



Contents

- 45 Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 5–6 December 2018

Sommaire

- 45 Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins, 5-6 décembre 2018

Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 5–6 December 2018

The Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), an independent expert clinical and scientific advisory body, provides WHO with scientifically rigorous advice on vaccine safety issues of potential global importance.¹ GACVS held its 39th meeting in Geneva, Switzerland, on 5–6 December 2018,² when it examined the safety profile of a conjugate typhoid vaccine. It also reviewed 4 generic issues: the status of no-fault vaccine injury compensation programmes (VICPs), immunization stress-related reactions, the development of an updated global vaccine safety strategy and case studies of safety communication in the case of errors in the administration of measles-containing vaccines.

Safety of typhoid conjugate vaccine

GACVS previously reviewed the safety of typhoid vaccines, including the newer generation of typhoid conjugate vaccines (TCVs), in December 2016.³ The Committee noted that its conclusions and recommendations formed part of the evidence reviewed by the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization for a revised policy and an updated WHO position paper on the use of typhoid vaccines, issued in March 2018.⁴ The new position paper includes the first recommendation for routine use of TCV as a single intramuscular dose for primary vaccination of

Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins, 5-6 décembre 2018

Le Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins (GACVS) est un organe consultatif indépendant composé d'experts cliniques et scientifiques qui fournissent à l'OMS des conseils d'une grande rigueur scientifique sur des problèmes de sécurité des vaccins susceptibles d'avoir une portée mondiale.¹ Le GACVS a tenu sa 39^e réunion à Genève (Suisse) les 5 et 6 décembre 2018.² À cette occasion, il a examiné le profil d'innocuité d'un vaccin antityphoïdique conjugué et a abordé 4 questions génériques: la situation des programmes d'indemnisation hors faute en cas de préjudice lié à la vaccination (VICP, de l'anglais «vaccine injury compensation programmes»), les réactions vaccinales liées au stress, la mise à jour de la stratégie mondiale pour la sécurité des vaccins et des études de cas sur la communication en matière de sécurité lors d'erreurs commises avec des vaccins à valence rougeole.

Innocuité du vaccin antityphoïdique conjugué

En décembre 2016, le GACVS avait étudié l'innocuité des vaccins antityphoïdiques, y compris des vaccins antityphoïdiques conjugués (VTC) de nouvelle génération.³ Le Comité a indiqué que les conclusions et recommandations qu'il avait émises ont fait partie des éléments examinés par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) pour formuler une politique révisée et une note de synthèse OMS actualisée sur l'utilisation des vaccins antityphoïdiques, laquelle a été publiée en mars 2018.⁴ Cette nouvelle note de synthèse contient la première recommandation émise concernant l'utilisation systéma-

¹ See No. 41, 1999, pp. 337–338.

² GACVS invited additional experts to present and discuss evidence on particular topics, who included experts affiliated with: Monash Children's Hospital, Melbourne, Australia; Centre for Disease Control, Beijing, China; Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (GA), USA; Women's and Children's Hospital, Adelaide, Australia; Dalhousie University, Halifax, Canada; University of Siena, Italy; University of Oxford, United Kingdom; Aga Khan University, Karachi, Pakistan.

³ See No. 92, 2017, pp. 17–19.

⁴ See No. 93, 2018, pp. 153–172.

¹ Voir N° 41, 1999, pp. 337-338.

² Le GACVS a invité d'autres experts à présenter et à analyser les données relatives à des sujets particuliers. Ces experts étaient affiliés entre autres aux organismes suivants: Monash Children's Hospital, Melbourne (Australie); Centre for Disease Control, Beijing (Chine); Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA (États-Unis); Women's and Children's Hospital, Adelaide (Australie); Dalhousie University, Halifax (Canada); Université de Sienne (Italie); Université d'Oxford (Royaume-Uni); Aga Khan University, Karachi (Pakistan).

³ Voir N° 92, 2017, pp. 17-19.

⁴ Voir N° 93, 2018, pp. 153-172.

infants and children from 6 months of age and adults ≤45 years of age and in catch-up campaigns in children ≤15 years of age in typhoid-endemic regions. Further, TCV is recommended for the control of typhoid in epidemic settings.

GACVS received newly available data on the Vi-tetanus toxoid conjugate vaccine Tybbar-TCV™ (produced by Bharat Biotech International Limited), currently the only licensed TCV available internationally and pre-qualified by WHO. The data comprised preliminary safety data on Tybbar-TCV™ from 3 ongoing trials of effectiveness in the field conducted by the Typhoid Vaccine Acceleration Consortium (TyVAC), data from early public sector use of the vaccine in India and Pakistan and data from private sector use in India reported to the manufacturer.

The Committee reviewed the preliminary results of individually randomized control trials by the TyVAC in Malawi and Nepal (with Group A meningococcal vaccine as the control) and a cluster randomized trial in Bangladesh (with Japanese encephalitis SA14-14-2 vaccine as the control). While only blinded data could be presented to GACVS, they represent adverse events data for approximately 24000 children and serious adverse events data for 99000 children aged between 9 months and 15 years in the TCV and control arms in the 3 trials. Solicited local and systemic adverse reactions were reported with a similar frequency in the 2 arms at all trial sites, and most events were of mild or moderate severity. Specifically, fever and pain were reported in 3–8% and 1–7% of vaccinees in each arm, respectively, while other non-specific local and systemic reactions occurred in 0–3% of vaccinees in each arm. The occurrence of serious adverse events was similar in the 2 arms.

Additional data were presented on passive and active surveillance of adverse events in 2 mass immunization campaigns with TCV in 2018: (i) in response to a typhoid outbreak caused by an extensively drug-resistant strain of *Salmonella* Typhi in Hyderabad, Pakistan; and (ii) for introduction of the vaccine into the routine childhood immunization programme in Navi Mumbai, India. Approximately 110 000 doses of TCV were administered in each campaign to children aged 6 months to 10 years in Pakistan and aged 9 months to <15 years in India. Preliminary results from the 2 campaigns showed an adverse event profile similar to those of other routine injectable vaccines, with low rates of mild-to-moderate local and systemic events overall. Fever, pain and swelling at the injection site were the commonest adverse events in both settings. Data from passive surveillance suggested underreporting of adverse events; however, active surveillance was robust, as supported by the use of Brighton Collaboration case definitions. At 5 sentinel hospital sites in Navi Mumbai, 43 cases of thrombocytopenia were observed among vaccine recipients, and 299 cases were observed among unvaccinated children (no statistically significant difference between the 2 groups). The large number of thrombocytopenia cases among unvaccinated children and a final diagnosis of

tique du VTC, sous forme de dose intramusculaire unique, pour la primovaccination des nourrissons et des enfants à partir de l'âge de 6 mois et des adultes de ≤45 ans, ainsi que dans le cadre de campagnes de rattrapage chez les enfants de ≤15 ans, dans les régions d'endémie de la fièvre typhoïde. Le VTC est en outre recommandé pour combattre la fièvre typhoïde dans les situations d'épidémie.

Le GACVS a reçu de nouvelles données sur le vaccin Tybbar-TCV™ (vaccin conjugué Vi-anatoxine tétanique fabriqué par Bharat Biotech International Limited), qui est actuellement le seul vaccin VTC homologué disponible à l'échelle internationale et préqualifié par l'OMS. Parmi ces données figuraient des données préliminaires sur l'innocuité du Tybbar-TCV™ provenant de 3 essais d'efficacité sur le terrain, encore en cours, mené par le Typhoid Vaccine Acceleration Consortium (TyVAC), ainsi que les premières données issues de l'utilisation du vaccin dans le secteur public en Inde et au Pakistan et les données transmises au fabricant dans le cadre de l'utilisation du vaccin dans le secteur privé en Inde.

Le Comité a pris connaissance des résultats préliminaires des essais contrôlés randomisés menés par le TyVAC au Malawi et au Népal (utilisant le vaccin antiméningococcique du groupe A comme témoin) et d'un essai randomisé par grappes au Bangladesh (utilisant le vaccin SA14-14-2 contre l'encéphalite japonaise comme témoin). Bien que seules des données en aveugle aient pu être présentées au GACVS, ces dernières représentaient des données concernant les manifestations indésirables pour environ 24000 enfants ainsi que les manifestations indésirables grave pour environ 99000 enfants âgés de 9 mois à 15 ans dans les groupes vaccinés par TCV et les contrôles des 3 études. Sur tous les sites, les réactions indésirables locales et systémiques signalées sur demande étaient de fréquence comparable dans les 2 bras d'étude et étaient généralement bénignes ou modérées: l'apparition de fièvre et de douleur a été signalée par 3-8% et 1-7% des personnes vaccinées dans chaque bras, respectivement, et d'autres réactions locales et systémiques non spécifiques sont survenues chez 0-3% des sujets vaccinés dans chaque bras d'étude. La fréquence des manifestations indésirables graves était semblable dans les 2 bras.

Le Comité a pris connaissance de données supplémentaires issues de la surveillance passive et active des manifestations indésirables lors de 2 campagnes de vaccination de masse par le VTC menées en 2018 i) en riposte à une flambée de fièvre typhoïde imputable à une souche de *Salmonella* Typhi ultra-résistante aux médicaments à Hyderabad, au Pakistan et ii) aux fins de l'introduction du vaccin dans le programme de vaccination systématique de l'enfant à Navi Mumbai, en Inde. Environ 110000 doses de VTC ont été administrées à des enfants dans le cadre de chacune de ces campagnes, la tranche d'âge ciblée allant de 6 mois à 10 ans au Pakistan et de 9 mois à <15 ans en Inde. Les résultats préliminaires de ces 2 campagnes indiquaient que le profil des manifestations indésirables était analogue à celui d'autres vaccins injectables du programme de vaccination systématique, avec un taux globalement faible de manifestations locales et systémiques bénignes à modérées. Fièvre, douleur et œdème au point d'injection étaient les manifestations indésirables les plus courantes dans le cadre de ces deux campagnes. Les données de la surveillance passive semblaient indiquer une sous-notification des manifestations indésirables; cependant, la surveillance active était solide, s'appuyant sur les définitions de cas établies par la Brighton Collaboration. Dans 5 hôpitaux sentinelles de Navi Mumbai, 43 cas de thrombopénie ont été observés parmi les sujets vaccinés et 299 cas chez les enfants non vaccinés (pas de différence statistiquement significative entre les

dengue reported in more than half the cases suggested ongoing transmission of dengue viral infection unrelated to the TCV campaign.

Post-licensure safety data for Typbar-TCVTM reported to the manufacturer (with approximately 8 million doses marketed), based on approximately 9000 reports received from paediatricians in the private sector in India and through periodic safety reports, showed an acceptable safety profile (similar to that in public sector use) and did not raise any safety signals.

On the basis of the available data from a variety of settings, GACVS concluded that the safety profile of the Typbar-TCVTM vaccine is reassuring, and no signals of serious adverse events were presented. The Committee also noted the absence of prior theoretical safety concerns for this TCV in the safety profile of its components. Nonetheless, GACVS recommends that countries that introduce TCV into their routine immunization schedule or into campaigns make every effort to ensure robust monitoring of safety (as for any new vaccine) in order to add data on co-administration of TCV with other routine childhood vaccines or in special populations, to detect any signals that require further investigation and to maintain public confidence in the immunization programme.

Further analysis of unblinded safety data from the ongoing TyVAC trials and from the campaigns in Pakistan and India, including the safety profile of TCV in malnourished children, are expected and will be considered by the Committee when they become available. GACVS will also consider future reviews of safety data as warranted, in particular for special populations, including pregnant women. It recommends examination of concomitant administration with other vaccines, such as that against measles, mumps and rubella (MMR), in large-scale campaigns with the currently available TCV and with additional TCVs with different carrier proteins, which are in development.

Vaccine injury compensation programmes

Vaccine injury compensation programmes (VICPs) are no-fault schemes established to compensate individuals who experience a vaccine-related injury due to the inherent risks of vaccination. These programmes do not require injured parties or their legal representatives to prove negligence or fault by the vaccine provider, the health care system or the manufacturer before compensation. They serve to waive the need for accessing compensation through litigation. As of 2010, compensation schemes for vaccine-related injuries had been identified and characterized in only 19 WHO Member States,⁵ none of which were low- or middle-income countries. With improved global capacity for vaccine safety surveillance, including more reporting and investigation of “adverse events following immunization”

2 groupes). Le nombre important de cas de thrombopénie chez les enfants non vaccinés et le fait que la dengue ait été diagnostiquée dans plus de la moitié des cas semblent signaler une transmission en cours de l'infection par le virus de la dengue, sans lien avec la campagne de vaccination par le VTC.

Les données d'innocuité post-homologation du vaccin Typbar-TCVTM communiquées au fabricant (après commercialisation d'environ 8 millions de doses), fondées sur quelque 9000 notifications provenant de pédiatres du secteur privé en Inde et sur des rapports de sécurité périodiques, ont révélé un profil d'innocuité acceptable (semblable à celui observé dans le secteur public) et n'ont mis en évidence aucun signal de sécurité.

Au vu des données disponibles, provenant d'origines multiples, le GACVS a conclu que le profil d'innocuité du vaccin Typbar-TCVTM est rassurant, notant qu'aucun signal de manifestations indésirables graves n'a été constaté. Le Comité a également observé que le profil d'innocuité des composants du VTC ne suscitait pas d'inquiétude théorique a priori quant à la sécurité du vaccin. Toutefois, le GACVS recommande aux pays souhaitant introduire le VTC dans leur calendrier de vaccination systématique ou dans des campagnes vaccinales de déployer tous les efforts nécessaires pour garantir une surveillance rigoureuse de l'innocuité (comme pour tout nouveau vaccin) afin de recueillir des données supplémentaires sur la coadministration du VTC avec d'autres vaccins du programme de vaccination systématique de l'enfant ou sur son utilisation dans des populations particulières, d'identifier tout signal exigeant une enquête complémentaire et de préserver la confiance du public à l'égard du programme de vaccination.

Lorsque les données d'innocuité sans insu des essais du TyVAC et des campagnes menées au Pakistan et en Inde deviendront disponibles, notamment celles portant sur le profil d'innocuité du VTC chez les enfants malnutris, elles feront l'objet d'une analyse plus approfondie et seront examinées par le Comité. À l'avenir, le GACVS envisagera également d'examiner d'autres données d'innocuité selon les besoins, en particulier pour certaines populations spécifiques, dont les femmes enceintes. Le Comité recommande que la coadministration avec d'autres vaccins, comme le vaccin antirougeoleux-antiourlien-antirubéoleux (ROR), soit étudiée dans le cadre de campagnes à grande échelle, tant pour le vaccin VTC actuellement disponible que pour d'autres VTC en cours de développement qui utilisent des protéines porteuses différentes.

Programmes d'indemnisation en cas de préjudice lié à la vaccination

Les programmes d'indemnisation en cas de préjudice lié à la vaccination (VICP) sont des régimes hors faute établis pour indemniser les personnes qui ont subi des préjudices liés à l'administration d'un vaccin du fait des risques inhérents à la vaccination. Les parties lésées ou leurs représentants légaux ne sont pas tenus de fournir la preuve qu'une négligence ou une faute a été commise par le prestataire, le système de santé ou le fabricant pour être indemnisés. Ces programmes visent à permettre un accès à l'indemnisation sans qu'il soit nécessaire de recourir à une procédure judiciaire. En 2010, des programmes d'indemnisation en cas de préjudice lié à la vaccination avaient été identifiés et caractérisés dans seulement 19 États Membres de l'OMS,⁵ dont aucun n'était un pays à revenu faible ou intermédiaire. Grâce au renforcement des capacités mondiales de surveillance de la sécurité vaccinale,

⁵ Looker C, Kelly H. No-fault compensation following adverse events attributed to vaccination: a review of international programmes. Bull World Health Organ 2011;89:371–378.

⁵ Looker C, Kelly H. No-fault compensation following adverse events attributed to vaccination: a review of international programmes. Bull World Health Organ 2011;89:371–378.

(AEFI) in low- and middle-income countries, WHO Member States are identifying and documenting reactions, with scientific evidence of causal associations with vaccination. This has led to increased interest and discussion of the need for national no-fault compensation policies for vaccine injuries.

GACVS was presented with the results of a global survey of the status of no-fault VICPs in WHO Member States, the main objective of which was to update the inventory of such programmes, evaluate current practices and update the characteristics of programmes. Further details of VICPs in China and USA were also presented and discussed. The survey identified 25 jurisdictions with no-fault VICPs, including 2 low- and lower-middle-income countries, although most countries with these programmes are categorized as high-income countries, mainly in the European Region, with 5 in the Western Pacific Region and 2 each in North America and the South East Asia Region. There is currently no such programme in Latin America or in the African or Eastern Mediterranean regions of WHO.

The no-fault VICPs in most jurisdictions are implemented and funded at central or federal government level. The eligibility criteria for vaccine injury compensation varied considerably among the schemes evaluated. Most programmes cover injuries arising from vaccines that are registered in the country and are recommended by the authorities for routine use in children, pregnant women and adults (e.g. influenza vaccines) and for special indications. In most programmes, a claim process is initiated once injured parties or their legal representatives file for compensation with a special administrative body. All the no-fault VICPs reviewed require proof of a causal association between vaccination and injury. Once a final decision has been reached, claimants are compensated with a lump sum of money; monetary compensation calculated from medical care costs and expenses, loss of earnings or earning capacity; and/or non-monetary compensation calculated on the basis of pain and suffering, emotional distress, permanent impairment or loss of function. In most jurisdictions, claimants have the right to seek damages either through civil litigation or from a compensation scheme but not both.

GACVS acknowledged that, as countries continue to extend the use of vaccines and strengthen their safety surveillance and investigative capacity, occasional severe vaccine-associated reactions will continue to be identified. No-fault VICPs are considered a measure to maintain confidence in immunization programmes, as they increase the adequacy and fairness of compensation by providing clear criteria and processes to access compensation for vaccine injuries. GACVS encourages and will support WHO in developing guiding principles for countries ready to develop VICPs.

et notamment l'amélioration de la notification et de l'investigation des «manifestations postvaccinales indésirables» (MAPI) dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, les États Membres de l'OMS s'emploient désormais à identifier et à documenter les réactions, en recueillant les données scientifiques susceptibles de démontrer un lien de causalité avec la vaccination. De ce fait, une attention accrue a été portée à la nécessité d'instituer des politiques nationales d'indemnisation hors faute en cas de préjudice lié aux vaccins.

Le GACVS a pris connaissance des résultats d'une enquête mondiale sur les programmes VICP hors faute existants dans les États Membres de l'OMS, dont l'objectif principal était de dresser un inventaire actualisé de ces programmes, d'en décrire les caractéristiques et d'évaluer les pratiques actuelles. Des détails supplémentaires sur les programmes VICP de la Chine et des États-Unis ont également été présentés et examinés. L'enquête a identifié 25 territoires dotés de programmes VICP hors faute; 2 d'entre eux étaient des pays à revenu faible ou à revenu intermédiaire de la tranche inférieure, mais la majorité étaient des pays à revenu élevé, appartenant principalement à la Région européenne, avec 5 pays dans la Région du Pacifique occidental, 2 en Amérique du Nord et 2 dans la Région de l'Asie du Sud-Est. Il n'existe actuellement pas de programme de ce type en Amérique latine, ni dans les Régions OMS de l'Afrique et de la Méditerranée orientale.

Dans la plupart des territoires concernés, les programmes VICP hors faute sont mis en œuvre et financés par le gouvernement central ou fédéral. Les critères à remplir pour bénéficier d'une indemnisation en cas de préjudice lié à la vaccination variaient considérablement entre les différents programmes évalués. La plupart d'entre eux couvraient les préjudices résultant de l'administration de vaccins homologués dans le pays et recommandés par les autorités aux fins de la vaccination systématique des enfants, des femmes enceintes et des adultes (par exemple, vaccins antigrippaux) ou pour des indications particulières. Dans la majorité des programmes, une procédure de réclamation est lancée lorsque les parties lésées ou leurs représentants légaux déposent une demande d'indemnisation auprès d'un organe administratif spécial. Tous les programmes VICP hors faute étudiés exigeaient une preuve du lien de causalité entre la vaccination et le préjudice subi. Une fois qu'une décision finale est prise, les demandeurs sont indemnisés par le versement d'un montant forfaitaire, par une compensation financière calculée sur la base des coûts et dépenses de santé et de la perte de revenus ou de la capacité de gain, et/ou par une compensation non financière calculée sur la base de la douleur subie, de la souffrance, de la détresse émotionnelle et de la perte ou de l'altération permanente des capacités fonctionnelles. Dans la plupart des territoires, les demandeurs ont le droit de réclamer des dommages par le biais d'une procédure civile ou du programme d'indemnisation, mais pas des deux.

Le GACVS a reconnu qu'à mesure que les pays continuent d'étendre la vaccination et de renforcer leurs capacités d'enquête et de surveillance de l'innocuité, des réactions graves liées aux vaccins seront occasionnellement identifiées. Les programmes VICP hors faute sont un moyen de préserver la confiance à l'égard des programmes de vaccination, car ils permettent une indemnisation plus juste et plus appropriée en définissant des critères clairs et en offrant une procédure d'accès à l'indemnisation en cas de préjudice. Le GACVS encourage l'OMS à établir des principes directeurs à l'intention des pays qui sont prêts à instituer des programmes VICP et s'engage à soutenir l'OMS dans cette démarche.

Immunization stress-related responses

In December 2015, GACVS received reports from mainstream and social media in several countries in which clusters of anxiety-related reactions after immunization had adversely affected immunization programmes.⁶ Subsequently, GACVS commissioned a group of experts to explore and determine the etiology and characteristics of those events and to prepare a guidance document to help guide public health programmes to prevent, recognize and manage them.

During the meeting in December 2017, the expert group presented the findings of a systematic review of the literature and social media and the outcome of discussions with subject experts.⁷ GACVS reviewed a draft manual to support programme managers in preventing, identifying and responding to stress-related events associated with immunization. It had become clear that the term, “immunization anxiety-related reaction” would not cover the entire spectrum of these events and that a broader term was required; initially “*immunization-triggered stress response*” was proposed, as it would incorporate all the stress-related symptoms and signs that manifest just before, during and after immunization.

GACVS recommended that the draft manual be circulated for review to relevant stakeholders, which was conducted in several rounds during 2018. Feedback was incorporated into a revised manual, which was presented to GACVS for discussion. A new term was proposed, as it was considered that “*immunization-triggered stress response*” would strongly assign causality to the immunization, whereas such responses are not specific to immunization. The term “*immunization stress-related responses (ISRR)*” was considered more appropriate, as it encompasses the broad range of responses that can be experienced in relation to immunization, without implying that they are causally related. The WHO causality assessment process should then be followed to determine the relation between immunization and the event.⁸ GACVS made additional recommendations, in particular that the manual should address not only programme managers but all health care professionals, that use of “responses” rather than “reaction” in the new term would be appropriate, and that postural orthostatic tachycardia syndrome, chronic fatigue syndrome and complex regional pain syndrome are not part of the ISRR spectrum. As the relation of these entities with some vaccine products has been discussed recently, GACVS concluded that the fact that there is currently insufficient evidence to include them in ISRR should be explicitly stated.

GACVS agreed that the manual should be prominently featured in the vaccine safety landscape, as prevention, diagnosis and management of ISRR are fundamental to

Réponses liées au stress dans le cadre de la vaccination

En décembre 2015, des informations provenant de médias traditionnels et de médias sociaux de plusieurs pays ont été communiquées au GACVS, faisant état de grappes de réactions anxieuses postvaccinales qui avaient eu une incidence négative sur les programmes de vaccination.⁶ Le GACVS avait alors demandé à un groupe d'experts d'étudier ces manifestations, d'en déterminer l'étiologie et les caractéristiques et de préparer un document d'orientation destiné à guider les programmes de santé publique pour les aider à prévenir, reconnaître et prendre en charge ces réactions.

Lors de la réunion de décembre 2017, ce groupe d'experts a présenté les résultats d'une revue systématique de la littérature et des médias sociaux, ainsi que les conclusions de discussions menées avec des spécialistes du domaine.⁷ Le GACVS a examiné un projet de manuel visant à soutenir les administrateurs des programmes dans leurs efforts de prévention et d'identification des manifestations de stress associées à la vaccination et dans la mise en œuvre d'interventions adaptées. Il est apparu clairement que le terme de «réaction vaccinale liée à l'anxiété» ne couvrirait pas tout l'éventail des manifestations concernées et qu'un terme de portée plus large devait être adopté. Dans un premier temps, il a été proposé d'utiliser «*réponse de stress déclenchée par la vaccination*», une expression qui avait l'avantage d'inclure tous les symptômes liés au stress qui se manifestent juste avant, pendant et après la vaccination.

Le GACVS a recommandé que le projet de manuel soit distribué aux parties prenantes concernées aux fins d'examen, ce qui a été accompli en plusieurs cycles pendant l'année 2018. Les commentaires reçus ont été incorporés à la version révisée du manuel, qui a été présentée au GACVS pour discussion. Une nouvelle expression a été proposée car il était estimé que l'expression «*réponse de stress déclenchée par la vaccination*» impliquait un fort lien de causalité avec la vaccination, alors que ce type de réaction n'est pas spécifique à la vaccination. L'expression «*réponses liées au stress dans le cadre de la vaccination*» (ISRR, de l'anglais «immunization stress-related responses») a été jugée plus appropriée car elle englobe le large éventail de réactions pouvant se manifester en lien avec la vaccination, sans supposer de relation de causalité. Le processus OMS d'évaluation du lien de causalité doit alors être employé pour déterminer la nature de la relation entre la vaccination et la manifestation observée.⁸ Le GACVS a émis d'autres recommandations, stipulant en particulier que le manuel ne devrait pas s'adresser uniquement aux administrateurs des programmes, mais à tous les professionnels de santé, qu'il était acceptable d'employer le terme de «réponse» plutôt que «réaction» dans la nouvelle expression, et que le syndrome de tachycardie orthostatique posturale, le syndrome de fatigue chronique et le syndrome douloureux régional complexe ne devaient pas être inclus dans le spectre des ISRR. Au vu des récentes discussions portant sur le lien éventuel entre ces syndromes et certains produits vaccinaux, le GACVS a conclu à la nécessité d'énoncer explicitement que les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour les inclure parmi les ISRR.

Le GACVS a convenu qu'une place de premier plan devrait être accordée à ce manuel dans le domaine de la sécurité vaccinale car la prévention, le diagnostic et la prise en charge des ISRR

⁶ See No. 91, 2016, pp. 21–23.

⁷ See No. 93, 2018, pp. 27–28.

⁸ Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification. Second edition. Geneva: World Health Organization; 2018. (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259959/9789241513654-eng.pdf>, accessed December 2018).

⁶ Voir N° 91, 2016, pp. 21-23.

⁷ Voir N° 93, 2018, pp. 27-28.

⁸ Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification. Second edition. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2018. (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259959/9789241513654-eng.pdf>, consulté en décembre 2018).

avoid mistrust in immunization programmes. Communication strategies were also discussed. The comprehensive manual will be made available in several languages on the WHO website, and a synopsis will be proposed for publication in an international, peer-reviewed journal to increase awareness among health care professionals of the existence of ISRR, with a link to the full manual. Publication of the ISRR manual will also be accompanied by appropriate training materials.

Vaccine safety strategy post-2020

GACVS held a session to review the findings of the 7th meeting on the Global Vaccine Safety Initiative (GVSII) and to propose a process for preparing a second version of the Global Vaccine Safety Blueprint, aligned with WHO's post-2020 immunization strategy. The GVSII was prepared by a collaborative group of partners from national programme and regulatory agency staff, technical agencies, donors and industry as a mechanism for implementation of the blueprint.⁹ Since its launch in 2012, the GVSII has held 7 meetings in all 6 WHO regions. The network has contributed new resources for vaccine pharmacovigilance, including tools, methods, training packages, standard reporting forms and tools and e-learning packages. A network of websites has been developed (Vaccine Safety Net), the content of which has been verified for reliability and presentation.¹⁰ A first indicator of vaccine safety surveillance has been developed (AEFI reporting ratio of 10 cases per 100 000 surviving infants per year).¹¹ Steady improvement in meeting this goal has been observed since the launch of the GVSII. It was recognized that the roles of GACVS, which is involved in risk assessment, and GVSII, which is a capacity-building forum, are complementary and their interaction could be increased. Vaccine safety systems have improved greatly worldwide but still require dedicated resources and better reporting, data management, signal identification and investigation. In addition, closer collaboration is needed between immunization programmes and regulatory systems.

Progress in the Global Vaccine Safety Observatory was also reviewed. The role of the Observatory is to enhance surveillance capacity by improving access to indicators of national and regional systems through WHO partners. It is a clearing-house for vaccine safety data relevant to GVSII members. Specifically, it presents WHO-held data, allowing tracking and comparison of indicators over time and aggregation of region-sensitive data; notifies alerts of recalls or safety signals from national regulatory authorities; provides global mapping of reported vaccine safety events; and includes links to relevant "lessons and stories", expert sources and relevant data sources.

sont d'une importance vitale pour éviter la méfiance envers les programmes de vaccination. Les stratégies de communication ont également fait l'objet de discussions. Le manuel complet sera publié dans plusieurs langues sur le site Web de l'OMS et un résumé sera proposé pour publication dans une revue internationale à comité de lecture afin de sensibiliser les professionnels de santé à l'existence des ISRR, avec un lien vers le manuel complet. Des supports de formation appropriés seront également publiés en complément du manuel sur les ISRR.

Stratégie pour la sécurité des vaccins après 2020

Le GACVS a tenu une session visant à examiner les conclusions de la 7^e réunion sur l'Initiative mondiale pour la sécurité des vaccins (GVSII) et à proposer un processus de préparation d'une deuxième version du Projet mondial pour la sécurité des vaccins (GVSII), alignée sur la stratégie vaccinale de l'OMS pour l'après-2020. L'initiative GVSII a été élaborée par un groupe de collaboration réunissant divers partenaires – personnel des programmes nationaux et des instances nationales de réglementation, organismes techniques, bailleurs de fonds et représentants de l'industrie – afin de servir de mécanisme de mise en œuvre du GVSII.⁹ Depuis son lancement en 2012, 7 réunions de la GVSII se sont tenues dans les 6 Régions de l'OMS. Ce réseau a contribué de nouvelles ressources aux fins de la pharmacovigilance des vaccins, notamment des outils, des méthodes, des modules de formation, des formulaires et outils standard de notification et des programmes d'apprentissage en ligne. Un réseau de sites Web a été établi (Réseau pour la sécurité des vaccins) et le contenu de ces sites a été vérifié pour en contrôler la fiabilité et la présentation.¹⁰ Un premier indicateur de surveillance de la sécurité des vaccins a été élaboré (taux de notification des MAPI de 10 cas pour 100 000 nourrissons survivants par an).¹¹ Depuis le lancement de la GVSII, des progrès constants ont été accomplis dans la réalisation de cet objectif. Il a été noté que le GACVS, en tant qu'entité contribuant à l'évaluation des risques, et la GVSII, en tant que forum de renforcement des capacités, jouent des rôles complémentaires et qu'il serait opportun d'intensifier leurs échanges. Les systèmes de sécurité vaccinale se sont considérablement améliorés à l'échelle mondiale, mais il reste nécessaire de leur consacrer des ressources spéciales et d'améliorer la notification, la gestion des données, l'identification des signaux et l'investigation. En outre, une collaboration plus étroite est nécessaire entre les programmes de vaccination et les systèmes de réglementation.

Les progrès de l'Observatoire mondial de la sécurité des vaccins ont également été examinés. L'Observatoire a pour mission de renforcer les capacités de surveillance en améliorant l'accès aux indicateurs des systèmes nationaux et régionaux par l'entremise des partenaires de l'OMS. Il s'agit d'une centrale d'information regroupant des données de sécurité vaccinale pertinentes pour les membres de la GVSII. Il fournit en particulier des données détenues par l'OMS, permettant le suivi et la comparaison des indicateurs au cours du temps, ainsi que l'agrégation de données spécifiques selon la région; il diffuse des alertes en cas de rappels de produits ou de signaux de sécurité émis par les autorités nationales de réglementation; il présente une cartographie mondiale des événements signalés en matière de sécurité vaccinale; et il contient des liens pertinents pour accéder à des «expériences et enseignements», à des ressources expertes et à des sources de données.

⁹ Global vaccine safety blueprint (WHO/IVB/12.07). Geneva: World Health Organization; 2012 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70919/WHO_IVB_12.07_eng.pdf, accessed December 2018).

¹⁰ Vaccine Safety Net: www.vaccinesafetynet.org/

¹¹ Lei et al. Use of a new global indicator for vaccine safety surveillance and trends in adverse events following immunization reporting 2000–2015. *Vaccine*. 2018;36:1577–1582.

⁹ Global vaccine safety blueprint (WHO/IVB/12.07). Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2012 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70919/WHO_IVB_12.07_eng.pdf, consulté en décembre 2018).

¹⁰ Vaccine Safety Net: www.vaccinesafetynet.org/

¹¹ Lei et al. Use of a new global indicator for vaccine safety surveillance and trends in adverse events following immunization reporting 2000–2015. *Vaccine*. 2018;36:1577–1582.

During the session, the SAGE Chair presented plans for the post-2020 WHO immunization strategy. It was noted that vaccine safety is part of such planning. The discussion moved toward preparation of the next Global vaccine safety blueprint during 2019. The previous GVSI meeting recommended greater attention to several areas: communication about increased rates of reported AEFI, identification of actual serious vaccine reactions, strategies to respond to and maintain public confidence and no-fault VICPs. In addition, enabling actions, such as dissemination of AEFI surveillance methods, vaccine safety training to local level, regional advisory mechanisms for vaccine safety and novel reporting tools would be valuable.

The WHO Secretariat presented a proposed programme of work for the blueprint during 2019, to be conducted in alignment with the Global Vaccine Action Plan. A landscape analysis was conducted in preparation for the first blueprint, and it was proposed to start by updating that analysis. GACVS discussed some of the proposed programme of work and made many suggestions. For instance, in addition to the goals of the original blueprint, which included minimum capacity for vaccine safety in all low- and middle-income countries and expanded capacity in some middle-income countries, the next safety strategy should apply to all countries. Timelines should be proposed to meet the main strategic goals. Additional indicators and sub-indicators of progress in establishing effective vaccine pharmacovigilance systems should be considered for development and integration into the plan. The partnerships of the GVSI and the Observatory might benefit from expansion to include groups such as the National Immunization Technical Advisory Group network, SAGE and others. Communication case studies could be useful to guide ways to address true safety issues. Communication in general is vitally important, and GACVS has a significant role to play in composing scientific messages for use by risk communicators. Guidance on injury compensation would be useful. Approaches to ensure appropriate safety reporting should be determined and emphasized, and national authorities should commit themselves to establish vaccine safety monitoring as part of the quality assurance of immunization programmes to ensure appropriate reporting. The next Global vaccine safety blueprint should also include preparedness for crisis communication about vaccine safety. The Vaccine Safety Network should be acknowledged as the living network that it has become and would benefit from continued review of clear priorities.

Report of the sub-committee on vaccine safety communication

Vaccine safety issues can lead to crises, erosion of public trust and even collapse of immunization programmes if communication is not properly handled. Safety concerns may have widespread consequences, even outside the country in which they occur. Preparedness and proactive rather than reactive communication are essential for maintaining confidence in vaccines.

Au cours de cette session, le Président du SAGE a présenté les plans relatifs à la stratégie OMS de vaccination pour l'après-2020. Il a été observé que la sécurité des vaccins faisait partie intégrante de ces plans. Les discussions ont ensuite porté sur la préparation du prochain GVSB au cours de l'année 2019. Les participants à la dernière réunion de la GVSI avaient recommandé qu'une plus grande attention soit dévolue à certaines questions, notamment la communication sur l'augmentation des taux de MAPI signalées, l'identification des réactions vaccinales graves effectives, les stratégies à adopter pour préserver la confiance du public et répondre aux situations de méfiance, et les programmes VICP hors faute. D'autres mesures favorables, comme la diffusion des méthodes de surveillance des MAPI, la formation locale à la sécurité vaccinale, la mise en place de mécanismes consultatifs régionaux en matière de sécurité vaccinale et l'adoption de nouveaux outils de notification, seraient également d'un apport précieux.

Le Secrétariat de l'OMS a présenté une proposition de programme de travail pour l'élaboration du GVSB en 2019, en harmonie avec le Plan d'action mondial pour les vaccins. Il a été proposé de commencer par une mise à jour de l'analyse générale de la situation qui avait été effectuée lors de la préparation du premier GVSB. Le GACVS a étudié certaines parties du programme de travail proposé et a émis de nombreuses suggestions. Par exemple, outre les objectifs du premier GVSB, qui comprenaient des capacités minimales en matière de sécurité vaccinale dans tous les pays à revenu faible ou intermédiaire et des capacités renforcées dans certains pays à revenu intermédiaire, il faudrait que la prochaine stratégie de sécurité soit applicable à tous les pays. Des calendriers devraient être proposés pour la réalisation des principaux objectifs stratégiques. Il conviendrait en outre de définir des indicateurs et des sous-indicateurs supplémentaires pour mesurer les progrès accomplis dans l'établissement de systèmes efficaces de pharmacovigilance des vaccins et de les intégrer au plan. Il pourrait être avantageux d'élargir les partenariats de la GVSI et de l'Observatoire pour inclure des groupes tels que le réseau de groupes consultatifs techniques nationaux sur la vaccination, le SAGE et d'autres. Des études de cas sur la communication pourraient être utiles pour mieux comprendre comment aborder les problèmes réels de sécurité. De manière générale, la communication revêt une importance cruciale et le GACVS a un rôle important à jouer dans la mesure où il contribue à formuler des messages scientifiques pouvant être utilisés par les responsables de la communication sur les risques. Il serait utile d'élaborer des orientations concernant l'indemnisation en cas de préjudice. Il convient par ailleurs d'identifier et de promouvoir des approches susceptibles de garantir une notification appropriée concernant la sécurité des vaccins et les autorités nationales devraient s'engager à mettre en œuvre une surveillance de la sécurité vaccinale dans le cadre des activités d'assurance de la qualité des programmes de vaccination pour veiller à une notification adéquate. Le prochain GVSB sur la sécurité des vaccins devrait également aborder la préparation aux communications de crise sur la sécurité vaccinale. Le rôle du Réseau pour la sécurité des vaccins, devenu un véritable réseau vivant, devrait être reconnu et ses priorités devraient être régulièrement examinées et clairement définies.

Rapport du sous-comité chargé de la communication en matière de sécurité vaccinale

Les problèmes de sécurité vaccinale peuvent entraîner des situations de crise, une érosion de la confiance du public et même l'effondrement des programmes de vaccination si la communication n'est pas convenablement assurée. Les inquiétudes liées à la sécurité peuvent avoir des conséquences majeures, même en dehors de leur pays d'origine. Pour préserver la confiance à l'égard des vaccins, il est essentiel de se préparer et de favoriser une communication proactive, plutôt que réactive.

A GACVS subgroup on vaccine safety communication continuously reviews and provides advice on strategies for vaccine safety communication. It was asked to prepare a series of case studies of vaccine safety communication,¹² to contribute to a common framework for vaccine safety crisis communication and capacity-building in Member States. During the meeting, the Committee examined communication about immunization errors involving measles-containing vaccines. Such errors have been reported occasionally in the medical literature. For example, at least 15 children died after being vaccinated against measles during a catch-up campaign, all of whom were aged 6–18 months. A published report indicated that the vaccine had been accidentally diluted with atracurium, a muscle relaxant used in anaesthesia, with packaging similar to that of the vaccine diluent.¹³ Contamination of multi-doses vaccine vials of measles-containing vaccine is known to have occurred in India in the 1990s.¹⁴ As such events require programme adjustment and frequently disciplinary action, communication channels become blurred and could lead to the mistaken conclusion that the vaccine itself was responsible.

GACVS reviewed case histories from global vaccine safety websites. It also discussed 2 recent events in which children died because of programme errors during immunization with measles-containing vaccines, in routine immunization and during a mass immunization campaign. In the first instance, 2 infants aged 1 year died within minutes of receiving routine MMR during a routine immunization session. In the other instance, at least 15 deaths resulted from contaminated vaccine during a mass immunization campaign in a medically underserved population. As these events reflect real challenges to immunization programmes, the committee discussed the need for (i) a concerted focus on training, supervision and support of national authorities and partners during planning of mass immunization campaigns; (ii) acknowledgement of programme errors and prompt proposal of corrective measures; (iii) preparedness for crisis management; and (iv) high-quality communication about the safety of immunization, both routine and during mass campaigns.

Vaccine safety issues have multiple dimensions. The GACVS case studies should reveal those aspects, including errors that reflect systemic issues. The Committee unanimously acknowledged that vaccine safety communication should address a broad range of scenarios. Further case studies will address both common and unique problems related to vaccine safety and will be used to prepare guidance for various scenarios, in collaboration with communication experts. ■

Le sous-groupe du GACVS chargé de la communication sur la sécurité vaccinale examine en continu les stratégies de communication mises en œuvre dans le domaine de la sécurité vaccinale et émet des conseils en la matière. Il lui a été demandé de préparer une série d'études de cas concernant la communication sur la sécurité vaccinale,¹² qui contribueront à un cadre commun de communication de crise sur la sécurité vaccinale et de renforcement des capacités dans les États Membres. Lors de la réunion, le Comité a examiné les communications relatives à des erreurs de vaccination par le vaccin à valence rougeole. De telles erreurs ont occasionnellement été signalées dans la littérature médicale. Par exemple, au moins 15 enfants, tous âgés de 6 à 18 mois, sont décédés après avoir été vaccinés contre la rougeole lors d'une campagne de rattrapage. Selon un rapport publié, le vaccin avait été dilué par inadvertance avec de l'atracurium, un relaxant musculaire employé en anesthésie, dont l'emballage était semblable à celui du diluant indiqué pour le vaccin.¹³ On sait que dans les années 1990, des flacons multidoses de vaccin à valence rougeole ont été contaminés en Inde.¹⁴ Étant donné que de tels incidents exigent un ajustement des programmes de vaccination et souvent des mesures disciplinaires, il peut y avoir un flou dans les canaux de communication, risquant de conduire à la conclusion erronée que le vaccin lui-même est responsable de l'incident.

Le GACVS a examiné des dossiers issus de sites Web mondiaux sur la sécurité des vaccins. Il a également étudié 2 incidents récents dans lesquels des enfants sont décédés en raison d'erreurs programmatiques commises lors de l'administration du vaccin à valence rougeole, dans le cadre de la vaccination systématique ainsi que pendant une campagne de vaccination de masse. Dans le premier cas, 2 nourrissons âgés de 1 an sont décédés dans les minutes qui ont suivi l'administration du ROR lors d'une visite de vaccination systématique. Dans le second cas, au moins 15 décès sont survenus par suite de l'administration d'un vaccin contaminé dans le cadre d'une campagne de vaccination de masse au sein d'une population mal desservie par les services médicaux. Ces incidents sont le reflet de réelles difficultés des programmes de vaccination et le Comité a donc fait état de la nécessité de: i) mener une action concertée pour mettre l'accent sur la formation, la supervision et le soutien aux autorités nationales et aux partenaires lors de la planification des campagnes de vaccination de masse; ii) reconnaître les erreurs programmatiques et proposer rapidement des mesures correctives; iii) mener des activités de préparation à la gestion des crises; et iv) assurer une communication de qualité concernant la sécurité de la vaccination, tant dans le cadre de la vaccination systématique que pendant les campagnes de masse.

Les problèmes de sécurité des vaccins revêtent plusieurs dimensions. Les études de cas du GACVS devraient mettre en lumière ces différents aspects, y compris les erreurs qui sont révélatrices de problèmes systémiques. Le Comité a unanimement reconnu que la communication sur la sécurité vaccinale se doit d'aborder un large éventail de scénarios. D'autres études de cas traiteront à la fois de problèmes communs et de problèmes uniques liés à la sécurité des vaccins et seront utilisées pour élaborer des orientations applicables à divers scénarios, en collaboration avec des experts en communication. ■

¹² See No. 93, 2018, p. 395.

¹³ Cousins S. Contaminated vaccine deaths a serious setback for Syria. *Lancet*. 2014;384:1172.

¹⁴ Sood DK et al. Adverse reactions after measles vaccination in India. *Natl Med J India*. 1995;8(5):208–10.

¹² Voir N° 93, 2018, p. 395.

¹³ Cousins S. Contaminated vaccine deaths a serious setback for Syria. *Lancet*. 2014;384:1172.

¹⁴ Sood DK et al. Adverse reactions after measles vaccination in India. *Natl Med J India*. 1995;8(5):208–10.