Domaines majeurs sélectionnés en matière de sécurité d'emploi des vaccins

John K. Iskander^a Jane Gidudu^a Nelson Arboleda^a Wan-Ting Huang^b

^aImmunization Safety Office, Office of the Chief Science Officer, et ^bEpidemic Intelligence Service, Office of Workforce and Career Development, US Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Ga., États-Unis

Mots-clés

Vaccination · Sécurité d'emploi des vaccins · Pharmacovigilance après AMM

Résumé

La réduction globale de la mortalité due à la rougeole et les plus basses incidences jamais observées de maladies pouvant être prévenues par des vaccins aux États-Unis constituent de récents exemples des bénéfices majeurs des vaccinations pour la santé publique. Des domaines ayant trait à la sécurité d'emploi des vaccins, réelle ou perçue, peuvent néanmoins affecter les programmes de vaccination. Une pharmacovigilance attentive après autorisation de mise sur le marché, associant une surveillance active et passive avec utilisation de définitions normalisées des cas d'événements indésirables, est la base scientifique de l'évaluation des préoccupations ayant trait à la tolérance. Les aspects émergents de la science de la sécurité des vaccins comprennent les réseaux de recherche clinique et les recherches sur la communication des risques vaccinaux. Les domaines actuellement majeurs concernant la sécurité d'emploi concernent l'introduction de deux vaccins antirotavirus de seconde génération, pour lesquels une étroite surveillance des cas d'invagination intestinale est nécessaire. À ce jour, les données provenant des États-Unis n'indiquent pas de risque élevé associé au vaccin Merck agréé (Rotateq®). L'utilisation du thiomersal comme conservateur dans des flacons multidoses de vaccins est toutefois un problème d'intérêt global. Une analyse exhaustive indépendante et des recherches récemment publiées ont réaffirmé l'absence d'association entre le thiomersal et des troubles du développement neurologique, notamment l'autisme. L'utilisation élargie du vaccin antigrippal annuel et la prévision

d'une pandémie grippale dans les pays industrialisés ou en développement doivent s'accompagner de plans de surveillance de la sécurité d'emploi. Tandis que le nombre des vaccins nouvellement agréés augmente, des erreurs d'administration ou des événements après vaccination facilement évitables, par exemple des cas de syncope, sont de plus en plus fréquemment signalés. Les cliniciens assurant les soins primaires et ceux intervenant dans l'administration des vaccins doivent suivre des méthodes correctes de conservation, de manipulation et d'administration des produits, et doivent participer à des systèmes de notifications d'événements indésirables postvaccinaux (EIPV). La Brighton Collaboration apporte un autre débouché auquel les cliniciens et chercheurs intéressés peuvent participer, accroissant la base globale des connaissances sur la sécurité des vaccins. L'amélioration des connaissances et des systèmes de sécurité vaccinale ainsi que de la participation à ceux-ci à tous les niveaux des systèmes de soins de santé dans les pays tant industrialisés qu'en développement permettront aux vaccins de maintenir leur excellent profil connu de tolérance, tandis que des données sur leur sécurité d'emploi seront appliquées afin d'améliorer les pratiques de vaccination.

Copyright © 2008 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

Contexte

Bénéfices globaux des vaccins

Les programmes de vaccination sont considérés comme parmi les interventions de santé publique les plus bénéfiques et économiques [1–7]. De nombreux programmes établis de vaccinations permettent actuellement des économies sur un plan sociétal [8, 9]. Des données récemment publiées ont ap-

porté des exemples supplémentaires de la façon dont des vaccins pouvaient réduire la morbidité et la mortalité dans des pays tant industrialisés qu'en développement. Roush et coll. [10] ont observé les incidences les plus basses ou quasiment les plus basses jamais enregistrées de maladies évitables par la vaccination aux États-Unis en 2006, et l'initiative de réduction de la mortalité globale due à la rougeole par l'utilisation de vaccin antimorbillieux à titre d'outil central a dépassé ses objectifs [11]. Les programmes de vaccination peuvent conférer des bénéfices additionnels aux sujets qu'ils ne ciblent pas, comme l'a montré la diminution du portage du pneumocoque et la réduction consécutive de l'incidence des pneumocoques dans des tranches d'âge non ciblées pour la vaccination [12].

Le «cycle de vie» des préoccupations concernant la sécurité d'emploi d'un vaccin

La maximalisation des bénéfices d'un vaccin nécessite des taux de couverture relativement élevés et persistants afin d'atteindre le seuil d'immunité de population et de ne pas assister à une accumulation de sujets sensibles [13, 14]. Paradoxalement, c'est au moment où les bénéfices d'un vaccin sont les plus apparents et où la couverture vaccinale est la plus élevée qu'apparaissent le plus souvent dans le grand public et les médias des préoccupations concernant la sécurité d'emploi [15]. Ces préoccupations peuvent notamment s'exprimer parce que des patients, des parents et des professionnels de santé ne possèdent plus l'expérience directe des maladies évitables par des vaccinations. On dit ainsi souvent que les vaccins sont victimes de leur propre succès. Dans plusieurs pays, dont le Japon, le Royaume-Uni et le Nigeria, un profil de défiance du public envers les vaccins est apparu, suivi d'une diminution de la couverture aboutissant à des épidémies de maladies évitables, s'accompagnant souvent d'une morbidité et d'une mortalité considérables [16]. Ce n'est qu'après de telles expériences directes que la confiance en la vaccination peut reprendre et la couverture remonter. Le présent article décrit une stratégie anticipatrice de surveillance de la sécurité d'emploi des vaccins de façon permanente afin de conserver la confiance du public et des professionnels de santé en la sécurité d'emploi de ces produits.

En raison de l'étendue globale des vaccins et des programmes de vaccination, la présente analyse discutera de considérations globales pour la surveillance de la sécurité vaccinale et soulignera plusieurs domaines majeurs à titre d'exemples. Une analyse exhaustive de tous les domaines ayant trait aux méthodologies de sécurité vaccinale et aux domaines spécifiques en cours d'étude serait au-delà de la portée du présent article. De même, bien qu'une surveillance de la sécurité d'emploi lors d'essais cliniques de vaccins soit capitale, la présente analyse ne traitera pas de façon détaillée des études de la sécurité d'emploi avant l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Les sources d'information, y compris des sites internet, qui procurent des informations actualisées sur de nouveaux domaines émergents en matière de sécurité vaccinale seront présentés.

Pharmacovigilance après AMM

Les essais cliniques ne disposent pas de la puissance nécessaire à la détection d'événements indésirables postvaccinaux rares. Cette constatation est la principale justification d'une étroite surveillance de la sécurité d'emploi de vaccins nouvellement agréés et de programmes vaccinaux récemment introduits. Même les très importants essais [17–19] qui ont inclus jusqu'à 70 000 participants n'ont pu détecter des événements indésirables postvaccinaux apparaissant chez moins d'un vacciné sur 10 000. Des effets indésirables rares peuvent être parfois à l'origine d'arrêt de programmes de vaccinations [20, 21], mais les professionnels de santé doivent savoir que certains vaccins pourtant communément utilisés ont exercé des effets indésirables rares et potentiellement graves. Dans ces cas, des organismes décisionnaires au plan politique ont jugé que les bénéfices individuels et communautaires de la vaccination compensaient les risques. Par exemple, des vaccins contre la rougeole ayant joué un rôle majeur dans la réduction de la mortalité due à cette maladie sont associés à des cas de thrombopénie (spontanément résolutive et non compliquée) chez approximativement un vacciné sur 30 000 [22]. Comme avec tout produit médical, les considérations sur la sécurité d'emploi d'un vaccin doivent être rigoureusement évaluées de façon scientifique. Les décisions politiques doivent cependant prendre en compte tant les bénéfices que les risques documentés.

Certaines réactions indésirables à un vaccin peuvent être si rares qu'elles n'apparaissent qu'après une longue utilisation après commercialisation. L'association entre la survenue de cas de myopéricardite et la souche NYC BOH d'un vaccin antivariolique chez environ un vacciné sur 10 000 a été découverte longtemps après l'obtention de l'éradication globale de cette maladie, quand les États-Unis ont entrepris des programmes de vaccination contre la variole chez des militaires et des civils en 2003 dans le cadre d'une préparation à des activités bioterroristes [23]. Cette découverte tardive a été partiellement due à la rareté des observations, mais a été également facilitée par les mesures beaucoup plus actives de surveillance de la sécurité entreprises en l'absence d'infections par le virus sauvage [21].

Une autre raison essentielle d'un suivi après AMM est que les essais, quel que soit l'effectif qu'ils incluent, peuvent exclure certaines populations [24] telles des personnes atteintes d'affections sous-jacentes ou des nourrissons ex-prématurés. Les recommandations vaccinales, particulièrement concernant les enfants, sont souvent universelles, et la communauté de santé publique est investie de la responsabilité d'assurer la sécurité des nouveaux vaccins dans les conditions réelles d'utilisation et de pratique quotidienne dans diverses populations de patients. Comme d'autres produits médicaux agréés, les vaccins peuvent être sujets à une utilisation en dehors des indications recommandées par la Food and Drug Administration (FDA) en fonction de l'âge ou du groupe de risque. Cette situation est appelée utilisation «hors AMM»; le suivi de l'utilisation d'un vaccin hors AMM peut être un important aspect de la surveillance de la sécurité d'emploi [25].

Méthodes

Systèmes de surveillance de la sécurité d'emploi des vaccins

Les systèmes de notifications spontanées (SNS) des événements indésirables postvaccinaux sont l'un des principaux moyens de surveillance de la sécurité vaccinale. Le présent article discutera des objectifs de ces systèmes ainsi que de leurs forces et faiblesses. La notification de réactions indésirables vaccinales suspectées à un SNS est l'un des principaux moyens par lesquels les professionnels de santé et de terrain peuvent participer à l'amélioration de la sécurité d'emploi des vaccins. Toutes les réactions suspectées sont qualifiées d'événements indésirables postvaccinaux (EIPV), ce qui n'implique pas une relation causale connue ou suspectée avec la vaccination. Des systèmes de surveillance passive de ce type sont souvent complétés par une surveillance active ou accrue, qui ne dépend pas des notifications des praticiens et qui apporte des informations sur les personnes et populations vaccinées et non vaccinées.

À de rares exceptions, la plupart des notifications individuelles d'EIPV ne peuvent être définitivement imputées à un vaccin, qui ne peut pas non plus être formellement exclu à titre de cause. La simple observation de la survenue d'un événement après une vaccination n'est pas suffisante pour indiquer une relation de cause à effet. Les parents et les patients ne sont pas toujours d'accord avec ce raisonnement, ce qui souligne l'importance pour les professionnels de santé effectuant des vaccinations sur le terrain, de connaître les aspects fondamentaux de la science de la sécurité vaccinale et d'avoir une bonne expérience en matière de communication et d'empathie. Les études épidémiologiques révélant des risques élevés d'événements chez des vaccinés comparativement à des non vaccinés, apportent des données relativement solides en faveur d'une imputabilité au vaccin administré, particulièrement si les données indiquent une période spécifique de risque à la suite de la vaccination ou une association biologiquement plausible [26]. Ces études sont souvent menées au moyen d'importantes bases de données reliées entre elles, modèle de surveillance active qui combine des informations sur le statut vaccinal des patients, leurs paramètres démographiques et leurs évolutions médicales. Le Vaccine Safety Datalink des États-Unis [27] en est l'un des exemples les plus illustratifs.

Rôle des comités consultatifs et des groupes d'experts

L'une des plus importantes justifications d'un suivi exhaustif de la sécurité d'emploi des vaccins est d'assurer que les politiques et recommandations vaccinales utilisent les meilleures données disponibles afin de promouvoir l'utilisation des vaccins de façon sûre et efficace. Les professionnels de santé doivent connaître les recommandations d'utilisation des vaccins conçues par des comités consultatifs dans le pays où ils exercent, et les suivre. L'Advisory Committee on Immunization Practices des États-Unis a récemment révisé ses recommandations générales de vaccination [28] et publie en ligne et poste également des recommandations pour l'utilisation des

vaccins dans ce pays [29]. Globalement, le Comité consultatif mondial sur la sécurité des vaccins (*Global Advisory Committee on Vaccine Safety*, GACVS) de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) analyse, résume et publie régulièrement des informations sur la sécurité d'emploi de vaccins tant récents qu'établis [6, 30].

Dans des domaines particulièrement difficiles ou controversés concernant la sécurité d'emploi des vaccins, des groupes indépendants peuvent être réunis afin d'examiner de façon exhaustive les données et de fournir systématiquement des orientations aux organismes décisionnaires ainsi qu'à la communauté de la santé publique et des soins médicaux, de même que des recommandations concernant de futures recherches. L'Institute of Medicine (IOM) des États-Unis [31] a publié de nombreux rapports concernant la sécurité de vaccins ces deux dernières décennies [32], mais d'autres analyses systématiques des données telles celles de la Cochrane Collaboration [33] se situent également dans cette catégorie. Des réunions d'experts peuvent être également organisées telles celle que tient le National Vaccine Program Office des États-Unis, qui a examiné les données évoquant une relation de causalité entre le premier vaccin antirotavirus (RotaShield®) et la survenue de cas d'infection intestinale [34].

Définitions normalisées des cas et Brighton Collaboration

Des vaccins sont utilisés au plan mondial et une terminologie commune en matière de sécurité vaccinale est donc essentielle. La normalisation des notifications d'EIPV facilite la comparabilité et la communication des données sur la sécurité vaccinale, qui peuvent jouer un rôle capital pour le maintien de la confiance envers les programmes actuels de vaccination.

Contrairement à l'efficacité d'un vaccin, la sécurité d'emploi ne peut être mesurée directement. La sécurité ne peut être inférée qu'à partir de l'absence relative d'événements indésirables vaccinaux. L'absence de définitions normalisées des cas et de recommandations concernant les EIPV a limité la possibilité de comparer des données sur la sécurité des vaccins. La comparabilité est importante pour une connaissance basée sur des données probantes de la sécurité des vaccins pour chacun d'entre eux et dans différentes populations. Les travaux de développement de définitions de cas à utiliser en matière de sécurité vaccinale ont été cependant relativement peu nombreux [35, 36] avant la constitution de la Brighton Collaboration.

La Brighton Collaboration

Les travaux ont débuté par la formation d'un comité de pilotage et la création de groupes de travail, se composant de volontaires internationaux possédant une expertise en sécurité vaccinale, en soins médicaux, en produits pharmaceutiques, en affaires réglementaires, en santé publique et en dispensation de vaccins. Les recommandations concernant le recueil, l'analyse et la présentation des données sur la tolérance facilitent le partage et la comparaison des données vaccinales pro-

venant de différentes régions géographiques entre les professionnels de la sécurité vaccinale au plan mondial.

La Brighton Collaboration, de concert avec l'OMS et les Centres européens et américains de contrôle et de prévention des maladies (CDC et ECDC), travaille au développement et à la publication de définitions normalisées des cas d'EIPV. Ces définitions sont classées selon les niveaux de qualité des données disponibles, qui diffèrent selon qu'elles proviennent d'essais cliniques prospectifs ou d'un système de pharmacovigilance passive, ou qu'elles soient issues de pays industrialisés ou de pays en développement [37–42].

La Brighton Collaboration s'est assurée la collaboration d'experts volontaires provenant de nombreux pays afin de définir des signes et symptômes communs comme une fièvre [43] et une éruption [44] ainsi que des entités cliniques moins fréquentes telles une méningite aseptique [45] et une invagination intestinale [46]. Une liste complète est disponible et peut être téléchargée après un rapide enregistrement sur <http://www.brightoncollaboration.org/internet/en/index/html>. Des définitions finalisées sont publiées dans la revue *Vaccine* et, en novembre 2007, 22 définitions de cas avaient été achevées et publiées.

Ces travaux ont constitué le premier effort structuré de constitution d'un consensus international sur un «langage commun» nécessaire à l'amélioration des connaissances scientifiques sur la sécurité vaccinale. Aujourd'hui, l'utilisation de la définition des cas de la Brighton Collaboration est recommandée par des organisations majeures en matière de sécurité vaccinale dont l'OMS, l'IOM, la FDA et l'Agence Européenne du Médicament (EMA) [32, 47–49]. Afin d'accroître la qualité des notifications soumises, le CAEFISS (Système canadien de surveillance des événements indésirables associés aux vaccins) a inclus des définitions spécifiques de Brighton dans sa structure de notification (<http://www.phac-aspc.gc.ca/im/pdf/hc4229e.pdf>). La Brighton Collaboration, avec plus de 1 500 participants professionnels volontaires originaires de plus de 90 pays, dispose de capacités uniques.

Le développement de définitions de cas globalement acceptées est un aspect de la normalisation de la sécurité des vaccins. De nouveaux efforts visant à explorer la normalisation au-delà de ces définitions seraient nécessaires afin d'examiner les divers aspects des données tels que codage, recueil et analyse, ainsi que la méthodologie d'études de la sécurité d'emploi de vaccins. Des discussions de ces initiatives vont au-delà de l'étendue du présent article, mais les lecteurs intéressés sont invités à consulter les références [50–52].

Le réseau global proposé d'évaluation des données sur la sécurité vaccinale

Au plan historique, la plupart des vaccins ont été développés, produits et introduits pour la première fois dans des pays (principalement en Amérique du Nord et en Europe) disposant de ressources considérables pour l'évaluation de la sécurité tant lors d'essais cliniques que dans le cadre de la pharmacovi-

gilance après commercialisation. La production des vaccins se globalise cependant, avec des centres situés au Brésil, en Chine, en Inde et dans d'autres pays. Certains nouveaux vaccins, quel que soit leur pays de production, sont de plus en plus souvent introduits pour la première fois dans des pays en développement dépourvus d'une infrastructure étendue pour la surveillance de la sécurité d'emploi. L'exemple le plus récent de cette situation est le vaccin antirotavirus. Une version (RotaRix®, GlaxoSmithKline) avait été introduite dans des pays en développement avant de l'être aux États-Unis ou en Europe.

Outre la Brighton Collaboration, il existe une autre approche globale proposée de l'évaluation de la sécurité vaccinale. Une réunion du Global Vaccine Safety DataNet (réseau global de surveillance des données sur la sécurité vaccinale) s'est tenue à Annecy, France, en septembre 2007. Plusieurs pays industrialisés, comme les États-Unis, le Royaume-Uni et le Danemark [53], disposent déjà d'importantes bases de données reliées entre elles et permettant le suivi des vaccinations et l'évolution clinique dans leurs pays. Des bases de données et des technologies informatiques existent dans d'autres pays et permettraient le développement d'un réseau global de surveillance de la sécurité vaccinale. Lors de cette réunion, l'accent a été mis sur le concept de l'utilisation des bases de données reliées existantes afin de favoriser l'identification rapide des relations causales possibles entre des événements indésirables et un ou plusieurs vaccins associés. La conférence avait 3 objectifs principaux [Steve Black, communication personnelle]: 1) permettre l'évaluation des préoccupations ayant trait à la sécurité vaccinale sur une importante population combinée aux États-Unis et en Union Européenne, qui autoriserait un accroissement de la puissance statistique comparativement à celle disponible dans un seul pays, 2) permettre des comparaisons des résultats d'une étude dans un pays avec ceux obtenus dans une autre population facilement disponible et 3) offrir l'opportunité aux centres des pays industrialisés d'enseigner et de faciliter le développement d'une expertise dans les pays en développement. L'objectif résultant serait de disposer d'un réseau global muni de représentations suffisantes ainsi que de l'expérience et de la capacité nécessaires pour permettre de répondre aux préoccupations sur la sécurité de vaccins d'une façon exhaustive, rapide et localement crédible.

Ce réseau favoriserait la mise en œuvre normalisée des définitions des cas développées par Brighton au moyen des données informatiques existantes dans les pays et pourrait former la base d'études collaboratives sur plusieurs pays. La constitution d'un réseau global de surveillance de la sécurité vaccinale accroîtrait fortement l'étendue géographique qu'autorisent les capacités actuelles de ce type de surveillance. Elle permettrait également de vérifier les résultats obtenus dans un pays ou une région auprès de populations supplémentaires ainsi que de réaliser des études dans des populations plus importantes afin de conférer une puissance statistique supplémentaire pour l'identification d'événements indésirables rares. De plus, le développement de réseaux de surveillance des données dans des zones

qui en sont actuellement dépourvues facilitera l'évaluation locale de problèmes ou d'hypothèses ayant trait à la sécurité d'emploi dans des populations de l'ensemble du monde. Ces progrès seront capitaux pour des vaccins en développement (par exemple contre le paludisme ou la tuberculose) pouvant être introduits dans les pays en développement, mais qui ne seront pas utilisés dans les pays industrialisés, et pourront également procurer des informations précieuses sur le risque d'événements indésirables dont les incidences diffèrent en fonction des régions, ou dans des cas où le taux d'endémie de la maladie peut affecter les résultats des analyses bénéfice/risque.

Recherches cliniques sur la sécurité des vaccins

Les événements indésirables graves sont rares à la suite d'une vaccination, mais sont préoccupants pour les patients ou leurs parents ainsi que pour les vaccinataires, qui peuvent être confrontés à des décisions médicales complexes concernant de futures vaccinations après un EIPV. Plusieurs pays, notamment l'Australie et l'Italie [54, 55], ont constitué des services de consultation de vaccinologie clinique afin de fournir des évaluations et recommandations médicales d'experts aux patients ayant présenté un événement indésirable vaccinal. Une revaccination peut être souvent effectuée de façon sûre avec une supervision et un suivi médicaux étroits [56]. Aux États-Unis, le Clinical Immunization Safety Assessment Network est un réseau de 6 centres de recherche médicale possédant une expertise en matière de sécurité vaccinale et menant des recherches cliniques sur les risques associés aux vaccins. Ce réseau intervient dans la conception et la conduite de recherches sur des événements indésirables et leurs variations individuelles et cherche à communiquer aux professionnels et au public des recommandations fondées sur des données probantes pour évaluer des événements indésirables ou envisager une vaccination chez des sujets à risque d'événements de ce type. L'objectif du réseau est d'étudier la base physiopathologique des EIPV, ainsi que les facteurs de risque (y compris génétiques et liés à l'hôte) associés à la survenue de ces événements [57]. Les protocoles actuels de recherche incluent une évaluation d'un syndrome de Guillain-Barré temporairement associé à une vaccination, le développement d'algorithmes et de recommandations en cas de réaction d'hypersensibilité à un vaccin et des observations d'enfants atteints de certains déficits immunitaires et ayant reçu des vaccins viraux vivants [58].

Domaines spécifiques d'intérêt concernant la sécurité vaccinale

Introduction de nouveaux vaccins exposant à des problèmes potentiels de sécurité: l'exemple du vaccin antirotavirus

En 1999, le premier vaccin antirotavirus agréé aux États-Unis (RotaShield), doté d'un pouvoir potentiel de diminuer la morbidité et la mortalité substantielles dues aux infections à

rotavirus dans les pays en développement a été salué comme un progrès majeur pour la santé publique. Cependant, dans les 4 mois suivant la publication des recommandations officielles concernant ce vaccin [59], des cas d'invagination intestinale [46], forme potentiellement grave d'occlusion intestinale, ont été identifiés comme une source de préoccupations pour la sécurité d'emploi sur la base du Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), le SNS des États-Unis. Une étude contrôlée consécutive dans le cadre du Vaccine Safety Datalink a confirmé un risque statistiquement significatif d'invagination accrue dans les 3-7 jours suivant la première dose. En octobre 1999, les recommandations de l'Advisory Committee on Immunization Practices pour le produit ont été supprimées [60] et le fabricant a volontairement retiré le vaccin du marché. Malgré des controverses prolongées, le jugement final de la communauté scientifique sur RotaShield a été l'émergence d'un cas supplémentaire d'invagination par 10 000 vaccinés [34].

Dans le cadre de la santé publique, la nécessité de vaccins antirotavirus sûrs et efficaces pouvant être utilisés globalement persistait cependant. L'année 2006 a vu la publication de résultats d'importants essais sur des vaccins antirotavirus de nouvelle génération [18, 19] et l'AMM du vaccin Rotateq® de Merck aux États-Unis. Le suivi avant et après AMM à ce jour [61] n'a pas indiqué d'association causale entre le produit de Merck et la survenue de cas d'invagination. RotaRix, produit de GSK, a été agréé au Mexique et ailleurs et, à ce jour, a présenté un profil de sécurité acceptable similaire à celui du vaccin de Merck [19]. Vers le milieu de 2007, des préoccupations ont été exprimées quant à des notifications avant AMM de cas de maladie de Kawasaki à la suite de l'administration de Rotateq. Les données biologiques en faveur d'une association de ce type sont très limitées et impliquent une infection naturelle par le rotavirus plutôt que par des souches vaccinales [62]. Le Global Advisory Committee on Vaccine Safety a récemment analysé les données disponibles et n'a estimé convaincante aucune démonstration d'une association causale entre les vaccins antirotavirus agréés et la maladie de Kawasaki [30], bien qu'une étude active et passive post-AMM soit en cours.

Vaccins contenant des conservateurs et thiomersal

En 1999, un groupe d'agences fédérales américaines a recommandé que les producteurs de vaccins prennent des mesures afin de diminuer la quantité de thiomersal (également appelé thimérosal ou mercurothiolate), un conservateur contenant du mercure, présente dans des vaccins administrés en routine à des enfants d'âge scolaire [63]. À l'exception de certaines formulations du vaccin antigrippal, les vaccins de ce type utilisés aux États-Unis étaient pour la plupart dépourvus de thiomersal à la fin de 2001 ou au début de 2002 [64]. Un rapport initial de l'IOM a émis l'hypothèse selon laquelle le thiomersal pourrait être lié à des effets neurotoxiques. En 2004, l'IOM a réalisé une analyse exhaustive dans le domaine des liens entre vaccination et autisme et a conclu que des études

bien conduites étaient en faveur de l'absence d'une association de ce type et que les recherches sur l'autisme devaient s'orienter dans d'autres directions [65]. Ce point de vue a été conforté par des analyses récemment publiées [66]. De nouvelles études publiées [67] utilisant des tests normalisés de développement et un contrôle soigneux de biais potentiels confirment l'absence de neurotoxicité du thiomersal. Le problème concernant le thiomersal continue à être suivi par le GACVS car des flacons multidoses contenant ce conservateur sont encore largement utilisés au plan mondial, particulièrement dans des contextes où une contamination accidentelle des vaccins demeure un problème majeur. Dans les régions où des vaccins avec ou sans conservateur sont disponibles, les recommandations officielles, telles celles de l'ACIP des États-Unis pour les vaccins antigrippaux [68] n'expriment pas une préférence pour l'utilisation d'un type de vaccin ou d'un autre en raison de l'insuffisance des données scientifiques sur la nocivité d'une faible dose de thiomersal.

Les professionnels de santé doivent également connaître les premiers travaux menés par Andrew Wakefield au Royaume-Uni évoquant un lien entre le vaccin rougeole-oreillons-rubéole (ROR) et l'autisme [69]. Ces observations n'ont pas été confirmées par de nombreuses études contrôlées et les analyses d'experts qui ont suivi [70, 71]. À la lumière des réserves tant scientifiques qu'éthiques concernant les travaux originaux de Wakefield, la plupart des auteurs originaux des études ont révoqué leur interprétation des observations initiales [72].

Sécurité d'emploi des vaccins contre la grippe saisonnière (annuelle) et pandémique

La grippe saisonnière (annuelle) est fréquemment considérée par les professionnels de santé et le grand public comme une maladie prévisible et contrôlable. En raison de son apparition habituelle et saisonnière, sa morbidité et sa mortalité significatives sont souvent insuffisamment appréciées. Des sujets tels les personnes âgées et les jeunes enfants et des personnes atteintes de certaines affections (par exemple asthme, diabète ou cardiopathie) sont exposés à un risque élevé de complications grippales graves. Chaque année aux États-Unis, 5 à 20% de la population contractent la grippe. Plus de 200 000 personnes sont hospitalisées à la suite de complications et 30 000–50 000 décèdent. Une étude a estimé que 250 000–500 000 personnes au plan mondial décédaient de complications grippales [73].

Il est fondamental de considérer la grippe comme une maladie globale à la fois par ses épidémies saisonnières et par la sinistre menace d'une pandémie. Le virus qui sera à l'origine de la prochaine pandémie de grippe ne peut être prévu, mais le virus H5N1 est un candidat. Depuis 1997, où le premier cas humain d'infection par H5N1 a été décrit, les épidémies sont demeurées sporadiques, la transmission de personne à personne étant peu fréquente. Le taux de mortalité a été cependant significatif, atteignant 60% des infections humaines. Les pré-

parations pour une éventuelle pandémie due au virus H5N1 ont inclus le stockage de vaccins antigrippaux dirigés contre cette souche. En avril 2007, la FDA a agréé le premier vaccin anti-H5N1 aviaire pour utilisation chez l'homme [74]. Bien que le H5N1 représente la plus grande menace pandémique actuelle, la vigilance à la recherche de l'émergence d'autres virus dotés d'un potentiel pandémique est capitale. La stratégie de base à 3 volets pour une pandémie de grippe est une extension de la réponse à la grippe saisonnière: retard de l'apparition de l'épidémie, ralentissement de la transmission du virus et, enfin, réduction des taux de transmission afin de diminuer le nombre global d'infections et la mortalité résultante.

Une vaccination dans le contexte d'une pandémie de grippe aura probablement lieu sur plusieurs mois et s'adressera à un grand nombre de personnes. Une campagne de vaccination contre une pandémie de grippe devra comprendre un plan de surveillance de la sécurité du vaccin, qui sera appliqué sur la totalité des phases de la réponse à la pandémie [75]. Plusieurs facteurs ayant trait à la réponse vaccinale à une pandémie de grippe rendent la surveillance de la sécurité du vaccin particulièrement importante. L'échelle de la réponse nécessitera de pouvoir suivre l'augmentation substantielle de notifications d'événements indésirables. La diversité des populations à vacciner (par exemple âge, sexe, affections préexistantes, femmes enceintes) pourrait entraîner la survenue d'EIPV inattendus rares et graves, et la nécessité d'une réponse rapide pourrait nécessiter des tests accélérés de la sécurité du vaccin avant AMM qui rendront encore plus capitale la surveillance de celui-ci après AMM. Une surveillance continue des vaccins pré-pandémiques et pandémiques permettant d'évaluer leurs bénéfices et risques sera essentielle pour assurer la sécurité vaccinale au cours d'une pandémie. Les effets indésirables postvaccinaux graves sont rares, mais il est difficile de les détecter lors des essais cliniques menés avant AMM. Le CDC, ainsi que ses partenaires en santé publique et la FDA des États-Unis, joueront un rôle vital pour assurer la sécurité vaccinale.

Une collaboration globale pour la surveillance de la grippe a significativement amélioré et substantiellement accéléré la réponse à des épidémies de virus grippal aviaire H5N1 et à l'épidémie de coronavirus responsables de syndromes respiratoires aigus sévères survenue en 2003 [73]. Des initiatives globales de santé publique afin d'identifier rapidement les épidémies devraient ralentir ou modifier, mais non prévenir, la prochaine pandémie de grippe. Les difficultés d'une préparation à une pandémie sont notamment d'entretenir l'intérêt du public et celui des principales organisations privées et publiques pour des interventions devant être préparées aujourd'hui en prévision d'une pandémie qui pourrait ne pas survenir avant de nombreuses années. Dans le cadre de la sécurité vaccinale, les activités de préparation doivent être centrées sur la constitution de systèmes qui disposeront d'une capacité notable de montée en puissance pour surveiller les EIPV.

Selon des estimations, il faudrait de 9 à 12 mois pour développer, tester et fabriquer 300 millions de doses de vaccin pour

les États-Unis, bien que la capacité de produire 300 millions de cycles en 6 mois constitue un objectif national à l'échéance de l'année 2011, grâce à une technologie basée sur des cellules (pas encore agréée). Au cours des périodes de vaccination avant la pandémie et au début de celle-ci, le vaccin devrait être peu disponible et la demande excédera fortement les approvisionnements. Les efforts de vaccination devront être ciblés sur des groupes prioritaires, et le suivi des événements indésirables sera accompli au moyen d'une approche à plusieurs facettes se composant de l'évaluation d'événements indésirables graves et d'études spécifiques (sous-populations et populations vulnérables) afin de déterminer si un événement indésirable particulier est dû à un vaccin spécifique. La composante la plus importante d'un plan de surveillance de la sécurité vaccinale consiste à assurer les moyens appropriés à cette surveillance dans le cadre d'une réponse à une pandémie de grippe. Ce plan doit donc inclure l'évaluation et l'amélioration des infrastructures actuelles de surveillance de la sécurité vaccinale afin d'obtenir une capacité d'analyse rapide et continue, dans le respect des lois ayant trait à la vie privée et à la confidentialité des données personnelles [76].

Des approches exhaustives de vaccinations saisonnières ont été mises en œuvre en même temps que des stratégies de surveillance et de traitement afin de réduire la morbidité et la mortalité substantielles associées à la grippe saisonnière. Sans mesures efficaces de contrôle, une pandémie sévère de grippe pourrait être responsable de 9 millions d'hospitalisations et de près de 2 millions de décès. Rendre plus faciles la fabrication, la distribution, l'administration et mettre en place la surveillance de vaccins sûrs et efficaces contre une pandémie de grippe sont des aspects essentiels des activités de préparation à une pandémie.

Effets indésirables potentiellement évitables

Une syncope vasovagale, perte transitoire de tonus postural et de connaissance due à un réflexe sympathique anormal suivie d'une récupération spontanée, a été observée après des interventions médicales [77], en particulier des vaccinations. Aux États-Unis, des notifications de syncopes après vaccination ont été reçues et analysées par le VAERS [78], un système de surveillance passive post-AMM conjointement animé par le CDC et la FDA. Un résumé des données VAERS au cours des années 1990–1995 concernant 697 cas de syncope survenus dans les 12 heures suivant une vaccination a révélé que 45,4% des personnes affectées étaient âgées de 10 à 19 ans et que 57,5% étaient des femmes. Les syncopes survenues dans les 60 minutes suivant la vaccination sont apparues en moins de 5 minutes chez 63,2% des sujets et de 15 minutes chez 88,8% [79].

Un traumatisme est rare à la suite d'une syncope après vaccination, mais peut être potentiellement fatal. Une analyse de 107 notifications de chutes induites par des syncopes après vaccination a indiqué que 68 (63,6%) avaient entraîné des traumatismes secondaires, dont un décès par hémorragie intracrânienne chez un adolescent âgé de 15 ans [80]. Afin de prévenir

des traumatismes dus à des syncopes postvaccinales, le Comité consultatif des CDC sur les pratiques vaccinales indique actuellement qu'«il est fortement recommandé aux personnes effectuant des vaccinations de surveiller le patient pendant 15 minutes après la vaccination. En cas de syncope, le patient doit être surveillé jusqu'à la disparition des troubles» [28]. Ces recommandations s'appliquent à tous les âges et à tous les vaccins. Des recherches supplémentaires sont nécessaires afin d'évaluer systématiquement le respect d'une période d'observation après vaccination et son efficacité pour la prévention de traumatismes dus à des syncopes.

Une autre catégorie importante d'EIPV évitables se compose de divers types d'erreurs d'administration de vaccins. Elles ont été analysées dans la littérature [81], et la substitution par inadvertance d'un vaccin non injectable ayant des effets systémiques peut parfois avoir des conséquences graves [82]. Parmi les autres types d'erreurs documentées, citons notamment une voie incorrecte d'administration et l'administration de vaccins pour adultes à des enfants, et réciproquement. Les conséquences sont rarement graves pour les patients, mais ces erreurs peuvent également poser des problèmes d'efficacité des vaccins, ce qui peut nécessiter des explorations consommatrices de ressources [83]. Les personnes effectuant des vaccinations doivent respecter les normes de conservation, de manipulation et d'administration des vaccins [28, 30] et assurer leur propre formation et celle de leur équipe pour l'utilisation correcte des vaccins, et peuvent également participer à des initiatives d'établissements de soins locaux ou à des programmes plus larges visant à diminuer les erreurs médicales et à améliorer la sécurité des patients.

Conclusions

Les domaines concernant la sécurité d'emploi des vaccins examinés dans le présent article donnent des exemples concrets de la façon dont les personnes effectuant des vaccinations peuvent contribuer à accroître la sécurité de celles-ci. Dans le cas des vaccins nouvellement agréés tels ceux dirigés contre le rotavirus, le respect des nouvelles recommandations en association à la notification des EIPV à un SNS ou à un autre système dédié de notifications favorise l'utilisation optimale de ces produits à même de sauver des vies. Les cliniciens doivent demeurer vigilants en matière de sécurité vaccinale, particulièrement dans les domaines ayant considérablement retenu l'attention des médias, tels le thiomersal. Ils doivent connaître les données scientifiques les plus récentes et être à même de les communiquer aux patients concernés d'une façon claire et empathique [84]. En raison d'une utilisation potentiel le plus étendue des vaccins antigrippaux, dans le cadre ou non d'une réponse à une pandémie présente ou menaçante, les cliniciens doivent connaître le profil de tolérance de ces produits [68] et coopérer avec les autorités de santé publique dans le cadre d'efforts exhaustifs locaux, régionaux et nationaux de planification.

tion d'une pandémie. Enfin, afin de minimiser le risque de lésions chez les patients de tous âges, les cliniciens doivent observer les recommandations les plus récentes concernant la conservation, la manipulation et l'administration des vaccins ainsi que la surveillance des vaccinés afin de prévenir des erreurs d'administration et des syncopes postvaccinales.

Les professionnels de santé intervenant dans tout aspect de l'administration de vaccins peuvent activement participer à assurer la sécurité des vaccinations. La participation active des cliniciens au système de notifications concernant la sécurité vaccinale améliorera la surveillance des EIPV et permettra la mise au point de vaccins plus sûrs et une amélioration des recommandations concernant leur utilisation. Un petit nombre de praticiens avisés ayant notifié le VAERS a été à l'origine du retrait du premier vaccin antirotavirus en 1999 [85], mais ont également été à l'origine d'un processus qui a abouti à des vaccins antirotavirus nouveaux et plus sûrs. Les professionnels de santé doivent signaler toute préoccupation relative à la sécurité aux autorités locales ou nationales de santé publique par l'intermédiaire des mécanismes établis, que le vaccin concerné soit récent ou établi. Une autre façon importante par laquelle les médecins et d'autres experts peuvent améliorer la sécurité d'emploi des vaccins est la participation à la Brighton Collaboration, par des actions avec des collègues internationaux dans le but de développer de nouvelles définitions des cas d'EIPV ou d'utiliser les définitions existantes lors d'essais ou d'études après AMM, auxquels ils peuvent participer. Des informations

supplémentaires sont disponibles sur le site <http://www.brightoncollaboration.org>. Les cliniciens doivent connaître les sources autorisées d'informations actuelles sur les vaccins et leur sécurité d'emploi et y avoir accès, notamment le CDC, l'OMS et les sites internet du réseau de sécurité vaccinale; les patients recherchant des informations crédibles doivent être également dirigés vers ces sites.

Les communautés médicales et de santé publique au plan mondial devront continuer à évaluer de façon exhaustive les préoccupations de sécurité d'emploi des vaccins afin de maintenir une couverture vaccinale élevée et d'obtenir les bénéfices sanitaires et économiques complets des vaccinations. Dans l'idéal, cet objectif impliquera une réponse scientifique et une communication coordonnées. Les éléments fondés sur des données convaincantes de la communication sur le risque vaccinal que les professionnels de santé doivent connaître sont notamment l'apport d'informations précises, le maintien de la confiance envers les sources d'informations, l'entretien de lignes ouvertes de communication avec les parents qui remettent en question l'administration de vaccins chez leurs enfants, et l'envoi des patients à des ressources autorisées telles que les sites internet [86, 87]. Une standardisation de la communication du risque concernant les données scientifiques liées à la sécurité vaccinale sera très utile pour réduire ou tempérer certaines des préoccupations pouvant nuire à la mise en œuvre de programmes de vaccination au plan mondial.

Bibliographie

- 1 <http://www.thecommunityguide.org/vaccine/vpd-int-prov-standing-orders.pdf>.
- 2 World Bank: World Development Report 1993: Investing in Health. New York, Oxford University Press, 1993.
- 3 Centers for Disease Control and Prevention: Ten great public health achievements – United States, 1990–1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:241–243.
- 4 Bloom DE, Canning D, Weston M: The value of vaccination. *World Economics* 2005;6:15–39.
- 5 Centers for Disease Control and Prevention: Impact of vaccines universally recommended for children – United States, 1990–1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:243–248.
- 6 Folb PI, Bernatowska E, Chen R, et al: A global perspective on vaccine safety and public health: the Global Advisory Committee on Vaccine Safety. *Am J Public Health* 2004;94:1926–1931.
- 7 Hinman AR: Public health considerations; in Plotkin SA, Mortimer EA (eds): *Vaccine*. Philadelphia, Saunders, 1988, pp 587–611.
- 8 US Office of Technology Assessment: Health Program Advisory Committee, 1981. *Cost Effectiveness of Influenza Vaccination*. Washington, US Government Printing Office, 1981.
- 9 Postma MJ, Baltussen RPM, Palache AM, Wilschut JC: Further evidence for favorable cost-effectiveness of elderly influenza vaccination. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcome Res* 2006;6:215–227.
- 10 Roush SW, Murphy TV, Vaccine-Preventable Disease Table Working Group: Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States. *JAMA* 2007;298:2155–2163.
- 11 Centers for Disease Control and Prevention: Progress in global measles control and mortality reduction, 2000–2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:1237–1241.
- 12 Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, et al: Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2006;295:1668–1674.
- 13 Hutchins SS, Baughman AL, Orr M, et al: Vaccination levels associated with lack of measles transmission among preschool-aged populations in the United States, 1989–1991. *J Infect Dis* 2004;189:S108–S115.
- 14 Anderson RM, May RM: *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. Oxford, Oxford University Press, 1992.
- 15 Chen RT: Vaccine risks: real, perceived and unknown. *Vaccine* 1999;17(suppl 3):S41–S46.
- 16 Gangarosa EJ, Galazka AM, Wolfe CR, et al: Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story. *Lancet* 1998;351:356–361.
- 17 Vesikari T, Giaquinto C, Huppertz HI: Clinical trials of rotavirus vaccines in Europe. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:S42–S47.
- 18 Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al: Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:23–33.

- 19 Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, et al: Human Rotavirus Vaccine Study Group. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;354:11–22.
- 20 Centers for Disease Control and Prevention: Suspension of rotavirus vaccine after reports of intussusception – United States, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:786–789 (erratum published in *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:879).
- 21 Casey CG, Iskander JK, Roper MH, et al: Adverse events associated with smallpox vaccination in the United States, January–October 2003. *JAMA* 2005;294:2734–2743.
- 22 Rajante J, Zeller B, Treutiger I, Rosthoj S: NOPHO ITP working group and five national study groups. Vaccination associated thrombocytopenic purpura in children. *Vaccine* 2007;25:1838–1840.
- 23 Arness MK, Eckart RE, Love SS, et al: Myopericarditis following smallpox vaccination. *Am J Epidemiol* 2004;160:642–651.
- 24 Ellenberg SS, Foulkes MA, Midthun K, Goldenthal KL: Evaluating the safety of new vaccines: summary of a workshop. *Am J Public Health* 2005;95:800–807.
- 25 Izurieta HS, Haber P, Wise RP, et al: Adverse events reported following live, cold-adapted, intranasal influenza vaccine. *JAMA* 2005;294:2720–2725 (erratum published in *JAMA* 2005;294:3092).
- 26 Halsey N: The science of evaluation of adverse events associated with vaccination. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002;13:205–214.
- 27 Destefano F, Vaccine Safety Datalink Research Group: The Vaccine Safety Datalink project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001;10:403–406.
- 28 Kroger AT, Atkinson WL, Marcuse EK, Pickering LK: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1–48.
- 29 <http://www.cdc.gov/nip/acip>.
- 30 http://www.who.int/vaccine_safety/en/.
- 31 <http://www.iom.edu/>.
- 32 Immunization Safety Review: Hepatitis B Vaccine and Demyelinating Neurological Disorders. Washington, Board on Health Promotion and Disease Prevention (HPDP), Institute of Medicine (IOM), 2002. <http://www.iom.edu/CMS/3793/4705/4435.aspx>.
- 33 <http://www.cochrane.org/>.
- 34 Peter G, Myers MG, National Vaccine Advisory Committee, National Vaccine Program Office: Intussusception, rotavirus, and oral vaccines: summary of a workshop. *Pediatrics* 2002;110:e67.
- 35 World Health Organization: Surveillance of adverse events following immunization. Field guide for managers of immunization programmes. Global Programme for Vaccines and Immunization. Expanded Programme on Immunisation. Geneva, World Health Organization, 1997. <http://who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9541.pdf>.
- 36 Ball R, Halsey N, Braun MM, et al: Development of case definitions for acute encephalopathy, encephalitis, and multiple sclerosis reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System. *J Clin Epidemiol* 2002;55:819–824.
- 37 Kohl KS, Gidudu J, Bonhoeffer J, et al: The development of standardized case definitions and guidelines for adverse events following immunization. *Vaccine* 2007;25:5671–5674.
- 38 Kohl KS, Bonhoeffer J, Braun MM, et al: The Brighton Collaboration: Creating a global standard for case definitions (and guidelines) for adverse events following immunization; in AHRQ: Advances in Patient Safety. Concepts and Methodology. Rockville, AHRQ, 2005, vol 2, pp 87–102.
- 39 Bonhoeffer J, Kohl K, Chen R, et al: The Brighton Collaboration-enhancing vaccine safety. *Vaccine* 2004;22:2046.
- 40 Bonhoeffer J, Heininger U, Kohl K, et al: Standardized case definitions of adverse events following immunization (AEFI). *Vaccine* 2004;22:547–550.
- 41 Kohl KS, Bonhoeffer J, Chen RT, et al: The Brighton Collaboration: enhancing comparability of vaccine safety data. *ISPE commentary. Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12:335–340.
- 42 Bonhoeffer J, Kohl K, Chen R, et al: The Brighton Collaboration: addressing the need for standardized case definitions of adverse events following immunization (AEFI). *Vaccine* 2002;21:298–302.
- 43 Marcy SM, Kohl KS, Dagan R, et al: The Brighton Collaboration Fever Working Group. Fever as an adverse event following immunization: case definition and guidelines of data collection, analysis, and presentation. *Vaccine* 2004;22:551–556.
- 44 Beigel J, Kohl KS, Khuri-Bulos N, et al: Rash including mucosal involvement: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007;25:5697–5706.
- 45 Tapiainen T, Prevots R, Izurieta HS, et al: Aseptic meningitis: case definition and guidelines for collection, analysis and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007;25:5793–5802.
- 46 Bines JE, Kohl KS, Forster J, et al: The Brighton Collaboration Intussusception Working Group. Acute intussusception in infants and children as an adverse event following immunization: case definition and guidelines of data collection, analysis, and presentation. *Vaccine* 2004;22:569–574.
- 47 World Health Organization: WHO consultation on global monitoring of adverse events following immunization, 9–10 January 2006. *Wkly Epidemiol Rec* 2006;81:261–272.
- 48 Food and Drug Administration: Guidance for industry. Toxicity grading scale for healthy adult and adolescent volunteers enrolled in preventive vaccine clinical trials. <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm#toxvac>.
- 49 European Medicines Agency: Note for guidance on the clinical evaluation of vaccines. London, EMEA, Committee for Human Medicinal Products (CHMP), 2005. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/vwp/16465305en.pdf>.
- 50 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Guidelines for clinical safety assessment (E2a-e). <http://www.ich.org/> (accessed December 13, 2007).
- 51 Yokotsuka M: The use of a medical dictionary for regulatory activities terminology (MedDRA) in prescription-event monitoring in Japan (J-PEM). *Int J Med Inform* 2000;57:139–153.
- 52 Moher D, Cook DJ, Eastwood S, et al: Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999;354:1896–1900. <http://www.consort-statement.org/Initiatives/complements.htm> (accessed December 13, 2007).
- 53 Hvid A: Postlicensure epidemiology of childhood vaccination: the Danish experience. *Expert Rev Vaccines* 2006;5:641–649.
- 54 Marshall HS, Gold MS, Gent R, et al: Ultrasound examination of extensive limb swelling reactions after diphtheria-tetanus-acellular pertussis or reduced-antigen content diphtheria-tetanus-acellular pertussis immunization in preschool-aged children. *Pediatrics* 2006;118:1501–1509.
- 55 Zanon G, Ferro A, Valsecchi M, Tridente G: The ‘Green Channel’ of the Veneto region as a model for vaccine safety monitoring in Italy. *Vaccine* 2005;23:2354–2358.
- 56 Gold M, Goodwin H, Botham S, et al: Revaccination of 421 children with a past history of an adverse vaccine reaction in a special immunisation service. *Arch Dis Child* 2000;83:128–131.
- 57 Klein NP, Fireman B, Enright A, et al: Clinical Immunization Safety Assessment Network. A role for genetics in the immune response to the varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:300–305.
- 58 http://www.cdc.gov/od/science/iso/research_activities/cisa.htm.
- 59 Centers for Disease Control and Prevention: Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:1–20.

- 60 Centers for Disease Control and Prevention: Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:1007.
- 61 Centers for Disease Control and Prevention: Postmarketing monitoring of intussusception after RotaTeq vaccination – United States, February 1, 2006–February 15, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:218–222.
- 62 Matsuno S, Utagawa E, Sugiura A: Association of rotavirus infection with Kawasaki syndrome. *J Infect Dis* 1983;148:177.
- 63 Thimerosal in vaccines: a joint statement of the American Academy of Pediatrics and the Public Health Service. *Neonatal Netw* 1999;18:65, 72.
- 64 Dayan GH, Iskander J, Glasser J, et al: Tracking vaccine lot lifecycles using reports to the vaccine adverse event reporting system (VAERS). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14:671–676.
- 65 Meadows M: IOM report: no link between vaccines and autism. *FDA Consum* 2004;38:18–19.
- 66 DeStefano F: Vaccines and autism: evidence does not support a causal association. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82:756–759.
- 67 Thompson WW, Price C, Goodson B, et al: Vaccine Safety Datalink Team. Early thimerosal exposure and neuropsychological outcomes at 7 to 10 years. *N Engl J Med* 2007;357:1281–1292.
- 68 Fiore AE, Shay DK, Haber P, et al: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. *MMWR Recomm Rep* 2007;56:1–54.
- 69 Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, et al: Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998;351:637–641.
- 70 Ashraf H: US expert group rejects link between MMR and autism. *Lancet* 2001;357:1341.
- 71 DeStefano F, Thompson WW: MMR vaccine and autism: an update of the scientific evidence. *Expert Rev Vaccines* 2004;3:19–22.
- 72 Murch SH, Anthony A, Casson DH, et al: Partial retraction. *Lancet* 2004;363:750.
- 73 Seasonal and Pandemic Influenza 2007 report: Seasonal and Pandemic Influenza Meeting. American Academy of Pediatrics (AAP), the Infectious Disease Society of America (IDSA), and the Society of Healthcare Epidemiology of America (SHEA) with participation by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <http://influenza-info.org/cme/2007/monograph/monograph.pdf>.
- 74 Food and Drug Administration: VRBPAC briefing materials from February 27, 2007, meeting. www.fda.gov (accessed August 4, 2007).
- 75 Iskander J, Haber P, Herrera G. Monitoring vaccine safety during an influenza pandemic. *Yale J Biol Med* 2005;78:265–275.
- 76 Centers for Disease Control and Prevention: Pandemic influenza vaccine plan, chapter 8. December 2007. Unpublished.
- 77 Oster LG, Sterner U, Lindahl IL: Physiologic responses in blood phobics. *Behav Res Ther* 1984;22:109–117.
- 78 Chen RT, Rastogi SC, Mullen JR, et al: The Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine* 1994;12:542–550.
- 79 Braun MM, Patriarca PA, Ellenberg SS: Syncope after immunization. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:255–259.
- 80 Woo EJ, Ball R, Braun MM: Fatal syncope-related fall after immunization. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:1083.
- 81 Varricchio F, Reed J, VAERS Working Group: Follow-up study of medication errors reported to the vaccine adverse event reporting system (VAERS). *South Med J* 2006;99:486–489.
- 82 Varricchio F: Medication errors reported to the vaccine adverse event reporting system (VAERS). *Vaccine* 2002;20:3049–3051.
- 83 Centers for Disease Control and Prevention: Inadvertent misadministration of meningococcal conjugate vaccine – United States, June–August 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55:1016–1017.
- 84 Smith PJ, Kennedy AM, Wooten K, et al: Association between health care providers' influence on parents who have concerns about vaccine safety and vaccination coverage. *Pediatrics* 2006;118:e1287–e1292.
- 85 Zanardi LR, Haber P, Mootrey GT, et al: Intussusception among recipients of rotavirus vaccine: reports to the vaccine adverse event reporting system. *Pediatrics* 2001;107:E97.
- 86 Hilton S, Petticrew M, Hunt K: Parents' champions vs vested interests: who do parents believe about MMR? A qualitative study. *BMC Public Health* 2007;7:42.
- 87 Tenreiro KN: Time-efficient strategies to ensure vaccine risk/benefit communication. *J Pediatr Nurs* 2005;20:469–476.