple le plus fréquent est la contamination microbiologique des flacons contenant le produit biologique, qui peut provoquer des infections locales et systémiques chez les personnes vaccinées. Le syndrome de choc toxique est un type de réaction systémique causé par une toxine bactérienne ; la réponse immunitaire se caractérise alors par de la fièvre, de l'exanthème et une réaction cutanée caractéristique ainsi qu'une dysfonction multi-organique (19).

Une autre cause d'évènements de ce type est l'inactivation insuffisante du virus vaccinal, qui provoque une maladie aussi grave que l'infection par le virus sauvage (23). Les virus mal inactivés peuvent se comporter comme les virus sauvages et ils représentent un risque au même titre que ceux-ci pour la santé publique.

Si le présent manuel ne contient pas de guide pour la notification et la gestion des pertes de qualité identifiées par les programmes de vaccination ou dans les laboratoires officiels de contrôle des pays, on s'attend à ce que les PNV signalent ces évènements en temps opportun au fournisseur du produit, à l'OPS et au secteur de préqualification des vaccins de l'OMS (selon le cas).

La rétroaction des ministères de la Santé sur leurs constatations en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité des vaccins préqualifiés est un élément critique du

système de vérification de la constance dans la fabrication des produits, l'objectif recherché étant que celle-ci soit conforme aux critères recommandés.

3.3 Évènements liés à des erreurs de manipulation ou d'administration du vaccin (erreurs de programme)

Cette catégorie regroupe tous les évènements résultant d'écarts survenus après la fabrication, pendant le processus de distribution du produit ; il peut s'agir de problèmes de transport, d'entreposage et, en dernier lieu, d'utilisation ou d'administration du produit biologique.

Ce manuel ne traite pas de la notification d'erreurs de programme ayant causé des symptômes, des signes, des anomalies des résultats de laboratoire, des maladies ou des problèmes de santé. Cependant, il est recommandé d'enregistrer ce type d'évènements dans un système parallèle au système de surveillance de la qualité du programme de vaccination. Cette information peut compléter les résultats de la surveillance des ESAVI et servir aux fins de la prise de décisions importantes par le PNV et l'ANR.

Dans certains modèles et expériences réussies dans la Région, le registre des erreurs de programme mène toujours à une analyse de la situation et à l'instauration de mesures visant à prévenir leur répétition et les ESAVI.

Le Tableau 4 montre quelques exemples d'erreurs de programme.

Comme les erreurs menant à une dégradation de la qualité du produit biologique portent souvent sur plusieurs unités, ce type d'évènement peut se présenter sous forme

TABLEAU 4. Exemples d'erreurs de programme

TYPE D'ERREUR DE PROGRAMME	ÉVÈNEMENT ASSOCIÉ	
Erreur de manipulation du vaccin	Exposition à une chaleur ou un froid excessif à la suite de conditions inadéquates de transport, d'entreposage ou de manipulation du vaccin (et de ses diluants le cas échéant)	Réactions systémiques ou locales dues à des modifications des caractéristiques physiques du vaccin, par ex. agglutination d'excipients à base d'aluminium dans les vaccins sensibles à la congélation, et pertes d'efficacité
	Utilisation du produit après sa date d'expiration	Défaillance de la protection immunitaire résultant de la perte de puissance ou de la non-viabilité du produit atténué
Erreur de prescription du vaccin ou non-respect des recommandations d'utilisation	Non-respect d'une contre-indication	Anaphylaxie, infection disséminée avec les vaccins atténués, poliomyélite par virus vaccinal et thrombocytopénie
	Non-respect d'une indication ou prescription de la dose ou du plan	Réactions locales ou systémiques neurologiques, musculaires et vasculaires, lésion osseuse due à la technique d'injection, au choix du mauvais matériel ou du mauvais site d'injection
Erreurs d'administration	Utilisation du mauvais diluant ou injection d'un produit autre que le vaccin prévu, ou procédure d'administration erronée	Défaut de vaccination dû au choix du mauvais diluant ou à une procédure erronée, réaction liée aux propriétés inhérentes à la substance administrée au lieu du diluant ou du vaccin, ou à un mode d'administration erroné
	Technique stérile erronée ou procédure inadéquate avec un flacon multidoses	Infection locale au site d'administration ou infection systémique résultant également de l'administration d'un vaccin contaminé

Source : adaptation de l'Organisation mondiale de la Santé. Manuel mondial pour la surveillance des manifestations post-vaccinales indésirables, mise à jour 2016. Genève : OMS ; 2014. Disponible sur <https://apps.who.int/iris/handle/10665/20647>.

de grappes ou de groupes de cas. À partir d'un système d'information permettant une bonne traçabilité du produit dès son arrivée dans le pays, il est possible d'évaluer et de connaître l'origine du problème ayant mené à l'évènement et il est plus facile d'éviter sa répétition.

3.4 Évènements dus au stress survenant immédiatement avant, pendant ou immédiatement après la vaccination

Avant de classer un ESAVI comme une réponse liée au stress causé par la vaccination, on doit effectuer une recherche complète et une analyse prudente pour s'assurer que les symptômes ne sont pas liés à une maladie d'origine organique.



Comme toute intervention en santé, la vaccination se situe dans un contexte culturel particulier et subit l'influence de la perception des concepts de santé et de maladie qui prévaut chez les personnes vaccinées. Par conséquent, les réponses psychologiques au processus de vaccination peuvent être différentes et provoquer des réactions physiques observables qui ressemblent à des troubles neurologiques ou à de véritables maladies. Comme dans de nombreux cas les symptômes et les signes observés retiennent beaucoup l'attention de l'entourage de la personne touchée, ce type d'évènement peut aussi causer des réactions semblables chez les proches qui sont également vaccinés. Les évènements dus au stress ont été décrits non seulement en lien avec le processus de vaccination, mais également avec d'autres types d'interventions (24). Les occurrences de cette nature peuvent apparaître sous

forme de grappes et susciter de l'inquiétude dans la communauté, avec des répercussions néfastes pour les programmes de vaccination à long terme.

Dans les situations où on a pu exclure toute pathologie ou maladie organique, où on n'a détecté aucun trouble de santé mentale et où on a clairement identifié un intérêt secondaire en cas de simulation, il ne faut pas considérer l'épisode en question comme un ESAVI.

L'annexe présente un examen de ce type d'évènement.

3.5 Évènement concomitant

L'administration des vaccins peut coïncider avec le début d'un processus pathologique qui débouchera, à court terme, sur une maladie aux manifestations légères non détectées auparavant. Il peut également arriver que,

immédiatement après la vaccination, il apparaisse un tableau clinique nouveau sans lien avec le vaccin. Dans toutes les situations décrites, le déroulement chronologique des événements porte à penser que ce tableau clinique résulte d'une réaction au vaccin.

Les taux d'incidence naturels de ces mêmes événements cliniques constituent un outil pour les systèmes de surveillance et d'évaluation de ces manifestations cliniques ; ils permettent d'évaluer si la fréquence d'apparition a changé à la suite de l'administration du vaccin, ou si

le taux observé correspond aux taux prévus pour l'âge et reflète les caractéristiques de la population concernée (25).

Pour illustrer ce qui précède, le Tableau 5 montre le taux de mortalité infantile lors de périodes connues postérieures à la vaccination.

Par exemple, au Bhoutan, on prévoit 2 morts concomitantes pour 106 doses administrées, soit un taux de 18,9 pour 1 000 doses. Ce chiffre représente donc la proportion de morts concomitantes prévue par nombre de

TABEAU 5. Taux de mortalité infantile et sa relation avec la vaccination dans plusieurs pays.

PAYS	TAUX DE MORTALITÉ INFANTILE POUR 1 000 NAISSANCES VIVANTES	NOMBRE DE NAISSANCES PAR AN	NOMBRE ESTIMÉ DE DÉCÈS			NOMBRE ESTIMÉ DE VACCINATIONS ^a AU PENTAVALENT/DTC		
			PAR MOIS	PAR SEMAINE	PAR JOUR	PAR MOIS	PAR SEMAINE	PAR JOUR
Bhoutan	42	15 000	53	12	2	3 233	746	106
Canada	5	388 000	162	37	5	86 864	20 045	2 856
Chine	13	16 364 000	17 728	4 091	583	3 634 035	838 624	119 475
Indonésie	25	4 331 000	9 023	2 082	297	950 113	219 257	31 237
Iran	21	1 255 000	2 196	507	72	276 445	63 795	9 089
Mexique	13	2 195 000	2 378	549	78	487 455	112 490	16 026
Soudan	57	1 477 000	7 016	1 619	231	313 382	72 319	10 303
Royaume-Uni	4	761 000	254	59	8	170 540	39 355	5 607

Note : ^a On suppose un plan de trois doses avec couverture de 90 % ; vaccin pentavalent ou DTC : vaccin triple bactérien (diphtérie, tétanos, coqueluche).

Source : adaptation de Organisation mondiale de la Santé. Manuel mondial pour la surveillance des manifestations post-vaccinales indésirables, mise à jour 2016. Genève : OMS ; 2014. Disponible sur <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206477>.

doses administrées dans le pays, et on pourra le comparer avec le nombre réel de morts survenues ; si ce dernier chiffre est plus élevé, il existe probablement un facteur supplémentaire qui doit faire l'objet de recherches.

On ne connaît pas les incidences naturelles de toutes les affections, ce qui complique leur analyse conjointe. Par conséquent, il est très important d'effectuer une recherche complète et une analyse structurée et objective de chaque cas.

3.6. Autres critères de classification d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation

Les ESAVI peuvent être classés en graves ou sans gravité.

Selon leur fréquence, on peut également les classer en très communs, communs ou fréquents, peu communs ou peu fréquents, rares et très rares, comme le montre le Tableau 6.

TABLEAU 6. Classification des évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation, par fréquence

CATÉGORIE DE FRÉQUENCE	FRÉQUENCE EXPRIMÉE COMME UNE PROPORTION	FRÉQUENCE EXPRIMÉE EN POURCENTAGE (%)
Très commun	$\geq 1/10$	≥ 10
Commun (fréquent)	$\geq 1/100$ et $< 1/10$	≥ 1 et < 10
Peu commun (peu fréquent)	$\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$	$\geq 0,1$ et < 1
Rare	$\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$	$\geq 0,01$ et $< 0,1$
Très rare	$< 1/10\ 000$	$< 0,01$

Source : adaptation de l'Organisation mondiale de la Santé. Manuel mondial pour la surveillance des manifestations post-vaccinales indésirables, mise à jour 2016. Genève : OMS ; 2014. Disponible sur <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206477>.

Principes et modèles de surveillance d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation

La surveillance des ESAVI est l'une des composantes du système régional de sécurité des vaccins, et sa mise en œuvre doit être intégrée aux activités portant sur la sécurité des produits destinés aux humains qui ont été développées par les ANR et par les PNV sous la responsabilité des ministères et ou directions nationales de la santé.

Pour ce faire, il faut atteindre l'objectif au niveau national, tâche qui se déroulera avec l'accompagnement constant de l'OPS.

4.1 Objectifs de la surveillance d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation

4.1.1 Objectif général

L'objectif général de la surveillance des ESAVI au niveau national est la détection précoce,

la notification et l'analyse des évènements supposément attribuables à la vaccination dans le but de permettre une réponse rapide et efficace visant à circonscrire les répercussions négatives sur la santé des personnes et sur le programme de vaccination, et à prévenir l'occurrence d'autres évènements ou leur répétition.

4.1.2 Objectifs spécifiques

Les **objectifs spécifiques** de la surveillance des ESAVI dépendent de la direction stratégique définie par chacun des pays pour ses activités de vaccination, des capacités techniques et des ressources dont il dispose. Une liste d'objectifs est présentée ici, qui peuvent être proposés pour le système et qui sont considérés comme essentiels pour garantir la production d'une information fiable permettant la prise de décisions (17) :

1. Détecter et identifier les problèmes de santé dus : *i)* à l'interaction du principe actif du vaccin avec le sujet vacciné ; *ii)* à des défauts de qualité des vaccins découlant de cas de non-respect du processus de production ; et *iii)* à des écarts lors du processus d'entreposage, de transport (chaîne du froid), de manipulation ou d'utilisation (erreurs de programme).
2. Analyser les notifications d'ESAVI pour assurer le suivi du profil de sécurité des vaccins, identifier les signaux (réactions indésirables nouvelles non décrites) et évaluer les mesures de sécurité vaccinale du programme national de vaccination.
3. Collaborer avec tous les responsables de la chaîne de sécurité des vaccins, et également avec l'ensemble de la population, en vue de générer de l'information et d'élaborer des recommandations permettant de circonscrire les risques liés à l'utilisation des vaccins et aux risques d'apparition d'ESAVI pour le programme d'immunisation.
4. Faire un suivi de la sécurité des vaccins administrés lors des campagnes de vaccination ou lors des urgences de santé publique, ce qui comprend la détection des grappes de cas ou des fréquences inhabituelles d'ESAVI.
5. Rechercher la coordination interinstitutionnelle et l'harmonisation des activités entre les divers acteurs qui interviennent dans la mise en œuvre de la vaccination, de l'échelon local à l'échelon national : PNV, ANR et bureau ou direction de l'épidémiologie.

Voici ce qu'on attend des systèmes de surveillance des ESAVI : à partir de l'analyse des données issues des notifications d'évènements

dûment notifiés, étudiés, analysés et classifiés, ils doivent révéler les facteurs déterminants de l'apparition de ces évènements pour permettre de formuler des stratégies visant à réduire leur nombre ou à les éliminer, en plus d'éviter de nuire à la population et à l'environnement.

La confiance à l'égard des vaccins et leur acceptation sont étroitement liées à l'épidémiologie et à l'incidence des évènements à risque en matière de sécurité des vaccins ; par conséquent, il est essentiel de disposer de données fiables et de préparer la réponse pour la communication en vue d'appuyer les programmes de vaccination (Figure 3).

4.2 Types de surveillance d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation

La surveillance se définit, au sens large, comme le processus de gestion de l'information en vue de la prise de décisions en santé publique (26). La gestion de l'information est la suite d'opérations allant de la collecte au stockage, à l'organisation, à l'analyse et à l'utilisation de l'information.

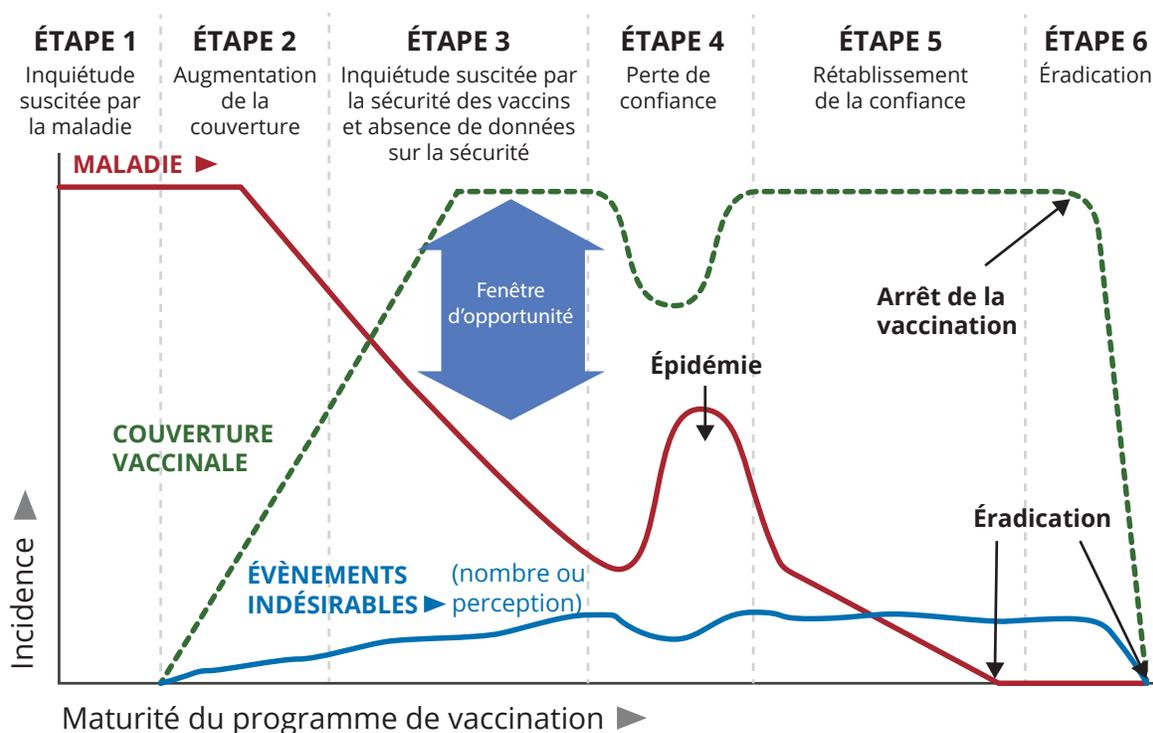
La mise en œuvre d'un système de surveillance varie selon les méthodes et les mécanismes employés pour chacune de ces phases.

4.2.1 Surveillance passive

Se fonde sur les notifications volontaires et spontanées produites par les personnes ayant identifié un évènement indésirable dans l'établissement de santé, ou produites par la personne vaccinée elle-même. Dans la plupart des cas, le système de notification part d'un formulaire⁴ sur lequel on inscrit tous les

4 Le lien suivant mène aux formulaires de notification et d'enquête : <https://doi.org/10.37774/9789275323861>.

FIGURE 3. Dynamique de l'interaction entre l'épidémiologie des maladies évitables, la couverture vaccinale, l'incidence d'évènements indésirables et les évènements de santé publique liés aux vaccins



Note : la ligne rouge représente l'incidence de la maladie ; la ligne verte pointillée, les couvertures vaccinales ; et la ligne bleu ciel, le taux d'incidence des évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation.

Source : adaptation de Bonhoeffer J, Black S, Izurieta H, Zuber P, Sturkenboom M. Current status and future directions of post-marketing vaccine safety monitoring with focus on USA and Europe. *Biologicals*. 2012, 40(5), 393-7.

renseignements pertinents. Le formulaire peut être en format papier ou numérique, ou sur le Web. Il est recommandé que le formulaire de notification des ESAVI reflète celui employé pour les médicaments et contienne au moins les variables-clés, y compris les 25 variables recommandées par l'OMS. Cela permettra d'éviter la multiplication des formats et facilitera la coordination de la notification à l'échelon national ainsi qu'entre les pays et les systèmes internationaux.

Le système de notification peut partir d'un simple formulaire papier à remplir à la main

et à remettre physiquement aux différents niveaux. Il peut également s'appuyer sur des systèmes numériques avec possibilité d'envoi par Internet, au moyen d'appareils mobiles ou de supports magnétiques. Là où l'on a un accès permanent à Internet, on pourra mettre sur pied un système entièrement numérique ne nécessitant pas l'envoi de données entre institutions mais offrant à toutes les parties concernées un accès en temps réel.

Les notifications peuvent aussi prendre la forme d'appels téléphoniques avec un opérateur qui enregistre les données obtenues, ou d'un

système vocal automatisé avec versement automatique dans une base de données.

Dans le cas d'un système national très développé et disposant des ressources suffisantes, la source de notification primaire pourrait être la population générale. Il sera alors nécessaire d'adapter les outils pour permettre une collecte d'information conforme aux besoins de cette population ; par conséquent, il faudra aussi mettre sur pied un système de classification des notifications qui donnera la priorité aux événements répondant à la définition exacte d'un ESAVI et qui justifient une enquête.

Ce type de surveillance permet d'identifier les événements nouveaux non identifiés au préalable lors d'essais cliniques, ainsi que les signaux potentiels. Et surtout il est aussi très utile pour la surveillance d'éventuelles erreurs de programme lorsqu'elles donnent lieu à des ESAVI. Le désavantage de cette forme de surveillance, c'est qu'elle présente des biais ; il existe un sous-registre de cas, les fréquences ne reflètent pas le comportement réel et elle ne peut servir à évaluer l'hypothèse d'un lien entre un ESAVI et un vaccin donné (27).

La surveillance passive stimulée constitue un sous-type de surveillance qui implique le recours à des incitatifs comme des réunions périodiques de notificateurs primaires (médecins, infirmières et responsables de la sécurité des patients, entre autres), et la « notification zéro » ou notification périodique obligatoire, même en l'absence de cas détectés.

L'exemple de la surveillance passive au Mexique est présenté ici.

Exemple de surveillance passive

Depuis 1991, le Mexique effectue la surveillance des événements indésirables liés aux vaccins à l'aide du système de suivi des « événements temporairement associés à la vaccination » (ETAV), qui est lui-même devenu le système de surveillance des ESAVI en 2014, après deux ans de travail intensif d'élaboration du premier manuel national, en 2012, et de multiples formations régionales. Ce système rend obligatoire la notification des ESAVI graves et sans gravité détectés lorsque les personnes affectées ou leurs parents consultent les établissements de santé pour des symptômes ou signes connexes. Les notifications peuvent également être faites directement par les parents du patient ou les personnes chargées de ses soins.

En premier lieu, ils doivent remplir un formulaire papier nommé ESAVI 1 où ils inscrivent leurs propres coordonnées, celles de la personne affectée et son tableau clinique. Lorsque l'enquête est terminée, on remplit le formulaire ESAVI 2, également en format papier.

Le rapport est transféré et examiné à divers échelons avant d'arriver au niveau national, à la direction du PNV sous la responsabilité du Centre national pour la santé de l'enfance et de l'adolescence (CeNSIA) et, de là, au Centre national de pharmacovigilance dirigé par la Commission fédérale pour la protection contre les risques sanitaires (COFEPRIS), qui est l'autorité de réglementation (28).

4.2.2 Surveillance active

La surveillance active est la mise en œuvre de stratégies de recherche systématique d'événements spécifiques dans la communauté ou dans les établissements de santé ; elle se fait à l'aide d'un protocole assorti d'instructions détaillées, et son

objet est de répondre à des questions sur la fréquence réelle d'un événement et sur son lien avec le vaccin (29, 30). Par exemple, on peut parcourir les enregistrements d'un type déterminé d'évènement indésirable et évaluer rétrospectivement le moment de la vaccination pour repérer les cas non notifiés associés à un vaccin donné.

Ces activités nécessitent l'affectation de personnel et de ressources supplémentaires. Cependant, la sensibilité est beaucoup plus grande et les fréquences calculées d'occurrence des événements sont plus proches de la réalité. Pour un coût et un effort donnés, il est possible de mener les opérations de surveillance active de façon périodique en donnant la priorité à certains types d'évènements, certaines régions géographiques, certains groupes démographiques ou certains vaccins spécifiques (comme ceux qui ont été introduits à la date la plus récente).

Il existe de nouvelles techniques de vérification des signaux en temps réel appliquées aux bases de données agrégées et multicentriques, qui améliorent la rapidité de réponse aux événements liés à la sécurité des vaccins. Ces techniques constituent un outil de définition des priorités de recherche sur des situations connues du public, et elles tendent à atténuer la pression médiatique ou politique (29, 31). L'analyse des données régionales permet également l'identification d'évènements indésirables rares ou très rares, qui nécessite une très large base démographique.

Parmi les autres stratégies qu'on peut inclure dans le modèle figurent les programmes ou stratégies de surveillance structurée du risque qui, dans certains pays, ont pris la forme de programmes de gestion du risque ou de **programmes de surveillance des données**

cliniques. Fondamentalement, ces programmes fonctionnent comme des mécanismes de surveillance active d'évènements indésirables qui augmentent la probabilité de détection et d'évaluation de nouvelles réactions indésirables aux vaccins. Ces programmes se fondent sur les données provenant de plusieurs sources et établissements, et ils font le lien avec les données sur l'utilisation de médicaments et les données cliniques pour tester l'hypothèse d'une association entre les vaccins et les événements indésirables (29, 30).

Les études de suivi d'évènements par cohortes sont un autre exemple. On s'en sert pour faire le suivi des événements indésirables chez les patients qui reçoivent un médicament ou un régime de traitement particulier. On effectue un suivi prospectif d'une cohorte (groupe) définie de patients, et on enregistre tous les événements indésirables survenus pendant le traitement et pendant un délai déterminé après la fin de celui-ci. Contrairement aux réactions indésirables associées aux médicaments, les événements indésirables révélés par le suivi des cohortes n'ont pas nécessairement de lien causal avec le traitement, de sorte qu'on devra effectuer une évaluation de la causalité (32).

La surveillance sentinelle a également sa place parmi les stratégies de surveillance active, lorsqu'on effectue une recherche active de cas d'un type d'ESAVI spécifique pour mesurer sa fréquence avec plus de précision et pour mettre en place des schémas observationnels permettant de comparer les personnes vaccinées et non vaccinées dans des centres sentinelles. Dans le cas des nouveaux vaccins, il est possible de planifier, dans des centres sentinelles, la surveillance des événements susceptibles d'être associés au nouveau produit ou à des effets indésirables d'intérêt

particulier⁵ avant l'introduction du vaccin, et d'observer l'évolution de leur fréquence après son introduction.

Ci-après figurent quelques exemples de scénarios qui pourraient être envisagés dans le développement d'activités de surveillance active pour la Région :

1. Sécurité des vaccins chez les femmes enceintes : vaccins administrés au cours de la grossesse ou introduction de nouveaux vaccins conçus à l'intention des femmes enceintes. De façon plus spécifique :
 - a) évènements indésirables survenus pendant la grossesse, par âge gestationnel ;
 - b) conséquences de l'administration de vaccins pendant la grossesse pour le développement du fœtus et pour le nouveau-né.
2. Risques découlant de l'administration de doses excessives de vaccin.
3. Risques liés aux vaccins polyvalents.
4. Mesure de la variation du risque lors de l'administration simultanée de plusieurs vaccins.
5. Évènements indésirables et aspects liés à la sécurité des nouveaux vaccins en général.
6. Groupes d'âge, dosages (par ex. emploi de doses fractionnées pour le vaccin contre la fièvre jaune) ou indications ne figurant pas dans les recommandations du fabricant.
7. Campagnes de vaccination.

Dans de tels cas, on recommande que les pays ayant développé des systèmes de surveillance passive fonctionnant bien envisagent de développer des systèmes de surveillance active sur ces questions (le cas échéant).

4.3 Études *ad hoc* pour la sécurité des vaccins

Lorsque l'évènement représente un signal, il peut être nécessaire de concevoir et de mettre en œuvre des études épidémiologiques visant à démontrer les hypothèses issues de la surveillance passive et active.

Certains des schémas les plus fréquemment utilisés sont les études cas-témoins, les études de cohortes et les séries de cas autocontrôlés. Selon la fréquence de l'évènement, on peut avoir besoin de la participation de plusieurs centres hospitaliers, de plusieurs pays d'une même région ou de plusieurs régions pour obtenir un échantillonnage suffisant d'occurrences.

Dans le cas des nouveaux vaccins, il est possible que le fabricant soit en train de mettre sur pied des essais cliniques postérieurs à la mise en marché et dont les résultats préliminaires seront connus lorsqu'on soupçonnera l'existence d'évènements graves ou aux répercussions importantes.

Comme l'étude des évènements indésirables les plus rares nécessite des données sur des populations très larges de sujets touchés, les initiatives mondiales sur la sécurité des vaccins (10, 33) proposent un cadre garantissant la

5 Les évènements indésirables d'intérêt particulier (EIIP, ou AESI selon le sigle anglais) sont des évènements prédéterminés, médicalement significatifs, qui peuvent être causés par un vaccin et qui doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et d'une confirmation par des études spéciales supplémentaires. Pour plus d'information, voir Council for International Organizations of Medical Sciences. CIOMS guide to active vaccine safety surveillance [Internet]. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2017. Disponible sur <https://cioms.ch/publications/product/cioms-guide-to-active-vaccine-safety-surveillance/>.

collaboration entre institutions et entre pays en vue de l'échange de données et des analyses conjointes qui permettront de caractériser et d'évaluer les événements en question. Le processus de détection des signaux repose principalement sur les notifications issues de la surveillance passive qui, une fois regroupées, permettent d'identifier un nombre suffisant d'événements semblables pour décrire leur comportement et effectuer une évaluation statistiquement significative. À long terme, on espère standardiser les données recueillies dans plusieurs pays pour caractériser les événements peu fréquents et rassembler des informations propres à faciliter la prise de décisions (34, 35).

Exemple de surveillance active et d'études ad hoc

Depuis 1990, les Centres de prévention et de lutte contre la maladie des États-Unis (CDC), conjointement avec un réseau d'hôpitaux, effectuent le suivi de l'incidence des événements indésirables d'intérêt liés aux vaccins et élaborent des projets de recherche spécifiques fondés sur l'analyse rétrospective de données par l'intermédiaire du Vaccine Safety Data Link (VSD) (29). Le réseau d'établissements en question couvre une population de neuf millions d'habitants dans deux régions extrêmes du pays, et il dispose de registres cliniques et administratifs électroniques. Les hôpitaux envoient périodiquement un ensemble d'archives standardisées contenant des données sur chaque personne vaccinée ou, selon l'objet de la recherche, sur les cas de maladies ou de manifestations cliniques. Les archives peuvent comprendre des données démographiques, l'inclusion ou non dans le plan de santé, des renseignements sur la naissance, les enregistrements de vaccins administrés, les données cliniques sur les visites aux urgences,

la consultation externe et l'hospitalisation, entre autres.

Ces données sont mises en commun et le réseau détecte les signaux en temps réel au moyen d'une méthodologie appelée analyse à cycle rapide (RCA, selon le sigle anglais), ce qui permet d'identifier précocement les problèmes de sécurité associés aux vaccins administrés. De plus, une équipe de chercheurs liés au projet formule des questions de recherche sur la sécurité des vaccins et propose des méthodologies pour la mise sur pied d'études épidémiologiques rétrospectives. Un exemple de projet de ce type est la surveillance de la sécurité du vaccin contre la grippe pendant l'épidémie de 2009 (29).

4.4 Modèles de surveillance d'événements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation pour la Région des Amériques

La surveillance des ESAVI pour la Région des Amériques passe par un modèle à deux niveaux, chacun d'eux ayant des objectifs et des activités bien définis.

4.4.1 Modèle de surveillance régionale

Non seulement la surveillance de la sécurité des vaccins bénéficie de la mise en œuvre d'activités de surveillance au niveau national, mais elle doit être complétée par des activités intégrées de surveillance multinationale. Les objectifs de la surveillance régionale sont les suivants :

1. Identification et suivi du comportement des événements indésirables rares et très rares à partir de l'agrégation de diverses bases de données de notifications de cas individuels.
2. Identification d'événements nouveaux potentiels non identifiés auparavant

(signaux), par l'observation de modèles d'apparition des occurrences dans différents pays.

3. Suivi des problèmes de qualité des vaccins et prévention précoce d'effets néfastes au moyen d'alertes régionales permettant l'échange d'information entre pays.
4. Renforcement de la capacité technique en matière de surveillance des ESAVI et amélioration progressive de la qualité de l'information par l'échange d'expériences et de capacités entre les pays et entre ceux-ci et l'OPS.
5. Élaboration et mise en œuvre de projets multicentriques de recherche *ad hoc* visant à évaluer le lien entre les événements indésirables et les vaccins.
6. Application de techniques d'analyse de mégadonnées et de sciences des données pour l'extraction d'information utile à l'évaluation permanente de la sécurité des vaccins ainsi qu'à la planification et à la gestion des PNV, et pour le soutien à la prise de décision en temps réel.

Ce qui précède ne peut se faire sans l'engagement de chacun des pays à l'égard de la qualité des activités de surveillance. Une surveillance régionale de qualité exige que chacune des sources d'information soit de la meilleure qualité, et cela dépend des activités qui seront menées au niveau local. Les recommandations qui figurent dans le présent manuel peuvent servir à optimiser ces mêmes activités.

Le modèle de surveillance régionale sera mis en œuvre de façon progressive, en commençant par le renforcement de la surveillance passive et la création d'une base de données régionale de notifications de cas individuels issues de cette surveillance. Parallèlement, et selon les besoins, on définira des réseaux institutionnels qui pourront agir comme sentinelles pour

la détection active de cas et comme réseaux d'hôpitaux de recherche pour l'application de protocoles d'évaluation d'hypothèses d'association (29).

Les expériences menées avec succès dans la Région ont montré la capacité de certains pays à mettre en œuvre des protocoles de surveillance active ainsi que l'utilité des réseaux multicentriques pour la production de données pouvant contribuer à la sécurité des vaccins (37, 38). On peut également étudier l'expérience et des initiatives semblables aux réseaux de recherche pour évaluer l'efficacité des vaccins contre la grippe (38, 39).

4.4.2 Modèle de surveillance nationale

Avant même de mettre en place la surveillance, il faut identifier les risques et prévenir les ESAVI au moyen de toutes les mesures suggérées par le modèle de sécurité vaccinale. La qualité du vaccin et de la vaccination doit faire l'objet d'un contrôle permanent et d'une consignation de la part de l'autorité de réglementation et du PNV, respectivement.

La pharmacovigilance doit également prendre en compte l'information contenue dans les plans de gestion des risques présentés par le fabricant à l'ANR, ainsi que les rapports périodiques de sécurité qui sont mis à jour selon la fréquence prévue par la norme nationale et qui contiennent des données internationales pertinentes sur l'incidence des événements indésirables. Dans ces documents, on trouvera des renseignements de grande valeur pour la prévention, l'atténuation, la communication et la gestion des risques potentiels. Ce sont là certains des éléments qui font ressortir la nécessité impérieuse de coordonner les activités du PNV et de l'ANR pour garantir une surveillance efficace de la sécurité des vaccins.

Certaines des activités de préparation supposent une connaissance à jour des maladies et des signes, symptômes ou anomalies des résultats de laboratoires qui sont reconnus comme des événements indésirables potentiels. On doit connaître leur incidence et leur prévalence, savoir quels sont les groupes les plus affectés et les autres facteurs déterminants, par exemple environnementaux. Il faut aussi très bien connaître les couvertures vaccinales de la région touchée et de tout le pays ainsi que la fréquence préalable des événements indésirables notifiés.

On doit disposer d'un plan de communication permanent sur la sécurité des vaccins incluant le plan de réponse aux crises pour tout événement susceptible de compromettre la crédibilité du programme (40, 41). Les activités d'application, de communication permanente et de surveillance des résultats et des risques de communication doivent être menées parallèlement au déroulement de toutes les activités de surveillance de l'évènement en question. On doit accorder une grande importance à la préparation de la communication individuelle avec la personne affectée et avec sa famille, on doit être transparent pour ce qui est de l'information autorisée et communiquer le résultat de la recherche et de l'évaluation de causalité.

La réponse et le système de surveillance doivent être axés sur les personnes concernées. Lors d'une occurrence d'ESAVI, la détection est assurée par le personnel soignant de la personne affectée ou de sa famille. L'évènement est très souvent détecté dans les premières heures après l'administration du vaccin. En premier lieu, on doit vérifier l'état de santé du patient, établir un diagnostic précis et fournir un traitement efficace ainsi que des mesures de rétablissement au besoin. On doit

notifier l'évènement au système de surveillance en santé publique du pays le plus tôt possible et s'assurer d'inclure toute l'information clinique et épidémiologique pertinente et vérifiable.

On doit entreprendre l'enquête, dans le but de mieux connaître les faits, de vérifier le diagnostic clinique et de connaître le contexte et les divers facteurs connexes ou ayant contribué à l'occurrence de l'évènement. Après avoir terminé l'enquête, on examinera toute l'information disponible et, selon la méthodologie proposée d'analyse de causalité, on établira la probabilité de l'existence d'un lien entre l'évènement et le vaccin. En second lieu, on tentera de comprendre le rôle joué par les facteurs ayant contribué à l'évènement.

Si l'ESAVI est sans gravité et n'est pas associé à une grappe de cas, ou s'il est survenu dans un contexte de faible risque pour la santé publique, on conservera son enregistrement dans le système de notification mais il ne sera pas nécessaire de poursuivre le processus d'enquête ; on devra seulement l'examiner à la lumière des données disponibles.

Et enfin, les conclusions de l'analyse de l'évènement fournissent des outils permettant d'identifier les brèches dans les barrières de sécurité des vaccins ou dans le système de sécurité vaccinale. On pourra donc concevoir et mettre en œuvre des mesures correctives visant à réduire la probabilité de répétition de l'évènement et à améliorer la sécurité du programme de vaccination et la surveillance des ESAVI. On pourra également évaluer le processus de surveillance et la rétroaction connexe.

Le modèle de fonctionnement de la surveillance des ESAVI varie selon la disponibilité des ressources et des outils, des capacités

FIGURE 4. Cycle de surveillance d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation



Source : adaptation de l'Organisation mondiale de la Santé. Manuel mondial pour la surveillance des manifestations post-vaccinales indésirables, mise à jour 2016. Genève : OMS ; 2014. Disponible sur <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206477>.

techniques du pays ainsi que de la structure administrative et des responsabilités légales des institutions. De plus, la coordination interinstitutionnelle, et également celle entre les divers systèmes de surveillance du pays, revêt une grande importance, tout comme la surveillance épidémiologique des maladies évitables par la vaccination et la pharmacovigilance.

Les échelons locaux de santé publique se chargent des activités de terrain nécessaires au suivi et à la collecte d'information sur la communauté. Ils se chargent également de documenter et d'appuyer la coordination de la réponse avec les échelons sous-national et national.

À ce niveau, il faut mobiliser activement des professionnels ayant une expérience en pharmacovigilance pour appuyer l'observation des facteurs spécifiques au vaccin et pour gérer les données de traçabilité disponibles au niveau de l'autorité de réglementation, ou pour diriger les activités d'analyse du produit dans les cas pertinents. Le PNV, l'institution chargée de la surveillance épidémiologique (par ex. instituts nationaux de santé ou services d'épidémiologie des ministères de la Santé) et l'ANR doivent avoir accès aux données relatives au cas le plus tôt possible pour pouvoir mener leurs activités de gestion coordonnée à partir des échelons sous-national et national.

Les autorités sous-nationales et nationales devront évaluer la qualité de la notification, de l'enquête, des analyses de causalité et des conclusions, en plus d'identifier les principaux risques pour la population, les modèles anormaux d'occurrence des événements et les autres types de signaux.

Lorsqu'on identifiera des événements représentant une urgence pour la santé publique locale et nationale, on devra planifier la réponse conjointe et répartir les activités en accord avec les fonctions définies par la réglementation locale et selon l'expérience et la capacité technique disponibles.

Selon le cas, il sera nécessaire de coordonner les activités des systèmes de surveillance en santé publique, qu'il s'agisse des systèmes de notification obligatoire de maladies d'intérêt pour la santé publique ou des systèmes de surveillance des produits destinés aux humains.

Le Comité de sécurité des vaccins (IPAC), dirigé par le PNV et par l'ANR, devra effectuer une analyse périodique interinstitutionnelle de la situation de sécurité des vaccins et de la vaccination à l'échelle nationale.

Si l'on demande la coopération technique de l'OPS, on devra suivre les procédures opératoires définies et publiées par celle-ci.

Comme stratégie régionale, on recommande aux pays d'effectuer la notification périodique des données sur les ESAVI selon les recommandations de l'OPS après la publication du présent manuel, l'objectif recherché étant la détection des signaux de sécurité des vaccins distribués dans les Amériques.

4.5 Principes de la surveillance d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation

Les principes de surveillance des ESAVI guideront les interventions de tous les acteurs concernés, qui pourront s'en inspirer en cas d'incertitude ou en l'absence

de recommandations spécifiques sur la conduite à tenir.

4.5.1 Humanisation de la surveillance

La surveillance des ESAVI doit viser en priorité la personne affectée. Les activités mises en œuvre doivent garantir la santé des personnes et de leur famille ainsi que la sécurité de la population. Chaque pays doit, de façon autonome, mettre en place les mécanismes visant à garantir la prise en charge des personnes touchées par un ESAVI.

4.5.2 La finalité

La finalité des activités du système de notification des ESAVI n'est pas d'identifier les coupables des défaillances du programme mais de détecter les risques liés aux vaccins ou aux pratiques de vaccination. Les activités du système de surveillance des ESAVI doivent viser à détecter les facteurs susceptibles de compromettre la sécurité des vaccins ou du processus de vaccination. Ce système ne doit pas servir à des fins punitives.

4.5.3 Qualité de l'information

Pour atteindre son objectif, l'information contenue dans les notifications doit être opportune et de haute qualité pour ce qui est de son exhaustivité et de sa validité.

4.5.4 Confidentialité

Comme pour tout système de surveillance servant à recueillir des coordonnées personnelles et des données sur l'état de santé des personnes, on doit prendre des mesures pour garantir la sécurité de cette même information. La protection de la confidentialité des données doit être une priorité dès le moment de leur collecte.

4.5.5 Approche systémique

Les occurrences d'ESAVI, surtout liées aux erreurs de programme, résultent habituellement d'écarts ou de problèmes occasionnés par des défaillances du système de soins de santé, qui est très complexe et donne lieu à l'interaction simultanée de divers facteurs. Pour assurer la sécurité des vaccins, il faut aborder les événements selon la perspective de l'ensemble du système de sécurité sans rechercher une cause unique.

4.5.6 Coordination interprogrammatique et interinstitutionnelle

Le PNV, l'ANR, les directions et les bureaux nationaux de surveillance épidémiologique ainsi que les institutions désignées par l'autorité nationale de santé du pays devront coopérer de façon organisée en matière de surveillance des ESAVI. On devra assigner des rôles et des responsabilités claires à chaque institution, qui garantira la coordination de sa juridiction aux échelons sous-national et local.

4.5.7 Communication sociale optimale du risque

Pour qu'un système de surveillance atteigne ses objectifs, il faut faire connaître les risques à la population de façon opportune, donner une rétroaction aux acteurs qui produisent des notifications et lever les doutes qui peuvent apparaître et qui peuvent compromettre la confiance à l'égard de la vaccination. Toutes les institutions chargées de la surveillance des ESAVI doivent pouvoir affecter le personnel, les ressources et le temps voulus à la communication des risques et définir, de façon permanente, ce qui doit être communiqué, à qui, quand et par qui. De plus, on doit communiquer en priorité aux personnes elles-mêmes touchées par les ESAVI les résultats de l'enquête et de l'analyse des événements pertinents à leur prise en charge.

4.6 Considérations spéciales relatives à la surveillance d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation chez les femmes enceintes

Dans le monde entier, il est de plus en plus nécessaire de produire des données sur la sécurité de l'utilisation de vaccins pendant la grossesse (42), qu'il s'agisse des vaccins existants et recommandés pour toutes les femmes enceintes (par ex. vaccin contenant la grippe et la Td ou le DTC) ou de ceux qui sont en développement, par exemple celui contre le virus respiratoire syncytial ou celui contre le streptocoque du groupe B, tous deux conçus pour être administrés spécifiquement aux femmes enceintes.

On considère que le mécanisme le plus efficace garantissant l'immunité chez le nouveau-né et pendant plusieurs mois après sa naissance est la transmission d'anticorps résultant de la réponse immunitaire aux vaccins administrés pendant la grossesse (43). C'est ce qui justifie l'indication d'autres vaccins chez la femme enceinte. Pour pouvoir élargir sans risque les recommandations d'utilisation des vaccins pendant la grossesse, on doit disposer de systèmes de surveillance passive et de systèmes de surveillance active spéciaux.

Les principaux vaccins pour lesquels on a une certaine expérience quant à leur utilisation pendant la grossesse sont le vaccin inactivé contre la grippe, l'anatoxine tétanique, le DTC, les vaccins contre les hépatites A et B, le vaccin conjugué contre le méningocoque et le vaccin contre le pneumocoque (22). On a recueilli des

informations sur d'autres vaccins lors d'essais cliniques et dans des situations particulières comme des épidémies ou des cas d'urgence, par exemple sur le vaccin contre la fièvre jaune (44).

On recommande à tous les pays d'inclure dans leurs systèmes de surveillance passive des variables en vue de recueillir de l'information sur l'état de grossesse ou la possibilité de grossesse chez la personne vaccinée, en plus de l'enregistrement des résultats de cette même grossesse tant pour la mère que pour l'enfant nouveau-né. On devra travailler à la définition de critères clairs à inclure dans les définitions d'évènements indésirables et s'assurer qu'ils sont compatibles avec les capacités du système de santé (par ex. les critères paracliniques d'âge gestationnel supposent la prise d'une échographie pendant la grossesse à certains âges selon la capacité des services de santé du pays, ainsi que d'autres examens). Au cours des dernières années, la Collaboration Brighton⁶ a inclus des définitions d'ESAVI associés à des effets cliniques touchant la mère, le fœtus et le nouveau-né (45, 46).

On devra prévoir la mise en place de systèmes de surveillance active pour la détection d'évènements indésirables chez la femme enceinte et chez le nouveau-né, y compris la surveillance de l'administration de doses de vaccin lors de grossesses non détectées (42, 44).

Des sources d'information qui peuvent être pertinentes à cet égard sont les systèmes de surveillance des anomalies congénitales, instaurés par de nombreux pays de la Région. À partir de ces mêmes systèmes, et

6 La Collaboration Brighton est un programme du Groupe de travail pour la santé mondiale. Pour plus d'information, voir <https://brightoncollaboration.us/>.

conjointement avec les systèmes d'information des programmes de vaccination, il est possible de définir des protocoles d'enquête et de surveillance active permettant d'évaluer la présence d'un lien entre le vaccin et une anomalie congénitale spécifique d'intérêt.

On devra développer deux capacités particulières : *i)* la capacité de détection et de classification des ESAVI pendant la grossesse connue et la grossesse non détectée, et *ii)* l'évaluation de la causalité de ces événements pendant la gestation et chez le nouveau-né. Les comités de sécurité des vaccins doivent acquérir la capacité et l'expérience en matière d'évaluation des anomalies congénitales et des complications liées à la grossesse (44). Tout comme dans d'autres volets de la pharmacovigilance, la confirmation d'un lien causal entre un événement et un vaccin exigera des études menées à cet effet.

Si l'on souhaite étendre l'expérience en matière de surveillance de la sécurité des vaccins chez les femmes enceintes, on pourra consulter les documents rédigés par le projet GAIA (Projet d'alignement mondial de l'évaluation de la sécurité des vaccins durant la grossesse) dirigé par l'OMS.

4.6.1 Plateforme pour la surveillance active des ESAVI chez les femmes enceintes

L'OPS, en collaboration avec le Centre latino-américain de périnatalogie, santé de la femme et santé reproductive (CLAP) a lancé un projet visant à établir, en Amérique latine, une

plateforme de surveillance active des ESAVI de vaccins administrés aux femmes enceintes, à partir des données versées dans le système d'information périnatale (SIP).

Ce système informatique à accès gratuit contient les données socio-démographiques et cliniques individuelles de femmes enceintes et de leurs nouveau-nés pris en charge dans les centres hospitaliers et les maternités de plusieurs pays d'Amérique latine. De plus, depuis quelques années, on y verse des données sur les vaccins administrés aux mères avant, pendant et après leur grossesse. Actuellement, plusieurs hôpitaux et maternités de pays comme la Bolivie (État plurinational de), le Brésil, la Colombie, le Guatemala, le Honduras, le Nicaragua, le Paraguay, le Pérou et la République dominicaine se servent du SIP et y contribuent en versant leurs données sur la plateforme multicentrique.

Le projet vise également à harmoniser la détection des événements cliniques maternels et néonataux avec les définitions proposées par le GAIA. La compilation et l'analyse des données multicentriques peuvent être utiles à l'identification d'ESAVI peu fréquents. Le renforcement de cette plateforme et de la qualité des données recueillies par chaque pays sera particulièrement important pour la surveillance active des ESAVI lors de l'introduction de vaccins à venir destinés aux femmes enceintes (vaccins contre le virus respiratoire syncytial et contre le streptocoque du groupe B).

Recommandations pour la mise en œuvre de la surveillance d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation dans les différents pays

Le système de surveillance des ESAVI doit être inséré dans un système national de sécurité des vaccins mettant en œuvre toutes les composantes décrites au Chapitre 2. Toutes les activités de surveillance des ESAVI doivent être coordonnées avec les activités des composantes de sécurité des vaccins.

5.1 Étapes de mise en œuvre du système de surveillance d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation

1. Prendre connaissance du cadre réglementaire du pays et identifier les dispositions normatives qui justifieraient la surveillance des ESAVI et toutes les activités de sécurité vaccinale. Si l'on détecte des lacunes normatives, formuler un plan de mise à jour ou de développement réglementaire assorti de délais bien définis et de l'affectation de ressources à cette fin.
2. Définir les rôles et les responsabilités des acteurs participant à la surveillance des ESAVI, notamment les PEV (Programme élargi de vaccination) et les ANR ainsi que les organismes d'épidémiologie, selon les structures du pays. Dans les pays disposant d'un centre national de pharmacovigilance, on devra définir ses responsabilités. On devra décider, selon la disponibilité des ressources et le cadre réglementaire du pays, quelles seront les capacités de chaque institution et des systèmes d'information utilisés jusqu'au moment présent.
3. Élaborer un manuel national avec des objectifs clairs, dans lequel on identifiera les stratégies, les activités et les ressources disponibles, et adapter les recommandations du présent manuel régional au contexte propre au pays. Le manuel devra inclure la définition de cas et une liste d'exemples d'évènements

- indésirables à notification obligatoire, les procédures d'enquête, l'évaluation de causalité et les formats de notification. Un groupe d'experts en sécurité des vaccins devra examiner le protocole et évaluer sa cohérence technique et sa pertinence par rapport aux conditions locales. On devra s'assurer de disposer des modes opératoires nécessaires.
4. Définir un plan de développement de systèmes d'information pour la sécurité des vaccins avec toutes les institutions concernées, en prenant en compte les technologies d'information nécessaires et les ressources humaines, physiques et économiques ainsi que le mode de gestion de ces ressources. Établir le flux de notifications et d'information, les procédures d'analyse, la prise de décisions et la communication.
 5. Dans le mandat de l'IPAC, inclure la création d'un comité de sécurité des vaccins qui aura la responsabilité d'examiner les cas d'ESAVI aux répercussions importantes pour le pays ou le programme national de vaccination. On devra constituer des comités *ad hoc* pour l'examen de ces cas et inviter des experts dans les domaines pertinents non représentés au comité national à y participer. Là où le pays ne dispose pas de la capacité technique voulue, on pourra faire appel à un comité d'appui et de coopération technique de l'OPS. Au niveau sous-national, selon les capacités et les recours disponibles, on pourra créer des comités chargés d'examiner les cas des juridictions concernées. Lesdits comités devront notifier les résultats de leurs analyses au comité national.
 6. S'assurer que dans le mandat de l'IPAC figurent les fonctions spécifiques et liées avec les activités en sécurité des vaccins.
 7. Dans le système de surveillance, inclure une unité d'appui en communications et gestion de crise.
 8. Développer une stratégie de formation du personnel travaillant à la surveillance des ESAVI, y compris l'identification et la notification des événements indésirables, l'enquête et l'analyse à tous les niveaux. Inclure également la formation sur l'administration sûre et la mise en œuvre de mesures pour le traitement médical des patients touchés par ces événements.
 9. Développer un plan de mise en œuvre comprenant des stratégies de communication nationale de la disponibilité du système de notification.

5.2 Fonctions des institutions participant à la surveillance des événements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation

Les fonctions des institutions participant à la surveillance des ESAVI sont indiquées ici. Chaque institution et chaque instance ont des capacités complémentaires qui peuvent contribuer à la qualité du processus de surveillance. L'interaction ne doit pas se limiter à l'échange d'information, mais couvrir également la coordination des fonctions au cours des phases pertinentes du processus (par ex. attentes quant à l'interaction entre le PNV et l'ANR pendant une enquête ou l'analyse de causalité d'un cas). Dans chaque partie, on formule des recommandations sur les modes possibles de coordination de ces mêmes interactions.

5.2.1 Organisation mondiale de la Santé

En 2012, l'OMS a lancé l'Initiative mondiale pour la sécurité des vaccins (GVSI, selon le sigle anglais), une stratégie de mise en place de la démarche définie dans le *Plan d'action mondial pour les vaccins* rédigé en 2010. Dans



cette initiative, plusieurs fonctions de l'OMS en matière de sécurité des vaccins (33) ont été définies :

1. Prendre la tête de la promotion des activités visant à garantir la sécurité des vaccins dans le monde pour préserver les bénéfices apportés par cette intervention de santé publique.
2. Mobiliser les acteurs et créer des associations qui seront amenées à développer un programme mondial de sécurité des vaccins.
3. Apporter un soutien technique aux régions de chaque pays en matière de sécurité des vaccins, ce qui comprend les techniques et technologies en surveillance des ESAVI.
4. Agir à titre de secrétariat du Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins (GACVS selon le sigle anglais) et appuyer toutes ses activités.
5. Évaluer et diffuser des concepts techniques sur la causalité d'événements indésirables et leur lien avec l'un ou l'autre des vaccins.
6. Développer des méthodes et des outils harmonisés dans le cadre international en matière de pharmacovigilance liée aux vaccins.
7. Développer des systèmes d'interaction appropriée entre les gouvernements nationaux, les autorités multilatérales et les fabricants à l'échelle internationale, nationale et régionale.

5.2.2 Organisation panaméricaine de la Santé

1. Développer et appuyer un système régional de surveillance des ESAVI dans le but d'atteindre les cibles régionales du plan d'action sur la vaccination et les objectifs définis par la GVSJ, et assurer

- la surveillance de la sécurité des vaccins distribués dans la Région.
2. Mettre en place un système de collecte des données de notification des cas individuels d'ESAVI provenant de tous les pays qui permettra de caractériser les faits relatifs à la sécurité des vaccins dans la Région et de détecter les signaux pertinents à la prise de décisions à l'échelon régional et national.
 3. Agir comme référence technique au niveau régional en ce qui concerne les affaires liées à la sécurité des vaccins, à l'intention des comités nationaux chargés de ces activités.
 4. Introduire des thématiques liées à la sécurité des vaccins auprès des comités techniques et des groupes d'experts de la Région.
 5. Encourager en permanence l'intégration des travaux entre les PNV, les directions de surveillance épidémiologique et les ANR pour ce qui est de la surveillance de la sécurité des vaccins.
 6. Participer au processus d'enquête sur les ESAVI qui auraient été classifiés comme des événements associés à une perte de qualité des vaccins achetés par le Fonds renouvelable, ou dont on présume qu'ils auraient pu l'être.
 7. Assurer le suivi de l'état de l'acceptation de la vaccination dans les communautés et proposer des stratégies conjointes pour éviter le refus ou surmonter les obstacles à la vaccination.
 8. Constituer un groupe de travail pour la surveillance régionale des ESAVI.
 9. Encourager les enquêtes multicentriques, ce qui inclut la possibilité d'établir des réseaux internationaux de surveillance active pour certains vaccins (par ex. introduction de nouveaux vaccins en cas d'urgence en santé publique comme celle causée par la COVID-19) ou pour

des utilisations spéciales (par ex. vaccins destinés aux femmes enceintes), le but étant de détecter les événements indésirables peu fréquents.

5.2.3 Fonds renouvelable pour l'accès aux vaccins de l'OPS

1. Intégrer à ses activités l'information issue de la surveillance des ESAVI dans la Région en vue de la prise de décisions sur l'achat et la distribution de produits biologiques.
2. Interagir avec le groupe de travail sur la surveillance régionale des ESAVI et avec les autorités nationales responsables de la sécurité des vaccins, en vue de gérer les réclamations relatives à la qualité du produit, de fournir l'information nécessaire sur les vaccins qu'il distribue, de contribuer à la classification de certains ESAVI et à la prise de décisions visant à réduire leurs répercussions chez les personnes à risque.
3. Faire l'acquisition de vaccins de haute qualité conformes aux normes de qualité définies dans ses modes opératoires.

5.2.4 Programme national de vaccination

1. Connaître toute la chaîne d'approvisionnement en vaccins et toutes les activités d'application connexes pour garantir leur sécurité et proposer, conjointement avec l'ANR, des mesures d'amélioration permanente.
2. Développer, conjointement avec l'ANR, le plan d'interopérabilité des systèmes d'information associés à la sécurité des vaccins.
3. Avoir une connaissance précoce des notifications d'événements graves et des grappes d'événements pour pouvoir appuyer les interventions suggérées par le comité de sécurité de la vaccination qui relèvent de sa compétence.

4. Planifier, en collaboration avec les ANR, les activités d'évaluation périodique de mise en œuvre de toutes les activités de surveillance des ESAVI en vue de corriger et d'améliorer leur performance.
5. De plus, conjointement avec les ANR, orienter les politiques nationales visant à garantir la sécurité des vaccins, et en particulier le développement de la réglementation régissant la notification d'évènements indésirables.
6. Formuler des recommandations techniques sur les pratiques garantissant l'administration sûre des vaccins.
7. Effectuer, conjointement avec l'ANR, des analyses descriptives périodiques des ESAVI notifiés et mettre en œuvre des techniques de détection de signaux en vue de l'identification précoce d'évènements représentant un risque pour la santé publique.
8. Effectuer les analyses de qualité des données pertinentes.
9. Mettre sur pied les comités d'experts nécessaires pour appuyer l'analyse de causalité des évènements indésirables pertinents à l'échelon national.
10. Conjointement avec l'ANR, communiquer efficacement les résultats finaux de l'enquête sur les ESAVI graves à la communauté, aux agents de santé, aux sociétés scientifiques et aux autres principaux acteurs et collaborateurs en matière de vaccination du pays.
11. Élaborer un plan continu de communication pour la promotion de la vaccination en incluant le recours aux réseaux sociaux ainsi que la prévention et l'atténuation des rumeurs et des conflits relatifs à la sécurité des vaccins. Le plan doit comprendre la communication en cas de crise.
12. Avec l'ANR, coordonner la notification des ESAVI et des signaux de sécurité des vaccins à l'OPS par les moyens définis plus haut et selon les intervalles de temps prévus.
13. Dans les cas d'urgence de santé publique nécessitant l'introduction d'un nouveau vaccin, les programmes doivent, conjointement avec les autorités gouvernementales concernées par l'utilisation des vaccins, définir un plan de surveillance de la relation risque-bénéfice permettant l'évaluation en continu de l'utilisation du vaccin, de sa sécurité et de son efficacité.

5.2.5 Autorités nationales de réglementation

À partir de l'échelon national, l'autorité de réglementation doit :

1. Autoriser l'utilisation de vaccins par le ministère de la Santé.
2. Définir les cadres normatifs et opérationnels, les délais pour l'autorisation des vaccins et la surveillance postérieure à l'autorisation des vaccins dans le contexte national, à l'intention tant du secteur public que du secteur privé. De plus, l'autorité de réglementation devra assumer d'autres fonctions recommandées par l'OMS (voir partie 5.2.1).
3. Évaluer les plans de gestion des risques liés aux produits présentés par les fabricants pendant les processus d'autorisation et dans les rapports périodiques de sécurité. À partir de ces éléments, coordonner les stratégies de gestion des risques potentiels liés aux vaccins avec le PEV et les instances, selon ce qu'on jugera nécessaire.
4. Participer activement aux comités nationaux de sécurité de la vaccination et s'engager à concevoir et mettre en œuvre

les activités nécessaires à l'amélioration du système.

5. En coordination avec le PNV, donner à tout le personnel chargé de la surveillance sanitaire une formation sur le système de notification des ESAVI et sur le soutien technique à apporter à tout usager souhaitant effectuer une notification.
6. Pourvoir toutes les données de sécurité des vaccins associés à des notifications d'ESAVI, et les données sur la libération des lots, lorsque c'est nécessaire.
7. Effectuer des enquêtes conjointes liées aux activités de surveillance et des activités de contrôle, incluant les écarts de la chaîne du froid dans les établissements à l'échelon national, les pertes de qualité, la sécurité et l'efficacité des produits et l'évaluation des notifications et des liens causaux.
8. Appuyer la collecte d'échantillons vaccinaux pendant l'enquête sur les ESAVI et effectuer les tests nécessaires pour déterminer dans quelle mesure l'évènement est lié au vaccin, lorsque cet aspect relève de la compétence de l'autorité de réglementation en vertu de la norme nationale.
9. Avec le PEV, collaborer à l'analyse des données nationales, au processus de détection des signaux et à toutes les fonctions définies en vue du développement coordonné entre le PEV et l'ANR.
10. Notifier les ESAVI au Centre de pharmacovigilance d'Uppsala, le centre collaborateur de l'OMS, conformément à la norme.

Ci-dessous sont décrites les fonctions qu'on peut appliquer à un modèle de gestion décentralisé, comme celui qui est présenté ici, et dont la mise en pratique dépendra de la structure nationale.

5.2.6 Échelons sous-nationaux

1. Superviser étroitement les établissements de santé pour ce qui est de l'exécution des activités de surveillance des ESAVI.
2. Garantir le développement des activités de surveillance intensifiée et priorisée des ESAVI lors des campagnes de vaccination.
3. Observer la mise en œuvre de la notification des ESAVI par tous les établissements et les professionnels de la santé qui prennent en charge des personnes vaccinées. Vérifier également la qualité des notifications.
4. Analyser les résultats locaux de surveillance des ESAVI et caractériser l'état de la sécurité des vaccins à leur échelon géographique.
5. Produire les données locales supplémentaires considérées comme nécessaires pour l'analyse des ESAVI de leur échelon géographique lorsqu'elles sont requises à l'échelon national.
6. Si on a décidé de mettre en œuvre le système d'information selon un modèle échelonné (avec transfert des notifications à plusieurs niveaux avant l'arrivée à l'échelon central), l'échelon sous-national doit notifier tous les évènements à l'échelon national en temps opportun.
7. Lorsqu'une enquête indépendante sur les ESAVI est requise, l'échelon sous-national doit être en mesure de déployer l'enquête sur les évènements. Dans le cas contraire, il devra faciliter l'intervention de l'échelon national en vue de l'exécution de cette tâche.
8. Mettre en œuvre des activités de formation sur le processus de surveillance des ESAVI à l'intention des établissements et des professionnels de la santé.

5.2.7 Établissements de santé

1. Élaborer un plan de mise en œuvre de la surveillance des ESAVI incluant les activités de formation du personnel soignant.
2. Concevoir des activités visant à stimuler l'identification et la notification des ESAVI à l'intention des agents de santé.
3. Se doter des outils nécessaires à la notification des ESAVI.
4. Affecter des ressources spécifiques (en temps et en personnel) au développement des activités de surveillance des ESAVI, ce qui comprend la réception de la notification, l'enquête, l'analyse et la communication de la notification à l'échelon régional ou national.
5. Assurer la prise en charge intégrale des personnes touchées par les ESAVI. Garantir la prestation complète du service médical.
6. Conjointement avec l'échelon régional, travailler à la mise en œuvre des mesures correctives suggérées par l'échelon national et évaluer les résultats de ces mesures.

5.2.8 Comité pour la sécurité des vaccins

L'objet de l'examen des cas par le comité de sécurité des vaccins est l'assistance technique qui pourra servir à la prise de décisions sur la classification finale des événements pertinents et qui pourra mener à la proposition de mesures correctives à mettre en œuvre.

Les cas qui seront communiqués au comité d'experts seront principalement les suivants :

1. Cas classifiés comme graves, liés à quelque vaccin que ce soit, dont les causes sont incertaines.
2. Cas liés à de nouveaux vaccins, ou survenus chez certaines populations

(par ex. enfants de sexe masculin ou féminin, adolescents et femmes enceintes).

3. Cas susceptibles de déclencher une crise dans les médias de communication, ou qui l'ont déclenchée.
4. Grappes de cas, quelle que soit leur gravité.
5. Cas suscitant un doute quant à la nécessité de retirer du marché un lot d'un vaccin, ou de suspendre l'utilisation d'un vaccin.
6. Cas associés à la détection de signaux à quelque échelon géographique que ce soit.

Fonctions spécifiques de l'IPAC et du comité pour la sécurité des vaccins

Il est recommandé que l'IPAC, avec l'appui du comité pertinent, se charge des activités suivantes liées à la sécurité des vaccins :

1. Examiner la structure et la mise en œuvre du système national de sécurité des vaccins.
2. Vérifier la gestion du risque de l'ensemble du PNV et des campagnes de vaccination massive.
3. Analyser les événements indésirables notifiés, ce qui comprend l'examen des résultats d'enquête, l'analyse de causalité au moyen des outils présentés dans ce manuel, l'identification des facteurs ayant contribué à ces occurrences et la définition de mesures correctives à tous les échelons.
4. Conjointement avec l'ANR, débattre de la décision de retirer un lot de vaccins ou de suspendre provisoirement l'administration d'un vaccin, selon le cas.
5. Prendre connaissance périodiquement des mises à jour des manuels d'administration sécuritaire des vaccins et de toutes les publications nationales sur la sécurité des vaccins.
6. Établir une cellule de communication et, conjointement avec celle-ci, recommander des stratégies et des messages, et désigner

- les porte-parole pour la prévention et la gestion de crise.
7. Effectuer un plaidoyer pour les politiques ou les normes suggérées par le programme national et par le comité lui-même en vue de l'amélioration ou de la garantie de la sécurité des vaccins dans le pays.
 8. Prendre connaissance des résultats de l'évaluation du système de surveillance des ESAVI, donner un avis sur la qualité de celui-ci et formuler des hypothèses.

Éléments de gouvernance de l'IPAC et du comité pour la sécurité des vaccins

Cette question est très délicate parce qu'il faut maintenir les règles claires définies par les statuts ou par la norme nationale ayant constitué l'IPAC. On devra inclure les critères de sélection des experts participants, les mécanismes de sélection, la déclaration de conflit d'intérêts et le processus de prise de décisions.

L'IPAC est un comité technique qui doit être indépendant, et dont l'indépendance politique, économique, idéologique et commerciale doit être garantie. Le domaine d'expertise dépend du type d'événements à traiter et des besoins liés au débat sur la sécurité des vaccins.

On pourra envisager de faire appel à des spécialistes en pédiatrie, neurologie, médecine générale, médecine légale, pathologie, immunologie, microbiologie, infectiologie, épidémiologie, psychiatrie et toxicologie, entre autres.

Avant de se joindre au comité, tous les experts devront remplir le formulaire de déclaration de conflits d'intérêts. L'IPAC a le pouvoir d'accepter ou de refuser qu'un expert présentant un conflit d'intérêts participe au comité de sécurité des vaccins.

Les membres de l'industrie pharmaceutique ou de la société civile pourront assister aux séances du comité lorsque celui-ci le considérera approprié et pertinent. Les participants auront le droit de parole, mais pas le droit de vote.

Le mandat ou les règles de fonctionnement du comité doivent être consignés par écrit et révisés tous les ans ; ce faisant, il importe de souligner que la révision et l'évaluation des situations liées à la sécurité des vaccins doivent être effectuées avec une transparence, une impartialité et une objectivité irréprochables.

Détection et notification d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation

Les concepts, les activités et les recommandations pour la détection et la notification des ESAVI sont décrits dans ce chapitre. Ensuite, les points-clés de leur mise en œuvre et les recommandations relatives à la coordination entre les institutions concernées seront soulignés.

POINTS-CLÉS POUR LA MISE EN ŒUVRE DES ACTIVITÉS ET DES RECOMMANDATIONS	RECOMMANDATIONS RELATIVES À LA COORDINATION INTERINSTITUTIONNELLE
<ol style="list-style-type: none">1. Les ESAVI graves doivent être notifiés le plus tôt possible, dans les 48 heures suivant leur détection.2. Les ESAVI non graves doivent être notifiés dans les sept jours suivant leur détection.3. Tous les formulaires de notification (d'ESAVI graves et sans gravité) devront contenir au moins les variables-clés proposées pour chacun des deux cas.4. Les instruments de collecte d'information doivent être conçus pour réduire autant que possible les risques d'erreurs d'enregistrement des données.5. Étant donné le peu de ressources disponibles pour la surveillance des ESAVI dans certains contextes, la notification des ESAVI non graves est laissée à la discrétion du pays concerné. Cependant, il convient de retenir que le suivi de ces mêmes évènements permet l'identification précoce de problèmes liés à la qualité des vaccins et aux erreurs de programme.	<ol style="list-style-type: none">1. Le PNV, l'ANR et la direction de l'épidémiologie doivent adopter la même définition d'évènements à notifier et coordonner les mécanismes de gestion de l'ensemble des évènements. Ils devront réduire autant que possible la charge de travail imposée par la notification.2. Il est recommandé d'élaborer un format unique de notification des ESAVI à l'échelon national (voir un modèle de fiche de notification sur le lien suivant : https://doi.org/10.37774/9789275223864).3. Selon le mécanisme de notification, on devra coordonner la communication sûre des données sur les ESAVI dans le pays.

6.1 Évènement supposément attribuable à la vaccination ou à l'immunisation

Tout effet sur la santé⁷ (signe, symptôme, anomalie du résultat de laboratoire ou maladie) défavorable et non intentionnel, qui survient après la vaccination ou l'immunisation et qui n'a pas nécessairement de lien causal avec le processus de vaccination ou avec le vaccin lui-même.

6.1.1 ESAVI grave

ESAVI répondant à l'une ou l'autre des conditions suivantes :

1. Cause la mort de la personne vaccinée.
2. Présente un risque imminent pour la vie de la personne vaccinée.
3. Rend nécessaire l'hospitalisation ou le prolongement de celle-ci.
4. Provoque un handicap ou une incapacité persistante ou significative.
5. A peut-être causé une anomalie congénitale ou la mort du fœtus.
6. A peut-être causé un avortement.

6.1.2 ESAVI non grave

Tout ESAVI qui ne menace pas la vie de la personne vaccinée (ou de l'embryon, du fœtus ou du nouveau-né si la personne vaccinée était enceinte), qui prend fin sans traitement ou avec un traitement symptomatique, qui ne rend pas nécessaire l'hospitalisation de la personne touchée et qui ne cause aucune incapacité ou aucun problème de santé à long terme.

6.2 Détection d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation

Dans un système de surveillance passive, les ESAVI peuvent être identifiés par la personne vaccinée ou sa famille, ou par le personnel soignant. De façon générale, on doit présumer que tout effet sur la santé d'une personne vaccinée dans les 30 jours⁸ suivant sa vaccination peut être la conséquence de l'administration du vaccin ; cependant, l'occurrence d'un tel évènement après le délai de 30 jours n'exclut pas un lien avec le vaccin. Pour exclure un lien potentiel, il faut évaluer le profil de sécurité du vaccin et les données historiques relatives à l'ESAVI en question dans la région géographique correspondante. On doit notifier l'ESAVI si, après avoir analysé l'état clinique de la personne vaccinée, on soupçonne encore une relation entre le vaccin et les manifestations cliniques.

6.3 Notification d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation

Les ESAVI graves doivent obligatoirement être notifiés au système de surveillance. Les notifications doivent contenir au moins les variables-clés figurant sur le formulaire de notification⁹. En cas d'ESAVI grave, la notification doit comprendre une description détaillée obtenue au moyen d'une enquête complète.

La surveillance des ESAVI non graves a pour objectif de montrer leur fréquence et leurs modes de distribution pour permettre de les

7 Pendant la grossesse, l'effet sur la santé peut concerner la mère ou le fœtus.

8 Il convient de préciser que la période de risque varie selon l'évènement indésirable considéré et le vaccin. Pour connaître la période de risque réelle, voir l'outil de taux prévus d'ESAVI qui accompagne le présent document.

9 Pour connaître la période de risque réelle, consulter les fiches d'information sur la sécurité des vaccins publiées par l'Organisation mondiale de la Santé sur le lien suivant : <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/health-professionals-info/reaction-rates-information-sheets>.

comparer avec les fréquences et les modes de distribution prévus. Les écarts dans l'incidence de ces ESAVI peuvent être liés à des erreurs de programme systématiques ou à des problèmes de qualité du vaccin.

La notification des ESAVI non graves dépendra de la capacité du pays et des ressources dont il dispose. Il est recommandé de ne notifier que les ESAVI non graves ayant amené la personne ou sa famille à consulter les services de santé. Il n'est pas recommandé de mettre en œuvre des stratégies de recherche active de ces cas, sauf dans des situations particulières où l'on soupçonne la présence de grappes imprévues de cas, ou dans le contexte de recherches spécifiques sur un type d'évènement nouveau ou d'évènement grave inexpliqué.

Les notifications initiales peuvent ne pas contenir toute l'information voulue, et les

systèmes doivent donc permettre d'accéder plusieurs fois au même enregistrement. La description clinique du cas doit reprendre les termes employés par la personne qui notifie. Le diagnostic et la classification de l'évènement doivent se faire de façon très précise ; par conséquent, dans la mesure du possible, on devra s'appuyer sur des définitions normalisées de cas soumises à un certain niveau de validation. Pour ce qui précède, on pourra utiliser des définitions cliniques de cas selon le corps de connaissances le plus raisonnable, ou des définitions validées comme, par exemple, celles de Collaboration Brighton (47).

L'IPAC et le comité de sécurité des vaccins pourront élaborer des activités de surveillance d'évènements spécifiques s'ils le jugent nécessaire.



© Municipalité métropolitaine de Lima

6.4 Délais de notification

La vérification de l'information recueillie lors de la détection de l'évènement peut durer un certain temps ; on peut donc suggérer un délai de 48 heures dans les guides nationaux. Lorsqu'on dispose de toute l'information vérifiable sur le cas, la notification doit être immédiate.

S'il s'agit d'une situation à risque élevé pour la santé publique, la notification doit être immédiate. Pour les évènements sans gravité, on pourra permettre un espace de sept jours à partir du moment de l'identification de l'évènement.

6.5 Mécanismes de notification

La notification doit être effectuée sur un formulaire où l'on ajoutera au moins les variables considérées comme minimales pour une analyse adéquate¹⁰ (48).

Bien qu'il soit possible d'inclure d'autres variables, on devra évaluer la complexité supplémentaire que cela implique pour la personne qui remplit le formulaire et le temps consacré à la collecte de l'information, ainsi que la pertinence et l'utilité des données recueillies. Étant donné que le formulaire suggère la collecte de coordonnées personnelles et d'autres renseignements sensibles, on devra gérer cette information conformément à la législation locale.

L'emploi des critères définis par l'autorité nationale facilitera l'échange d'information entre institutions et l'agrégation des données provenant de différents territoires. En présence de dispositions nationales, on devra utiliser celles qui sont recommandées par les autorités nationales ou internationales.

Chaque pays pourra disposer du système de notification le plus pratique selon les besoins et les capacités dont il dispose. Il pourra se doter d'un formulaire de notification papier à remplir à la main et d'un formulaire numérique (indépendant ou intégré sur le Web) à remplir sur l'ordinateur. Le format numérique a l'avantage de réduire les risques d'erreur dans l'enregistrement de l'information, de garantir que le formulaire sera complet et de permettre l'alimentation simultanée des bases de données de cas en vue de l'analyse. Son désavantage est qu'il nécessite un ordinateur et un accès régulier à Internet.

On pourra se servir du formulaire numérique indépendant (non intégré sur le Web) quand le site de notification ne dispose pas d'un accès permanent à Internet. C'est un formulaire qu'on peut remplir avant de l'envoyer par courrier électronique, ou de l'imprimer. Lors du stockage en format numérique, on peut configurer pour le versement automatique dans la base de données en format .csv ou .xls (tableau Excel®).

Dans la mesure du possible, on utilisera un formulaire numérique avec transfert d'information sur des supports non physiques, toujours avec les mesures de sécurité de rigueur.

Si on se sert d'un formulaire intégré sur le Web, on pourra avoir un système de notification centralisé auquel tous les établissements concernés auront accès et qui permettra de limiter la complexité du transfert d'information. Dans les systèmes où le flux d'information exige de nombreux transferts de données entre plusieurs institutions, les risques de perte ou de dégradation de l'information et les risques

¹⁰ Pour plus d'information sur la description des variables-clés, voir <https://doi.org/10.37774/9789275223864>.

de fuite d'information vers l'extérieur du réseau sont élevés. Si on dispose d'un système de notification unique, en vertu des accords légaux et administratifs pertinents, on devra garantir l'accès en temps réel à toutes les autorités concernées.

6.6 Exemples de cas de détection d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation

Ci-dessous sont présentés deux exemples de détection et de classification d'ESAVI au Pérou et au Chili, chacun avec ses caractéristiques distinctives, qui ont mené les équipes à les classer comme des ESAVI graves.

6.6.1 Cas de fièvre jaune au Pérou

En septembre et octobre 2007, après un tremblement de terre et une campagne de vaccination massive dans le département d'Ica, au Pérou, on a relevé le cas suivant qu'on a classifié et étudié comme un ESAVI :

Femme de 23 ans qui, le jour après avoir reçu le vaccin contre la fièvre jaune, se plaint d'un malaise général, de fièvre, de céphalée, d'arthralgies et de myalgies. Deux jours plus tard elle présente des nausées, des vomissements et de la diarrhée. En l'absence de signes d'amélioration, elle consulte un centre de santé où l'on décide de l'hospitaliser.

Les examens de laboratoire ne montrent qu'une légère augmentation des niveaux de transaminase (alanine aminotransférase et aspartate aminotransférase). La patiente présente ensuite un épisode d'agitation psychomotrice, d'hypotension, d'acidose métabolique et de défaillance rénale aiguë. Son état évolue jusqu'à une défaillance multi-organique et elle meurt neuf jours plus tard.

Pendant la même période, on a identifié quatre cas semblables avec évolution menant à une défaillance multi-organique et à la mort.

Le cas signalé commence comme un ESAVI sans gravité qui devient grave et nécessite l'hospitalisation de la patiente. Il s'agit donc d'une grappe temporelle et géographique de cas graves d'une maladie causant une défaillance multi-organique (49).

6.6.2 Cas d'abcès au Chili

Le service de consultation reçoit un enfant de sept mois qui a une masse dans la région axillaire gauche présente depuis un mois et qui grossit progressivement. L'enfant est afebrile et sans douleur, et son état général est bon. On effectue un drainage de la lésion, qui révèle la présence d'un caseum abondant. On prélève un échantillon de la matière et on l'envoie pour culture et bacilloscopie. Les résultats font état de la présence de mycobactéries. Après vérification, le schéma de vaccination est complet.

Dans ce cas on décrit un ESAVI local tardif probablement lié au vaccin BCG. On le classifie comme grave parce qu'il a nécessité une hospitalisation pour le drainage de la lésion.

La notification doit être immédiate une fois qu'on a établi la possibilité d'un lien avec l'administration du vaccin.

Enquête sur les évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation

Les concepts, les activités et les recommandations pour les enquêtes sur les ESAVI sont décrits dans ce chapitre. Ensuite, les points-clés de leur mise en œuvre et les recommandations relatives à la coordination entre les institutions concernées sont soulignés.

POINTS-CLÉS POUR LA MISE EN ŒUVRE DES ACTIVITÉS ET DES RECOMMANDATIONS	RECOMMANDATIONS RELATIVES À LA COORDINATION INTERINSTITUTIONNELLE
<ol style="list-style-type: none"> 1. Les ESAVI graves doivent faire l'objet d'une enquête complète et de large portée. 2. Il n'est pas nécessaire d'enquêter sur les ESAVI non graves, sauf dans certaines situations à risque élevé. 3. Lors du processus d'enquête complète sur l'ESAVI, on devra : <ol style="list-style-type: none"> a. Définir le problème. b. Développer le plan de collecte des données et un cadre structuré pour l'enquête à mener. c. Regrouper les données cliniques, les résultats de laboratoire et l'information concernant le vaccin, le dispositif d'administration et le diluant le cas échéant, y compris les conditions d'entreposage des produits en question. d. Établir une chronologie et identifier les faits liés à l'ESAVI. e. Identifier les facteurs liés à la prestation du service de vaccination. f. Colliger les facteurs liés à l'ESAVI et y ayant contribué. g. Rédiger le rapport d'enquête relatif à l'ESAVI et remplir le formulaire d'enquête correspondant. h. Remettre le rapport d'enquête aux autorités compétentes en vue de la détermination des causes. i. Prévoir la stratégie de communication en fonction des conclusions ainsi que les activités devant faire suite à l'enquête, par exemple le retrait d'un lot du marché ou la suspension de la campagne de vaccination, entre autres. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Chaque pays devra se doter de procédures opératoires standard pour la détection d'un ESAVI et la réponse à celui-ci. Ces procédures devront définir les fonctions et les responsabilités de chacun des acteurs concernés, notamment du PNV et de l'ANR, entre autres. 2. La planification de l'enquête doit se faire avec la participation du PNV et de l'ANR, et si cela relève de sa compétence, de la direction de l'épidémiologie. On devra assigner les tâches et affecter les ressources à chaque unité participante en vue du déploiement de l'enquête.

L'enquête relative à un ESAVI est le processus de collecte d'une information véridique et complète sur l'évènement indésirable grave et les évènements d'intérêt, ce qui comprend les circonstances dans lesquelles ils sont survenus ; elle a pour objet d'en identifier les causes en vue de la mise en place de mesures adéquates.

On fera une enquête sur les ESAVI graves.

On ne fera une enquête sur les ESAVI non graves que dans les cas particuliers suivants :

1. Identification de grappes de cas (groupes de deux cas ou plus), que ce soit dans le temps ou dans l'espace.
2. Fréquence de l'évènement plus élevée que prévu.
3. Évènement nouveau et non décrit auparavant, ou évènement connu, mais dont les caractéristiques cliniques ou épidémiologiques sont nouvelles ou imprévues (pour ce qui est des groupes démographiques et des régions géographiques, entre autres).
4. Constatations indiquant que l'évènement a été causé par une erreur de programme ou une perte de qualité du vaccin, de son diluant (le cas échéant) ou du dispositif utilisé pour son administration.

7.1 Objectifs de l'enquête sur des évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation

Les objectifs proposés de la surveillance régionale sont les suivants (50) :

1. Consigner l'information sur le vaccin administré, son diluant (le cas échéant) et le dispositif utilisé pour la vaccination, ainsi que le temps écoulé entre l'administration du vaccin et l'apparition de l'évènement.

2. Confirmer si le diagnostic a été notifié ou établir le diagnostic correspondant.
3. Consigner la conclusion de l'enquête sur l'évènement indésirable notifié.
4. Identifier les causes possibles de l'ESAVI.
5. Déterminer si l'évènement est isolé ou s'il fait partie d'un groupe d'évènements semblables. Si l'on détecte des évènements semblables, déterminer le lieu où le ou les vaccins ont été administrés, de quel type de vaccins il s'agit et si, le cas échéant, il s'agissait des mêmes lots de vaccin au niveau national ou international.
6. Évaluer les aspects opérationnels et techniques du programme de vaccination ou de la campagne de vaccination pour prévenir les erreurs liées à la vaccination (erreurs de programme).
7. Déterminer s'il existe des notifications d'évènements semblables chez des sujets n'ayant pas reçu le même vaccin.

7.2 Portée de l'enquête sur des évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation

Pour ce qui est de sa portée, l'enquête à effectuer dépend du type d'ESAVI en question et elle peut être de deux types, comme on l'explique ci-dessous.

7.2.1 Enquête concise

Ce type d'enquête est constitué par la collecte d'informations de base sur l'évènement, y compris l'identification de la personne touchée et du vaccin. On n'aura pas besoin de sources d'information multiples et, occasionnellement, les antécédents cliniques de la personne concernée ou sa déclaration verbale peuvent suffire. De façon générale, ces évènements sont considérés comme ayant peu d'effet sur la santé publique.

Les ESAVI graves (et les ESAVI non graves d'intérêt particulier) doivent répondre aux conditions suivantes pour qu'on effectue ce type d'enquête :

1. Il n'y a aucune ambiguïté quant au diagnostic clinique du cas.
2. On a écarté toutes les autres explications possibles.

Par exemple, les convulsions fébriles faisant suite à l'administration du vaccin à antigène du virus de la rougeole entrent dans la catégorie des ESAVI graves et nécessitent une hospitalisation. Après avoir exclu les causes concomitantes, il suffit d'effectuer une enquête concise et de remplir uniquement le formulaire d'enquête (en plus du formulaire de notification) ; il n'est pas nécessaire de chercher à fournir des détails supplémentaires (enquête dans la communauté, vérification de la chaîne du froid et des conditions prévalant dans l'établissement de santé où la vaccination a été effectuée, entre autres).

7.2.2 Enquête complète

Dans ce cas, on devra recueillir des informations exhaustives, précises et détaillées sur les circonstances ayant entouré l'administration du vaccin, ce qui exige davantage de temps et de ressources.

Pour les enquêtes de ce type, on devra définir un protocole de travail sur le cas et on aura besoin de la participation d'une équipe multidisciplinaire d'experts en mesure d'élucider les causes de l'évènement.

On devra également remplir le formulaire d'enquête correspondant. Le groupe d'enquête devra, entre autres, visiter le centre ou le site de vaccination ; s'entretenir avec le personnel ayant administré le vaccin, les personnes

prenant soin de l'enfant, la ou les personnes vaccinées ainsi que le médecin responsable ; observer les procédures de vaccination ; vérifier les conditions d'entreposage du vaccin, du diluant et du dispositif employé pour la vaccination ; et étendre l'enquête au niveau communautaire. Il devra élaborer un dossier avec tous les résultats de l'enquête pour examen par le comité de sécurité des vaccins qui, à son tour, constituera un comité d'évaluation des causes.

Pendant le processus de collecte et d'analyse de l'information, l'objectivité et l'impartialité de l'enquête doivent être garanties. Le personnel qui prend part à l'ensemble du processus doit être exempt de conflits d'intérêts, et on doit toujours évaluer la qualité des éléments d'information recueillis en vue d'une analyse complète et impartiale du cas. À la fin de cette partie figure un exemple d'enquête complète (voir 7.6.3 Cas de fièvre jaune au Pérou).

7.3 Procédure d'enquête sur un évènement supposément attribuable à la vaccination ou à l'immunisation

Un des meilleurs modèles d'enquête sur des évènements indésirables propose les étapes décrites ci-dessous (50, 51).

7.3.1 Définir le problème

Lors de la notification d'un évènement indésirable, il peut arriver que celle-ci ne couvre que certains volets du tableau clinique de la personne touchée et omette certains détails, ou bien qu'elle ne fasse état que de circonstances ou d'affections cliniques moins pertinentes que d'autres, dont elle ne fait pas mention. Qui plus est, le problème qu'on a cru identifier initialement peut s'avérer être tout autre lorsqu'on l'examine dans son contexte. Un exemple est le cas de notification d'une

réaction d'anxiété après la vaccination, et où le suivi de l'évènement a révélé une évolution vers un tableau neurologique compatible avec une encéphalite. Dans ce cas, les symptômes initiaux ont été les prodromes d'un trouble plus grave.

Un autre exemple est la notification de la présence d'un abcès sur le site de l'injection ; ici on n'a déclenché une enquête qu'après avoir reconnu que ce cas faisait partie d'une grappe de cinq cas reliés géographiquement et dans le temps.

Voici quelques questions qu'on peut poser pour aider à définir le problème :

Qui ? Combien de personnes ont été affectées, leur sexe, leur âge, leur appartenance ethnique, si elles étaient atteintes de problèmes de santé préexistants, si elles ont été vaccinées ou non, si on a détecté des différences entre les personnes vaccinées et non vaccinées, et s'il y a des femmes enceintes.

Où ? Si l'évènement est survenu au domicile ou à l'hôpital et, dans ce cas, s'il est survenu à l'unité de soins intensifs ou dans une salle d'opération.

Comment l'évènement est-il survenu ? S'il était spontané, aigu, chronique, survenu à l'occasion d'un examen de routine ou comme un simple incident.

Quand ? Immédiatement après la vaccination, plusieurs jours ou plusieurs mois après la vaccination, ou après le début de la prise d'un nouveau médicament.

À cette étape, il est utile de déterminer si la fréquence de l'évènement correspond aux taux prévus. On peut également examiner le profil de sécurité complet du vaccin pour évaluer s'il y a eu des évènements semblables décrits ou associés (17).

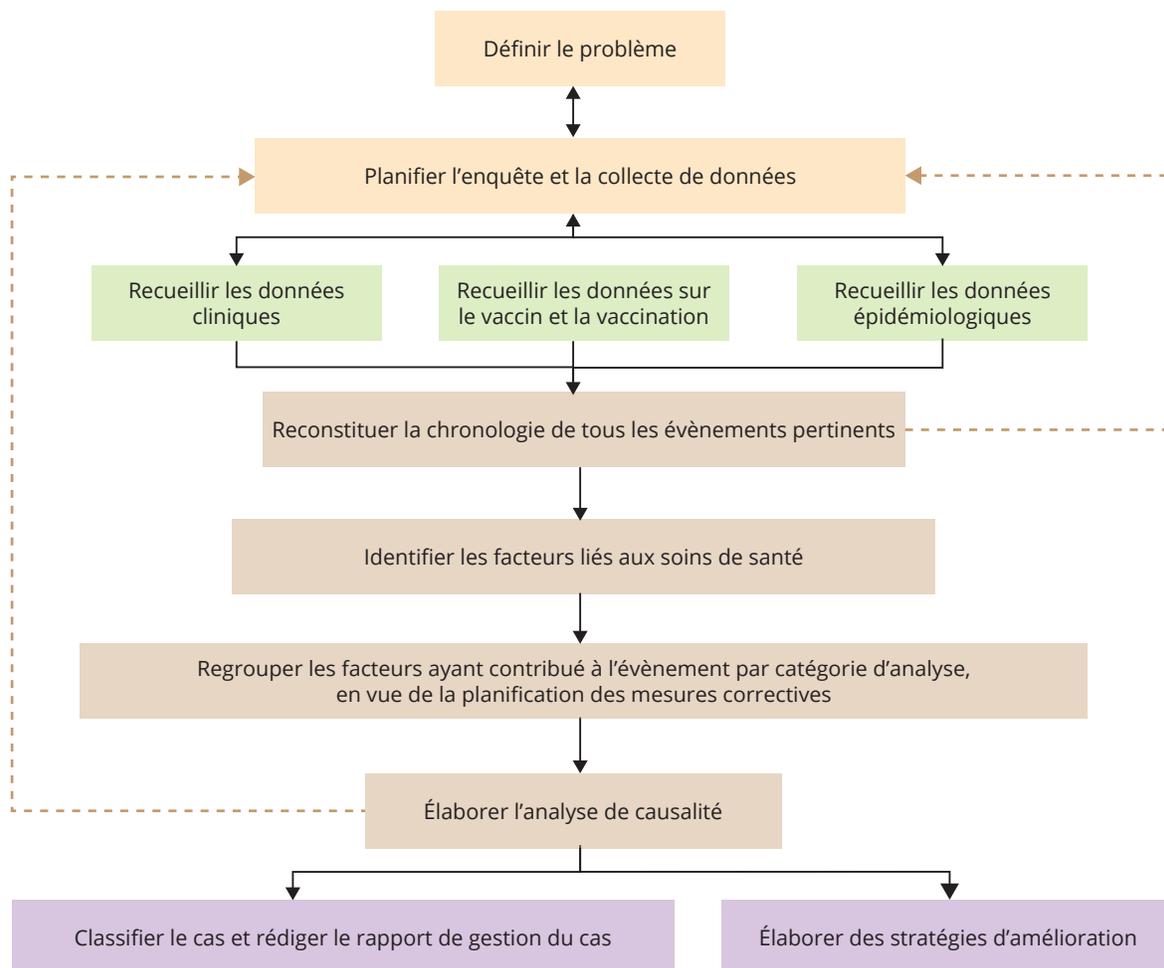
À partir des informations recueillies, on évalue si le cas répond aux critères de définition de cas standard pour un évènement indésirable déjà connu lié à un vaccin. Il est recommandé de prendre connaissance des définitions de cas de la collaboration Brighton (47).

7.3.2 Plan de compilation des données et organisation de l'enquête

1. La compilation des informations relatives à l'évènement comprend, en premier lieu, l'examen des antécédents cliniques et des résultats de laboratoire de la personne ou des personnes concernées par l'évènement indésirable, et des registres de vaccination contenant les données sur le type de vaccin administré. La seconde source d'information est le contact direct ou l'entrevue avec la personne vaccinée et avec le personnel soignant ou les professionnels de la santé concernés.
2. D'autres sources possibles qui peuvent ajouter des éléments à l'enquête sont les échantillons et les résultats des analyses environnementales ainsi que les registres administratifs et officiels, entre autres.
3. On doit toujours consulter les registres préalables des systèmes de surveillance dans le but d'identifier les modèles de comportement des évènements indésirables dans le temps et dans l'espace, et de déterminer si l'évènement en question fait partie d'une grappe ou si son occurrence s'explique par une éclosion à laquelle il est associé.
4. À cette étape, on devra définir la composition de l'équipe d'enquête, c'est-à-dire sélectionner judicieusement l'équipe de terrain et les spécialistes cliniques et autres, et on devra déterminer quel sera le niveau de participation des autorités locales et du personnel de l'établissement concerné.

5. On déterminera la chronologie des activités ainsi que les ressources qui seront affectées à l'enquête.
6. L'équipe d'enquête pourra se limiter à l'échelon local, et l'établissement ayant identifié l'évènement pourra procéder à l'enquête lui-même. Pour appuyer et observer les activités, on peut également faire appel à des professionnels de l'échelon local ou de l'échelon national, selon le degré d'indépendance exigé par l'enquête et selon les ressources et les capacités qui sont disponibles.
7. Lorsqu'on fait appel aux directions locales de santé ou à l'échelon national, il est très important que les responsables du programme d'immunisation, de pharmacovigilance et de surveillance épidémiologique participent également à l'enquête.
8. Comme le montre le diagramme de procédure d'enquête, il est possible que les résultats et leur analyse permettent d'identifier des carences d'information qui devront être corrigées, ou qu'ils révèlent de nouveaux éléments qu'on devra collecter (Figure 5).

FIGURE 5. Diagramme de procédure d'enquête sur un évènement supposé attribuable à la vaccination ou à l'immunisation



7.3.3 Collecte de données cliniques et d'informations sur le produit biologique ou le vaccin

À partir des sources d'information décrites ci-dessus, on devra compiler toutes les données cliniques relatives à l'évènement, déterminer l'ordre chronologique de l'apparition des signes et symptômes, vérifier les antécédents vaccinaux et relatifs à d'autres maladies ou interventions, réactions ou évènements liés à d'autres vaccinations, ainsi que les antécédents familiaux, le traitement et l'évolution du tableau clinique.

En ce qui concerne le vaccin, on devra consigner le type de produit, le nom du fabriquant, le numéro exact du lot, la date de péremption, l'état du diluant utilisé le cas échéant et les conditions d'entreposage et de transport (chaîne du froid). Pour ce qui est du processus de vaccination, on devra noter la date et l'heure de l'administration du vaccin et sa relation avec l'apparition des symptômes, et la procédure de reconstitution ; vérifier l'origine, le mode d'entreposage des matériels ayant servi à la vaccination et leur l'état, l'identité du personnel ayant effectué la vaccination et la technique employée (52).

Ci-dessous, on trouvera une liste des informations à recueillir aux fins de l'enquête ; ces éléments peuvent être pertinents ou non selon la cause de l'ESAVI.

Détails de l'information à recueillir lors d'une enquête complète sur un ESAVI

Informations concernant la personne touchée ou vaccinée

L'objectif recherché est de caractériser le ou les sujets affectés. Les données complètes sur les antécédents cliniques doivent comprendre ce qui suit :

1. Date et heure (au besoin) des principaux évènements associés à l'ESAVI.
2. Renseignements démographiques : âge, sexe et lieu de résidence.
3. Résumé clinique récent (symptômes et signes, moment de leur apparition, durée, examen clinique, examens complémentaires indiqués, traitement et évolution). Les examens de laboratoire et les images doivent être produits dans des établissements certifiés.
Selon le type de vaccin soupçonné d'avoir causé l'ESAVI, on devra prélever des échantillons pour l'isolement viral, la détermination de la charge virale ou la détection du génome viral selon le critère relatif à tout virus.
4. Type d'évènement, date d'apparition, durée et traitement de l'évènement clinique.
On suggère de différencier et de consigner les repères temporels suivants :
Date de début : date, postérieure à la vaccination, d'apparition du premier signe, symptôme ou anomalie du résultat de laboratoire en lien avec l'ESAVI.
Date du diagnostic : date, postérieure à la vaccination, à partir de laquelle la définition de cas s'est appliquée à l'évènement.
Fin de l'épisode : date à partir de laquelle la définition de cas ne pouvait plus s'appliquer à l'évènement.
5. Antécédents pathologiques ou médicaux, y compris périnataux : selon le type d'ESAVI détecté, on devra accorder l'importance voulue à la pathologie préalable à identifier. Par exemple, si les symptômes d'ESAVI sont principalement de nature neurologique, on devra insister sur la collecte de données sur les antécédents de maladies neurologiques. Dans le cas des enfants, on devra inclure les antécédents gestationnels, l'âge gestationnel et le poids à la naissance, entre autres.

6. Antécédents chirurgicaux : par ex. thymectomie ou interventions chirurgicales pouvant causer des problèmes immunitaires.
7. Antécédents pharmacologiques : consommation de médicaments de synthèse chimique, biologiques, homéopathiques et naturels. Dans le cas des médicaments ayant un effet sur le système immunitaire, on devra se renseigner sur leur consommation au cours des six derniers mois.
8. Antécédents familiaux.
9. Antécédents vaccinaux : type de vaccin administré et date de la dernière dose, type de réaction préalable (le cas échéant). Il est important de déterminer si le sujet est allergique aux œufs ou à une autre des composantes du vaccin¹¹. On confirmera le calendrier complet de vaccination pour les enfants, ou les vaccins reçus au cours des six derniers mois pour les adultes.
10. Antécédents toxicologiques ou expositions à des substances toxiques.
11. Antécédents gynéco-obstétriques, surtout chez les femmes en âge de procréer et enceintes. Chez une femme en âge de procréer, il faudra établir si elle était enceinte au moment de l'administration du vaccin et déterminer l'état de la grossesse.
12. Conditions de logement et socio-économiques, disponibilité d'un logement, type de lit et habitudes de sommeil (en cas de mort subite du nourrisson).
13. On devra inclure une description de l'état de santé final si l'évènement a perduré (s'il répond encore à la définition de cas après la période de suivi) ou s'il a entraîné des séquelles.
14. En cas de décès, on devra suivre les recommandations pour l'enquête sur les cas d'ESAVI liés à des décès.

Informations relatives au vaccin et à la vaccination

On recueillera les informations sur les vaccins, les diluants, les seringues utilisées et leur mode de manipulation :

1. Numéro de lot.
2. Dénomination commune internationale (DCI), nom commercial, concentration, dose, présentation, fabricant et distributeur.
3. Date et lieu où une perte de qualité a été détectée.
4. Dispositif d'administration et ses caractéristiques : peut inclure la qualité de la seringue ou les nouveaux systèmes de patches à microaiguilles et systèmes d'injection sans aiguille, entre autres. Si l'on soupçonne un problème lié au dispositif, on devra notifier le système national de technovigilance conformément aux directives nationales.
5. Dates de fabrication et de péremption, tant du vaccin que du diluant¹².
6. Laboratoire de fabrication.
7. Provenance du vaccin, du diluant, de la seringue et du dispositif d'administration,

11 Pour plus d'information sur les allergènes potentiels inclus dans les vaccins, voir la page Web de l'Institut pour la sécurité des vaccins (Institute for Vaccine Safety) de l'Université Johns Hopkins : <https://www.vaccinesafety.edu/components-Allergens.htm>.

12 Si l'enquête révèle que le vaccin ou le diluant administrés étaient périmés ou que la chaîne du froid a été interrompue, on ne devra pas se contenter de conclure que cet épisode est la cause de l'ESAVI et mettre fin à l'enquête. Du point de vue scientifique et biologique, un vaccin périmé ne causera pas nécessairement un ESAVI, mais il est beaucoup plus probable que son activité biologique sera réduite. Bien que les éléments de preuve cliniques à cet effet soient peu nombreux, on a identifié une notification spécifique de ce type d'erreur de programme. Pour plus d'information, voir Organisation panaméricaine de la Santé. Vacunación segura: cómo enfrentar los eventos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización. Washington, D.C. : OPS ; 2002.

- date de réception du vaccin de l'échelon national à l'échelon local, avec les dates de transport et les conditions d'entreposage.
8. Aspect macroscopique du vaccin, du diluant et du dispositif d'administration.
 9. Aspect macroscopique du vaccin après sa reconstitution (dans le cas des vaccins lyophilisés).
 10. Vaccin ou vaccins administrés, date et heure d'administration, site anatomique et voie d'administration. Problèmes relevés lors de l'administration du vaccin et passage en revue des difficultés récentes liées à l'approvisionnement en seringues ou en dispositifs de vaccination, ou à leur qualité.
 11. Dans le cas d'une vaccination communautaire, ajouter l'indication précise du lieu (espace physique) où le vaccin a été administré.

Effectuer un inventaire détaillé des aspects indiqués ci-dessous ; il s'agit d'éléments importants permettant de détecter les écarts de la chaîne du froid et les facteurs concernant des erreurs liées à la technique de vaccination :

- Équipement de réfrigération du programme (enregistrements du contrôle de température, rapport du dernier entretien et utilisation exclusive de l'équipement, entre autres).
- Table de travail.
- Salle de vaccination et zone de préparation et d'administration du vaccin.
- Conditions d'entreposage des dispositifs employés pour l'administration du vaccin.
- Liste des médicaments reçus et distribués par le service de santé (revoir la partie concernant le mouvement des médicaments).

L'ANR rendra disponible le dossier d'enregistrement du vaccin et elle devra examiner les données sur le contrôle de qualité et le processus de fabrication du vaccin :

12. Respect des bonnes pratiques de manufacture et de fabrication, et contrôle de l'établissement de production, y compris les résultats des contrôles ayant porté sur les fournitures, le processus de fabrication du vaccin et le produit final. Concernant le principe actif ou antigène du vaccin :

- Examen de la fabrication d'autres produits sur le même site et respect des mesures de prévention de la contamination.
- Contrôles des matières premières : d'origine animale (par ex. œufs, sérums et protéines), substrats cellulaires (multiplication de cellules), adjuvants et antibiotiques, entre autres.
- Analyses microbiennes et tests de stérilité.
- Respect des spécifications sur la libération des matières premières.

Concernant le produit fini :

- Respect des bonnes pratiques de manufacture et de fabrication.
- Respect des spécifications sur la libération du produit fini.
- Examen du certificat d'analyse.
- Évaluation du système d'emballage et de fermeture.
- Examen du protocole de production du vaccin visé.

Examen des aspects opérationnels du programme de vaccination

Cet examen produira des informations sur la manipulation et l'administration du vaccin. On devra vérifier la mise en œuvre des pratiques de sécurité pour la personne qui reçoit le vaccin, pour la personne qui l'administre et pour l'environnement.

1. Entreposage du vaccin : on devra vérifier et noter les conditions d'entreposage du vaccin le long de la chaîne d'approvisionnement (centre de distribution, hôpital, pharmacie et point d'administration, entre autres) et dans l'établissement actuel. On devra produire un sommaire des températures en degrés Celsius (°C) et de l'humidité relative (%).
2. Stocks présents le long de la chaîne d'administration du produit : on devra s'appuyer sur la traçabilité de la distribution du vaccin et évaluer si le même lot a donné lieu à la notification d'autres événements semblables.
3. Manipulation et transport du vaccin : on devra vérifier s'il y a eu notification d'un incident survenu au cours de la remise et du transport du vaccin du centre de distribution au poste de vaccination, et également examiner les registres de la chaîne du froid et, au besoin, ceux de la chaîne de possession.
4. Emploi de diluants, reconstitution des vaccins et formes d'administration : on devra fournir une description des solutions et des matériaux utilisés, indiquer la température ambiante au moment de la reconstitution du produit, les changements observés (par ex. couleur, aspect général et présence de particules, entre autres) ainsi que toute autre anomalie.
5. Dosage adéquat.
6. Disponibilité des aiguilles et seringues, et pratiques appropriées.
7. Circonstances entourant la vaccination et sa mise en œuvre, suivi de la technique d'administration (technique aseptique sans contact).
8. Nom et profil professionnel ou universitaire de la personne ayant mis en œuvre la procédure de vaccination.

9. Rang d'administration de la dose du flacon.
10. On prendra des photos de toute anomalie de l'aspect ou des caractéristiques physiques du produit.

Données épidémiologiques

On recueillera l'information sur la population touchée ou potentiellement touchée par l'ESAVI :

1. Procéder à l'identification et au suivi des personnes vaccinées à partir du même flacon ou lot. Déterminer si certaines d'entre elles présentent les mêmes symptômes.
2. Notifier les autres maladies présentes dans le secteur, la détection d'éclotions ou de facteurs de risque environnementaux.
3. Déterminer si l'évènement notifié constitue une occurrence isolée ou s'il y a eu d'autres cas semblables et, le cas échéant, établir leur emplacement géographique et la relation entre les cas.
4. Identifier la population non vaccinée pour déterminer si elle a été touchée par un autre épisode semblable.
5. Identifier la population vaccinée à partir d'un autre lot de vaccins (du même fabricant ou non) et présentant des symptômes semblables, pour déterminer si elle a été touchée par un épisode semblable.

Dans les cas d'évènements non notifiés et non caractérisés préalablement, il peut être utile d'évaluer le dossier du vaccin auprès de l'autorité réglementaire ou les résultats d'analyse pour la libération des lots, dans le but de déterminer s'il existe des données ou des caractéristiques associées à la qualité de la production qui pourraient être liées à l'ESAVI.

7.3.4 Établir l'ordre chronologique des événements notifiés et relatifs à l'ESAVI

Pendant l'enquête et la consignation des données, on doit déterminer le moment de l'occurrence des événements et situer chaque résultat chronologiquement. À partir de la chronologie, il sera plus facile de retrouver la relation entre les manifestations cliniques et les autres événements, et de formuler des hypothèses.

Il est recommandé de représenter la chronologie des événements en question sous forme de graphique.

7.3.5 Identifier les facteurs liés à la prestation du service de vaccination

On doit consacrer spécifiquement un certain temps à évaluer l'organisation des services de vaccination concernés. Dans le contexte d'une campagne de vaccination massive, on doit prendre connaissance du plan d'utilisation des services dans le secteur. On devra identifier les occasions d'amélioration et les facteurs susceptibles d'être liés à l'occurrence de l'évènement, même s'il est peu probable que celui-ci soit dû à une erreur de programme.

7.3.6. Regroupement des facteurs connexes et ceux ayant contribué à l'évènement

Une fois qu'on est en possession de toute l'information individualisée, on devra mener à bien un processus d'analyse et de regroupement des facteurs susceptibles d'être reliés entre eux. Les ensembles de facteurs ainsi constitués peuvent être désignés par un même nom. L'objectif recherché ici est de rapprocher tous les éléments identifiés (tableaux cliniques, événements ou situations) et de tenter de déterminer le lien qui les unit et qui pourrait servir à formuler des recommandations.

7.3.7 Rédiger le rapport d'enquête sur l'ESAVI

Consigner tous les éléments d'informations recueillis pendant l'enquête sur le formulaire de notification inclus dans le présent manuel ou sur un formulaire élaboré par les institutions responsables de la surveillance.

Résumer les conclusions et structurer le tout pour le présenter au comité de sécurité des vaccins.

7.4 Analyse de laboratoire des échantillons vaccinaux

La décision sur le moment du prélèvement des échantillons de produits biologiques pour l'analyse de laboratoire doit tenir compte des données recueillies et de l'utilité des résultats des analyses en question. On doit avoir une idée claire du type de test spécifique qui doit être effectué, de son objet et de l'interprétation possible de ses résultats. Les tests de ce type ne doivent pas être effectués de façon systématique.

Il se peut que le laboratoire officiel de contrôle du pays (s'il existe) ne dispose pas de l'infrastructure, des méthodologies et des procédures dont il aurait besoin pour effectuer des essais de qualité de lots de vaccins utilisés par le PNV conformément aux recommandations internationales. La recommandation d'analyses indépendantes portant sur les lots de vaccins visés par les notifications d'ESAVI ne s'applique qu'aux cas suivants :

1. Quand l'enquête indique que le même lot peut avoir été associé à des événements semblables.
2. Après avoir vérifié qu'il n'existe pas d'enregistrements faisant état d'écarts des conditions d'entreposage des vaccins.

3. Après avoir vérifié que, dans le cas de vaccins lyophilisés, le processus de reconstitution s'est déroulé conformément aux recommandations en vigueur, ce qui comprend l'utilisation du diluant suggéré.
4. Après examen de toute l'information relative aux processus de production et de contrôle, quand on soupçonne un cas de non-respect des procédures de fabrication qui aurait pu avoir un effet sur les spécifications de qualité du vaccin.
5. Après avoir vérifié qu'il n'existe aucun soupçon de produits frelatés ou de qualité inférieure.

Quel que soit le cas, le type d'essai à effectuer, le lieu de l'échantillonnage du produit, le nombre d'échantillons requis et le choix du laboratoire de référence suggéré pour leur analyse devraient être décidés par l'autorité réglementaire concernée, l'OPS (si le produit a été acquis par l'intermédiaire du Fonds renouvelable) ou l'OMS (s'il s'agit de vaccins préqualifiés). À cet effet, l'OPS recommande de faire appel aux laboratoires sous-traitants de l'OMS dont les noms figurent au début du présent manuel. Il existe des registres publics d'exemples d'enquêtes dirigées par l'OMS sur tel ou tel type de cas et portant sur des vaccins préqualifiés (53).

De plus, lorsqu'un essai de qualité est nécessaire, les autorités sanitaires locales (PNV, ministère de la Santé, ANR) devraient disposer de l'infrastructure et des arrangements logistiques pour :

1. Garantir les conditions de transport correspondant au type de vaccin et de diluant, et prendre la responsabilité de l'envoi au laboratoire suggéré.
2. Effectuer la saisie et l'identification des échantillons requis et, le cas échéant,

placer le reste des contenants en quarantaine. De façon générale, ce type d'activité est coordonné avec l'ANR du pays.

Toute modification apportée aux aspects cités ci-dessus est susceptible d'influencer les résultats du contrôle du lot de vaccins à analyser. Comme cela est indiqué au début de ce manuel, lorsque les enquêtes sur des ESAVI nécessitent la mise en œuvre d'analyses de contrôle de qualité des lots de vaccins, elles peuvent être plus longues. En effet, certains essais imposent des délais ; par exemple, un test d'activité d'un vaccin combiné contenant plus d'un antigène peut nécessiter l'utilisation de substrats animaux avec certaines caractéristiques de poids, avec dans certains cas une durée d'analyse dépassant trois mois pour chaque antigène. Dans le cadre d'une enquête sur un ESAVI, on doit donc faire appel aux laboratoires de contrôle de qualité en dernier ressort, après avoir exclu les autres causes possibles de l'évènement identifié ou notifié.

Le Tableau 7 montre certains tests de laboratoire qu'on pourrait effectuer selon les hypothèses de recherche.

Pour envoyer un échantillon de vaccin, on doit expédier le flacon d'où on a extrait le produit biologique administré au patient, l'échantillon du vaccin et également un flacon de vaccin non reconstitué du même lot (qui doit être maintenu à 4 °C ou à la température indiquée sur le feuillet d'information du fabricant) ; si le vaccin a été reconstitué, maintenir l'échantillon à - 70 °C. Pour ce qui est du flacon d'où on a extrait le produit biologique administré au patient, le volume minimal à envoyer est de 1 ml ; cependant, si on ne dispose pas d'un tel volume, il est recommandé d'envoyer le flacon avec tout son contenu.

TABLEAU 7. Tests à effectuer pour une enquête sur un évènement supposément attribuable à la vaccination ou à l'immunisation, selon les hypothèses de recherche

HYPOTHÈSE	TYPE D'ÉCHANTILLON À ENVOYER	TEST DE LABORATOIRE
Problèmes de transport ou d'entreposage	Flacons du ou des vaccins et diluants du ou des lots concernés Les flacons envoyés doivent provenir de la même glacière du centre où la vaccination a eu lieu	Inspection visuelle, présence de matières étrangères, turbulence, décoloration et floculation Titre du virus présent dans le vaccin
Erreur lors de la reconstitution (y compris la contamination du diluant ou l'utilisation d'une substance autre que le diluant, par ex. un médicament)	Flacons du ou des vaccins et diluants du ou des lots concernés	Inspection visuelle Composition chimique pour évaluer une composante anormale, ou culture microbiologique pour détecter une contamination
Injection non stérile	Aiguille, seringue, flacon de vaccin et diluant concernés	Stérilité
Problèmes liés au vaccin	Flacons du ou des vaccins et diluants du ou des lots concernés Les flacons devraient provenir de la même glacière de l'endroit où la vaccination a eu lieu, et du même lot s'ils proviennent d'autres emplacements que le centre où la personne a été vaccinée	Inspection visuelle, identité, titre du virus, pH Composition chimique, niveaux d'agents conservateurs ou d'adjuvants Tests biologiques pour les substances contaminantes ou les toxines On peut répéter les tests ayant servi à la libération des lots, en considérant que ceux-ci ont pu être entachés d'erreurs
Problèmes liés au dispositif d'administration	Flacon de vaccin et dispositif d'administration	Examen du respect des conditions de qualité

Source : adaptation de l'Organisation mondiale de la Santé. Manuel mondial pour la surveillance des manifestations post-vaccinales indésirables, mise à jour 2016. Genève : OMS ; 2014. Disponible sur <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206477>.

7.5 Enquêtes sur des grappes

Pour une enquête relative à des évènements ayant touché plusieurs personnes et qui ont un lien temporel ou géographique, ou qui sont associés à un certain centre ou groupe de centres de vaccination, on devra d'abord mettre en œuvre un processus d'enquête individuel pour chaque cas en vue de recueillir une information exhaustive et opportune sur la clinique liée à l'évènement et sur le vaccin.

Les données sur le centre de vaccination, l'emplacement géographique de la

résidence et la chronologie de chaque cas doivent être exhaustives et exactes.

Dans le cas des grappes, il faut identifier les modèles qui pourront permettre d'identifier la cause de la maladie. Les évènements qui se présentent sous forme de grappes peuvent être le résultat d'erreurs de programme ou de défauts de qualité du vaccin. Dans ces cas, il est fréquent que plusieurs personnes soient touchées par le même modèle de symptômes ou de signes.

On doit donc chercher à détecter les cas compatibles dans une même région géographique ou dans un ensemble d'institutions liées entre elles, au moyen d'une enquête épidémiologique de terrain et à partir d'une définition de cas standard. On doit caractériser les autres variables communes pouvant expliquer la relation observée initialement, les facteurs environnementaux, les expositions toxiques et les habitudes représentant un risque.

Dans le cas des nouveaux vaccins, une grappe peut représenter un ensemble d'évènements indésirables nouveaux que les essais cliniques préalables n'ont pas permis d'identifier.

Après avoir identifié la grappe, on mettra en œuvre toutes les mesures nécessaires pour réduire les effets de ces évènements et prévenir leur multiplication ou l'augmentation du nombre de cas.

D'autres évènements susceptibles de se présenter sous forme de grappes sont les réactions d'anxiété, qui peuvent prendre des proportions massives et nuire à l'image du programme de vaccination. Certains vaccins qui ont donné lieu à la notification de ce type d'évènement sont l'anatoxine tétanique et les vaccins contre l'hépatite B, le tétanos et la diphtérie, le choléra et la grippe (23). Lors de l'enquête sur ces cas, la première étape est l'identification et la classification du tableau clinique de la personne touchée. Il est fréquent que les signes et symptômes correspondent à un syndrome neurologique accompagné de modifications apparentes ou réelles de l'état de conscience et de symptômes dysautonomiques tels que des vomissements, des nausées, une tachycardie, la pâleur et des mouvements corporels anormaux, entre autres. On doit très bien faire la différence entre une syncope, une réaction anaphylactique et les symptômes d'une crise de panique ou d'anxiété (pour plus de détails, voir Annexe A) (23).

On pourra prendre la décision de n'effectuer qu'une enquête concise en présence d'une grappe d'ESAVI non graves, dans les cas suivants :

- Il n'y a aucune ambiguïté quant au diagnostic clinique du cas.
- Les autres explications possibles ont été écartées.
- Il n'y a pas de modèle clinique ou épidémiologique inhabituel.
- Les occurrences ne sont pas liées au même lot de vaccins.
- Aucun indice ne permet de soupçonner des erreurs de programme ou des pertes de qualité du vaccin.

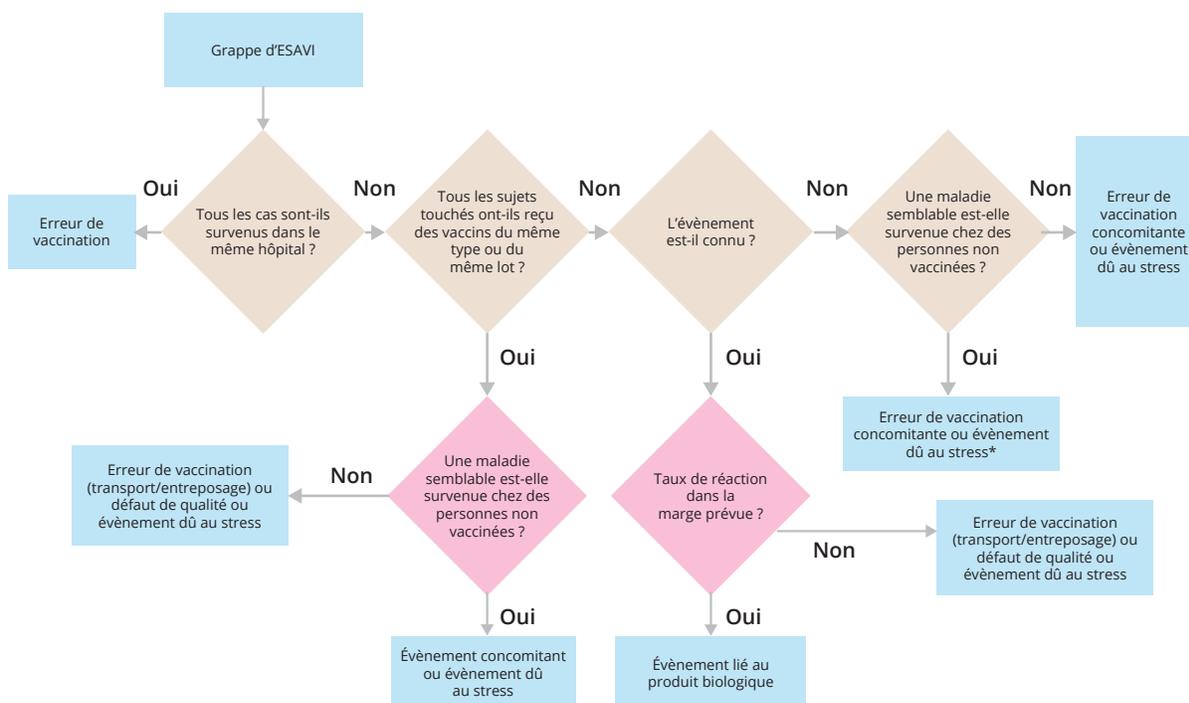
La Figure 6 montre les étapes à suivre pour l'analyse de grappes, avec les questions pertinentes et l'analyse des réponses en vue de la classification d'une grappe.

7.6 Enquête sur des décès classifiés comme ayant été causés ou susceptibles d'avoir été causés par un évènement supposé attribuable à la vaccination ou à l'immunisation

Chaque pays doit établir un protocole de prise en charge des cas de décès survenus après l'administration d'un vaccin et quand on soupçonne un ESAVI d'avoir causé la mort. Ledit protocole doit prendre en compte la coordination entre les autorités nationales de médecine légale et de surveillance épidémiologique.

Il est très important de tenir compte de l'effet émotionnel ressenti tant par la famille de la personne décédée que par le personnel soignant chargé de la prise en charge dans les services de santé. Au besoin, on pourra apporter un soutien psychologique à ces deux groupes.

FIGURE 6. Analyse des grappes d'ESAVI



Notes : *dans le cas de grappes d'évènements dus au stress, on peut remarquer des personnes non vaccinées chez qui les symptômes sont apparus lorsqu'elles ont entendu parler de l'évènement, ou bien il peut s'agir d'évènements concomitants.

Source : adaptation de l'Organisation mondiale de la Santé. Manuel mondial pour la surveillance des manifestations post-vaccinales indésirables, mise à jour 2016. Genève : OMS ; 2014. Disponible sur <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206477>.

On devra effectuer la nécropsie selon le protocole ordinaire et suivre le processus d'enquête avec quelques particularités.

En premier lieu, il faut préciser que le diagnostic de mort ne doit pas être classé comme un ESAVI, mais que l'ESAVI lui-même représente le diagnostic de la cause de la mort. À cet effet, on devra faire un examen exhaustif des données cliniques relatives au cas avant l'administration du vaccin, pendant la prise en charge médicale, si elle a eu lieu, et jusqu'au dénouement.

Si le décès est survenu au domicile de la personne vaccinée, on devra suivre la procédure médico-légale établie par les autorités locales compétentes. Dans la majorité

des cas, il faudra effectuer une nécropsie pour déterminer la cause de la mort, puisqu'il peut s'agir d'une mort subite sans antécédents préalables suggérant clairement une cause non associée au vaccin.

Dans certains pays, les nécropsies liées à des évènements d'intérêt en santé publique sont effectuées par l'institution chargée des affaires médico-légales ou par les instituts de sciences médico-légales (54). Chaque pays devra revoir son cadre normatif et inclure dans son manuel national les procédures administratives nécessaires à l'exécution de la nécropsie dans ces situations.

Dans tous les cas, il est recommandé de mettre en œuvre le protocole d'autopsie verbale, qui

permet de consigner la totalité de l'historique de l'évènement à partir de la période ayant précédé l'administration du vaccin. Il faudra former le personnel responsable pour qu'il recueille une information exhaustive et fiable (55).

7.6.1 ESAVI susceptibles d'être associés à des morts dont la cause n'a pas été déterminée

Les ESAVI susceptibles d'être associés à des morts dont la cause n'a pas été déterminée peuvent être les suivants (55).

1. **Anaphylaxie** : ESAVI très rare dont l'incidence varie selon le vaccin ; certaines études font état d'une incidence globale de 0,65 cas par million de doses chez les enfants (56). La mortalité est voisine de 10 %. Les signes et symptômes sont variables ; ils peuvent aller de symptômes neurologiques à des symptômes cardiovasculaires. Il est très important de recueillir les données sur les symptômes connexes ayant précédé la mort pour identifier certains des signes caractéristiques (voir Annexe A). Étant donné que cette réponse dépend dans une large mesure de la réaction idiosyncrasique du sujet, on n'observe pas de grappes.
2. **Maladie viscérotrope** : réaction spécifique au vaccin contre la fièvre jaune, qui apparaît surtout chez des patients atteints de maladies chroniques débilantes ; se caractérise par un syndrome d'insuffisance multi-organique progressive qui peut conduire à la mort. Apparaît habituellement quatre jours après l'administration du vaccin. La confirmation du cas nécessite l'isolement du virus et son identification comme correspondant à la souche du vaccin.
3. **Infections vaccinales chez des patients immunocompromis** : chez ces patients, les vaccins contenant des micro-organismes vivants atténués peuvent provoquer

une maladie grave avec les mêmes caractéristiques que l'infection produite par le virus sauvage. Même lorsqu'on met en œuvre les protocoles de sélection adéquate des personnes à vacciner, celles-ci peuvent présenter des formes d'immunodéficience non identifiées préalablement qui expliquent l'apparition d'une réaction aussi grave. Le tableau clinique et pathologie sera celui de la maladie causée par le virus sauvage.

4. **Intussusception ou invagination intestinale** : trouble connu chez les enfants, associé à des symptômes gastro-intestinaux et, s'il passe inaperçu ou n'est pas traité adéquatement, peut mener à la mort par nécrose, perforation intestinale et septicémie. Seulement associée au vaccin contre le rotavirus.
5. **Problèmes de qualité du vaccin** : toute contamination biologique ou chimique du contenu d'un flacon peut causer la mort si l'agent contaminant a le pouvoir de provoquer des effets graves dans l'organisme humain (par ex. septicémie grave ou intoxication foudroyante, entre autres). De telles contaminations peuvent survenir à partir du processus de fabrication du vaccin jusqu'à sa manipulation lors de l'administration.

Dans tous les cas, s'il y a un doute, il sera nécessaire d'effectuer une enquête complète sur la situation et sur les circonstances entouré l'évènement.

7.6.2 Recommandations concernant le prélèvement d'échantillons pendant l'autopsie

Si le personnel soignant a accès à la dépouille, il devra effectuer un examen externe complet pour identifier tout signe de maladie. Si possible, il devra prendre des radiographies de la personne décédée.

Si le pays a la capacité de prélèvement d'échantillons de tissus pour analyse postérieure, les autorités compétentes, l'OPS (au cas où le produit a été acheté par l'intermédiaire du Fonds renouvelable) ou l'OMS (dans le cas de vaccins préqualifiés) devront déterminer quels types d'échantillons prélever et quel type d'analyse effectuer pour identifier la cause de l'ESAVI.

À cet effet, il est recommandé de faire appel aux laboratoires sous-traitants de

l'OMS dont les noms figurent au début du présent manuel.

S'il est nécessaire et s'il est possible de prélever des échantillons en vue d'autres analyses, on devra suivre le protocole décrit dans le Tableau 8.

On devra prélever deux jeux d'échantillons de tissus, un qu'on enverra au laboratoire national où les échantillons seront traités et l'autre, au

TABLEAU 8. Échantillons à prélever pendant une autopsie lors d'un cas possible d'évènement supposé attribuable à la vaccination ou à l'immunisation

TYPE D'ÉCHANTILLON	QUANTITÉ	CONSERVATION	TEST DE DIAGNOSTIC
Foie, cerveau avec méninges, rein, rate, pancréas, cœur, poumons, glandes surrénales, peau et thymus	4 échantillons de 3 à 4 cm ³ de chaque organe	Tissu congelé à - 80 °C	Culture virale Détection d'ADN ou d'ARN
		Tissu fixé au formol à 10 %	Détection d'ADN ou d'ARN avant 24 h
		Tissu fixé à la paraffine	Histopathologie Immunohistochimie
Foie, cerveau et contenu gastrique (à défaut, échantillon de tissu gastrique)	80 à 100 g de tissu	Aucun agent conservateur Entreposer dans un flacon à ouverture large Conserver à 4 °C	Tests toxicologiques
Sang	1 échantillon de 2 ml de sang	Congeler un échantillon de sang et un échantillon de sérum à - 80 °C	Culture virale, détection d'ADN et d'ARN, charge virale
	2 échantillons de 5 ml de sérum	1 échantillon de sérum non congelé, à 4 °C	Tests sérologiques
Ganglions lymphatiques	2 ganglions voisins du site de la vaccination	Congelés à - 80 °C, ou dans le formol à 4 °C	Détection d'ADN ou d'ARN viral

ADN : acide désoxyribonucléique ; ARN : acide ribonucléique.

Source : adaptation de l'Organisation mondiale de la Santé. Surveillance of adverse events following immunization against yellow fever: field guide for staff at central, intermediate and peripheral levels. Genève : OMS ; 2010. Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70216>.

besoin, qu'on enverra à un laboratoire de référence international.

Dans chaque cas, l'échantillon sera représentatif de la zone visée par l'enquête. Envoyer le tout ensemble, dans des flacons à large ouverture, dans le formol en quantité suffisante pour couvrir tous les échantillons.

Tous les échantillons devront porter une étiquette indiquant le nom de la personne décédée et le numéro de protocole de nécropsie ; ils devront être accompagnés de tous les documents de demande d'examen et d'enquête, et des conclusions de la nécropsie où on aura indiqué la cause de la mort selon la Classification internationale des maladies (10^e édition) et, dans la mesure du possible, les agents étiologiques. On devra également inclure l'épicrose de l'histoire clinique.

Le laboratoire de référence enverra les résultats au programme de vaccination du ministère de la Santé ou à l'institution désignée par le pays selon les normes, où ils seront ajoutés à l'enquête sur l'ESAVI. Ces résultats seront ensuite communiqués aux autorités compétentes ainsi qu'à l'OMS et à l'OPS, le cas échéant.

7.6.3 Cas de fièvre jaune au Pérou (suite de la partie 6.6.1)

En plus du cas présenté à la partie 6.6.1, quatre autres ont été notifiés pendant la même période. On était donc en présence d'une grappe de cinq cas avec un tableau clinique semblable, dont quatre décès. Comme antécédent commun, les personnes décédées avaient reçu le vaccin contre la fièvre jaune.

L'équipe d'enquête chargée de ce cas a bénéficié de la participation du Ministère de la Santé du Pérou, du Centre d'enquêtes

médicales naval des États-Unis à Lima (NMRCDC, selon le sigle anglais) et des Centres de prévention et de lutte contre les maladies des États-Unis (CDC, selon le sigle anglais) d'Atlanta.

Au cours de l'enquête, on a commencé par examiner les antécédents cliniques dans le but de caractériser adéquatement les cas et, ainsi, de déterminer l'étiologie de la maladie et la cause de la mort. L'étude de chaque cas a été effectuée par les professionnels traitants jusqu'à la mort, ou jusqu'à la disparition des symptômes dans le cas du patient qui a survécu. On a effectué des tests sérologiques pour les virus de l'immunodéficience humaine, de l'hépatite B, Mayaro, Oropouche et de l'encéphalite équine du Venezuela, ainsi que pour la leptospirose. L'immunoglobuline G (IgG) pour la fièvre jaune a été positive dans tous les cas.

On a effectué une nécropsie chez tous les patients décédés. On a constaté une nécrose hépatique dans tous les cas et une nécrose tubulaire aiguë dans trois cas. Dans chaque cas, on a détecté au moins un autre organe affecté ; par exemple, on a relevé des signes d'œdème pulmonaire, d'endométrite disséminée, de déplétion de la pulpe blanche et de congestion de la rate, entre autres.

On a prélevé des échantillons pour l'identification du virus de la fièvre jaune dans le foie, le rein, le poumon, le cerveau et la rate.

L'analyse virologique a été effectuée dans les trois institutions participantes. On a effectué le test de détection d'immunoglobuline M et IgG par essai d'absorption immuno-enzymatique (ELISA, selon le sigle anglais) et un test de neutralisation par réduction des plages (PRNT, selon le sigle anglais). On a cultivé le virus et effectué un essai de

transcription inverse suivie de la réaction en chaîne par polymérase (RT-PCR, selon le sigle anglais) sur le sérum et les tissus. On a également détecté le virus par immunohistochimie dans les tissus.

On a aussi effectué une analyse de séquençage génomique du matériel viral dans tous les échantillons, et on a comparé le résultat avec le virus vaccinal. Dans tous les cas, on a pu confirmer que le virus en question correspondait au virus vaccinal.

On a identifié deux lots de vaccin concernés, tous deux fabriqués par le même laboratoire au Brésil. Une équipe formée d'employés de l'OMS, de l'OPS et des CDC a visité l'usine de fabrication pour vérifier le respect des bonnes pratiques de fabrication, les registres de production, les systèmes de qualité et les résultats des épreuves de qualité. On a effectué des tests de puissance séquentiels à partir des échantillons prélevés sur le site de fabrication jusqu'à celles prélevées à Ica (Pérou), et on s'est servi d'un test d'ineffectivité approuvé par l'OMS.

De plus, on a procédé à une enquête épidémiologique incluant l'identification des autres cas ; à cet effet, on a établi une définition de cas standard qu'on a appliquée aux antécédents cliniques des patients hospitalisés au cours du mois précédent ou reçus aux urgences, et également aux antécédents figurant dans des registres de personnes décédées. On s'est servi de définitions de cas suspects, qui ont ensuite mené à l'examen de cas élaboré par le groupe d'experts participant à l'enquête. On a examiné les notifications nationales pour évaluer les cas suspects autres que ceux survenus à Ica. À l'échelon national, on a détecté cinq autres cas d'ESAVI graves survenus au cours des deux mois couverts par l'enquête, bien qu'on n'ait pas pu confirmer que ces sujets avaient reçu un vaccin du même lot, et un de ces cas n'était nullement associé au vaccin. Aucun des cas autres que ceux d'Ica ne répondait à la définition de cas de maladie viscérotrope. On n'a découvert aucun autre cas possible de maladie viscérotrope. On n'a pas non plus découvert d'éclosions d'autres maladies qui auraient pu expliquer les décès, ni avant, ni après la campagne d'administration des vaccins (49).

Gestion des données et indicateurs de surveillance d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation

Les concepts, les activités et les recommandations concernant la gestion des données et des indicateurs de surveillance des ESAVI sont décrits dans ce chapitre. Les points-clés de leur mise en œuvre et les recommandations relatives à la coordination entre les institutions concernées seront d'abord soulignés.

POINTS-CLÉS POUR LA MISE EN ŒUVRE	RECOMMANDATIONS RELATIVES À LA COORDINATION INTERINSTITUTIONNELLE
<p>Pour réduire la fréquence des erreurs dans les données de surveillance des ESAVI, on doit normaliser les variables à analyser (variables incluses, étiquettes et codes) et les procédures d'analyse selon les recommandations figurant dans ce chapitre.</p> <p>Pour atteindre l'objectif régional de suivi de la sécurité des vaccins administrés dans la Région, on devra transférer les données de surveillance passive des ESAVI à l'OPS, qui administrera et effectuera les analyses périodiques descriptives et de détection des signaux, et qui communiquera les résultats aux pays.</p>	<p>Les bases de données de surveillance des ESAVI de toutes les institutions doivent avoir la même structure et être conformes à un critère défini.</p> <p>Dans le cadre des activités conjointes, on devra tenir des réunions pour examiner et évaluer les analyses périodiques effectuées, et pour évaluer l'état de la sécurité des vaccins du pays.</p>

Le cas qui est décrit ici illustre la portée d'une enquête complète sur un ESAVI et les activités qu'elle implique.

L'analyse des données agrégées, provenant des notifications et des enquêtes sur les ESAVI, a pour objet de caractériser la population affectée par un ESAVI et l'évènement lui-même. L'objectif recherché est le repérage des modèles d'occurrence qui font soupçonner l'existence de nouvelles associations entre le vaccin et les évènements indésirables (signaux), des problèmes de qualité du produit biologique et des erreurs systématiques dans la manipulation des vaccins ou dans la vaccination (erreurs de programme) ; on cherche également à évaluer la performance des activités du système de surveillance des ESAVI.

À l'échelon local, le premier outil d'analyse est une base de données bien structurée contenant une information de qualité sur les caractéristiques de la population affectée par des ESAVI, avec les caractéristiques complètes de chaque évènement ; cela comprend le tableau clinique, les études complémentaires et l'analyse de causalité ainsi que les caractéristiques du vaccin administré et la description des mesures prises. La surveillance de la sécurité des vaccins exige des données de haute qualité conformes à des normes bien définies.

Un *signal* se définit comme « toute information provenant de plusieurs sources qui suggère un nouveau lien, peut-être causal, ou un nouvel aspect d'une association connue entre une intervention et un évènement ou un ensemble d'évènements liés, qu'ils soient néfastes ou bénéfiques, et dont la probabilité est jugée suffisante pour justifier une vérification » (57).

Le processus de gestion des signaux se fonde sur le contenu de plusieurs notifications, après une analyse du comportement de sécurité du vaccin en question.

L'application de critères d'information permettra l'échange de données entre les acteurs nationaux et internationaux, ainsi que l'élargissement des capacités d'un système mondial de sécurité des vaccins, garantissant une amélioration de la détection des signaux et de leur interprétation (35).

On espère ainsi en arriver à la production de notifications de haute qualité dont le contenu pourra être transféré, et qu'on pourra exploiter conjointement avec d'autres sources d'information en santé, ou avec des résultats de surveillance provenant d'autres régions géographiques ou de périodes différentes.

8.1 Analyse des résultats de surveillance d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation

On devra analyser périodiquement les bases de données constituées à partir des résultats du système de surveillance des ESAVI pour évaluer le comportement d'ensemble des évènements. Ci-dessous est présentée la séquence d'analyses qui est proposée pour tous les échelons.

8.1.1 Nettoyage et évaluation de la qualité des données

La première étape consiste à vérifier que les données sont prêtes à l'analyse, présentées sur une feuille de calcul ou dans un logiciel statistique. On doit évaluer la fréquence des données manquantes, les incohérences entre les variables et les erreurs possibles d'enregistrement des données. Si on identifie des erreurs répétées et systématiques, on devra en retrouver l'origine pour les corriger

TABEAU 9. Critères relatifs à la surveillance d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation

PHASE DE LA SURVEILLANCE DES ESAVI	TYPE DE CRITÈRE
Collecte de données	Inclusion des variables essentielles de la notification des ESAVI recommandées dans le présent manuel
	Emploi d'un instrument de collecte de l'information validé en ce qui a trait à sa présentation, sa structure et au langage employé, qui doivent être adaptés au contexte local
Enquête et analyse	Emploi d'un critère de classification du diagnostic (par ex. critères de Brighton lorsqu'ils sont disponibles)
	Emploi d'une méthodologie standardisée d'analyse de causalité (par ex. celle proposée par l'OMS) Emploi d'un outil d'appui à l'évaluation de la causalité (par ex. outils de la GVSI)
Construction de bases de données	Emploi d'un outil de génération automatique de base de données à partir d'un formulaire au lieu de la construction manuelle
	Emploi d'un critère international de codification des évènements indésirables et d'autres variables incluses (par ex. MedDRA, CIM-10), et de critères de codification de variables, ou de guides nationaux produits par les bureaux de statistiques nationaux
Analyse des données	Application d'un protocole standard pour l'analyse de données de pharmacovigilance liée aux vaccins et pour la détection de signaux

ESAVI : évènement indésirable supposément attribuable à la vaccination ou à l'immunisation ; OMS : Organisation mondiale de la Santé ; GVSI : Initiative mondiale pour la sécurité des vaccins (selon le sigle anglais) ; MedDRA : Dictionnaire médical des affaires réglementaires (selon le sigle anglais) ; CIM-10 : Classification internationale des maladies (10^e édition).

et évaluer si elles peuvent fausser les résultats de l'analyse.

Pour réduire le temps consacré à cette vérification, on pourra se servir des grilles de validation des données et les programmer dans des progiciels statistiques ou selon des règles de validation des données dans un programme de feuilles de calcul.

8.1.2 Analyse descriptive

Deux types d'éléments devront être caractérisés, à savoir ceux qui concernent les personnes affectées et le vaccin utilisé.

En ce qui a trait aux personnes affectées, on donnera les valeurs générales (moyennes, médianes, écart-type et pourcentages, entre autres) des variables telles que l'âge, le genre,

le sexe, l'emplacement, les fréquences des évènements et les données sur les auteurs de la notification. Pour ce qui est du vaccin, on indiquera la fréquence des évènements indésirables et leur relation avec le type de vaccin, la dose, la souche vaccinale, la voie d'administration et le lot, selon le cas.

On calculera le temps écoulé entre la vaccination et l'apparition des symptômes, et entre celle-ci et la notification.

On devra représenter la fréquence des cas par lieu géographique et la relation temporelle entre les cas par une courbe de fréquence des évènements en fonction du temps. On pourra effectuer des analyses statistiques de grappes en temps réel ou rétrospectives (58, 59).

Dans ce cas, si on ne dispose pas encore de la base de données structurée, il est recommandé d'élaborer une liste de cas en indiquant les principales variables d'analyse en vue de l'identification de grappes ou d'évènements d'intérêt particulier qui méritent une enquête plus approfondie.

8.1.3 Analyse des taux

On devra calculer le taux d'incidence des ESAVI pendant la période à l'étude. À cet effet, on prendra comme dénominateur le chiffre le plus fiable disponible ; celui-ci dépendra de l'intégration des données du système d'information sur les vaccins qui, dans de nombreux pays, prend la forme d'un système nominal public.

On calculera les taux d'incidence par type d'évènement indésirable, par type de vaccin, par type de souche vaccinale, par laboratoire de production, par groupe d'âge et de sexe et par emplacement géographique. On analysera aussi leurs tendances au cours du temps.

Pour le calcul des taux d'incidence, les dénominateurs peuvent être les suivants :

1. **Nombre de doses administrées** : c'est le chiffre le plus fiable, mais il n'est souvent pas disponible.
2. **Nombre de doses distribuées** : c'est parfois le seul chiffre disponible, mais son désavantage est qu'il peut mener à une sous-évaluation du taux d'incidence.
3. **Nombre de doses calculé d'après la couverture** : on peut estimer le nombre absolu de personnes vaccinées à partir du nombre d'habitants de la région et du pourcentage de couverture vaccinale calculé par le PNV. Cette évaluation est variable et imprévisible, étant donné la

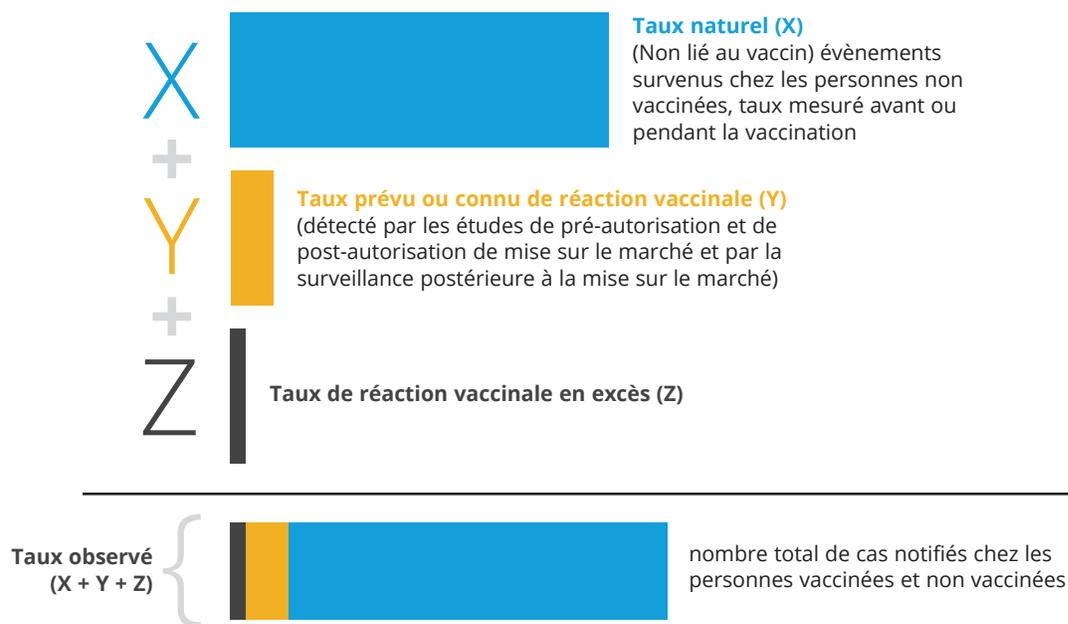
variabilité des méthodes de calcul des couvertures vaccinales.

4. **Nombre de personnes fixé comme objectif** : population totale fixée comme objectif lors de la planification du programme ou de la campagne ; il s'agit d'une estimation très approximative. Cependant, il est possible d'obtenir une valeur plus exacte pendant les campagnes de vaccination.

Pour interpréter les taux observés d'ESAVI et leur évolution au cours du temps, il est utile de connaître deux autres variables :

1. **Taux d'incidence naturelle, ou incidence naturelle** : incidence du tableau clinique au sein de la population non vaccinée, c'est-à-dire sans les effets du vaccin. Il n'est pas facile de connaître ce chiffre pour tous les types d'évènements connus.
2. **Taux prévu ou connu d'ESAVI** : Taux mesuré lors d'essais cliniques ou d'études observationnelles dans le groupe visé, c'est-à-dire fréquence connue d'apparition de l'évènement associé au vaccin. Un taux observé élevé, supérieur au taux prévu, peut s'expliquer principalement de deux façons : un surplus de cas dû à des causes qui doivent faire l'objet d'une enquête (par ex. problèmes de qualité du vaccin ou erreurs de programme), ou une augmentation de l'incidence naturelle de l'effet en question ; par exemple, il peut s'agir d'une méningite aseptique causée par une flambée d'un virus dans la population générale. Dans ce dernier cas, on doit compléter les résultats d'analyse avec les données du système de surveillance épidémiologique d'autres maladies ou problèmes de santé.

FIGURE 7. Taux d'incidence d'ESAVI, taux d'incidence naturelle et taux d'incidence prévue de réaction vaccinale



Note : le taux peut être exprimé pour 1 000, 10 000 ou 100 000.

Source : adaptation de l'Organisation mondiale de la Santé. Manuel mondial pour la surveillance des manifestations post-vaccinales indésirables. Genève : OMS ; 2014. Disponible sur <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206477>.

En présence d'évènements nouveaux (signaux) ou de vaccins dont le profil de sécurité n'est pas du tout connu (par ex. dans les cas d'urgence de santé publique comme la COVID-19), il est utile de faire le suivi des taux d'incidence naturelle et de les comparer aux taux observés chez les personnes vaccinées pour évaluer si ce qu'on observe peut représenter un évènement concomitant ou est réellement dû au vaccin (25) (Figure 7).

Pour interpréter les résultats de la comparaison entre les indicateurs calculés, on doit tenir compte de la provenance des données pour les variables suivantes :

1. **Type de vaccin** : il est possible qu'il existe des variations dans la fabrication du vaccin contenant le même antigène.

Les techniques de production de l'antigène peuvent varier et se répercuter sur la réactogénicité ou sur les composantes ajoutées au vaccin, tout comme les adjuvants peuvent expliquer des changements de fréquence des évènements indésirables.

2. **Âge** : les différences d'âge entre les groupes visés par la mise en œuvre des programmes peuvent aussi être associées à l'incidence d'évènements indésirables nouveaux, ou à l'augmentation de l'incidence d'évènements déjà connus.
3. **Nombre de doses de vaccin** : le nombre de doses reçues peut également être lié à un changement de fréquence des évènements indésirables. On peut citer l'exemple du vaccin DTCa, qui peut être associé à une augmentation de la fréquence de réactions locales lorsqu'on

l'administre sous forme de rappel, par comparaison avec la première dose.

4. **Définition de cas** : la définition d'évènement indésirable peut avoir été différente dans les essais cliniques, et la fréquence des évènements indésirables peut donc varier selon la sensibilité ou la spécificité de la définition. Lorsqu'on se sert des critères de Brighton, ce facteur a une moins grande influence sur la variabilité des résultats d'analyse.
5. **Période** : il est possible que les périodes aient été différentes et que la mesure de l'évènement indésirable ait été effectuée à un autre moment après l'administration du vaccin. La fréquence de certains évènements dans la période qui suit immédiatement la vaccination n'est pas la même qu'un mois après celle-ci.
6. **Méthodes de surveillance** : de façon générale, si le système se fonde sur une notification passive, les données de pharmacovigilance postérieures à la mise sur le marché reflètent moins bien la fréquence réelle d'un évènement indésirable donné. Par ailleurs, si la notification est active, le nombre de cas détectés peut s'approcher beaucoup plus de la réalité. Les données les plus fiables sont celles qui proviennent d'essais cliniques étant donné la rigueur de ce mode de collecte.
7. **Conditions de base** : l'apparition d'évènements épidémiologiques particuliers peut avoir pour effet d'accroître la fréquence des maladies concomitantes, des erreurs ou des problèmes d'interprétation. Par exemple, dans une région donnée, une flambée de méningite peut faire augmenter la coïncidence de cet évènement avec la vaccination, et par conséquent l'association statistique.

8.1.4 Calcul d'indicateurs de qualité de la surveillance

Les mêmes données tirées des notifications d'évènements indésirables peuvent aussi servir à la création d'indicateurs pour le suivi de la qualité des activités de surveillance.

À chaque échelon de la surveillance, il est recommandé de calculer les indicateurs selon ce que permettent les données disponibles. Dès le début de la surveillance, et pour la mise en œuvre du système de surveillance des ESAVI, on doit prévoir la nécessité de quantifier ces mêmes indicateurs.

8.2 Détection des signaux de sécurité des vaccins

La détection des signaux de sécurité des vaccins peut s'appliquer à différentes sources d'information, y compris les bases de données de provenances diverses comme les antécédents cliniques et les registres administratifs et de vaccination.

La première étape de gestion des données en vue de la mise en œuvre de méthodes de détection de signaux consiste à standardiser la source d'information. Par exemple, si l'on souhaite détecter correctement un signal par l'analyse de la disproportion entre les nombres de notifications d'évènements associés à un vaccin, comme pour la méningite aseptique, il faut que tous les cas ayant reçu le diagnostic de méningite aseptique soient désignés par la même appellation et le même code dans la base de données, et qu'aucun cas ayant reçu ce même diagnostic clinique ne soit codifié autrement.

Pour les activités réglementaires, l'une des normes les plus employées est le *Dictionnaire médical des affaires réglementaires* (MedDRA, selon le sigle

TABEAU 10. Exemples d'indicateurs de mesure de la qualité de la surveillance d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation

INDICATEUR	FORMULE
Taux de notification des ESAVI	• Nombre d'évènements / dénominateur choisi (Le taux d'ESAVI aux fins du contrôle de qualité se calcule à partir du nombre de nourrissons survivants comme dénominateur)
Ponctualité de la notification	• Date de notification et date d'apparition des symptômes • Pourcentage de cas d'ESAVI notifiés à temps à l'échelon national (< 24 heures après la notification originale)
Ponctualité de l'investigation	• Date de début de l'enquête et date d'apparition des symptômes • Pourcentage d'évènements graves ayant fait l'objet d'une enquête commencée dans un délai de moins de 48 heures • Pourcentage d'enquêtes sur des ESAVI dont les conclusions ont été confirmées par les résultats d'études complémentaires spéciales (échantillons cliniques, résultats <i>post mortem</i> et résultats d'examen de laboratoire des échantillons de vaccins) • Pourcentage de cas pour lesquels l'évaluation de la causalité par le comité de sécurité des vaccins a été achevée dans les 30 jours suivant la réception de la documentation • Pourcentage de cas d'ESAVI examinés par le comité national de sécurité des vaccins et n'ayant pu faire l'objet d'une évaluation par manque d'information
Exhaustivité de la notification	• Pourcentage d'évènements pour lesquels toutes les variables obligatoires ont été produites • Pourcentage d'évènements pour lesquels il manquait au moins une donnée
Validité des données	• Pourcentage d'évènements sans erreurs ^a dans l'enregistrement des variables

Notes : ^a Les erreurs les plus fréquentes sont les désaccords entre les dates et les erreurs de classification diagnostique ou d'enregistrement de la classification finale de causalité de l'évènement, entre autres.

ESAVI : évènement supposément attribuable à la vaccination ou à l'immunisation.

anglais) qui est libre de droits d'auteur pour les autorités réglementaires et pour les utilisateurs sans but lucratif. La norme est structurée en une suite de hiérarchies conceptuelles regroupant les évènements indésirables dont les effets sur un organe ou système ont les mêmes caractéristiques, ou qui sont associés à une même procédure médicale. Idéalement, l'interface utilisateur du système de notification de pharmacovigilance devrait présenter une liste de termes (noms d'évènements indésirables), et le système devrait faciliter la classification de l'évènement dans le groupe ou au niveau le plus approprié de la nomenclature utilisée. Cependant, même dans les systèmes les plus avancés,

on affecte du personnel à la révision des notifications et des données cliniques et à la vérification de leur classification (31, 60).

La probabilité de détection d'un évènement indésirable peu fréquent augmente proportionnellement avec le nombre d'enregistrements associés au processus de détection des signaux.

C'est pour cette raison que de nombreuses initiatives nationales et mondiales visent à accroître les quantités de données disponibles en combinant différentes sources d'information. C'est l'objectif poursuivi par le Centre de pharmacovigilance d'Uppsala (UMC, selon le sigle anglais), qui reçoit toutes

les notifications de sécurité des médicaments et des vaccins du monde entier et applique les méthodes statistiques et d'analyse de données pour détecter les signaux et pour caractériser la sécurité des produits utilisés chez les humains. Jusqu'à présent, l'UMS n'a détecté aucun signal lié aux vaccins.

En ce qui concerne la surveillance des ESAVI, il est essentiel de recueillir l'information sur l'état vaccinal de la personne affectée, ce qui exige que le système d'information nominal de vaccination soit interopérable ou qu'il soit lié au système de surveillance des ESAVI.

8.2.1 Recommandations pour la détection de signaux

Voici quelques recommandations pour la détection de signaux (57, 60) :

1. Consacrer une grande partie des efforts à garantir la production de notifications de très haute qualité pour ce qui est de leur exhaustivité et de leur exactitude. Si le contenu des bases de données n'est pas fiable, le processus de détection mènera à des résultats erronés.
 2. Affecter des ressources à la formation du personnel chargé de réviser les notifications et, ce faisant, garantir l'exactitude de la classification et de la codification des cas.
 3. Employer un critère connu de classification des événements indésirables et former le personnel à cet effet.
 4. Le processus de détection des signaux peut se fonder sur les termes privilégiés selon la nomenclature MedDRA, ou sur les niveaux de classification détaillée de la CIM-10 ou de la CIM-11. Le niveau d'analyse peut être variable.
 5. Les catégories d'analyse des événements indésirables pour l'application des méthodes statistiques de détection des signaux peuvent être créées à partir des techniques d'ingénierie de la connaissance.
 6. L'analyse doit être effectuée par une personne ayant l'expérience de l'analyse de données quantitatives, idéalement par un statisticien professionnel.
 7. La base de données doit contenir au moins les variables clés définies dans le chapitre sur la notification des données. On doit également y ajouter les codes de classification des événements indésirables.
 8. La première méthode d'analyse des données doit être la production de statistiques de disproportionnalité pour leur facilité d'application, d'interprétation et d'efficacité.
 9. Il faut définir des protocoles et des algorithmes d'analyse de données pour la détection de signaux comme méthodes pouvant remplacer l'analyse de disproportionnalité.
 10. On devrait consulter les publications qui évaluent les méthodes d'analyse et les algorithmes de détection des signaux.
 11. Les analyses de sous-groupes présentent des avantages clairs, et on devrait les mettre en œuvre.
 12. Il n'est pas recommandé d'effectuer d'analyses stratifiées ou d'analyses ajustées puisqu'elles ne présentent aucun avantage supplémentaire.
- Il est recommandé de travailler à la création de stratégies d'échange et d'analyse d'information permettant l'analyse de données longitudinales.

Analyse de causalité d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation

Des concepts, des activités et des recommandations pour l'analyse de causalité des ESAVI seront présentés dans ce chapitre. Ensuite, les points-clés de leur mise en œuvre et les recommandations relatives à la coordination entre les institutions concernées seront présentés.

POINTS-CLÉS POUR LA MISE EN ŒUVRE	RECOMMANDATIONS RELATIVES À LA COORDINATION INTERINSTITUTIONNELLE
<ol style="list-style-type: none"> 1. On doit distinguer deux niveaux d'analyse, individuel et démographique. Les objectifs correspondant à chacun de ces niveaux doivent être clairs. 2. La décision finale sur la causalité d'un ESAVI doit être du ressort d'un comité d'experts et non d'un professionnel seul. 3. La décision de causalité peut être prise par l'échelon sous-national, selon les capacités techniques dont il dispose. 4. Pour l'évaluation de causalité et la classification finale de l'ESAVI, il est recommandé de se servir de la méthodologie et de la classification proposées dans le présent manuel. 	<p>En ce qui concerne le mandat du comité national de sécurité des vaccins, on devra définir clairement le rôle de chacune des institutions participantes (PNV, ANR et direction de l'épidémiologie) ainsi que leurs contributions respectives.</p> <p>Toutes les institutions devront avoir la formation voulue et très bien connaître la méthodologie de l'analyse de causalité. L'idéal est de procéder à des formations communes permettant de préparer une réponse coordonnée.</p>

L'objet de cette analyse est d'établir le niveau de certitude avec lequel on peut affirmer que le vaccin ou le processus de vaccination est à l'origine ou est la cause du tableau clinique et des symptômes ou signes observés chez la personne vaccinée.

L'évaluation de causalité en soi exige l'examen de plusieurs critères et pas seulement l'observation d'une relation temporelle entre l'administration du vaccin et l'apparition des symptômes, ni la constatation d'une simple relation mathématique (association) liée à l'évolution d'une fréquence de cas dans le temps.

En plus de définir la relation entre l'administration du vaccin et le tableau clinique

du sujet, il est important d'identifier les autres facteurs ayant pu contribuer à l'apparition de l'évènement. Bien entendu, le système de sécurité des vaccins doit garantir que le principe actif et les autres composantes du produit utilisé pour la vaccination ne causeront aucun effet néfaste chez la population visée. Dans le processus de soins de santé, on doit donc évaluer et contrôler ou modifier d'autres facteurs liés aux activités de vaccination et qui peuvent contribuer à de tels effets, par exemple une technique d'injection incorrecte qui provoquerait une infection sur le site d'administration.

Le Tableau 11 montre un sommaire des niveaux d'évaluation de la causalité, méthodes et entités responsables.

TABLEAU 11. Niveaux d'évaluation de causalité en cas d'évènement supposément attribuable à la vaccination ou à l'immunisation

NIVEAU D'ÉVALUATION	QUESTIONS POSÉES	MÉTHODE D'ÉVALUATION	ENTITÉ RESPONSABLE
Individuel	Le vaccin administré à la personne pourrait-il être la cause des signes ou symptômes ?	Analyse des données cliniques et de la relation entre celles-ci et le vaccin, à la lumière des informations disponibles et de l'expérience	Comité institutionnel de qualité ou de sécurité du patient
	Comment les facteurs propres aux soins de santé et au programme de vaccination ont-ils été associés aux signes ou symptômes observés ?		Comité national de sécurité des vaccins
Démographique	Le vaccin XXX fait-il augmenter le risque d'apparition de l'évènement XXX dans la communauté ?	Analyse des données agrégées de surveillance des ESAVI Analyse des résultats d'études épidémiologiques observationnelles visant à démontrer l'hypothèse d'une association entre le vaccin et le tableau clinique en question	Comité régional ou comité national de sécurité des vaccins
		Résultats d'autres études de sciences fondamentales et de publications théoriques, pour répondre aux critères de causalité de Bradford Hill	

Source : US Institute of Medicine. Committee to Review Adverse Effects of Vaccines, Stratton KR. Adverse effects of vaccines : evidence and causality. Washington, D.C. : National Academies Press ; 2012.

9.1 Critères de Bradford Hill

Lors de la plupart des événements nouveaux ou dont on ignore le lien causal, l'analyse individuelle de cas ne peut mener qu'à la formulation d'une hypothèse d'une relation de cause à effet entre le vaccin et l'évènement, mais la démonstration de cette relation (analyse démographique) devra passer par une analyse complète portant sur l'ensemble des données épidémiologiques et les tests de laboratoire, avec les critères de Bradford Hill comme guide (61) :

1. **Force d'association** : l'association est une relation statistique ou mathématique décrivant l'évolution du rapport entre deux variables. On mesure habituellement la force d'association dans les études épidémiologiques et pour ce qui est de la fréquence des événements, à partir des risques ou des fréquences de l'évènement en question. Plus la fréquence de l'évènement est élevée chez les personnes vaccinées par comparaison avec les personnes non vaccinées, plus on considère que l'association est forte. Cette mesure doit se fonder sur la collecte de données en provenance de plusieurs études épidémiologiques de bonne qualité visant à évaluer l'hypothèse d'une association entre le vaccin et l'évènement.
2. **Congruence** : plusieurs études évaluant le même lien causal doivent produire les mêmes résultats.
3. **Spécificité** : un facteur donné doit produire uniquement cet effet. Lorsqu'on a démontré que l'évènement peut être le résultat de plusieurs facteurs, il est plus difficile de démontrer l'existence d'un lien causal avec quelconque d'entre eux.
4. **Temporalité** : étant donné le moment du début des effets de l'évènement, il est plausible que celui-ci ait été provoqué par le vaccin.
5. **Gradient biologique** : au fur et à mesure qu'on augmente la dose d'exposition, le risque ou la probabilité d'apparition de l'évènement augmente également. Jusqu'à présent, il n'a pas été démontré que l'incidence des événements indésirables suivait un tel modèle (62) ; cependant, celui-ci pourrait être envisagé à l'avenir lorsque de nouvelles technologies existeront.
6. **Plausibilité biologique** : le mécanisme par l'intermédiaire duquel le vaccin provoque l'évènement indésirable s'accorde avec les connaissances actuelles sur la biologie humaine.
7. **Cohérence** : il y a correspondance entre les données épidémiologiques et les mécanismes biologiques, et avec ce qu'on sait de la maladie ou du tableau clinique.
8. **Résultats expérimentaux** : il existe des résultats d'essais cliniques contrôlés et randomisés ainsi que d'autres études expérimentales qui montrent un lien causal. Les événements indésirables détectés par les essais cliniques sont des exemples de cas où l'on se fonde sur des données de ce type pour démontrer l'existence du lien entre le vaccin et le tableau clinique de la personne.
9. **Analogie** : il existe des données sur la relation existant entre d'autres vaccins et des événements semblables ou des affections cliniques de même nature. Par exemple, les convulsions fébriles sont des événements fréquents observés lors de l'administration du DTC ; par analogie, on peut penser que, étant donné le mécanisme immunitaire en cause, un autre vaccin pourrait produire de la fièvre chez les enfants susceptibles (même type d'évènement).

Évidemment, il est impossible de répondre à tous ces critères à partir d'un seul cas ; cependant, en présence de l'apparition de

TABLEAU 12. Comparaison des catégories de données employées pour l'analyse démographique

DONNÉES SUR LE MÉCANISME	DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES
Jouent seulement en faveur de l'association lorsqu'elles sont disponibles	Peuvent jouer en faveur ou en défaveur de l'association
Peuvent suggérer l'existence de groupes démographiques chez lesquels le vaccin peut avoir un effet	Peuvent ne pas détecter l'association lorsque le risque est faible et que l'échantillon n'est pas assez large
Ne servent pas à prédire le risque chez des groupes démographiques	Souvent le seul type de données dont on dispose
Exemple : virus vaccinal isolé à partir des tissus des personnes touchées par la maladie viscérotrope	Exemple : études de séries de cas autocontrôlés montrant une association entre le syndrome de Guillain-Barré et le vaccin contre la grippe

Source : US Institute of Medicine. Committee to Review Adverse Effects of Vaccines, Stratton KR. Adverse effects of vaccines: evidence and causality. Washington, D.C. : National Academies Press ; 2012.

n'importe quel évènement, ils peuvent servir de guide pour l'évaluation de la probabilité de lien causal d'un évènement unique. Dans certaines situations, on peut se servir d'autres critères¹³.

Pour une analyse démographique, on reconnaît deux catégories de données qui sont décrites dans le Tableau 12 (23).

La méthodologie de l'OMS s'emploie pour l'évaluation de la causalité individuelle et reprend deux types de données générales : les données épidémiologiques sur l'association entre le vaccin et l'évènement indésirable, et les données sur le mécanisme par lequel le vaccin provoque l'évènement indésirable. Il est recommandé de prendre en compte ces deux grands ensembles de données lors de la rédaction du rapport qui sera présenté au comité de sécurité des vaccins, quand l'analyse sera effectuée (63).

9.2 Responsabilité de l'analyse de causalité

Ci-dessous sont présentées les entités chargées de mener l'analyse de causalité à chaque échelon.

9.2.1 Analyse de causalité d'un cas individuel

Cette analyse doit être effectuée par le comité d'experts en sécurité des vaccins, qui doit être constitué et travailler selon les recommandations déjà présentées dans ce manuel.

Bien que le rapport du comité soit déterminant, le personnel soignant de l'établissement où l'évènement s'est produit peut effectuer sa propre analyse pour évaluer s'il existe la possibilité d'un lien entre un nouveau vaccin et l'évènement, ou si celui-ci était dû à une erreur de programme. Il pourra ainsi mettre en œuvre

13 Pour consulter un exemple d'analyse démographique de causalité, la lecture de cette publication est recommandée : Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika virus and birth defects: reviewing the evidence for causality. *NEJM*. 2016;374:1981-7. Disponible sur <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmsr1604338>.

des mesures correctives et de gestion du risque à ce niveau ; il pourra aussi exclure, à ce même niveau, tout évènement concomitant qu'on aurait associé au vaccin de façon erronée, et améliorer la spécificité de la notification à l'avenir.

9.2.2 Analyse de causalité au niveau démographique

Cet exercice doit être effectué par un comité interdisciplinaire d'experts (à l'échelon disposant des capacités voulues) parce qu'il exige une analyse complexe de données techniques robustes incluant les données épidémiologiques et le résumé des données publiées, ainsi qu'une analyse complexe des résultats de plusieurs notifications et non seulement du cas individuel. À l'échelon national, il est effectué par le comité d'experts de sécurité des vaccins, qui devra peut-être consulter des comités régionaux et mondiaux (par ex. le GAVS).

9.3 Procédure d'analyse de causalité individuelle

Le groupe de sécurité des vaccins de l'OMS a proposé une procédure, une série d'outils et une méthodologie d'évaluation de causalité qui sont présentées et résumées ci-dessous (63).

Étape 1. Évaluation d'éligibilité

Le diagnostic du cas doit être confirmé et doit correspondre aux critères standardisés de classification selon la pratique clinique habituelle, les guides nationaux ou internationaux de pratique clinique, ou selon une définition standardisée, comme cela est indiqué dans les chapitres précédents. De plus, il faut vérifier l'identité du vaccin en question et la relation temporelle de la vaccination avec le cas, c'est-à-dire confirmer qu'elle a eu lieu avant le début des symptômes ou signes, à l'exception des évènements dus au stress qui peuvent apparaître immédiatement avant l'administration du vaccin.

L'évaluation de causalité doit avoir lieu après le parachèvement de l'enquête, à la lumière de tous les éléments d'information relatifs au cas.

À cette étape, il est suggéré de définir et de formuler la question d'évaluation, qui se présente sous la forme suivante :

Le vaccin _____ ou la vaccination avec _____ est-il / est-elle ou la cause de _____?

L'évaluation de la causalité doit porter sur chaque vaccin administré et sur chaque signe, symptôme, résultat de laboratoire anormal, syndrome ou maladie, selon le cas.

Étape 2. Liste de vérification

On se servira de la liste de vérification (voir Annexe B) qui évalue les éléments de l'analyse et permet d'exploiter toutes les données recueillies pendant l'enquête. On devra répondre aux questions regroupées en quatre volets :

1. Certaines données suggèrent-elles d'autres causes ?
2. Dans la littérature médicale, trouve-t-on la description d'une association connue avec le vaccin et la vaccination ?
3. Certaines données contredisent-elles l'hypothèse d'un lien causal ?
4. Autres facteurs (par ex. incidence naturelle de l'évènement, antécédents médicaux, facteurs de risque potentiels, médicaments et plausibilité biologique, entre autres).

La liste de vérification prévoit quatre réponses possibles : *oui*, *non*, *ne sait pas* et *sans objet*.

Si la réponse à l'une des questions est *oui*, on devra ajouter des commentaires et faire mention des données pertinentes.

Étape 3. Algorithme d'évaluation de causalité

Après avoir répondu aux questions d'analyse, on applique l'algorithme qui indique une tendance ressortant des faits démontrés. Si l'algorithme ne permet pas encore de classer le cas, il est recommandé de consulter toutes les sources possibles pour recueillir toute l'information manquante qui pourrait permettre une classification. L'algorithme lui-même ne prend aucune décision, il constitue uniquement un guide qui indique dans quel sens vont les faits démontrés ; c'est au comité de prendre une décision et de déterminer s'il est en accord avec le résultat proposé par l'algorithme.

Étape 4. Classification de l'évènement

Voici quelles sont les classifications possibles :

A. Présence d'un lien causal congruent avec le vaccin ou le processus de vaccination

Dans ce groupe, on trouve deux types d'évènements différents : ceux qui ont un lien causal avec le vaccin ou l'une de ses composantes, et ceux qui sont liés aux conditions ou au contexte entourant le processus de vaccination.

Évènements ayant un lien causal congruent avec le vaccin ou l'une quelconque de ses composantes :

- A1. Évènement lié à l'antigène ou à l'une des composantes du vaccin (selon les données publiées dans la littérature).
- A2. Évènement lié à une perte de qualité du vaccin.

Évènements ayant un lien causal congruent avec le processus de vaccination

- A3. Évènement lié à une erreur de programme.
- A4. Évènement dû au stress, survenu immédiatement avant, pendant ou immédiatement après la vaccination.

B. Indéterminé

Dans ce groupe, on trouve les cas où l'examen des données disponibles ne permet pas de lever le doute sur le lien causal, parce que ces données sont insuffisantes ou contradictoires.

- B1. La relation temporelle est congruente, mais il n'existe pas suffisamment de données convaincantes permettant de démontrer que c'est le vaccin qui est la cause de l'évènement. Il peut s'agir d'un évènement récemment associé au vaccin. C'est un signal potentiel qu'on devra envisager de soumettre à une enquête plus poussée.
- B2. Les facteurs déterminants de la classification font état de tendances contradictoires en faveur et contre un lien causal avec la vaccination

C. Sans lien causal congruent avec le vaccin ou le processus de vaccination (évènement coïncident)

L'évènement est causé par une maladie sous-jacente ou émergente, ou par une affection résultant d'une exposition à autre chose qu'un vaccin.

D. Impossible à classer

L'information disponible ne permet de placer le cas dans aucune des catégories. Il est possible qu'on ait besoin d'informations supplémentaires qui pourront être disponibles à l'avenir. Il est donc recommandé de stocker toute l'information relative à ces cas dans une base de données où l'on pourra effectuer des révisions périodiques pour l'analyse de détection de signaux.

Après avoir classifié chaque cas, on devra planifier les interventions pertinentes.

9.4 Cas de fièvre jaune au Pérou (suite de la partie 7.6.3)

L'analyse de causalité du cas de fièvre jaune survenu au Pérou est présentée ici.

Question de causalité :

Le vaccin contre la fièvre jaune a-t-il causé un syndrome de dysfonction multi-organique (maladie viscérotrope) ?

I. Existe-t-il des données fiables concernant d'autres causes ?	Oui Non NSP SO	Observations
1. Chez cette personne, les antécédents cliniques, l'examen clinique ou les tests de laboratoire ont-ils confirmé l'existence d'une autre cause ?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<i>Toutes les études complémentaires de recherche d'une autre étiologie ont donné des résultats négatifs.</i>
II. Existe-t-il un lien causal connu avec le vaccin ou la vaccination ?	Oui Non NSP SO	Observations
Composantes du vaccin		
1. Dans la littérature (écrits publiés et révisés par les pairs), certains éléments permettent-ils de croire que ce vaccin ou ces vaccins peuvent causer l'évènement notifié, même lorsqu'ils sont administrés correctement ?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<i>Ce type d'évènement a fait l'objet de plusieurs rapports.</i>
2. Est-il biologiquement plausible que le vaccin ait pu causer l'évènement ?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<i>Oui, le vaccin contient des virus vivants et, très rarement, ceux-ci peuvent se disséminer et se répliquer activement, surtout chez des patients immunocompromis.</i>
3. Chez cette personne, a-t-on effectué un test spécifique qui a démontré le lien causal avec le vaccin ou l'une quelconque de ses composantes ?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<i>Les nécropsies ont permis d'isoler le virus vaccinal dans plusieurs organes.</i>
Qualité du ou des vaccins		
4. Le vaccin administré à cette personne a-t-il subi une perte de qualité, est-il de mauvaise qualité ou est-il contrefait ?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<i>L'évaluation des lots de vaccin et la visite de l'usine de production ont confirmé qu'il n'y avait pas eu de problèmes liés à la qualité du produit.</i>
Erreur de programme		
5. Chez cette personne, y a-t-il eu une erreur au moment de la prescription ou de la mise en œuvre des recommandations pour l'utilisation du vaccin (par ex. ne pas utiliser après la date de péremption, vérifier l'identité du récepteur, entre autres) ?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<i>La nécropsie a révélé une néoplasie thyroïdienne, et la patiente avait reçu un diagnostic préalable de maladie auto-immune.</i>
6. Chez cette personne, le vaccin (ou l'un de ses ingrédients) a-t-il été administré de façon non stérile ?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<i>Selon la vérification de la technique d'administration, et vu l'absence de cas semblables associés au même poste de vaccination.</i>
7. Ce vaccin présentait-il un aspect macroscopique anormal (par ex. couleur, turbidité, présence de substances étrangères) au moment où il a été administré à cette personne ?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<i>Au moment de l'enquête, on ne disposait d'aucun échantillon provenant du flacon.</i>

8. Quand la patiente a été vaccinée, la personne chargée d'administrer le produit a-t-elle commis une erreur de reconstitution ou de préparation du vaccin (par ex. mauvais produit ou diluant, mélange inadéquat ou remplissage de la seringue inapproprié, entre autres) ?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<i>Il n'y a aucune trace de ce type d'erreur dans les registres, ce que l'évaluation de la technique confirme également.</i>
9. Y a-t-il eu une erreur de manipulation du vaccin administré à la personne (par ex. interruption de la chaîne du froid pendant le transport, l'entreposage ou l'administration du vaccin, entre autres) ?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<i>Il n'y a aucune trace de ce type d'erreur dans les registres, ce que l'évaluation de la technique confirme également.</i>
10. Le vaccin a-t-il été administré à cette personne de la mauvaise façon (par ex. erreur de dosage, mauvais choix du site ou de la voie d'administration, mauvaise taille de l'aiguille, entre autres) ?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<i>Il n'y a aucune trace de ce type d'erreur dans les registres, ce que l'évaluation de la technique confirme également.</i>

Anxiété causée par la vaccination (réaction provoquée par le stress dû à la vaccination)

11. Chez cette personne, l'évènement a-t-il pu être une réaction provoquée par le stress dû à la vaccination (par ex. réponse de stress aigu, trouble vasovagal, hyperventilation ou anxiété) ?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<i>Les antécédents cliniques ne sont pas compatibles avec une réaction au stress.</i>
---	--	---

Si la réponse à l'une ou l'autre des questions de la partie II est oui, l'évènement est-il survenu au cours de la période prévue de risque plus élevé ?

	Oui	Non	NSP	SO	Observations
1. Chez cette personne, l'évènement est-il survenu dans un laps de temps raisonnable après l'administration du vaccin ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>La fenêtre de risque est de 3 à 60 jours après la vaccination.</i>

III. Certaines données fiables contredisent-elles l'hypothèse d'un lien causal ?

	Oui	Non	NSP	SO	Observations
1. Existe-t-il un ensemble de données publiées fiables (révisions systématiques, révisions du GACVS, entre autres) qui contredisent l'hypothèse d'un lien causal entre le vaccin et l'ESAVI ?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>Les données fiables vont dans l'autre sens.</i>

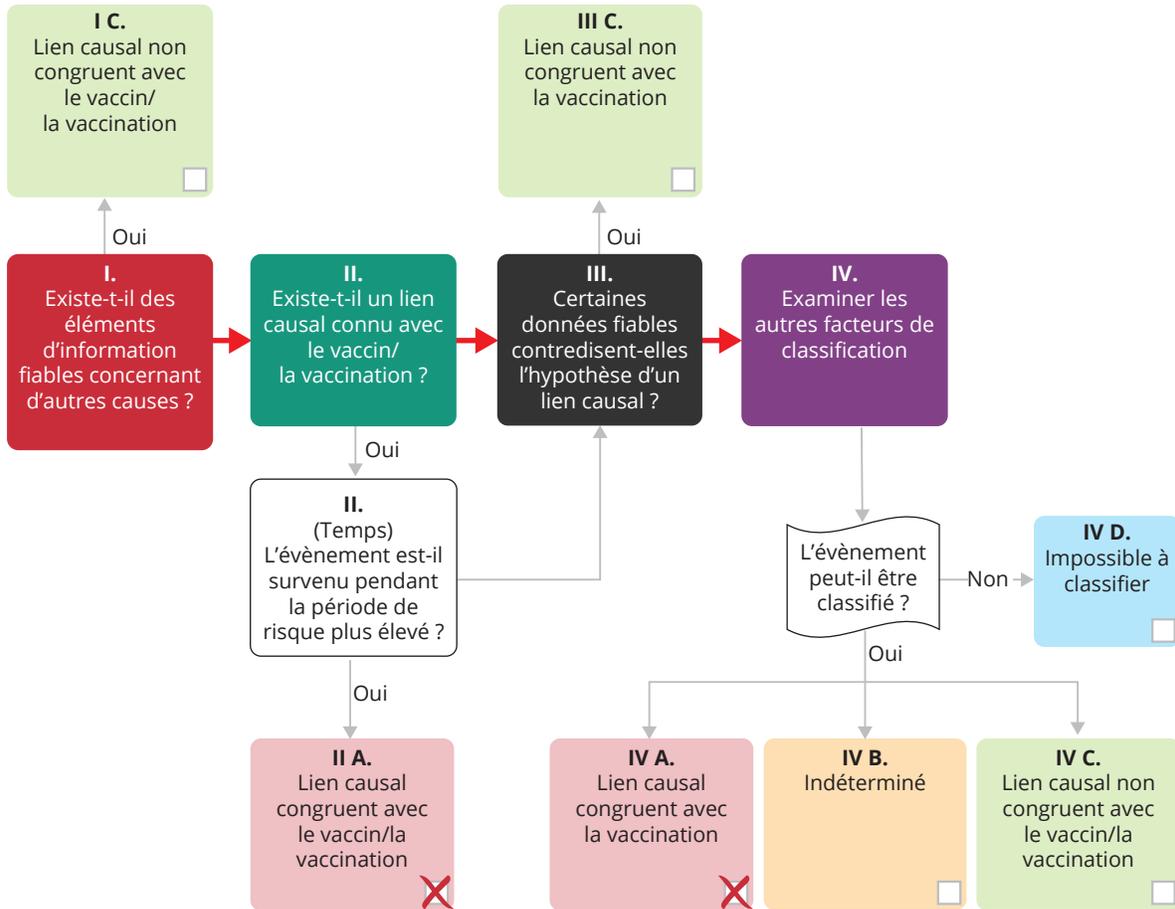
IV. Autres facteurs permettant la classification

	Oui	Non	NSP	SO	Observations
1. Dans le passé, cette personne a-t-elle été touchée par un évènement semblable après avoir reçu une dose d'un vaccin semblable ?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>Selon les antécédents cliniques.</i>
2. Dans le passé, cette personne a-t-elle été touchée par un évènement semblable indépendamment de toute vaccination ?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3. Chez cette personne, l'évènement aurait-il pu survenir indépendamment de la vaccination (incidence naturelle) ?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>Aucune donnée n'indique que cette maladie aurait pu être causée par un autre problème médical.</i>
4. Cette personne était-elle atteinte d'une autre maladie ou affection préexistante, ou présentait-elle un facteur de risque qui aurait pu contribuer à l'ESAVI ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>La patiente était atteinte de thyroïdite et de néoplasie thyroïdienne. Bien que le mécanisme en cause ne soit pas clair, ces affections peuvent avoir un effet sur l'interaction du système immunitaire avec le virus vaccinal.</i>
5. La personne prenait-elle un médicament avant d'être vaccinée ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>Non, elle avait subi un traitement à l'iode radioactif plusieurs mois auparavant.</i>

6. Avant l'évènement, la personne vaccinée avait-elle été exposée à un facteur de risque potentiel, autre que le vaccin (par ex. allergènes, produits pharmaceutiques, produits d'herboristerie, etc.) ?

On n'a pas pu retracer tous les déplacements de la patiente ; cependant on n'a constaté aucun facteur de risque sur son lieu de résidence.

Selon l'analyse présentée ici, les données disponibles suggèrent ce qui suit :



Classification finale :

A. Lien causal congruent avec le vaccin ou la vaccination

Évènement lié au vaccin ou à l'une quelconque de ses composantes

NSP : ne sait pas ; SO : sans objet ; ESAVI : évènement supposé attribuable à la vaccination ou à l'immunisation ; GAVCS : Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale.

Mesures et réponses à donner à la notification d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation, et à la classification finale du cas

La première réponse à donner à la notification d'un ESAVI est l'examen du tableau clinique de la personne touchée, qui dépendra du type d'évènement. On devra aussi maintenir une communication adéquate avec la personne et sa famille ou ses proches pour expliquer l'origine du tableau clinique ; on devra également leur présenter clairement les risques et les avantages de la vaccination.

Dans la majorité des évènements indésirables associés au principe actif des vaccins, le mécanisme en cause est lié à la réponse immunitaire stimulée par le contact avec l'antigène du vaccin, ou à l'effet toxique de l'une ou l'autre de ses composantes. Le traitement de ces ESAVI consiste à moduler la réponse immunitaire ou le traitement

symptomatique en attendant la résolution spontanée des manifestations cliniques.

Pour ce qui est des erreurs de programme, les effets néfastes sont causés par des problèmes liés à la procédure d'injection ou aux conditions à respecter avant l'administration du vaccin. Dans ce cas aussi, le traitement médical est symptomatique et spécifique au type d'évènement ; par exemple, pour traiter les infections au site d'injection, on administre un antibiotique par voie systémique.

Comme cela a été établi dans le modèle de surveillance des ESAVI, on élabore la réponse de communication en parallèle avec les mesures définies dans le présent chapitre. Le prochain chapitre présente d'autres détails sur la mise en œuvre de cette réponse.

10.1 Processus de prise de décisions postérieur à la notification d'un évènement indésirable

Cette partie décrit les processus de prise de décisions propres à chaque institution après la notification d'un ESAVI.

10.1.1 Établissements de santé

L'établissement de santé doit prendre les mesures voulues pour évaluer les risques relevant de sa compétence et apporter les corrections pertinentes. Il vérifiera la conformité avec tous les guides nationaux et les normes publiées par le PNV à l'intention des centres de vaccination.

En cas d'ESAVI grave, bien qu'il puisse effectuer une analyse individuelle préliminaire de causalité, il devra suivre les recommandations émises par les échelons supérieurs sous-national et national. L'établissement de santé est l'endroit où l'on met en œuvre les mesures proposées par le comité de sécurité des vaccins ou le programme national de vaccination.

10.1.2 Échelon local

Après avoir reçu la notification et les conclusions de l'enquête, l'échelon local d'administration de la santé se chargera d'évaluer la qualité des activités en question, de vérifier que toute l'information pertinente a été recueillie et d'appuyer les activités d'enquête et de classification de l'évènement indésirable au besoin.

L'échelon local se chargera également de notifier l'échelon sous-national ou national selon la structure administrative du pays.

Ce dernier se charge habituellement d'élargir la portée de l'enquête à l'échelle extra-institutionnelle dans les cas requis et de faire appel à d'autres institutions pour le contrôle des évènements de santé publique, par exemple les centres sous-nationaux de pharmacovigilance et les entités chargées de mettre en œuvre la surveillance épidémiologique. L'échelon local a aussi pour fonction d'enquêter sur les grappes qui apparaissent dans la communauté ou dans des établissements non liés au secteur de la santé.

Dans les cas de décès où l'on soupçonne que le vaccin a joué un rôle, l'échelon local doit aussi vérifier le respect des procédures de nécropsie qui figurent dans la norme nationale.

10.1.3 Échelon du programme national de vaccination

Le PNV doit examiner attentivement les résultats de la surveillance des ESAVI. L'objectif recherché est la détection précoce et la correction des erreurs opérationnelles du programme ou des problèmes directement liés au vaccin.

Après avoir pris connaissance du dossier du cas ou des cas, l'échelon national effectuera une analyse quantitative et qualitative des notifications par l'intermédiaire du comité national de sécurité des vaccins et au moyen des outils proposés dans le présent manuel.

Le comité de sécurité des vaccins émettra des recommandations techniques et le programme évaluera leur applicabilité.

Le programme doit prendre ses décisions après une délibération entre les membres de

l'IPAC et du comité de sécurité des vaccins. Le choix des mesures potentielles dépendra des facteurs causaux et ayant contribué à l'évènement, et il devra tenir compte des composantes du programme qui sont décrites ci-dessous.

Mesures liées au vaccin

Après avoir examiné la chaîne de distribution du vaccin, on devra travailler avec l'ANR en vue de recommander ou de mettre en œuvre des mesures d'atténuation des risques, selon le type d'évènement et les facteurs qui y ont contribué, par exemple :

1. Retirer le vaccin du marché.
2. Faire appel à un autre fabricant du produit affecté par une perte de qualité.
3. Modifier les protocoles de maintien de la chaîne du froid et changer les fournitures utilisées à cette fin, ou former de nouveau le personnel.
4. Vérifier et ajuster les protocoles de libération des lots.
5. Intensifier la supervision des activités de vaccination ou de la logistique d'approvisionnement.
6. Ajuster les activités de surveillance pour améliorer la collecte d'information sur les cas à venir en vue de corriger les erreurs actuelles.

À cette étape, le programme définira le plan de crise selon les répercussions de l'évènement.

Il devra également garantir l'approvisionnement en nouveaux vaccins pour maintenir les couvertures vaccinales. Il devra produire un guide sur la conduite à tenir pendant la durée de l'urgence.

Personnel

On devra penser à la capacité technique et prévoir assez de personnel soignant chargé de la vaccination. Lors d'une campagne de vaccination, on aura besoin de personnel soignant supplémentaire ; le plan de campagne doit donc prévoir les délais et les ressources nécessaires à la formation des nouveaux employés. De plus, au début de la campagne, on devra instaurer des mesures d'observation directe pour pouvoir identifier et corriger les erreurs de mise en œuvre des protocoles d'administration sûre couverts pendant la formation.

On devra communiquer précocement au personnel les résultats des enquêtes sur les évènements indésirables ainsi que les corrections à apporter aux procédures ou les nouvelles mesures à mettre en œuvre. Au besoin, on formulera les recommandations pertinentes sur les aspects de la gestion des ressources humaines qui touchent à la vaccination.

Établissements de santé

À l'échelon local, les tâches des établissements de santé sont de deux ordres, le premier étant la gestion des risques de récurrence de l'évènement notifié, et le second les soins médicaux des personnes touchées par l'évènement, éventuellement avec des complications.

Pour ce qui est de la gestion des risques de récurrence de l'évènement, il faudra avoir mis en œuvre les outils d'analyse de cas, identifié les facteurs locaux y ayant contribué et suggérer les facteurs externes susceptibles d'influer sur le déroulement de l'évènement.

À partir de cette analyse, l'établissement pourra évaluer le risque de récurrence de l'évènement et ses répercussions, et proposer des mesures d'intervention préliminaires relevant de sa compétence.

La décision de suspendre la vaccination ou l'utilisation d'un lot doit toujours être prise à partir d'une recommandation nationale émise par le programme de vaccination ou par l'ANR.

Pour ce qui est de la prévention et des soins médicaux destinés aux personnes affectées par des erreurs de programme, on devra suivre les guides et les documents techniques publiés par la direction du PNV.

10.1.4 Autorité nationale de réglementation

L'ANR a pour rôle de communiquer l'information sur les données historiques de sécurité du vaccin, les détails du processus de fabrication et le respect des bonnes pratiques par le fabricant du vaccin dans le pays. Au besoin, l'autorité de réglementation aura aussi la responsabilité d'orienter les prélèvements d'échantillons du produit en vue des analyses mentionnées dans le processus d'enquête et de les mettre en œuvre. Ledit processus d'analyse doit être totalement indépendant des entités concernées par l'évènement, ce qui inclut le fabricant du vaccin.

S'il faut retirer un lot ou un vaccin du marché, l'ANR sera chargée de coordonner l'intervention tout le long de la chaîne d'approvisionnement.

Par l'intermédiaire des réseaux d'autorités réglementaires, elle devra repérer les alertes internationales concernant les vaccins en circulation dans le pays, et après une analyse nationale, elle devra publier l'alerte nationale et notifier les autorités compétentes en vue de l'émission d'une alerte internationale.

Parallèlement au programme de vaccination, l'autorité s'appuiera sur son expérience de l'analyse en vue de la détection de signaux, qu'elle effectuera périodiquement et qu'elle communiquera au comité de surveillance des ESAVI.

10.2 Mesures faisant suite à la classification d'un évènement indésirable

Voici quelles sont les mesures générales à prendre selon le type d'évènement indésirable.

A. Lien causal congruent avec le vaccin ou le processus de vaccination

A1. Évènement lié au vaccin ou à l'une de ses composantes

Si l'évènement est connu et a déjà été décrit, on devra prodiguer les soins cliniques au patient et assurer le suivi qui s'impose. Si l'évènement n'a pas été décrit auparavant, le comité national de sécurité des vaccins devra émettre des recommandations et prendre les mesures nécessaires.

Dans ce cas, conjointement avec l'autorité réglementaire et le fabricant, il devra déterminer s'il est nécessaire de mettre

le lot en quarantaine ou de le retirer de la distribution et d'effectuer un achat chez un autre fabricant.

A2. Évènement lié à une perte de qualité du vaccin

Si l'analyse montre que la perte de qualité a touché un ou plusieurs lots, on devra suivre le protocole de retrait du marché des lots défectueux. Cette décision doit être prise conjointement avec le comité de sécurité des vaccins, l'ANR et le répondant ou fabricant du vaccin dans le pays.

L'ANR doit générer l'alerte et en informer l'OPS pour s'assurer qu'elle parvienne à l'ensemble de la Région.

A3. Évènement lié à une erreur de programme

Il faudra réviser l'ensemble des procédures du programme de vaccination pour identifier les erreurs ou problèmes qui surviennent de façon systématique. Bien que les formations de base doivent être menées, on devra compléter l'analyse et identifier les facteurs ayant causé le problème. Par exemple, dans un même centre de vaccination et pendant deux mois consécutifs, on a notifié deux cas d'infection des tissus mous au site d'injection, les vaccins ayant été administrés par deux vaccinateurs différents. Outre les problèmes de formation des employés sur les techniques d'administration sûre, l'enquête montre que le centre de vaccination est affecté par un manque de stabilité de son personnel. Les contrats d'emploi sont de courte

durée et les conditions de travail sont inadéquates, de sorte que le personnel embauché quitte cet emploi si on lui offre mieux ailleurs. Les stratégies à mettre en œuvre pour résoudre ce problème à l'échelon local doivent aller au-delà de la simple formation, et on doit proposer l'intervention du bureau des ressources humaines de l'établissement concerné.

A4. Évènement dû au stress survenu immédiatement avant, pendant ou immédiatement après la vaccination

On doit faire en sorte que la vaccination se déroule dans un milieu sûr et tranquille. L'Annexe A contient une série de recommandations sur la prévention et la suite à donner à ce type d'évènements.

B. Indéterminé

B1. La relation temporelle est congruente, il n'y a pas de preuve déterminante d'un lien causal avec le vaccin (il peut s'agir d'un évènement lié au vaccin ou au signal depuis une date récente)

Il faut rechercher la présence de grappes dans le temps et dans l'espace. Si on n'en trouve pas dans l'immédiat, on observera peut-être ultérieurement des tendances susceptibles d'être interprétées comme le signal d'un nouveau lien causal ou d'un nouvel aspect d'une association connue. L'analyse des signaux doit se fonder sur une base de données standardisée regroupant les informations qui figurent dans l'ensemble des notifications.

B2. Les facteurs déterminants de la classification font état de tendances contradictoires en faveur et contre un lien causal avec la vaccination

On devra évaluer les documents relatifs aux cas pour vérifier qu'on ne dispose pas de données permettant la classification dans une autre catégorie. L'occurrence d'autres cas semblables pourrait mener à la reclassification d'un cas qui avait été placé dans la présente catégorie.

Si une demande d'aide s'avère nécessaire, ces cas pourront être soumis au comité national de sécurité des vaccins pour consultation et, au besoin, à la représentation de l'OPS en vue d'un soutien technique.

C. Lien causal non congruent avec la vaccination (événement coïncident)

Comme pour les autres types d'événements, on devra communiquer avec les personnes vaccinées, les professionnels de la santé et la communauté pour confirmer l'absence de lien entre l'évènement et le vaccin.

On devra également leur présenter les éléments d'information allant à l'encontre de cette hypothèse. On devra suivre les recommandations qui figurent dans la partie consacrée à la communication des risques pour garantir une communication adéquate sur la situation.

Communication relative aux évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation

11.1 Communication du risque à l'intention des équipes de surveillance des évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation

La vaccination constitue une stratégie préventive qui s'applique à tout le cycle de la vie, principalement pendant l'enfance, de sorte que les attentes du public à l'égard de sa sécurité sont plutôt élevées. Toute situation perçue comme représentant un risque peut avoir des répercussions néfastes sur l'acceptation et la confiance de la population. Par conséquent, il est essentiel que la communication avec le public soit optimale.

Un message approprié adressé au public cible au moment opportun peut avoir des effets bénéfiques et contribuer à entretenir ou à accroître sa confiance à l'égard des vaccins et la crédibilité des autorités sanitaires ou de l'ensemble du personnel soignant ; il peut

également éviter la dégradation de l'image du PNV auprès du public, avec les conséquences sur la couverture vaccinale qui peuvent en résulter. Par ailleurs, le silence institutionnel peut donner du poids aux rumeurs et réduire la confiance à l'égard de la vaccination et des autorités ainsi que leur crédibilité.

La communication sur la sécurité de la vaccination doit comprendre un programme ou une stratégie de communication en continu permettant d'entretenir la confiance de la population, sans se limiter à une réponse en cas de crise. La mise en œuvre des recommandations suivantes sur la sécurité de la vaccination devra être permanente (41, 64, 65) :

1. Entretenir, renforcer ou restaurer la confiance.
2. Élaborer un plan de communication sur la sécurité de la vaccination.

Ce chapitre contient des recommandations sur la production des rapports de surveillance et la communication des résultats, qui constitue un important outil de communication, ainsi que des recommandations sur la communication du risque liée à l'incidence d'un ESAVI.

À l'Annexe C du présent document et dans le manuel d'orientations techniques (65), on trouvera d'autres outils d'approfondissement des connaissances sur la communication en sécurité de la vaccination.

Recommandations pour la production de rapports de surveillance de cas d'ESAVI et la communication des résultats

Chaque formulaire de rapport d'enquête sur les évènements étudiés doit être conservé comme un document officiel, l'objectif étant de constituer un registre et des archives historiques sur les ESAVI. Pour les évènements graves, on devra écrire un rapport complet contenant des données plus détaillées sur chaque cas et où on exposera soigneusement la teneur des travaux du comité de sécurité des vaccins.

Le présent guide porte sur la notification d'un cas individuel ou d'autres cas qui lui sont reliés. S'il s'agit de plusieurs cas reliés entre eux, on rédigera un seul rapport avec des données complètes résumées sur chaque cas, qui devra être identifié.

En résumé, le rapport doit répondre de façon exhaustive aux questions suivantes :

1. Que s'est-il passé ?
2. Qui a été touché ?
3. Quand cela s'est-il passé ?
4. Où cela s'est-il passé ?

5. Comment cela s'est-il passé ?
6. Pourquoi cela s'est-il passé ?

Voici quel est le contenu suggéré d'une notification de cas :

1. Présentation et introduction : identifier l'organisme à l'origine du rapport, le type de notification, le numéro de l'ESAVI, les noms des auteurs et des membres du comité ayant étudié le cas, ainsi que les autres détails requis par l'organisme.
2. Sommaire : bref résumé du rapport donnant une idée générale de la teneur du document à l'intention du public. Il peut comprendre les points-clés suivants :
 - Description de l'évènement et de ses conséquences.
 - Identification de l'évènement et du rapport.
 - Méthodologie de l'enquête.
 - Conclusions et résultats de l'enquête.
 - Analyse de causalité individuelle et des facteurs ayant contribué à l'évènement.
 - Enseignements tirés et recommandations.
 - Plan de suivi.
3. Description complète de l'évènement et de ses conséquences.
4. Antécédents et contexte de l'évènement : inclure une brève description de la situation de surveillance des ESAVI au moment de l'identification de l'évènement. Parler des tendances suivies par les évènements semblables ou les grappes du même type d'évènement préalablement identifiées, indiquer si cette occurrence est survenue lors d'une campagne de vaccination et quel était l'état d'avancement et de mise en œuvre de la campagne, entre autres.

5. Présentation de l'équipe d'enquête : noms, affiliations et résultats du processus de déclaration d'intérêts.
6. Méthodologie d'enquête : décrire le processus d'enquête et les méthodes employées. Indiquer comment les données utilisées ont été recueillies (entrevues, examen rétrospectif des registres cliniques et rencontres avec des employés des établissements de santé, entre autres) et quel en a été le résultat.
7. Résultats de l'enquête :
 - Chronologie.
 - Mécanisme de détection et de notification.
 - Description exhaustive des événements cliniques et issue clinique.
 - Aspects liés au vaccin : type de vaccin, producteur, date de la licence ou autorisation de mise sur le marché, origine, historique des événements indésirables notifiés dans la Région et dans le pays, entre autres.
 - Description du déroulement du programme dans la Région et des activités de vaccination.
 - Identification des facteurs ayant contribué à l'occurrence et les problèmes liés à la prestation du service de vaccination ou à la prestation du service de santé à la suite des événements.
8. Analyse de causalité : argumentaire de l'analyse.
9. Enseignements tirés.
10. Recommandations : solutions, projections.

Il est recommandé de produire un rapport périodique de synthèse au moins tous les six mois et systématiquement avant les activités spéciales telles que les campagnes massives de vaccination ou après l'introduction d'un nouveau vaccin.

L'objet de ces rapports est de présenter l'état de la sécurité des vaccins dans le pays et l'état de la surveillance, et d'appuyer la prise de décisions à tous les échelons en vue de l'amélioration permanente du système de sécurité des vaccins.

Voici quelle est la teneur suggérée des rapports périodiques et de synthèse :

- Présentation.
- Mise à jour résumée de l'état actuel du programme de vaccination.
- Présentation des faits pertinents survenus depuis le rapport précédent.
- Présentation des indicateurs de surveillance des ESAVI et caractérisation complète de l'évolution des événements.
- Présentation des cas spéciaux : réponse et recommandations.
- Recommandations exhaustives faisant suite à l'analyse.
- Présentation de l'évaluation de qualité et suivi de la qualité du système.
- Conclusions.

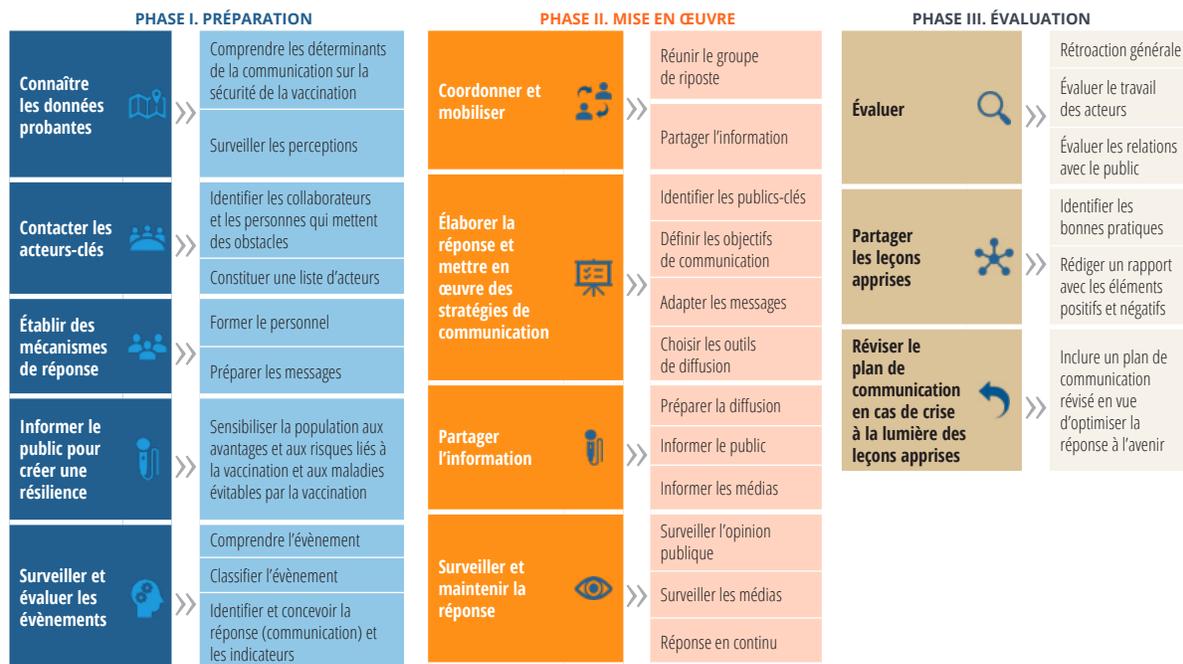
Outre le rapport, on devra travailler avec l'équipe de communication à l'élaboration d'autres stratégies de rétroaction et de communication sur ses activités et sur les résultats de la surveillance des ESAVI, même en l'absence d'un événement spécial ou à risque.

11.2 Stratégie de communication en cas d'évènements à risque

Comme on le remarque dans le modèle de surveillance, les activités de communication s'imbriquent avec les activités de surveillance. La Figure 8 présente les trois phases de la stratégie permanente d'élaboration d'un plan de communication des risques.

Ce plan permet d'élaborer des outils pour faire face à des crises susceptibles de se produire,

FIGURE 8. Phases de la stratégie de communication en cas de crise liée à la vaccination



Source : adaptation de l'Organisation mondiale de la Santé. Bureau régional de l'Europe. Vaccine crisis communication manual. Copenhague : OMS. En cours d'impression.

notamment en cas d'apparition d'un ESAVI. L'équipe et la communauté seront ainsi prêtes à faire face aux situations liées à un ESAVI, et elles sauront comment répondre de façon coordonnée à divers types d'évènements qui pourraient compromettre le déroulement du programme de vaccination.

Les trois phases du plan de communication du risque en cas d'ESAVI figurent ci-dessous.

11.2.1 Phase de préparation : prévention et préparation de la communication et de la réponse aux évènements liés à la vaccination.

Le processus de communication doit être permanent pour permettre d'entretenir la confiance à l'égard de la sécurité des vaccins et de la vaccination. Il est suggéré de maintenir une communication constante avec les médias et de proposer une stratégie permanente

pour les réseaux sociaux, avec des outils sur la perception du risque qui prévaut dans le public en ce qui concerne les vaccins et la vaccination (67, 68). On devra aussi faire connaître les bénéfices apportés par les vaccins et entretenir une solide confiance à l'égard de ceux-ci.

À cette phase, les activités suivantes sont suggérées :

1. Connaître les faits démontrés :
 - Comprendre les déterminants de la communication en sécurité de la vaccination : il importe de savoir qu'il existe un écart entre la perception du risque chez le personnel soignant et chez le grand public.
 - Faire le suivi de la perception publique : repérer les sujets de préoccupation et les données fondamentales, connaître l'opinion publique et les messages véhiculés par les réseaux sociaux. Les

outils recommandés pour ce suivi sont les revues de presse, les sondages, les recherches scientifiques, la surveillance des rumeurs et le suivi des réseaux sociaux, ainsi que l'information fournie par le personnel soignant.

2. Travail avec les acteurs intéressés

- Tracer la cartographie des acteurs : à cette phase, cette opération permet de planifier efficacement la teneur des messages et le déploiement des ressources. Il convient de mentionner ici qu'on devra identifier autant les acteurs alliés que les opposants (66).
- Construire des alliances stratégiques avec les acteurs des médias et des groupes de la société civile.

3. Établir un mécanisme de réponse : devant l'urgence d'une crise, il est suggéré de constituer un groupe de travail avec les acteurs identifiés à l'étape précédente. Il est donc recommandé ce qui suit :

- Définir clairement les fonctions de chaque acteur en cas d'évènement associé à la vaccination. Il faudra assigner un porte-parole officiel et une équipe d'appui aux médias. Le porte-parole officiel est habituellement un haut fonctionnaire (le ministre, par exemple) qui a le pouvoir de prendre des décisions et qui suscite la confiance du public. On devra informer et former l'ensemble du personnel du programme et de surveillance des ESAVI sur la façon de formuler la réponse.
- Identifier les situations et les scénarios possibles ainsi que les questions qui pourraient être posées à ce moment-là, et prévoir quelle pourrait être la source d'information à consulter pour y répondre, ainsi que le type d'information dont on aura besoin.

- Dans des circonstances particulières comme lors d'une campagne de vaccination, s'informer sur les risques possibles de l'administration du vaccin dans ce contexte et définir les messages d'information destinés aux médias.
- Avec les activités du programme de vaccination, affecter un poste budgétaire à la formation, à la planification et à la réponse à une crise.
- Former le personnel : il est suggéré d'offrir aux équipes une formation continue sur la gestion des communications en cas de crise.
- Il est très recommandé d'élaborer un manuel ou un guide pour les médias. Dans les programmes nationaux de communication, il est également utile d'inclure un journaliste ou un communicateur ayant de l'expérience en communication du risque en santé.
- Préparer des messages généraux et spécifiques pour chaque vaccin.

Le message

Lors de l'élaboration du plan, on devra préparer des messages-clés formés de phrases courtes et claires, sans expressions techniques si on s'adresse au grand public. On pourra employer un langage technique si les destinataires du message sont des experts, des membres du personnel de santé ou des scientifiques, et si l'on demande leur collaboration pour diffuser le message.

La participation des acteurs-clés, dont les membres de la communauté, permettra d'adapter, d'évaluer et de valider le message ainsi préparé et de prévoir son effet éventuel.

Selon l'ensemble d'associations causales liées à l'évènement, les messages pourront être spécifiques à la situation :

1. Lien causal congruent avec le vaccin ou le processus de vaccination :

- Les vaccins comportent des risques minimes liés à leur produit actif, à leur processus de fabrication et à leur mode d'administration (dans ce dernier cas, si l'on observe les bonnes pratiques de vaccination). Ces risques sont beaucoup moins importants que le risque de maladie chez les personnes non vaccinées.
- Le processus de fabrication et d'approbation des vaccins est très rigoureux ; il permet donc de réduire les erreurs susceptibles de provoquer des préjudices ou des lésions chez les personnes vaccinées. Les mesures correctives commencent par la surveillance.
- Le personnel soignant peut commettre des erreurs lors de l'administration de n'importe quel vaccin. La surveillance de ces erreurs, la promotion des bonnes pratiques de vaccination et la formation continue permettent de prévenir les erreurs futures.

2. Lien causal indéterminé :

- L'information qu'on a pu recueillir sur l'évènement observé ne permet pas d'en déterminer la cause ; cependant, les autorités s'affairent à réduire le plus possible le risque de problème causé par le vaccin.

3. Lien causal non congruent avec le vaccin ou la vaccination :

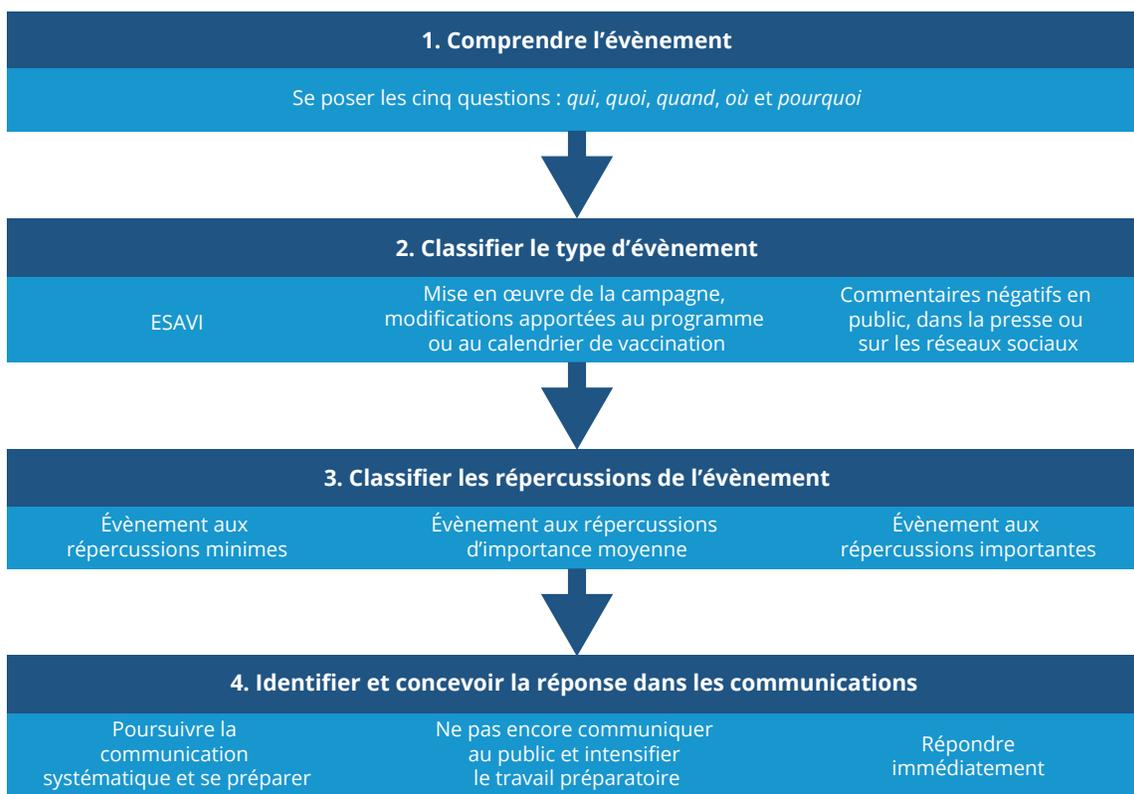
- Tous les éléments d'information permettent d'exclure tout rôle joué par le vaccin ou le processus d'administration de quelque vaccin que ce soit.
- L'évènement est dû à une caractéristique propre au patient.

Recommandations pour la rédaction de messages-clés

1. Ne pas adresser au public une information surabondante. Définir deux ou trois messages-clés et quelques faits spécifiques à souligner.
2. Lorsque le public est appelé à agir d'une certaine façon, souligner la valeur de cette action.
3. Faire ressortir le volet humain de la situation. Il faut réfléchir à la façon de connecter le public à la situation. On préférera les messages de type émotionnel assortis d'histoires personnelles.
4. On pourra adresser des messages à teneur plus technique au personnel soignant dûment formé.
5. Bien choisir la conception graphique des messages ou des documents avec lesquels on prévoit de donner la réponse. Il est recommandé d'investir suffisamment de ressources dans le volet graphique.
6. Si la communication est de nature périodique, ajouter un logo ou un pictogramme pour identifier tous les messages provenant du même plan.
7. Pour résumer, le message doit être concis, ne pas comporter trop de termes techniques ou de sigles, être composé de phrases qui incitent à l'action, faire mention de ce que l'on peut faire (message positif) au lieu de souligner ce qu'on ne peut pas faire, être bref et comporter une phrase spécifique et facile à retenir qu'on peut prononcer en 15 secondes.
8. Apprendre au public à construire une résilience : lui parler des maladies évitables par la vaccination et le sensibiliser aux grands avantages des vaccins et aux faibles risques qu'ils comportent.
9. Surveiller et évaluer les évènements.

Au cours du travail, il est important de surveiller et d'évaluer les évènements qui sont susceptibles de donner lieu à une crise (Figure 9) comme les ESAVI, les publications et les débats sur la

FIGURE 9. Résumé du processus suggéré pour répondre adéquatement à un évènement susceptible de compromettre la confiance à l'égard des vaccins



Source : Organisation mondiale de la Santé. Bureau régional de l'Europe. Vaccine crisis communication manual. Copenhague : OMS. En cours d'impression.

sécurité de la vaccination et les changements apportés aux calendriers de vaccination. On pourra choisir la réponse appropriée à la lumière de cette même évaluation.

On peut classer les évènements selon leurs répercussions : faibles, d'importance moyenne ou importantes. Chacune de ces catégories demande une réponse différente. On devra sélectionner les sources d'information appropriées pour recueillir les informations détaillées sur l'évènement. La principale source d'information est constituée par les équipes de surveillance des ESAVI en fonction, en allant du ministère de la Santé à l'institut de santé publique ou à l'ANR. Si le personnel des communications participe aux travaux du comité national de sécurité de la vaccination avant même

l'apparition d'un quelconque évènement, lorsque cela se produira, il sera beaucoup plus en mesure de comprendre la situation de risque, de planifier la communication et d'orienter le reste de l'équipe de surveillance.

Après avoir caractérisé le problème, on devra déterminer la portée de ses répercussions possibles à partir des facteurs susceptibles d'influer sur le niveau d'attention dont il bénéficiera, à savoir :

1. Incertitude quant aux causes de l'évènement.
2. Les évènements graves, craints, sensationnels ou mémorables pour une raison ou une autre suscitent des émotions et de la peur.

3. Population touchée : l'évènement présente un risque plus élevé s'il touche des enfants ou des femmes enceintes.
4. S'il s'inscrit dans une campagne de vaccination et si on a mis en œuvre une stratégie de prévention adéquate.
5. Si le vaccin est relativement nouveau.
6. Il s'agit d'un évènement ou d'un vaccin d'intérêt pour un public particulier ou un groupe très étendu.
7. S'il s'agit d'une rumeur, quelle est sa crédibilité ?

Puisque le plan de communication permanente comprend la surveillance des évènements, on détectera peut-être une crise potentielle, et il faudra alors disposer du personnel dûment formé à cet effet.

Déterminer si l'évènement mérite d'être communiqué ou non

Généralement, les évènements aux répercussions faibles ne doivent être communiqués qu'à la population concernée, et dans ce cas il faut surveiller l'évolution de la confiance à l'égard du programme ; la majorité de ces évènements sont enregistrés et notifiés dans les rapports périodiques, qui doivent être publics. Les évènements aux répercussions moyennes doivent faire l'objet d'une surveillance, et dans ce cas il y a lieu d'intensifier la phase de préparation. Au contraire, les évènements aux répercussions importantes nécessitent une réponse immédiate et de niveau élevé. Dans ce cas, on doit poursuivre la phase de mise en œuvre. L'évaluation du contexte peut également influencer sur la décision de communiquer ou non ; par exemple, si un évènement sans gravité survient pendant une période de tension politique pour le pays, il peut être plus prudent de confirmer ses causes ou d'attendre le moment opportun pour le communiquer.

Le plan de communication doit être diffusé rapidement et la riposte doit être mise en œuvre le plus tôt possible, avant que la capacité de réponse ne soit dépassée par la succession rapide des évènements.

11.2.2 Phase de mise en œuvre

Le plan de communication devra être diffusé rapidement ; il pourra contenir les éléments suivants (40) :

1. Historique
2. Buts
3. Objectifs
4. Public
5. Messages
6. Stratégie
7. Repères chronologiques
8. Budget
9. Suivi
10. Évaluation

Étapes de la phase de mise en œuvre

1. Coordonner et mobiliser : à cette étape, le groupe de travail doit se réunir immédiatement et mettre sur pied un mécanisme de coordination en incluant les acteurs techniques du domaine de la vaccination et, idéalement, les acteurs qui appuient la gestion de la communication. Grâce à ce mécanisme, tous les acteurs pourront plus facilement avoir un même porte-parole, et les messages adressés au public pourront mieux s'accorder avec le plan de communication.
2. Élaborer la réponse et préparer la stratégie : à cette phase, on entreprend le choix du public cible, on adapte les messages déjà destinés à chaque type de public et on sélectionne des canaux de diffusion appropriés.
3. Partager l'information : sélectionner le porte-parole et enseigner les

- techniques d'échange avec les médias. Lorsqu'on ne dispose pas d'un porte-parole, on peut émettre un communiqué et des déclarations écrites préalablement révisées et approuvées par l'équipe.
4. Anticiper les diverses questions et scénarios avec les médias et la communauté, et élaborer des stratégies de communication adéquates (65).
 5. Qu'il s'agisse d'une entrevue, d'une conférence de presse ou d'un communiqué, ils devront avoir fait l'objet d'une phase préparatoire. Pour trouver de plus amples informations sur les recommandations générales et communes à ces stratégies, il est suggéré de consulter le manuel d'orientations techniques pour la communication de crise sur la sécurité des vaccins (65).
 6. Si on ne dispose d'aucune information ou si elle est insuffisante, on devra envisager les démarches suivantes :
 - Entretien de la confiance et la refléter. Si on ignore quelque chose, le dire. Faire preuve de transparence et calmer la population, par exemple : « Nous étudions la situation et dès que nous aurons la réponse, nous vous la transmettrons par les canaux officiels qui sont les suivants : ... ».
 - Ne faire aucune déclaration qui ne soit étayée par des faits démontrés, ne faire aucune promesse qu'on n'est pas certain de pouvoir tenir.
 - Être complètement honnête.
 - Faire preuve d'empathie selon la situation. Vérifier qu'on a pris toutes les mesures possibles pour faire face à la situation et fournir une information opportune.
 - Ne pas oublier de mentionner et de souligner les avantages de la

vaccination par rapport aux décès et aux maladies qu'elle permet d'éviter.

- Faire connaître les informations sur les antécédents du vaccin et du programme de vaccination.
- Déterminer la date et le moment où on communiquera le plus d'information au public.
- Remercier celui-ci pour sa patience et sa participation, notamment si on lui a demandé d'agir d'une certaine façon.

Si le temps le permet, il faut évaluer préalablement la qualité des messages préparés et leur effet prévu.

On doit effectuer un suivi en continu du plan de communication et des obstacles ou imprévus auxquels il pourra se heurter, et en tenir compte dans le budget affecté à la stratégie.

La Figure 10 décrit les six déterminants de la confiance du public qui ont été identifiés.

Outils de diffusion

Il faut bien comprendre que les médias ont des intérêts particuliers et des espaces à vendre, de sorte que l'une de leurs priorités est le volume de l'auditoire qui sera généré par leurs messages. Pour eux, le succès d'un programme ou d'une campagne de vaccination peut donc être aussi intéressant que son échec. De plus, le mode de présentation du message peut accentuer son effet néfaste sur le public.

L'orientation donnée par le programme de vaccination peut jouer un rôle fondamental, tout comme la confiance du média qui émet le message. Les médias peuvent être des alliés importants lorsqu'on cherche à réduire les risques dans une situation de crise, tout comme ils peuvent anéantir toute confiance à l'égard du programme.

FIGURE 10. Déterminants de la confiance du public lors de la communication de crise

C apacité	Démontrer qu'on possède les connaissances permettant de gérer une crise.
O bjectivité	L'information et les mesures prises pour gérer la crise ne doivent pas être influencées par un conflit d'intérêts.
T ransparence	Il est essentiel que la communication soit transparente, honnête et ouverte. Ne pas cacher les faits.
I nclusion	Il faut prendre en compte toutes les opinions pertinentes.
C ongruence	Toutes les stratégies de communication doivent être coordonnées et cohérentes, une attention particulière étant accordée aux différences contextuelles et culturelles.
E mpathie	Le dialogue doit être bidirectionnel : on doit prendre en compte les inquiétudes suscitées par la sécurité des vaccins et de la vaccination, et souligner l'importance du bien-être individuel et de la population.

Source : adaptation de Renn O. Risk communication: insights and requirements for designing successful communication programs on health and environmental hazards. Dans : Heath RL, O'Hair HD (eds.). Handbook of risk and crisis communication. New York : Routledge ; 2008:81-99.

Les canaux de communication employés dépendront de chaque pays et de chaque échelon sous-national dont il sera question. Il est donc nécessaire de déterminer quels sont les médias les plus utilisés dans le pays et apprendre à s'en servir pour transmettre les messages.

Au début d'une crise ou d'une situation aux répercussions importantes, on disposera peut-être de peu d'informations ; cependant, il faudra se renseigner sans tarder pour éviter l'apparition ou la propagation de rumeurs. On devra établir clairement quelles sont les caractéristiques de l'information à diffuser et quand on pourra donner plus de détails. En général, les avis d'experts sur cette question bénéficient de plus de crédibilité que ceux émanant d'un organisme officiel.

Lors du choix du type de média, on devra tenir compte des caractéristiques propres à chacun d'eux, de ses particularités et de son coût.

Pour effectuer un examen approfondi des divers outils et canaux de communication existants, on pourra consulter le manuel d'orientations techniques dont il a déjà été question (66).

Il est important de travailler sur l'aspect visuel, et de produire des graphiques représentant le rapport risques-bénéfices des vaccins et montrant clairement quels sont les risques de contracter la maladie « à l'état sauvage ». Les infographies sont très utiles.

En participant aux débats sur la sécurité de la vaccination dans les médias de masse, on peut

créer l'impression trompeuse que les deux points de vue ont la même valeur. Il est donc préférable d'éviter ce type de démêlés pour ne pas induire la population en erreur.

Suivi et évaluation pendant la mise en œuvre

Le suivi regroupe les activités de mesure qui sont déployées pendant le déroulement de la stratégie de communication ; l'évaluation est un processus structuré qui est exécuté à la fin de la phase de mise en œuvre, elle porte sur l'efficacité de la stratégie et ses coûts réels, ainsi que sur les enseignements tirés en vue des événements à venir.

Le suivi doit comprendre non seulement les indicateurs de progrès de la mise en œuvre (temps et coûts), mais également le suivi de l'évolution de l'opinion du public et des médias sur la vaccination, et il doit aussi permettre de détecter les rumeurs ou les messages erronés auxquels il faudra répondre.

Pour ce qui est de l'évaluation, le plus important est de définir clairement les critères d'évaluation et de faire en sorte que ceux-ci soient réalistes, crédibles et spécifiques.

Gestion d'une crise médiatique concernant le programme

Une crise est une situation qui donne ou qui peut donner lieu à une perte de confiance à l'égard d'un vaccin ou du programme de vaccination, et qui découle d'une information liée à un ESAVI (66).

Comme on l'a déjà vu, il faut prévoir les crises et penser précocement à un plan initial qui permettra de fournir une réponse immédiate. Les étapes à suivre sont généralement les mêmes que pour la communication des risques. Voici quelques recommandations spécifiques à la gestion de crise :

1. Se préparer au pire scénario et élaborer les stratégies de réponse en conséquence :
 - Définir les mesures préventives visant à atténuer l'effet d'un événement au moyen de la surveillance des médias et à l'aide des alliances stratégiques mises en place.
 - Mettre en œuvre les mesures d'atténuation, c'est-à-dire intervenir précocement pour éviter que la situation se dégrade.
2. Les premières mesures à mettre en œuvre sont les suivantes :
 - S'en tenir aux messages-clés et aux déclarations claires (qui dépendront du contexte culturel), par exemple :
 - a) « Nous avons affecté toutes les ressources nécessaires à l'enquête sur cet événement regrettable, et nous faisons tout en notre pouvoir pour en connaître les raisons le plus tôt possible. »
 - b) « Nous avons mis en place un plan de réponse à la crise. »
 - Dresser une liste des questions fréquentes et des réponses.
 - Dresser une liste d'experts ne relevant ni du programme, ni du gouvernement, et qui pourront être des sources d'information fiables.
 - Dresser une liste des contacts dans les médias et un registre des appels et des contacts effectués.
 - Dresser une liste de tous les acteurs qu'on doit tenir informés, et des canaux de communication avec chacun d'eux.
 - S'assurer que les entités directrices connaissent le plan qui a été défini et l'appuient.
 - Définir et assigner les rôles et les responsabilités, en plus des collaborations.

- Établir des canaux de communication avec les médias et définir la périodicité des messages ainsi que les mécanismes de communication.
- Assurer un suivi des bulletins de nouvelles, des réseaux sociaux et des journaux pour connaître l'état de la communication et la perception du public.

Crise de communication en Colombie

Le 3 juin 2014, une notification faisait état d'une éclosion potentielle de cause inconnue à l'Institut national de Colombie. On signalait que 15 jeunes filles âgées de 11 à 17 ans soignées à l'hôpital municipal de Carmen de Bolívar étaient atteintes de symptômes semblables après avoir reçu le vaccin contre le virus du papillome humain : tachycardie, dyspnée, paresthésie des mains et des pieds. Pendant l'enquête de terrain, le nombre de cas a augmenté progressivement jusqu'à atteindre 517 cas notifiés avec des symptômes semblables dans les 6 mois suivant le rapport initial. La nouvelle était diffusée par les réseaux sociaux, la télévision, la radio et les journaux, et le nombre de cas progressait en même temps que la couverture médiatique. Lors de l'enquête sur l'évènement, des évaluations cliniques exhaustives des patientes ont été effectuées avec la participation d'experts en neurologie, toxicologie et psychiatrie. On a également mené une étude cas-témoins dans le secteur pour évaluer l'association avec plusieurs facteurs de risque. On a procédé à des consultations nationales et internationales sur la sécurité du vaccin. Finalement, aucune association entre le vaccin et les symptômes en question n'a été découverte.

Devant l'ampleur des répercussions de l'évènement dans la société, les institutions gouvernementales ont déployé diverses formes d'intervention en communication :

soutien apporté à la réponse locale par le ministère de la Santé, constitution d'un groupe de coordination de la réponse à l'échelon national, établissement d'alliances avec les sociétés scientifiques et les médias, et soutien apporté à ces médias pour l'émission de rapports sur la situation dans la municipalité. On a également pu compter sur la participation directe du ministère de la Santé et de partenaires du secteur public dans la région, qui ont répondu aux besoins et aux plaintes de la communauté. Dans la municipalité, une équipe de soutien permanente coordonnée par le ministère de la Santé assurait le suivi de la situation à l'échelon local et appuyait la coordination de la mise en œuvre par les autorités locales des stratégies proposées à l'échelon central.

En plus des activités de communication, on a déployé des stratégies de bien-être social à l'intention de la population en général et de santé mentale pour les groupes démographiques vulnérables.

La diffusion de la nouvelle de l'évènement à l'échelle nationale et internationale a eu des répercussions importantes sur les couvertures vaccinales, qui ont diminué en Colombie et dans d'autres pays d'Amérique latine.

Le Bureau régional de l'OMS pour l'Europe a dressé une liste de vérification permettant d'évaluer l'état de préparation d'un système de santé ; on trouvera cette liste à l'Annexe C.

11.2.3 Phase d'évaluation

À cette phase, on évaluera la réponse apportée à la crise liée aux vaccins pour prendre acte des enseignements tirés, déterminer si on a atteint les buts et les objectifs définis initialement et établir quelles mesures on

pourrait mettre en place pour obtenir de meilleurs résultats à l'avenir.

Il faut reconnaître qu'il n'est pas toujours facile d'évaluer si on a atteint l'objectif d'entretenir ou de renforcer la confiance à l'égard de la vaccination.

Une attention particulière devra être accordée aux éléments suivants :

1. Coordination avec le groupe de riposte à la crise et les autres acteurs-clés.
2. Éléments liés à la transparence et à la communication avec le public.
3. Compréhension des perspectives publiques et du public.
4. Choix et efficacité des canaux de communication employés.

Même si la crise liée aux vaccins peut avoir pris fin et avoir été gérée efficacement, on devra entreprendre la phase de préparation en vue d'une autre possible crise à venir. Il s'ensuit que tous les acteurs pertinents doivent connaître leurs fonctions et maintenir

le suivi de la perception des vaccins dans le public.

Évaluation

À cette phase, il est suggéré que les équipes évaluent le succès ou l'efficacité de la gestion de la crise, surtout si elles sont parvenues à entretenir ou à restaurer la confiance du public. Voici quelques questions qui peuvent servir à orienter cette partie du travail (Tableau 13).

Faire connaître les enseignements tirés

Rédiger un rapport contenant les principales conclusions, les enseignements tirés et les bonnes pratiques, les éléments positifs et négatifs qui ont été notés au cours de la gestion de la crise, et le transmettre au groupe de riposte et aux autres acteurs-clés pertinents.

Revoir et renforcer le plan de communication en cas de crise

Inclure les enseignements tirés et les bonnes pratiques identifiées lors de l'évaluation, comme un plan de correction de la communication de crise visant à optimiser la réponse à une future crise.

TABLEAU 13. Questions pour orienter la phase d'évaluation

RÉTROACTION GÉNÉRALE ET ÉVALUATION
<ol style="list-style-type: none">1. Dans quelle mesure la gestion de la crise a-t-elle été réussie ?2. La réponse générale à la crise a-t-elle été efficace ?3. A-t-elle été mise en place de façon opportune et rapide ?4. A-t-on atteint l'objectif général de communication ?5. Quels points faibles a-t-on identifiés ?6. En cas de nouvelle crise liée aux vaccins, que pourrait-on améliorer, et comment ?7. Les groupes démographiques vulnérables, aux capacités altérées ou handicapés, ont-ils été convenablement pris en compte ?8. Disposait-on d'un budget pour la gestion de crise liée aux vaccins prévoyant, au besoin, des ressources humaines supplémentaires ? Le cas échéant, les ressources disponibles étaient-elles suffisantes ?
GROUPE DE TRAVAIL EN COMMUNICATION SUR LA VACCINATION ET GESTION DES ACTEURS PERTINENTS
<ol style="list-style-type: none">1. A-t-on instauré à temps un groupe de riposte à la crise ou un autre mécanisme à cet effet ?2. A-t-on mobilisé tous les acteurs-clés ?3. A-t-on informé tous les acteurs-clés de façon appropriée à chacune des étapes du processus ?4. Les acteurs-clés se sont-ils montrés réceptifs et ont-ils agi selon leurs responsabilités et leurs fonctions ?5. A-t-on perçu un conflit d'intérêts chez les acteurs-clés mobilisés ?6. En quoi l'équipe pourrait-elle être mieux préparée en vue d'une crise à venir ? (Par ex. planification de formations spécifiques).
RELATION AVEC LE PUBLIC
<ol style="list-style-type: none">1. Le public a-t-il été informé de façon opportune et transparente ?2. A-t-on accordé assez d'attention aux inquiétudes et aux craintes du public ?3. A-t-on effectué un suivi adéquat des inquiétudes et des craintes du public à toutes les phases du processus ?4. A-t-on mis en œuvre une stratégie de communication à deux sens à chaque étape du processus ?5. Tous les acteurs-clés ont-ils répondu de façon adéquate aux demandes des médias ?6. L'équipe a-t-elle été en mesure de répondre efficacement aux inquiétudes du public ?

Source : adaptation de l'Organisation mondiale de la Santé. Bureau régional de l'Europe. Vaccine crisis communication manual. Copenhague : OMS. En cours d'impression.

Références

1. Organisation mondiale de la santé. Plan d'action mondial pour les vaccins 2011-2020 [Internet]. Genève : Organisation mondiale de la santé ; 2013. Disponible sur http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79315/9789242504989_fre.pdf?sequence=1.
2. Organisation mondiale de la santé. Programme pour la vaccination à l'horizon 2030 [Internet]. Genève : Organisation mondiale de la santé ; 2020 [consulté le 6 juin 2000] Disponible sur <https://www.who.int/fr/publications/m/item/immunization-agenda-2030-a-global-strategy-to-leave-no-one-behind>.
3. Organisation mondiale de la santé. Data, statistics and graphics [Internet]. 2020 [consulté le 6 juin 2020]. Disponible sur <https://immunizationdata.who.int/>.
4. Larson HJ, de Figueiredo A, Xiahong Z, Schulz WS, Verger P, Johnston IG et al. The state of vaccine confidence 2016: global insights through a 67-country survey. EBioMedicine [Internet]. 2016 [consulté le 16 février 2019] ; 12:295-301. Disponible sur <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S235239641630398X>.
5. Organisation panaméricaine de la santé. Herramienta mundial de la OMS para la evaluación de los sistemas regulatorios nacionales de productos médicos [Internet]. Washington, D.C. : OPS ; 2020. Disponible sur https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52851/OPSHSSMT200001_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
6. Organisation mondiale de la santé. A system for the prequalification of vaccines for UN supply [Internet] [consulté le 5 janvier 2021]. Disponible sur https://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/pq_system/en/.
7. Organisation panaméricaine de la santé. Procedimientos operativos del Fondo Rotatorio de la OPS. Washington, D.C. : OPS ; 2015. Disponible sur <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2015/RF-OperatingProcedures-s.pdf>.
8. Organisation mondiale de la santé. Guidelines on the international packaging and shipping of vaccines [Internet] [consulté le 5 janvier 2021]. Disponible sur https://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/vaccines_packaging_guidelines2019/en/.
9. Organisation mondiale de la santé. Lot release of vaccines by NRAs/NCLs [Internet]. [Consulté le 6 janvier 2021]. Disponible sur https://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/lot_release/en/.
10. Maure CG, Dodoo AN, Bonhoeffer J, Zuber PLF. The Global Vaccine Safety Initiative: enhancing vaccine pharmacovigilance capacity at country level. Bull World Health Organ [Internet]. 2014 [consulté le 26 février 2019] ; 92(9):695-6. Disponible sur <http://www.who.int/entity/bulletin/volumes/92/9/14-138875.pdf>.
11. Organisation mondiale de la santé. Comunicación de riesgos en emergencias de salud pública: directrices de la OMS sobre políticas y prácticas para la comunicación de riesgos en emergencias (CRE). Genève : OMS ; 2018. Disponible sur <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272852>.
12. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, précédés par by: Abbas AK. Cellular and molecular immunology. Philadelphie : Saunders; 2014.
13. Fine PE. Herd immunity: history, theory, practice. Epidemiol Rev [Internet]. 1993 [consulté le 26 février 2019] ; 15(2):265-302. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8174658>.
14. Rockwell PG. Vaccine science and immunization guideline : a practical guide for primary care. New York : Springer; 2017.

15. Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature*. 2020;580(7805):576-577. Disponible sur <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32346146/>.
16. Centers for Disease Control and Prevention Immunology and Vaccine-Preventable Diseases. Dans : *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases* [Internet]. 13^e édition. Washington, D.C. : Public Health Foundation ; 2015 [consulté le 27 février 2019] : 8. Disponible sur <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/prinvac.pdf>.
17. Organisation mondiale de la santé. Manuel mondial pour la surveillance des manifestations post-vaccinales indésirables. Genève : OMS ; 2014. Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206477>.
18. Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale. *REH*. 2012;87(30):281-7. Disponible sur https://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/Jun_2012/fr/.
19. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe C, Branch E. *Epidemiology and prevention of vaccine preventable diseases* Atlanta : Centers for Disease Control and Prevention ; 2015. Disponible sur <https://books.google.com.co/books?id=uC19rgEACAAJ>.
20. Organisation mondiale de la santé. Training manual [Internet]. Copenhague : OMS ; 2017. Disponible sur http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/351927/WHO-Vaccine-Manual.pdf?ua=1%0Ahttp://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/351927/WHO-Vaccine-Manual.pdf.
21. Centers for Disease Control and Prevention ACIP contraindications guidelines for immunization: recommendations [Internet]. [Consulté le 29 mai 2020]. Disponible sur <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/contraindications.html>.
22. Vilajeliu A, García-Basteiro AL, Goncá A, Bayas JM. Vacunación integral en la embarazada. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. 2014;57(2):88-96.
23. U.S. Institute of Medicine. Committee to Review Adverse Effects of Vaccines, Stratton KR. *Adverse effects of vaccines: evidence and causality*. Washington, D.C. : National Academies Press ; 2012.
24. Loharikar A, Suragh TA, MacDonald NE, Balakrishnan MR, Benes O, Lamprianou S et al. Anxiety-related adverse events following immunization (AEFI): a systematic review of published clusters of illness. *Vaccine* [Internet]. 2018;36(2):299-305. Disponible sur <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.11.017>.
25. Black S, Eskola 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):2115-22.
26. Organisation mondiale de la santé. Règlement sanitaire international (2005) Genève : OMS ; 2008. Disponible sur https://www.who.int/ihr/IHR_2005_fr.pdf.
27. Izurieta HS, Zuber P, Bonhoeffer J, Chen RT, Sankohg O, Laserson KF et al. Roadmap for the international collaborative epidemiologic monitoring of safety and effectiveness of new high priority vaccines. *Vaccine* [Internet]. 2013 [consulté le 15 juillet 2020] ; 31(35):3623-7. Disponible sur <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23707171/>.
28. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia. Manual de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización. Mexico : Secretaría de Salud de México ; 2014.
29. McNeil MM, Gee J, Weintraub ES, Belongia EA, Lee GM, Glanz JM et al. The Vaccine Safety Datalink: successes and challenges monitoring vaccine safety. *Vaccine* [Internet]. 2014 [consulté le 28 février 2019] ; 32(42):5390-8. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25108215>.
30. Baker MA, Nguyen M, Cole D V., Lee GM, Lieu TA. Post-licensure rapid immunization safety monitoring program (PRISM) data characterization. *Vaccine* [Internet]. 2013 [consulté le 28 février 2019] ; 31:K98-112. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24331080>.

31. Shimabukuro TT, Nguyen M, Martin D, DeStefano F. Safety monitoring in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine* [Internet]. 2015 [consulté le 28 février 2019] ; 33(36):4398-405. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26209838>.
32. Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS) CIOMS guide to active vaccine safety surveillance [Internet]. Genève : Organisation mondiale de la santé ; 2017. Disponible sur <https://cioms.ch/publications/product/cioms-guide-to-active-vaccine-safety-surveillance/>.
33. Organisation mondiale de la santé. Global Vaccine Safety Initiative: terms of reference. Genève : Organisation mondiale de la santé ; 2013. Disponible sur <https://www.who.int/publications/m/item/gvsi-terms-of-reference>.
34. Izurieta H, Horne D, Walderhaug M, Hsu H, Sutherland A, Ball R. Statistical, epidemiological, and risk-assessment approaches to evaluating safety of vaccines throughout the life cycle at the Food and Drug Administration. *Pediatrics*. 2011;127(Supplement):S31-8.
35. Bonhoeffer J, Black S, Izurieta H, Zuber P, Sturkenboom M. Current status and future directions of post-marketing vaccine safety monitoring with focus on USA and Europe. *Biologicals* [Internet]. 2012 [consulté le 16 février 2019] ; 40(5):393- 7. Disponible sur <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S104510561200108X>.
36. Bravo-Alcántara P, Pérez-Vilar S, Molina-León HF, Sturkenboom M, Black S, Zuber PLF et al. Building capacity for active surveillance of vaccine adverse events in the Americas: a hospital-based multi-country network. *Vaccine*. 2018;36(3):363-70.
37. Guillard-Maure C, Elango V, Black S, Perez-Vilar S, Castro JL, Bravo-Alcántara P et al. Operational lessons learned in conducting a multi-country collaboration for vaccine safety signal verification and hypothesis testing: The global vaccine safety multi country collaboration initiative. *Vaccine*. 2018;36(3):355-62.
38. El Omeiri N, Azziz-Baumgartner E, Clará W, Guzmán-Saborío G, Elas M, Mejía H et al. Pilot to evaluate the feasibility of measuring seasonal influenza vaccine effectiveness using surveillance platforms in Central-America, 2012. *BMC Public Health* [Internet]. 2015 [consulté le 15 juillet 2020] ; 15(1). Disponible sur <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26184659/>.
39. Sofia Arriola C, El Omeiri N, Azziz-Baumgartner E, Thompson MG, Sotomayor-Proschle V, Fasce RA et al. Influenza vaccine effectiveness against hospitalizations in children and older adults: dAta from South America, 2013–2017. A test negative design. *Vaccine X* [Internet]. 2019 [consulté le 15 juillet 2020] ; 3. Disponible sur <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31867577/>.
40. Organisation mondiale de la santé. Crisis Communications Plan Template. PIP Framework. 2017. Genève : OMS ; 2107. Disponible sur https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0014/333140/VSS-crisis-comms-plan.pdf.
41. Gidudu JF, Shaum A, Habersaat K, Wilhelm E, Woodring J, Mast E et al. An approach for preparing and responding to adverse events following immunization reported after hepatitis B vaccine birth dose administration. *Vaccine* [Internet] 2019. Disponible sur <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X19309326>.
42. Lambach P, Hombach J, Ortiz JR. A global perspective of maternal influenza immunization. *Vaccine* [Internet]. 2015 [consulté le 9 septembre 2019] ; 33(47):6376-9. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26319068>.
43. Fulton TR, Narayanan D, Bonhoeffer J, Ortiz JR, Lambach P, Omer SB. A systematic review of adverse events following immunization during pregnancy and the newborn period. *Vaccine* [Internet]. 2015 [consulté le 9 septembre 2019] ; 33(47):6453-65. Disponible sur <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X15011706>.

44. Cassidy C, MacDonald NE, Steenbeek A, Ortiz JR, Zuber PLF, Top KA. A global survey of adverse event following immunization surveillance systems for pregnant women and their infants. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2016 [consulté le 9 septembre 2019] ; 12(8):2010-6. Disponible sur <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2016.1175697>.
45. Stuurman AL, Riera M, Lamprianou S, Perez-Vilar S, Anderson SA, Mangtani P et al. Vaccine safety surveillance in pregnancy in low- and middle-income countries using GAIA case definitions: a feasibility assessment. *Vaccine*. 2018;36(45):6736-43.
46. Kochhar S, Clarke E, Izu A, Emmanuel Kekane – Mochwari K, Cutland CL. Immunization in pregnancy safety surveillance in low and middle-income countries- field performance and validation of novel case definitions. *Vaccine*. 2019;37(22):2967-74.
47. Kohl KS, Bonhoeffer J, Braun MM, Chen RT, Duclos P, Heijbel H et al. The Brighton Collaboration: creating a global standard for case definitions (and guidelines) for adverse events following immunization. Dans : Henriksen K, Battles JB, Marks ES, Lewin DI, editors. Rockville (MD) ; 2005.
48. Pless R, Heininger U, Wise R, Jefferson T, Bentsi-Enchill A, Bonhoeffer J et al. Guidelines for collection, analysis and presentation of vaccine safety data in surveillance systems. *Vaccine*. 2008;27(16):2289-97.
49. Whittembury A, Ramirez G, Hernández H, Ropero AM, Waterman S, Ticona M et al. Viscerotropic disease following yellow fever vaccination in Peru. *Vaccine* [Internet]. 2009 [consulté le 10 septembre 2019] ; 27(43):5974-81. Disponible sur <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X09011189>.
50. Woloshynowych M, Rogers S, Taylor-Adams S, Vincent C. The investigation and analysis of critical incidents and adverse events in healthcare. *Health Technol Assess* [Internet]. 2005 [consulté le 29 septembre 2015] ; 9(19):1-143. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15890139>.
51. National Patient Safety Agency, National Institute of Health. Root cause analysis investigation tools. Three levels of RCA investigation-guidance. Londres : NIH ; 2008.
52. Hesse EM, Hibbs BF, Cano M V. Notes from the field: administration of expired injectable influenza vaccines reported to the vaccine adverse event reporting system, United States, July 2018-March 2019. *MMWR* [Internet]. 2019 [consulté le 6 octobre 2020] ; 68(23):529-30. Disponible sur http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6823a3.htm?s_cid=mm6823a3_w.
53. Organisation mondiale de la santé. Issues relating to prequalified vaccines [Internet]. [Consulté le 7 janvier 2021]. Disponible sur https://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/quality_issues/en/.
54. Congreso de la República de Colombia. Ley 919. Por la cual se dictan medidas sanitarias. Bogotá D.C. : Gouvernement de la Colombie ; 1979.
55. Gold MS, Balakrishnan MR, Amarasinghe A, MacDonald NE. An approach to death as an adverse event following immunization. *Vaccine* [Internet]. 2016 [consulté le 10 septembre 2019] ; 34(2):212-7. Disponible sur <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X15016382>.
56. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, Sukumaran L, Jacobsen SJ, Klein NP et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2016 [consulté le 6 octobre 2020] ; 137(3):868-78. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4783279/>.
57. Agence européenne des médicaments. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module IX Addendum I: methodological aspects of signal detection from spontaneous reports of suspected adverse reactions. Amsterdam : EMA ; 2017. Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/10/WC500236405.pdf.

58. Watkins RE, Eagleson S, Veenendaal B, Wright G, Plant AJ. Applying cusum-based methods for the detection of outbreaks of Ross River virus disease in Western Australia. *BMC Med Inform Decis Mak* [Internet]. 2008 [consulté le 28 février 2019] ; 08:37. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18700044>.
59. Mathes RW, Lall R, Levin-Rector A, Sell J, Paladini M, Konty KJ et al. Evaluating and implementing temporal, spatial, and spatio-temporal methods for outbreak detection in a local syndromic surveillance system. *PLoS One* [Internet]. 2017 [consulté le 28 février 2019] ; 12(9): e0184419. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28886112>.
60. Tregunno P, Kayser M, Thakrar B, Seabroke S, Quarcoo N, Norén GN et al. Good signal detection practices: evidence from IMI PROTECT. *Drug Saf*. 2016;39(6):469-90.
61. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* [Internet]. 1965 [consulté le 27 février 2019] ; 58(5):295-300. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14283879>.
62. Moro PL, Arana J, Marquez PL, Ng C, Barash F, Hibbs BF et al. Is there any harm in administering extra-doses of vaccine to a person? Excess doses of vaccine reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2007-2017. 2019 [consulté le 27 décembre 2019] ; Disponible sur <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.04.088>.
63. Organisation mondiale de la santé. Causality assessment of and adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification (deuxième édition). [Internet]. Genève : Organisation mondiale de la santé ; 2018 [consulté le 13 décembre 2018]. Disponible sur <http://apps.who.int/bookorders>.
64. Organisation mondiale de la santé. Bureau régional de l'Europe. Vaccination and Trust: how concerns arise and the role of communication in mitigating crises [Internet]. Genève : OMS ; 2017. Disponible sur <https://apps.who.int/iris/handle/10665/343299>.
65. Organisation panaméricaine de la santé. Communication de crise liée à la sécurité des vaccins : Conseils techniques. Washington D.C. : Organisation mondiale de la santé ; 2021. Disponible sur <https://iris.paho.org/handle/10665.2/54664>.
66. Organisation mondiale de la santé, Bureau régional de l'Europe. Vaccine Safety Events: managing the communications response. [Internet]. Copenhague : OMS, Bureau régional de l'Europe ; 2013. Disponible sur http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0007/187171/Vaccine-Safety-Events-managing-the-communications-response.pdf.

Bibliographie

Initiative mondiale pour la sécurité des vaccins (GVSI)

Contient tous les documents et les outils pertinents pour comprendre la vision mondiale en matière de sécurité des vaccins et la mettre en pratique à l'échelon national. Disponible sur https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/en/.

Fiches d'information de l'OMS sur les taux de réaction aux vaccins

Notifications brèves décrivant les événements indésirables liés à chacun des vaccins, et leur fréquence estimée. Document utile pour les entités chargées de l'administration des vaccins et surtout pour les responsables d'analyses connexes en santé publique. Disponible en anglais sur <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/health-professionals-info/reaction-rates-information-sheets>.

Avis sur les vaccins (Vaccine Information Statements, VIS)

Fiches d'information destinées au grand public et où sont présentés chacun des vaccins et les risques associés à leur utilisation. Rédigés par les Centres de prévention et de lutte contre la maladie (CDC). Disponible en anglais sur <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/index.html>.

Contre-indications concernant les vaccins les plus utilisés

Document des CDC avec la liste des contre-indications pour les vaccins les plus employés. Disponible en anglais sur <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/contraindications.html>.

Guide de vaccination des femmes enceintes

Extrait du guide des CDC d'Atlanta contenant les recommandations pertinentes à la vaccination de femmes enceintes, avec un tableau des faits démontrés et des recommandations concernant chaque vaccin. Disponible en anglais sur <https://www.cdc.gov/vaccines/pregnancy/hcp-toolkit/guidelines.html>.

Protocole d'autopsie verbale et outils pour sa mise en œuvre

Présentation spécifique du manuel et des outils de création et d'enregistrement d'une autopsie verbale. Comprend un second lien avec un outil adapté aux cas d'ESAVI.

Études de cas de fièvre jaune de l'OPS

Comprend le rapport complet, et adapté à la formation, sur les cas notifiés lors de l'éclosion de maladie viscérotrope survenue au Pérou et présentée dans le document. Disponible en espagnol sur <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53870>¹.

Portail de surveillance des manifestations postvaccinales

Initiative de l'OMS, référencie et certifie les sites Web du monde entier qui contiennent de l'information fiable sur les vaccins et des renseignements sur leur sécurité. Les critères de sélection des sites Web comprennent notamment la présentation du rapport risque-bénéfice pour chaque vaccin. Dans la partie réservée aux membres, on énumère tous les sites Web évalués. Disponible sur <https://www.vaccinesafetynet.org/>.

¹ Comme complément à ces études de cas, voir la définition de « maladie viscérotrope » donnée par Brighon (en anglais) dans Gershman MD, Staples JE, Bentsi-Enchill AD, Breugelmans JG, Brito GS, Camacho LAB et al. Viscerotropic disease: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2012;30(33):5038-58.

Glossaire

Échec du vaccin	Cas où le vaccin ne produit pas la stimulation immunitaire protégeant contre la maladie. Il se mesure en termes de résultats cliniques et immunitaires ou de résultats de substitution, lorsqu'ils existent. On distingue deux types d'échecs, l'échec primaire lorsque le vaccin ne produit pas de séroconversion ou de séroprotection, et l'échec secondaire lorsque la séroconversion obtenue diminue rapidement et ne suffit pas à protéger contre la maladie visée.
Erreur de programme	Tout manquement aux procédures standardisées recommandées, survenu à une phase ou l'autre du cycle, allant de la distribution du vaccin par le fabricant jusqu'à son administration et à l'élimination des résidus. Toutes les erreurs de programme ne mènent pas nécessairement à un ESAVI. Dans ce cas, elles ne sont pas visées par les présentes mesures de surveillance.
ESAVI grave	Évènement supposément attribuable à la vaccination ou à l'immunisation qui cause la mort, met la vie en danger, nécessite une hospitalisation ou le prolongement de celle-ci, ou qui cause une incapacité grave ou permanente, un avortement ou une anomalie congénitale.
ESAVI non grave	Évènement supposément attribuable à la vaccination ou à l'immunisation qui ne répond pas aux critères d'ESAVI grave et qui ne risque donc pas de nuire à la santé de la personne vaccinée de façon permanente.
Évaluation de la causalité	Examen systématique des données relatives à un évènement supposément attribuable à la vaccination ou à l'immunisation, qui vise à déterminer la probabilité d'un lien causal entre l'évènement et le vaccin administré. Cette évaluation doit être effectuée par un groupe d'experts.
Évènement concomitant	Évènement supposément attribuable à la vaccination ou à l'immunisation qui n'est pas causé par le vaccin, ni par une erreur de programme, ni par le stress dû à la vaccination, mais qui a un lien temporel avec l'administration du vaccin.
Évènement dû au stress et qui a lieu immédiatement avant, pendant ou après la vaccination	Évènement supposément attribuable à la vaccination ou à l'immunisation, causé par l'anxiété liée au processus de vaccination et aux facteurs socioculturels qui l'entourent.
Évènement lié à une erreur de programme	Évènement supposément attribuable à la vaccination ou à l'immunisation, causé par une manipulation ou une utilisation inadéquate du vaccin, ou par une prescription erronée. Une erreur de programme qui n'a aucun effet sur l'état de santé du patient ne constitue pas un évènement supposément attribuable à la vaccination ou à l'immunisation.
Évènement lié à une quelconque perte de qualité du vaccin	Évènement supposément attribuable à la vaccination ou à l'immunisation, causé par le non-respect des spécifications de qualité des vaccins, ce qui inclut les dispositifs utilisés pour leur administration, les processus de fabrication ou d'entreposage et la chaîne de distribution.
Évènement lié au vaccin ou à l'une quelconque de ses composantes	Évènement supposément attribuable à la vaccination ou à l'immunisation, causé par une ou plusieurs des propriétés inhérentes au vaccin, c'est-à-dire du principe actif ou de toute autre composante de sa formulation (adjuvant, agent conservateur ou stabilisant).

Évènement supposément attribuable à la vaccination ou à l'immunisation (ESAVI)	Tout effet sur la santé (signe, anomalie du résultat de laboratoire, symptôme ou maladie) défavorable et non intentionnel, qui survient après la vaccination ou l'immunisation et qui n'a pas nécessairement de lien causal avec le processus de vaccination ou avec le vaccin lui-même.
Grappe	Ensemble de deux cas ou plus du même évènement indésirable, identiques ou semblables, liés dans le temps, survenus au même endroit ou associés à l'administration du même vaccin. Les grappes d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation (ESAVI) sont généralement liées à un fournisseur, à un centre de santé, à un flacon ou à un lot de vaccins.
Incidence naturelle	Taux d'incidence d'un effet sur la santé ou d'une maladie dans la population non vaccinée, et qui peut avoir un lien temporel avec la vaccination.
Lien causal	Relation de cause à effet entre un facteur dit causal et un résultat appelé effet.
Perte de qualité	Évènement à la suite duquel le produit biologique (le vaccin) présente des propriétés différentes des spécifications du fabricant, qui se répercute sur ses caractéristiques qualitatives et qui pourrait poser un risque pour la sécurité des patients.
Pharmacovigilance liée aux vaccins	Démarche scientifique et activités concernant la détection, l'évaluation, la compréhension et la communication des évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation, et d'autres aspects relatifs à la vaccination ou à l'immunisation, ainsi que la prévention des évènements indésirables liés à la vaccination ou à l'immunisation.
Pratiques d'administration sans risque	Pratique garantissant que le processus d'administration d'un médicament (vaccin) ne présente aucun risque pour la santé de la personne vaccinée ou d'autres personnes, ou pour l'environnement.
Sécurité des vaccins	Orientation des comportements institutionnels et humains en vue de la réduction des risques générés par les vaccins et la vaccination, et du maintien de leur efficacité.
Signal de sécurité	Information provenant d'une ou de plusieurs sources (y compris les observations et les expériences), qui suggère un nouveau lien, peut-être causal, ou un nouvel aspect d'une association connue entre une intervention et un évènement ou un ensemble d'évènements liés, qu'ils soient néfastes ou bénéfiques, et dont la probabilité est jugée suffisante pour justifier une vérification.
Surveillance de la santé publique	Gestion de l'information (processus de collecte systématique, de stockage, d'analyse et d'utilisation des données dans un but prédéfini) relative à un risque pour la santé de la population.
Taux excédentaire	Écart entre, d'une part, le taux d'incidence non prévu d'un effet sur la santé ou d'une maladie dont le lien avec le vaccin est confirmé, et d'autre part le taux prévu de cet effet ou de cette maladie.
Taux observé	Taux de l'incidence d'un ESAVI dans une population, tel qu'il a été mesuré. Il se compose du taux naturel de l'effet chez la population vaccinée et du taux prévu.
Taux prévu	Taux d'incidence connu d'un effet sur la santé ou d'une maladie ayant un lien confirmé avec le vaccin. Ce taux se mesure lors des essais cliniques.
Vaccin de qualité inférieure (non conforme aux spécifications)	Vaccin autorisé qui ne répond pas aux normes de qualité, aux spécifications ou aux deux à la fois.

Annexe A. Situations particulières en matière de surveillance d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation

Surveillance des campagnes de vaccination

Les campagnes de vaccination massive constituent une opportunité pour les systèmes de sécurité des vaccins parce qu'elles impliquent l'administration de plusieurs doses d'un même vaccin sur une courte période, ce qui permet d'évaluer de près le comportement de sécurité de ce vaccin. On peut aussi les mettre à profit pour évaluer la performance des systèmes de surveillance des évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation (ESAVI) qui ont été mis en place¹.

On doit prendre en compte les risques supplémentaires propres aux campagnes de vaccination, comme l'augmentation du nombre d'erreurs de programme. Dans de nombreux cas, cela est dû à la présence d'un plus grand nombre d'employés peu expérimentés en matière de vaccination et peu formés, qui peuvent être appelés à couvrir les besoins d'une campagne de vaccination. D'autres facteurs sont susceptibles de modifier le modèle d'évènements indésirables observé, notamment le plus grand nombre de vaccins administrés pendant une courte période, et l'accroissement consécutif des risques d'erreurs de manipulation et d'utilisation des vaccins chez des populations nouvelles ou pour lesquelles on a peu d'expérience (par ex. femmes enceintes ou personnes du troisième âge atteintes de maladies concomitantes)².

La diffusion d'information sur les campagnes de vaccination dans les médias de masse permet de sensibiliser le public et les professionnels de la santé à la détection d'évènements indésirables, surtout lors de l'administration de vaccins injectables, ce qui peut entraîner une augmentation du nombre de notifications de certains évènements³. De plus, la probabilité de rumeurs est alors accrue, puisque les groupes qui refusent les vaccins ou qui doutent de leur sécurité peuvent profiter de ces situations pour mener des attaques de nature politique contre le groupe promoteur de la campagne.

Il est important que le plan d'exécution de la campagne de vaccination prévoie des mesures supplémentaires de suivi de la sécurité des vaccins. On doit retenir la définition de l'ESAVI et faire la distinction entre les définitions de cas et les cadres cliniques les plus fréquemment associés au vaccin. Par ailleurs, on devra optimiser les mécanismes de notification et, si possible, concevoir des canaux de notification alternatifs en plus de ceux qui existent déjà. De plus, il faudra renforcer la capacité de réponse des institutions et bureaux chargés de la surveillance, leur permettant ainsi de faire face aux évènements de risque à grande échelle.

1 Pless RP, Bentsi-Enchill AD, Duclos P. Monitoring vaccine safety during measles mass immunization campaigns: clinical and programmatic issues. *J Infect Dis.* 2003;187(s1): S291-8.

2 Black S, Eskola 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):2115-22

3 Organisation panaméricaine de la Santé. Vacunación segura: cómo enfrentar los eventos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización. Washington, D.C. : OPS ; 2002.

Au cours d'une campagne de vaccination massive, les modes de notification alternatifs peuvent être un numéro de téléphone pour le signalement des événements indésirables par la communauté ou une application à cet effet créée pour les appareils mobiles.

Voici quelques recommandations pour la surveillance des ESAVI pendant les campagnes de vaccination :

1. Concevoir une stratégie d'intensification de la surveillance simple, souple et rapide.
2. Déterminer quels sont les types d'ESAVI sur lesquels on concentrera les activités. Il est recommandé de prioriser la détection des erreurs de programme et les ESAVI graves.
3. Assurer la traçabilité de tous les lots de vaccins distribués pendant la campagne.
4. Pendant la phase de formation du personnel de la campagne de vaccination, inclure des activités portant sur l'identification, les investigations et le rapportage des ESAVI.
5. Introduire des mécanismes supplémentaires de notification (téléphone, fax ou application numérique).
6. Retenir et enseigner que dans le contexte d'une campagne, l'objectif de la recherche d'un ESAVI est d'identifier les risques de répétition de l'évènement, de dissémination d'une maladie transmissible ou de multiplication d'un évènement propre à attirer l'attention des médias, et que ceux-ci traiteront de façon erronée, ce qui pourrait compromettre la campagne de vaccination.
7. Se doter d'un mécanisme de transmission rapide d'information de masse aux acteurs pertinents ou aux gestionnaires chargés de la coordination et de l'observation de la campagne, pour permettre de lancer des alertes de sécurité au besoin (par ex. identification d'un lot de vaccins contrefaits ou signalement de la contamination de flacons de vaccins).
8. Dans le protocole de surveillance de la couverture ou des activités de suivi, ou de surveillance de la campagne de vaccination, prévoir des stratégies de détection active des ESAVI à haut risque.
9. Avant le lancement de la campagne, connaître le personnel et le former sur les ESAVI les plus fréquents, sur leurs taux d'incidence naturels ou prévus et sur les taux d'incidence ou historiques de l'évènement clinique en question dans le secteur où la campagne doit se dérouler.
10. Penser à mettre sur pied un plan de crise en prévision des diverses situations susceptibles de se produire pendant la campagne de vaccination.
11. Il est très important de rendre plus souple l'analyse des données produites dans le contexte d'une campagne. La détection précoce de grappes géographiques ou temporelles peut éviter une urgence de santé publique.
12. Dans les notifications périodiques, inclure les progrès de la campagne, les rapports de sécurité des vaccins avec les calculs d'indicateurs d'ESAVI et, au besoin, la rétroaction vers les procédures de la campagne.
13. Envisager la possibilité d'instaurer un comité chargé d'examiner les ESAVI, d'analyser les causes des faits signalés (constitué par exemple de spécialistes en neurologie, pédiatrie, immunologie et pathologie) et qui pourrait être convoqué au besoin. Il serait bon que les membres de ce comité soient des représentants officiels des principales associations professionnelles⁴.

4 Organisation panaméricaine de la Santé. Vacunación segura: cómo enfrentar los eventos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización. Washington, D.C. : OPS ; 2002.

Réponse aux grappes de cas de réaction de stress associé à la vaccination ou de maladie psychogène massive

La réaction de **stress lié à la vaccination**, auparavant appelé réaction d'**anxiété liée à la vaccination**, est « une réponse au stress qui peut apparaître chez certains sujets devant recevoir une injection ; elle comprend un éventail de manifestations qui peuvent aller d'une réponse aiguë au stress (par ex. syncope ou pré-syncope vasovagale et hyperventilation) à des symptômes neurologiques dissociatifs parfois accompagnés de convulsions non épileptiques ou pseudocrises »⁵.

Ce type d'ESAVI a fait l'objet d'une attention particulière dans plusieurs pays de la Région à la suite de l'intérêt qu'il a suscité dans la communauté en général et dans les médias⁶, et également à cause de l'effet néfaste qu'il a pu avoir sur les programmes nationaux de vaccination lors de l'apparition de grappes régionales.

Depuis 2017, le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS) a attiré l'attention de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) sur l'élaboration de guides qui permettraient de normaliser l'approche à adopter à partir des faits démontrés afin que les autorités nationales puissent offrir une réponse cohérente sans nuire (ou en nuisant le moins possible) à l'administration des vaccins. Ci-dessous sont présentées quelques recommandations spécifiques pour la prise en charge de ces ESAVI.

Aspects importants de la prise en charge des cas individuels

La première recommandation concerne la caractérisation et la classification de l'évènement. La réponse liée au stress causé par la vaccination peut apparaître peu de temps avant la vaccination, pendant celle-ci ou, dans la majorité des cas, quelques minutes après. Il existe trois syndromes qui prêtent à confusion et qu'il faut savoir différencier parce que l'un d'entre eux peut mettre en danger la vie de la personne touchée. Ces trois syndromes sont l'anaphylaxie, la syncope et l'anxiété. L'anaphylaxie est la seule qui peut menacer la vie du sujet par ses effets sur la physiologie cardio-respiratoire. De plus, son traitement n'est pas exempt de risques non plus, et il est donc très important d'identifier correctement la réponse observée. En général, une réponse liée au stress est un diagnostic d'exclusion, et on doit faire tous les efforts pour identifier hors de tout doute la cause des signes et symptômes présents chez la personne vaccinée.

L'anamnèse et l'examen physique sont essentiels à la classification de l'évènement (Tableau A1).

Le traitement de l'anaphylaxie doit être effectué conformément aux guides nationaux ; en l'absence de ceux-ci, il est recommandé de se référer à certains guides internationaux pour le traitement d'urgence. En cas de syncope, on doit étendre l'anamnèse afin de déterminer les causes

5 Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale, 6-7 décembre 2017. *Relev Epidemiol Hebd* [Internet]. 2018 [consulté le 28 février 2019] ; 93(2):17-30. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29350500> ; Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 5-6 décembre 2018. *Relev Epidemiol Hebd* [Internet]. 2019;94(4):45-52.

6 Miller LC, Rosas SR, Hall K. Using concept mapping to describe sources of information for public health and school nursing practice. *J Res Nurs* [Internet]. 2011 [consulté le 9 novembre 2012] ; 17(5):466-81. Disponible sur <http://jrn.sagepub.com/content/early/2011/06/21/1744987111403883>.

TABLEAU A1. Présentation clinique et prise en charge de l'anaphylaxie, de la syncope et de l'anxiété associées à la vaccination

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES	ANAPHYLAXIE	SYNCOPE	ANXIÉTÉ
Apparition	Précoce, 5 à 30 minutes après la vaccination	Avant, pendant ou peu de temps après la vaccination	Avant, pendant ou peu de temps après la vaccination
Présentation clinique et comportement	Inquiétude, nervosité, agitation	Peur, vertiges, étourdissements, faiblesse, engourdissement	Peur, vertiges, étourdissements, faiblesse, engourdissement, hyperventilation et sensation de chatouillement
SYMPTÔMES, PAR SYSTÈME			
Cutané	Éruption cutanée, enflure des yeux et du visage, exanthème généralisé	Pâleur, sueur, peau froide et moite	Pâleur, sueur, peau froide et moite
Respiratoire	Respiration bruyante et constriction des voies respiratoires (stridor et sifflements)	Respiration normale et profonde	Respiration rapide et superficielle
Cardiovasculaire	Augmentation de la fréquence cardiaque, diminution de la pression artérielle, dysrythmie, arrêt cardiaque	Diminution de la fréquence cardiaque, diminution transitoire de la pression artérielle	Augmentation de la fréquence cardiaque, pression artérielle normale ou élevée
Gastro-intestinal	Nausées, vomissements, coliques abdominales	Nausées et vomissements	Nausées et vomissements
Neurologique	Perte de conscience, peu de réponse en position allongée	Perte transitoire de conscience, bonne réponse en position allongée, convulsion tonico-clonique	Pseudo-convulsion, tremblement, faiblesse, fourmillements de la face et des extrémités
Apparition en grappes	Non	Oui	Oui
Prise en charge clinique	Adrénaline Évaluer l'ABC de la réanimation cardiorespiratoire Liquides par voie intraveineuse Antihistaminiques Corticostéroïdes Hospitalisation	Tourner le corps sur le côté Effectuer la manœuvre d'ouverture des voies aériennes Surveiller la respiration et le pouls Évaluer la présence de lésions Traiter la cause première	Asseoir ou coucher le patient Si le patient est en hyperventilation, lui indiquer les manœuvres nécessaires et contrôler sa respiration

Source : adaptation de Loharikar A, Suragh TA, MacDonald NE, Balakrishnan MR, Benes O, Lamprianou S et al. Anxiety-related adverse events following immunization (AEFI): a systematic review of published clusters of illness. *Vaccine*. 2018;36(2):299-305. Disponible sur <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.11.017>.

sous-jacentes et consulter les spécialistes correspondants. La réaction d'anxiété comprend une gamme de troubles qui doivent être diagnostiqués et évalués par un spécialiste en santé mentale.

Prise en charge des grappes de cas

Une grappe se définit comme l'apparition de deux événements identiques ou plus qui sont liés dans le temps, dans l'espace ou selon le type de vaccin utilisé⁷. On doit reconnaître à tout moment que la réaction émotionnelle à une situation ou un événement stressant peut se propager rapidement.

Les grappes de cas surviennent le plus souvent dans les communautés fermées ou les institutions (par ex. collèges, centres de soins de personnes vulnérables et casernes), en présence d'un facteur qui retient l'attention des médias de masse : administration d'un nouveau vaccin ou d'un vaccin nouveau pour le programme de vaccination du pays ou territoire concerné, changement apporté à l'administration d'un vaccin déjà connu du programme, interventions invasives ou propres à attirer l'attention, etc.

Les grappes peuvent aussi être liées à l'importance de la couverture accordée aux premiers cas par les réseaux sociaux ou par les médias, ou à une réaction disproportionnée de la part d'autres personnes comme des adultes ou les employés devant intervenir lors de l'urgence. Ce phénomène est fréquent chez certains groupes d'âge comme les adolescents et les jeunes adultes, et il est absent chez les enfants⁸.

Lorsqu'une réponse disproportionnée apparaît chez un grand nombre de personnes, on parle d'*hystérie de masse* ou de *maladie psychogène de masse*⁹. Même en présence d'une étiologie psychogène, on doit toujours exclure toute pathologie organique qui pourrait expliquer l'évènement. Il faut reconnaître que, mêlés à des cas de conversion, il peut toujours survenir des cas de syndromes réels qui exigent une prise en charge médicale urgente.

Il importe d'accorder toute l'attention voulue aux incidents de ce type parce qu'ils peuvent avoir de graves répercussions sur la continuité du programme, comme cela a été démontré dans certaines notifications d'évènements de cette nature.

7 Loharikar A, Suragh TA, MacDonald NE, Balakrishnan MR, Benes O, Lamprianou S et al. Anxiety-related adverse events following immunization (AEFI): a systematic review of published clusters of illness. *Vaccine* [Internet]. 2018;36(2):299-305. Disponible sur <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.11.017> ; Weir E. Mass sociogenic illness. *CMAJ* [Internet]. 2005 [consulté le 28 février 2019] ;172(1):36. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15632400>.

8 Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale, 6-7 décembre 2017. *Relev Epidemiol Hebd* [Internet]. 2018 [consulté le 28 février 2019];93(2):17-30. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29350500> ; Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 5-6 décembre 2018. *Relev Epidemiol Hebd* [Internet]. 2019;94(4):45-52.

9 Weir E. Mass sociogenic illness. *CMAJ* [Internet]. 2005 [consulté le 28 février 2019] ; 172(1):36. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15632400>.

Voici quelques recommandations pour la gestion de ces situations :

1. Les personnes présentant des facteurs de risque de réponse liée au stress dû à la vaccination doivent être vaccinées à des moments différents, et on doit leur offrir un rendez-vous dans un endroit privé.
2. Lorsque l'évènement se produit chez plusieurs sujets, les prendre en charge séparément les uns des autres et à l'écart des sujets non touchés.
3. Évaluer le risque d'apparition de ces évènements lors de campagnes de vaccination massive et prendre les précautions nécessaires au moment de la planification des détails.
4. Prendre en compte la ventilation de l'aire de vaccination, la température, les longues files d'attente, le manque d'intimité et l'entassement qui risque de se produire, autant de facteurs qui favorisent l'apparition de réactions vasovagales.
5. S'appuyer sur des alliances avec les chefs de la communauté et les guides d'opinion pour qu'ils envoient des messages objectifs visant à rassurer la population non touchée.
6. Se doter de trousse de communication et d'information avec des messages fondés sur les faits démontrés concernant la sécurité des vaccins.
7. Après la vaccination, demander à la personne touchée de rester dans l'aire de vaccination pendant 30 minutes ; cet endroit doit être bien éclairé et ventilé, avec des éléments de distraction.
8. Dans les situations à risque, avant la vaccination, former le personnel soignant pour lui permettre de répondre à ce type d'évènement. Lui procurer les documents d'information pertinents sur la façon de différencier les réponses anaphylactiques, les syncopes et l'anxiété, et sur leur prise en charge.
9. Lorsque l'évènement se produit, mettre en œuvre le plan de crise conçu pour la campagne.
10. Il est essentiel que les professionnels de la santé appelés à répondre aux cas individuels se montrent bienveillants, aimables et empathiques. Ils doivent apporter une attention adéquate et adaptée à la cause des symptômes de la personne vaccinée, sans aller trop loin si aucune intervention invasive n'est nécessaire.

Annexe B. Outils d'analyse de causalité d'évènements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation

Étape 1. Eligibilité et formulation de la question de causalité

Prénom et nom de la personne vaccinée	
Nom d'un ou de plusieurs des vaccins administrés	
Quel est le diagnostic valide ?	
Le diagnostic répond-il à la définition de cas ?	

Question de causalité :

Le vaccin _____ (ou la vaccination avec _____) est-il (est-elle) la cause de _____ ?

Ce cas répond-il aux critères en vue de l'analyse de causalité ? Si la réponse est affirmative, passer à l'étape 2.

Étape 2. Liste de vérification concernant l'évènement

Cocher ✓ toutes les cases pertinentes.

I. Existe-t-il des données fiables concernant d'autres causes ?	Oui	Non	NSP	SO	Observations
1. Chez cette personne, les antécédents cliniques, l'examen clinique ou les tests de laboratoire ont-ils confirmé l'existence d'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 ?					
Composantes du vaccin					
1. Dans la littérature (écrits publiés et révisés par les pairs), certains éléments permettent-ils de croire que ce vaccin ou ces vaccins peuvent causer l'évènement notifié, même lorsqu'ils sont administrés correctement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. Est-il biologiquement plausible que le vaccin ait pu causer l'évènement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3. Chez cette personne, a-t-on effectué un test spécifique qui a démontré le lien causal avec le vaccin ou l'une quelconque de ses composantes ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Qualité du ou des vaccins					
4. Le vaccin administré à cette personne a-t-il subi une perte de qualité, est-il de mauvaise qualité ou est-il contrefait ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Erreur de programme					
5. Chez cette personne, y a-t-il eu une erreur au moment de la prescription ou de la mise en œuvre des recommandations pour l'utilisation du vaccin (par ex. respect de la date de péremption, vérification de l'identité du récepteur, entre autres) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6. Chez cette personne, le vaccin (ou l'un de ses ingrédients) a-t-il été administré de façon non stérile ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

7. Ce vaccin présentait-il un aspect macroscopique anormal (par ex. couleur, turbidité, présence de substances étrangères) au moment où il a été administré à cette personne ?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8. Quand le sujet a été vacciné, la personne chargée d'administrer le produit a-t-elle commis une erreur de reconstitution ou de préparation du vaccin (par ex. mauvais produit ou diluant, mélange inadéquat ou erreur de remplissage de la seringue, entre autres) ?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
9. Y a-t-il eu une erreur de manipulation du vaccin administré à la personne (par ex. interruption de la chaîne du froid pendant le transport, l'entreposage ou l'administration du vaccin, entre autres) ?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
10. Le vaccin a-t-il été administré à cette personne de la mauvaise façon (par ex. erreur de dosage, mauvais choix du site ou de la voie d'administration, mauvaise taille de l'aiguille, entre autres) ?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Anxiété causée par la vaccination (réaction provoquée par le stress dû à la vaccination)

11. Chez cette personne, l'évènement a-t-il pu être une réaction provoquée par le stress dû à la vaccination (par ex. réponse de stress aigu, trouble vasovagal, hyperventilation ou anxiété) ?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
---	---

Si la réponse à l'une ou l'autre des questions de la partie II est oui, l'évènement est-il survenu au cours de la période prévue de risque plus élevé ?

	Oui	Non	NSP	SO	Observations
1. Chez cette personne, l'évènement est-il survenu dans un laps de temps normal après l'administration du vaccin ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

III. Certaines données fiables contredisent-elles l'hypothèse d'un lien causal ?

	Oui	Non	NSP	SO	Observations
1. Existe-t-il un ensemble de données publiées fiables (révisions systématiques, révisions du GACVS, entre autres) qui contredisent l'hypothèse d'un lien causal entre le vaccin et l'ESAVI ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

IV. Autres facteurs à prendre en compte pour la classification

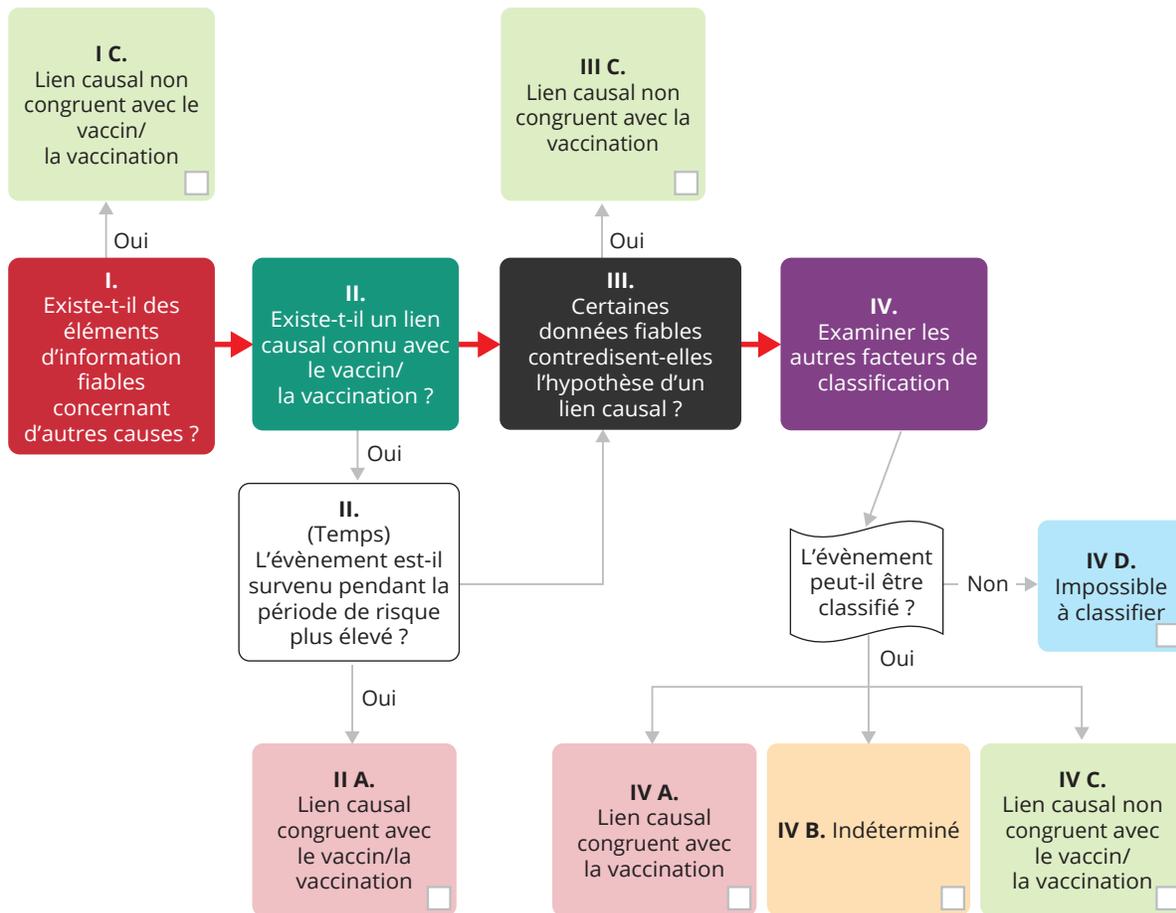
	Oui	Non	NSP	SO	Observations
1. Dans le passé, cette personne a-t-elle été touchée par un évènement semblable après avoir reçu une dose d'un vaccin semblable ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. Dans le passé, cette personne a-t-elle été touchée par un évènement semblable indépendamment de toute vaccination ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3. Chez cette personne, l'évènement aurait-il pu survenir indépendamment de la vaccination (incidence naturelle) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4. Cette personne était-elle atteinte d'une autre maladie ou affection préexistante, ou présentait-elle un facteur de risque qui aurait pu contribuer à l'ESAVI ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5. La personne prenait-elle un médicament avant d'être vaccinée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6. Avant l'évènement, la personne vaccinée avait-elle été exposée à un facteur de risque potentiel (autre que le vaccin, par ex. allergènes, produits pharmaceutiques, produits d'herboristerie, etc.) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

NSP : ne sait pas ; SO : sans objet ; GACVS : Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale ; ESAVI : évènement supposément attribuable à la vaccination ou à l'immunisation.

Selon l'analyse présentée ici, les données disponibles suggèrent ce qui suit :

Étape 3. Algorithme

Revoir toutes les étapes, suivre le cheminement obligatoire (flèches rouges) et cocher toutes les réponses possibles.



Étape 4. Classification de l'évènement

Disponibilité d'information adéquate

A. Présence d'un lien causal associé au vaccin

A1. Évènement lié à l'une des composantes du vaccin (selon les données publiées dans la littérature).

A2. Évènement lié à l'une des composantes du vaccin (selon les données publiées dans la littérature).

A. Présence d'un lien causal associé au processus de vaccination

A3. Évènement lié à une erreur de programme

A4. Évènement dû au stress survenu immédiatement avant, pendant ou immédiatement après la vaccination

B. Indéterminé

B1. La relation temporelle est congruente, mais il n'y a aucune preuve suffisante d'un lien causal avec le vaccin (il peut s'agir d'un évènement lié au vaccin depuis une date récente).

B2. Les facteurs déterminants de la classification font état de tendances contradictoires en faveur et contre un lien causal avec la vaccination

C. Sans lien causal associé au vaccin ou le processus de vaccination

C. Cause concomitante

Maladie sous-jacente ou émergente, ou affection causée par l'exposition à autre chose que le vaccin ou le processus de vaccination

NON-disponibilité d'information adéquate

Impossible à classifier

Ajouter l'information supplémentaire requise en vue de la classification du cas.

Dans des situations où des évènements erronés ont été identifiés, et une analyse de causalité amorcée, il faut les inclure dans cette catégorie.

Annexe C. Liste de vérification pour l'évaluation de l'état de préparation en vue de la communication en cas de crise

Le Tableau C1 contient la liste de vérification pour l'évaluation de l'état de préparation en vue de la communication en cas de crise.

TABEAU C1. Liste de vérification pour l'évaluation de la communication en cas de crise

PLANIFICATION DE LA COMMUNICATION EN CAS DE CRISE	
Un plan de communication en cas de crise a été élaboré.	<input type="checkbox"/>
Le plan de communication en cas de crise a été transmis à tous les acteurs pertinents dont les décideurs, les associés et les influenceurs.	<input type="checkbox"/>
Le plan a été adopté par le niveau de gestion ou administratif le plus élevé.	<input type="checkbox"/>
Le plan de communication est flexible, de sorte qu'il peut s'appliquer à différents types de crises.	<input type="checkbox"/>
COORDINATION ET COLLABORATION	
On a établi un groupe de communication ou un mécanisme de collaboration comparable.	<input type="checkbox"/>
En cas de crise, la coordination entre les acteurs représentant les différents ministères et institutions publiques ainsi que les divers domaines techniques est clairement définie.	<input type="checkbox"/>
Le plan définit les mécanismes d'approbation rapide en cas de crise (par ex. pour les communiqués de presse).	<input type="checkbox"/>
Le plan est révisé une fois par an.	<input type="checkbox"/>
MÉCANISMES DE RÉPONSE À LA CRISE	
On a clairement déterminé qui aura la responsabilité d'assurer, en quelques heures, la parution de l'information sur le site Web et des communiqués de presse en cas de crise.	<input type="checkbox"/>
Il existe des consignes claires sur la diffusion rapide de l'information aux échelons régionaux et locaux.	<input type="checkbox"/>
Les porte-parole ont reçu la formation pertinente.	<input type="checkbox"/>
On a rédigé des messages et des déclarations.	<input type="checkbox"/>
On a préparé une liste des questions fréquentes sur la vaccination.	<input type="checkbox"/>
On a calculé les taux prévus des différents types d'événements en l'absence de vaccination.	<input type="checkbox"/>

MÉDIAS

Des activités en continu sont menées pour renforcer les relations avec les éditeurs des médias et avec les journalistes.

On a formé les journalistes et les éditeurs pour leur apporter de nouvelles connaissances sur la vaccination.

On a instauré des mécanismes qui permettront de répondre aux questions des médias en cas de crise.

On dispose d'une liste de contacts dans les médias, qu'on met à jour en continu.

On dispose d'une liste d'experts externes (indépendants) qui seront des sources d'information efficaces pour les médias (y compris les experts et les porte-parole pertinents).

DÉCIDEURS, ASSOCIÉS ET INFLUENCEURS

Des activités en continu sont menées pour établir des relations avec des personnes qui exercent une influence sur l'opinion relative à la vaccination.

PUBLIC

Des activités systématiques de communication sont menées pour sensibiliser le public aux risques et aux avantages des maladies et de la vaccination.

On a effectué des recherches pour comprendre les facteurs qui mènent à une acceptation et à une demande à l'égard de la vaccination.

On assure un suivi de l'opinion publique sur les vaccins de façon à pouvoir détecter les problèmes nouveaux et y répondre.

Les agents de santé de première ligne ont reçu une formation sur la sécurité des vaccins et sur la communication avec les parents et les personnes vaccinées.

Source : adaptation de Bureau régional de l'Europe de l'Organisation mondiale de la Santé. Vaccines and immunization: checklist for preparedness. Genève : OMS ; 2017. Disponible sur <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/publications/2017/checklist-for-preparedness-2017>.

L'une des composantes essentielles du système de sécurité vaccinale est la surveillance des événements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation (ESAVI). Cette surveillance doit permettre de détecter précocement tout événement indésirable survenu après la vaccination ; l'objectif recherché est de contrôler et classifier les risques liés au vaccin, au processus de fabrication, au transport, à l'entreposage, à l'administration ou à tout facteur propre à la personne vaccinée, ou bien d'exclure tout lien entre ledit événement et le vaccin.

Le présent manuel a été adapté pour la Région des Amériques à partir du *Manuel mondial pour la surveillance des manifestations post-vaccinales indésirables* publié par l'Organisation mondiale de la Santé en 2014. On y trouvera un exposé technique exhaustif de tous les processus et toutes les procédures nécessaires au déploiement et à la mise en œuvre de systèmes de surveillance des ESAVI de haute qualité. Il s'appuie sur l'expérience de plusieurs spécialistes en sécurité vaccinale de la Région et du monde entier, d'experts des programmes nationaux de vaccination, d'autorités nationales de réglementation et d'autres institutions qui ont apporté les connaissances pertinentes sur la surveillance de ces événements.

Ce document est destiné à servir de guide aux responsables des programmes nationaux de vaccination, aux responsables de la pharmacovigilance des autorités réglementaires nationales et autres institutions chargées de la sécurité vaccinale ; ils y trouveront les outils intéressants qui leur permettront de mettre en œuvre les normes internationales en matière de détection des événements, d'investigations connexes, d'analyse de causalité, de gestion de données des ESAVI et de communication des risques, entre autres.

www.paho.org

OPS



Organisation
panaméricaine
de la Santé



Organisation
mondiale de la Santé
BUREAU RÉGIONAL DES
Amériques

