

Titre : Le système canadien de surveillance de l'inocuité des vaccins

Auteur : Monika Naus, Barbara Law et Aline Rinfret

Publication : La santé publique à une ère marquée par le doute - Origines religieuses et culturelles de l'hésitation des Canadiens face à la vaccination

Directeurs : Paul Bramadat, Maryse Guay, Julie A. Bettinger et Réal Roy

Pages : 235 - 261

ISBN : 978-2-7622-0359-2

URI : <http://hdl.handle.net/11143/16024>

DOI : <https://doi.org/10.17118/11143/16024>

Éditeur : Les Éditions de l'Université de Sherbrooke (ÉDUS)

Le système canadien de surveillance de l'innocuité des vaccins

MONIKA NAUS, BARBARA LAW ET ALINE RINFRET

Introduction

Au Canada comme à l'étranger, les parents affirment de plus en plus souvent aux cliniciens et aux représentants de santé publique que l'innocuité des vaccins fait partie des principaux éléments de leurs décisions sur l'immunisation de leurs enfants. Ceux qui font de la recherche dans le domaine de la santé ou qui exercent la médecine s'inquiètent souvent lorsque des parents expriment des doutes fondés sur des rumeurs et des convictions en matière de santé, de science, de religion, de culture et de spiritualité, qui ont probablement un sens pour les individus et les sous-cultures, mais ne sont guère de solides fondements d'une décision éclairée au sujet de la vaccination. Dans le présent chapitre, nous décrirons la démarche réglementaire adoptée par le Canada pour l'homologation des vaccins et les activités qu'entreprennent les responsables de santé publique pour confirmer l'innocuité des vaccins auprès de la population.

Le lecteur nous permettra de présenter deux idées fondamentales avant de commencer l'étude du sujet. Premièrement, le système actuel de vérification de l'innocuité des vaccins a été considérablement renforcé à la suite de problèmes antérieurs, qui ont entraîné d'importantes modifications des exigences imposées aux fabricants et consolidé la supervision des organismes de réglementation et les pratiques de « pharmacovigilance ». En matière de vaccination, cette dernière renvoie aux théories et activités scientifiques permettant de détecter, évaluer, comprendre et faire connaître les manifestations indésirables suivant une immunisation et tout autre problème du même type; elle inclut également la prévention de ces manifestations (Conseil des organisations internationales des sciences médicales, 2012). En deuxième lieu, il est également important de reconnaître que l'innocuité des vaccins est un facteur déterminant dans les décisions des organismes de réglementation et des responsables des politiques et programmes d'immunisation, car elle fait intervenir de nombreux groupes relevant de différents paliers gouvernementaux, tant fédéral que locaux, qui bénéficient de l'assistance de comités d'experts scientifiques et de professionnels de la médecine. Le



tableau 9.1 illustre ces deux idées et présente une liste chronologique d'exemples dont certains sont décrits immédiatement à la suite. Notre principal objectif consiste à décrire comment les systèmes canadiens de réglementation et de santé publique évaluent l'innocuité d'un vaccin avant et après l'homologation. Nous espérons que notre manière de décrire ces aspects de la situation aidera le lecteur à mieux comprendre le système canadien de surveillance en vigueur de nos jours, dans toute sa complexité, et à en apprécier la crédibilité.

Tableau 9.1 Principaux faits historiques à la base des systèmes de supervision réglementaire de l'innocuité des vaccins, d'essais scientifiques et de surveillance après la mise en marché

Date	Événement ou problème associé à l'innocuité	Autorités responsables	Mesures prises
1901	Écllosion de tétanos ayant causé notamment 13 décès d'enfants, en raison de la contamination d'une antitoxine diphtérique à base de sérum chevalin	Gouvernement des États-Unis	En juillet 1902, le gouvernement américain sanctionnait la loi intitulée Biologics Control Act. Il pouvait désormais adopter des règlements visant tous les aspects de la production commerciale de vaccins, d'antisérums biologiques et d'antitoxines (Center for Biologics Evaluation and Research, 2002).
1928	Sur 21 enfants ayant reçu le 27 janvier un vaccin contenant une toxine/antitoxine diphtérique stockée dans un flacon multidose non traité avec un agent de conservation antibactérien, 12 moururent. Le contenu du flacon avait été utilisé sans problème le 17, le 20, le 21 et le 24 janvier, mais avait été ensuite contaminé par la bactérie <i>S. aureus</i> .	Le gouvernement australien institua une commission royale d'enquête dans les jours qui suivirent.	Le rapport recommanda que les flacons multidoses soient traités par antiseptique pour prévenir la croissance des bactéries. À défaut, le contenu devait être utilisé immédiatement et toute matière restante devait être éliminée (Wilson, 1967).
1955	Incident « Cutter » : défaillances dans le processus d'inactivation d'un poliovirus de type sauvage utilisé dans le vaccin injectable Salk, entraînant des cas de poliomyélite paralytique et de décès (Offit, 2005).	Gouvernement des États-Unis	Surveillance renforcée de la fabrication et du processus d'homologation de nouveaux produits par les organismes de réglementation, par l'intermédiaire du Laboratory of Biologics Control, en 1955 De 1962 à 1973, mise en œuvre progressive de lignes directrices plus strictes pour l'application des meilleures pratiques de fabrication et obligation réglementaire relativement à l'inspection et à l'agrément des installations de production
1957-1961	Catastrophe de la thalidomide : cet événement n'avait pas de rapport avec la sécurité des vaccins, mais a eu des répercussions sur leur surveillance. La thalidomide était un médicament vendu pour prévenir les nausées du matin chez les femmes enceintes. Les études réalisées avant la commercialisation n'ont pas pris en compte le risque de malformations congénitales et notamment de phocomélie, soit l'absence ou l'atrophie des membres.	Assemblée générale de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS)	L'assemblée a adopté en 1963 une résolution exprimée ainsi : « [INVITE] les États Membres à organiser le rassemblement systématique de renseignements sur les effets nocifs observés au cours de la mise au point d'une préparation pharmaceutique, et surtout après sa mise en usage général » (Organisation mondiale de la Santé, 1973). Cet incident a marqué le début de la pharmacovigilance de l'ère moderne. Le Canada fut parmi les premiers pays à agir, en établissant son propre système en 1965.



Tableau 9.1 Principaux faits historiques à la base des systèmes de supervision réglementaire de l'innocuité des vaccins, d'essais scientifiques et de surveillance après la mise en marché

Date	Événement ou problème associé à l'innocuité	Autorités responsables	Mesures prises
1970	Rougeole atypique diagnostiquée chez les personnes ayant reçu un vaccin inactivé au formol	Organismes de réglementation de Santé Canada	Le vaccin a été retiré du marché canadien en raison de son inefficacité et d'inquiétudes concernant son innocuité. Chez les personnes vaccinées ayant été infectées, la maladie se présentait de manière non caractéristique, causant de graves éruptions atypiques et des pneumonies.
Années 1970	Les risques associés au vaccin contre la variole ont été considérés comme étant supérieurs au risque de contracter la maladie, qui a été déclarée éradiquée de la planète en 1979.	Autorités de santé publique provinciales et territoriales	1972 : arrêt de la vaccination antivariolique pour les nourrissons 1977 : arrêt de la vaccination antivariolique pour les travailleurs de la santé
1986	On a démontré que le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole Trivirix® (Smith-Kline-RIT, Belgique) contenant la souche Urabe augmentait le risque de contracter une méningite aseptique (1 cas sur 62 000 vaccinations).	Organismes de réglementation de Santé Canada	Le vaccin a été retiré du marché en 1989 (Furesz, 2002; Brown et coll., 1991). On a reconnu que le système canadien de surveillance des signaux relatifs à la sécurité vaccinale devait être renforcé, afin qu'il puisse relever plus rapidement les incidents rares.
1975-1988 et années 1990	On allègue que le vaccin à cellules entières contre la coqueluche a des effets indésirables, y compris l'encéphalopathie et le décès. En 1975, le Japon interrompt son programme d'immunisation contre cette maladie pendant la tenue d'une enquête sur le décès de deux nourrissons. La couverture vaccinale a chuté et, de 1976 à 1979, le pays a été la proie de nombreuses épidémies, 13 000 personnes ayant été touchées et 100 nourrissons étant décédés. De nombreux pays européens ont connu des baisses de couverture vaccinales et la réapparition d'épidémies de coqueluche accompagnées d'une hausse de la morbidité et de la mortalité. Aux États-Unis, l'offre de vaccins a été compromise, car tous les fabricants sauf un ont décidé d'arrêter la production en raison du nombre croissant de poursuites juridiques. (À suivre)	Milieux de la recherche Organismes de réglementation et autorités de santé publique Fabricants de vaccins Tribunaux Législateurs	1976-1979 : des chercheurs américains et britanniques ont étudié l'encéphalopathie afin d'évaluer les risques associés au vaccin à cellules entières. Aux États-Unis, la loi intitulée National Childhood Vaccine Injury Act, qui accordait une indemnisation sans égard à la faute, fut adoptée en 1986. Au Royaume-Uni, les tribunaux conclurent en 1988 que les dommages au cerveau n'étaient pas imputables au vaccin (recours collectif Loveday). 1991 : on a institué un comité d'enquête sur l'innocuité des vaccins au sein de l'Institute of Medicine et on lui a confié la tâche d'examiner les données existantes (Institute of Medicine, 1991). Le comité a conclu qu'il y avait des preuves établissant un lien entre le vaccin à cellules entières et l'encéphalopathie aiguë, mais que les cas étaient très rares (de 0 à 10 par million d'immunisations). Les preuves étaient insuffisantes pour établir un lien entre le vaccin et des dommages irréversibles au cerveau.



Tableau 9.1 Principaux faits historiques à la base des systèmes de supervision réglementaire de l'innocuité des vaccins, d'essais scientifiques et de surveillance après la mise en marché

Date	Événement ou problème associé à l'innocuité	Autorités responsables	Mesures prises
<p>1975-1988 et années 1990 (suite)</p>			<p>En 1991, l'ASPC^a a entrepris, en collaboration avec la Société canadienne de pédiatrie, une surveillance active afin d'établir la fréquence de manifestations indésirables graves, particulièrement d'ordre neurologique, chez les enfants (Programme de surveillance active des effets secondaires associés aux vaccins [programme IMPACT]; Scheifele et Halperin, 2003).</p> <p>Des efforts conjoints à l'échelle mondiale ont été consacrés à la mise au point et à l'essai de vaccins acellulaires contre la coqueluche, mieux tolérés; ces produits ont été commercialisés et utilisés dès 1996.</p> <p>2006 : le médecin australien Berkovic et son équipe de chercheurs ont déterminé que l'encéphalopathie attribuée au vaccin à cellules entières était plutôt causée par une maladie d'ordre génétique appelée le syndrome de Dravet (Berkovic et coll., 2006; Scheifele, 2013).</p>
<p>1994-1996</p>	<p>On reconnaît que le risque de contracter la poliomyélite paralytique associée au vaccin (PPAV) en raison de souches vaccinales, particulièrement de type 2, utilisées pour le vaccin antipoliomyélitique oral est plus élevé que le risque de contracter la maladie par un virus sauvage en Amérique du Nord.</p>	<p>Autorités de santé publique provinciales et territoriales</p>	<p>Le vaccin antipoliomyélitique oral est remplacé par le vaccin antipoliomyélitique inactivé dans tout le Canada. Le risque associé au PPAV a donc été éliminé.</p>
<p>1993-2003</p>	<p>Le réseau du programme IMPACT signale six cas de décès causés par l'infection au bacille de Calmette et Guérin (BCG) après l'administration du vaccin antituberculeux, chez des nourrissons souffrant d'une immunodéficiency non reconnue.</p>	<p>ASPC CCNI^b Comité des directeurs de la tuberculose Autorités fédérales, provinciales et territoriales en matière d'immunisation</p>	<p>On a entrepris une analyse de toutes les manifestations indésirables graves suivant l'immunisation par le vaccin BCG.</p> <p>Le CCNI a modifié ses recommandations sur l'utilisation de ce vaccin. En même temps, on a remanié le programme pour exclure la vaccination régulière des nourrissons habitant dans les réserves autochtones et faire appel à d'autres moyens pour prévenir et signaler les infections chez les nourrissons et enfants (Comité consultatif national de l'immunisation, 2004; Deeks et coll., 2005).</p>



Tableau 9.1 Principaux faits historiques à la base des systèmes de supervision réglementaire de l'innocuité des vaccins, d'essais scientifiques et de surveillance après la mise en marché

Date	Événement ou problème associé à l'innocuité	Autorités responsables	Mesures prises
1998-2004	On allègue l'existence d'un lien entre la vaccination contre la rougeole et l'autisme. On s'inquiète de la possibilité théorique que l'administration d'un vaccin contenant du thimérosal puisse causer des dommages neurologiques, y compris l'autisme.	Milieux de la recherche	Une nouvelle méthodologie d'essai a été mise au point, afin de détecter de possibles liens entre les vaccins et des manifestations indésirables chez des populations fortement immunisées (études de séries de cas auto-contrôlées) (Andrews, 2001). Des chercheurs de différents pays ont réalisé des études pour vérifier l'hypothèse selon laquelle l'autisme pouvait être attribuable au vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (RRO) ou aux vaccins contenant du thimérosal. 2004 : l'Institute of Medicine a passé en revue les données disponibles et a conclu qu'il n'y avait pas de relation de cause à effet entre, d'une part, le vaccin RRO et les vaccins contenant du thimérosal et, d'autre part, l'autisme (Institute of Medicine, 2004).

a. Agence de la santé publique du Canada. Cet organisme a été créé en 2004. Les mesures de santé publique étaient auparavant prises par le Laboratoire de lutte contre la maladie de Santé Canada. Aux fins du présent chapitre, l'abréviation « ASPC » désigne aussi bien l'organisme actuel que son prédécesseur.

b. Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI), appuyé par l'Agence de la santé publique du Canada, est un comité constitué d'experts reconnus dans les domaines de la pédiatrie, des maladies contagieuses, de l'immunologie, de la microbiologie médicale, de la médecine interne et de santé publique. Il relève du sous-ministre adjoint de la Direction générale de la prévention et du contrôle des maladies infectieuses. Le CCNI formule des recommandations pour l'utilisation des vaccins déjà homologués ou nouvellement approuvés au Canada et destinés aux humains; il publie également le Guide canadien d'immunisation, une ressource sur laquelle se fient les médecins de famille, les infirmières en santé publique et les divers services d'immunisation du pays.

Antécédents historiques en matière d'innocuité des vaccins au Canada

Sous l'angle de leur mise au point, production, réglementation et utilisation, les vaccins ont connu une histoire assez mouvementée, depuis leurs débuts dans la pratique de la « variolation », en Chine, au XVIII^e siècle (se reporter au chapitre 4 du présent ouvrage, écrit par R. Roy). Lors des premières tentatives en vue de prévenir les décès causés par cette maladie effroyable, l'innocuité ne faisait pas partie des priorités et entre 2 et 3 p. cent des sujets décédaient de la variole contractée pendant la procédure. Les protocoles, pratiques et principes d'aujourd'hui sont fort différents, en partie parce que les incidents passés ont mené à des changements à tous les stades du processus, soit de la conception des vaccins à leur utilisation. On a également procédé à une analyse exhaustive de ces événements et les résultats de cet examen rendent les vaccins encore plus sûrs. On pourrait faire une analogie entre le système de vérification de l'innocuité des vaccins et la sécurité du transport aérien : des millions de passagers prennent l'avion en toute sécurité, mais on examine soigneusement chaque accident (ou chaque incident de sécurité) afin de comprendre ce qui a mal fonctionné et de prévenir la répétition du problème (Chen, 1999).



Il est compréhensible que l'innocuité des vaccins fasse maintenant partie des principales préoccupations du public, car les bienfaits que ceux-ci ont permis d'engranger au cours du siècle précédent, ont réduit en proportion sa connaissance du risque de décès et d'invalidité associé aux maladies qu'ils peuvent prévenir. On a expliqué ailleurs dans cet ouvrage que les vaccins sont victimes de leur propre succès : quelques-uns les jugent maintenant moins nécessaires, puisque les maladies pour lesquelles ils ont été conçus sont pour ainsi dire disparues de nos jours. Un parent réticent à la vaccination résume bien cette opinion : « Je crois que notre système immunitaire est déjà un système immunitaire qui normalement devrait faire l'affaire, anciennement les enfants survivaient sans vaccins. » (Guay et coll., 2015)

Le tableau 9.1 énumère, en ordre chronologique, différents exemples d'incidents liés à l'innocuité des vaccins; ces événements ont façonné notre manière d'étudier, réglementer et surveiller ce domaine, ce qui a mené à l'adoption des politiques et pratiques de santé publique en vigueur aujourd'hui. L'incident Cutter, l'une des plus grandes tragédies de l'histoire de la vaccination moderne, est à l'origine d'un rehaussement de la surveillance des organismes de réglementation sur la production de vaccins. L'ouvrage phare du médecin Paul Offit, paru en 2005, relate autant les causes que les terribles conséquences de cette dramatique erreur. L'incident s'est produit dans le contexte des épidémies de poliomyélite ayant touché les États-Unis et le Canada dans la première moitié du XX^e siècle et qui ont culminé en importantes éclosions dans les années 1950 et, en 1953, occasionné la mise au point, par Salk, du premier vaccin antipoliomyélitique inactivé. En 1954, un essai sur le terrain d'une ampleur exceptionnelle, réunissant des millions d'enfants, a démontré l'efficacité de ce vaccin et son innocuité. Rassurés par ce succès, les citoyens, encouragés, exigèrent d'avoir accès au vaccin pour protéger leurs enfants de cette infection dévastatrice. Le procédé de fabrication fit l'objet d'accords de licence entre Jonas Salk et cinq sociétés américaines, dont Cutter Laboratories. Les vaccins étaient facilement accessibles, car près de cinq millions de doses furent administrées dans de larges campagnes tenues entre le 15 avril et le 7 mai 1955. Malheureusement, l'inactivation incomplète du poliovirus sauvage entraîna de nombreux cas de poliomyélite associée au vaccin. Chacun pouvait être lié aux vaccins produits par Cutter Laboratories; un rappel fut immédiatement ordonné. Au bout du compte, les vaccins fabriqués par cette entreprise causèrent 220 000 infections chez les enfants; parmi ceux-ci, 70 000 souffrirent de faiblesses musculaires, 164 furent paralysés et 10 moururent. Ces vaccins créèrent une épidémie de poliomyélite d'origine humaine au cours de laquelle les personnes vaccinées et environ 100 000 autres qui avaient été en contact avec elles (comme les membres de leur famille) furent infectées par cette souche vaccinale. Pour les autorités de santé publique, ce fut un cauchemar; à l'été 1955, une audience du Congrès américain eut lieu pour trouver les responsables de la tragédie. On découvrit alors que, dans ce cas comme dans de nombreux désastres causés par l'homme, un enchaînement d'erreurs et de lacunes de surveillance avait permis la distribution de doses de vaccin antipoliomyélitique contaminées par un poliovirus activé provenant d'une souche particulièrement infectieuse.

Les organismes publics de réglementation déterminèrent aussi que l'entreprise n'avait pas validé l'utilisation du procédé de fabrication Salk dans ses installations et que ses processus de filtrage, de stockage du produit vivant en vrac et d'inactivation du virus à l'aide de formaldéhyde étaient tous inefficaces, ce qui a entraîné la production d'un vaccin contenant un virus vivant infectieux. En outre, les tests de sécurité réalisés dans le cadre du contrôle de la qualité étaient inadéquats et n'avaient pas été validés. Par exemple, les tests de cultures de tissu ne portaient que sur une dose par lot, ce qui réduisait la probabilité de détection d'un virus vivant. L'épreuve



de neurovirulence chez le singe conçue pour détecter une infection *in vivo* par le virus vivant résiduel ne fut pas validée et on a plus tard découvert qu'elle manquait de sensibilité pour ce faire. Enfin, Cutter Laboratories n'informa jamais les Biologics Control Laboratories, qui étaient alors l'organisme de réglementation des vaccins aux États-Unis, du fait que neuf des 27 lots produits, y compris cinq des sept derniers, n'avaient pas subi avec succès les tests d'innocuité, ni ne chercha à obtenir de conseils pour corriger le manque d'uniformité de sa production.

On attribua aussi une partie de la responsabilité à l'organisme de réglementation; ce dernier, pliant sous la pression du public et des partis politiques pour une homologation rapide des vaccins, exigea que le protocole de fabrication de Salk, qui tenait sur 55 pages, soit réduit à cinq pages seulement; en conséquence, la description du processus d'inactivation qui s'étendait sur cinq pages fut résumée en cinq phrases seulement. C'est ainsi que, dans un processus que les organismes de réglementation modernes jugeront complètement irrationnel, les cinq fabricants chargés de la production du vaccin antipoliomyélique inactivé de Salk reçurent l'homologation après une étude de trois heures de leurs données de fabrication, qui tenaient sur 50 pages. De surcroît, l'organisme gouvernemental exonéra les fabricants de la nécessité de présenter un échantillon de lots consécutifs, comme l'exigeait l'accord de licence. Lors des essais cliniques des vaccins de l'année précédente, on avait examiné onze lots consécutifs pour démontrer l'uniformité du processus d'inactivation du virus. L'organisme de réglementation n'avait pas tenu compte du fait que des changements apportés à l'ampleur de la production et aux installations pouvaient nuire à l'efficacité de ce processus. Enfin, à l'époque, les fabricants n'étaient pas tenus de faire rapport des lots jugés insatisfaisants aux épreuves d'inactivation. Toutes ces lacunes reconnues ont mené à de multiples améliorations de la supervision de la production de vaccins par les organismes de réglementation; ces améliorations sont décrites plus loin, dans la section portant sur les activités de supervision de Santé Canada.

Le deuxième exemple lié à l'innocuité des vaccins est aussi associé à la poliomyélite, mais non à la production du vaccin. Il témoigne plutôt du rééquilibrage entre les avantages et les risques entourant le recours à un vaccin extrêmement efficace, mais au profil d'innocuité imparfait, à savoir le vaccin antipoliomyélique oral. Contrairement au vaccin inactivé dont il est question ci-dessus, le vaccin antipoliomyélique oral est un vaccin vivant atténué qui peut à l'occasion causer une poliomyélite paralytique, car il contient un poliovirus affaibli, mais tout de même suffisamment virulent, particulièrement pour les personnes dont le système immunitaire est affaibli. Toutefois, malgré ce risque, on l'utilise de préférence quand l'incidence de la maladie est élevée, car il s'administre beaucoup plus facilement que le vaccin inactivé, c'est-à-dire au moyen de gouttes à saveur sucrée que l'on verse dans la bouche. Le vaccin antipoliomyélique oral a été utilisé au Canada jusqu'à la fin des années 1980. On a estimé à ce moment qu'il pouvait causer une poliomyélite paralytique dans un cas sur 2,5 millions de doses distribuées (Strebel et coll., 1992). Au Canada, on a dénombré onze cas de ce genre entre 1980 et 1995¹. Il n'y en a eu aucun depuis que l'incident Cutter a provoqué des améliorations à la production et à la supervision réglementaire et que ce vaccin a été remplacé par un vaccin inactivé. On a cessé d'utiliser le vaccin oral depuis 1994 dans le cadre des programmes provinciaux et territoriaux, le vaccin inactivé lui ayant été substitué dans le calendrier normal d'immunisation (CCNI, 2016). Un tel remaniement de politique est un exemple important de décisions prises à l'échelle de la santé de la population – on a jugé que

1. En guide de comparaison, la poliomyélite paralytique issue d'un poliovirus sauvage était rare, le dernier cas ayant été signalé en 1977; l'Organisation panaméricaine de la Santé a déclaré le Canada exempt de poliomyélite en 1994.



de continuer à courir le risque associé à l'utilisation de millions de doses du vaccin oral chaque année n'était plus acceptable, malgré le peu de probabilité de contracter une poliomyélite paralytique associée au vaccin.

Évaluation de l'innocuité d'un vaccin avant l'homologation

Dans cette section, nous présenterons au lecteur un aperçu de ce qu'on peut apprendre des essais cliniques réalisés avant l'homologation et la commercialisation d'un vaccin. Parmi les éléments essentiels à noter, retenons que ces essais sont le fondement de l'homologation d'un produit et qu'ils procurent des renseignements critiques sur son innocuité et son efficacité. Ils représentent habituellement la meilleure source d'information sur la fréquence des effets indésirables couramment attribuables à un vaccin, mais ne peuvent fournir tous les renseignements possibles sur son innocuité, y compris l'occurrence de manifestations indésirables rares. Il existe maintenant des sites où sont recensés les essais cliniques (p. ex., [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov))²; on s'assure ainsi que l'information sur leur tenue est disponible, au cas où les résultats n'étaient pas publiés, surtout dans les cas où le promoteur ou le fabricant les estimerait défavorables. La plupart des périodiques scientifiques de bonne réputation exigent d'ailleurs maintenant que les essais cliniques soient inscrits avant de publier leurs résultats.

En 2006, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a recommandé que tous les essais cliniques soient inscrits et a indiqué quelles données minimales devaient être mises à la disposition du public pour chacun. En 2007, l'OMS a lancé son Système d'enregistrement international des essais cliniques (connu sous l'abréviation anglaise ICTRP). C'est un guichet unique de recherche d'essais cliniques inscrits dans différents registres internationaux, y compris [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (Organisation mondiale de la Santé, 2017). Au fil du temps, on a renforcé les exigences de divulgation entière des résultats, y compris les effets indésirables. Ces mesures ont été prises principalement à l'égard de médicaments plutôt que de vaccins et le cas du VioxxMD, un médicament contre l'arthrite, en est un bon exemple (Topol, 2004; De Angelis et coll., 2004). Ces nouvelles exigences ont également accru la transparence requise lors d'essais cliniques de vaccins. Elles reconnaissent la validité de témoignages recueillis auprès de parents, comme celui-ci : « Les fabricants de vaccins ne divulgueront pas l'information, si elle n'est pas favorable à leurs produits » (Guay et coll., 2015), mais elles tentent aussi d'apaiser ces inquiétudes.

Les données sur l'innocuité d'un vaccin sont générées pendant la mise au point du produit. Les premiers tests se font en laboratoire et sur des modèles animaux. Les essais cliniques sur les humains (essais de phase I) portent au départ sur un petit nombre d'adultes en bonne santé. Ils procurent des données sur l'innocuité d'ordre très préliminaire, qui se rapportent à des manifestations communes, telles les réactions au site d'injection du vaccin, et établissent que le vaccin stimule la réponse immunitaire souhaitée. Les essais de phase II portent sur un plus grand nombre de participants, dont un échantillon est souvent établi au hasard, ainsi que sur le calendrier optimal d'administration et la formulation du vaccin; ils fournissent une

2. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) est un service des Instituts nationaux de la santé des États-Unis; il dresse une base de données mondiale où sont inscrites les études cliniques sur des sujets humains financées par des deniers publics et privés, ainsi que leurs résultats.



information sur l'innocuité pour des sujets plus nombreux. Si le groupe visé, pour ce vaccin, comprend de jeunes enfants ou des nourrissons, on réduit progressivement l'âge des individus participant aux essais après avoir démontré que le vaccin est sûr et provoque une réaction immunitaire chez les adultes, les adolescents plus âgés et les enfants.

Les essais de phase III sont généralement conçus pour démontrer l'efficacité du produit (c'est-à-dire sa capacité de prévention de la maladie choisie dans un contexte expérimental) et rassembler plus d'information sur son innocuité; on peut à ce stade recruter des centaines, voire des dizaines de milliers de participants. Les études de ce genre se font au moyen d'essais contrôlés randomisés comparant deux groupes ou plus. Un groupe reçoit le vaccin à l'étude, tandis que l'autre reçoit un placebo, qui est souvent un produit « actif » (par exemple un vaccin déjà commercialisé ayant un profil d'innocuité bien connu), mais peut être un produit inactif, comme une solution saline. Les essais sont la plupart du temps des essais « à l'insu », c'est-à-dire que ni le prestataire de soins de santé administrant le vaccin ou le placebo, ni le sujet participant à l'essai, ni les personnes évaluant les résultats ne savent qui a reçu le vaccin et qui le placebo. De cette façon, on élimine les distorsions pouvant éventuellement se manifester si un de ces participants a des attentes concernant les résultats. La répartition aléatoire des sujets, entre le vaccin et le placebo, fait en sorte que chacun a la même probabilité de recevoir l'un ou l'autre et réduit au minimum la possibilité que les deux groupes se différencient selon des caractéristiques connues ou inconnues (âge, état de santé, ethnicité, etc.) de manière à influencer les résultats de l'étude.

Dans un essai clinique, on vérifie généralement l'innocuité d'un vaccin sur une période limitée suivant l'administration. La longueur de cette période varie en fonction du temps raisonnablement nécessaire, sur le plan biologique, pour que se manifeste un effet nocif sur la santé attribuable au vaccin. On se concentre habituellement sur la période suivant immédiatement la vaccination et sur une période de plusieurs jours (le plus souvent entre 7 et 30); au besoin, on peut prolonger cette période pour des motifs de prudence, après avoir consulté un organisme de réglementation ou pour étudier des effets importants que l'on sait ou soupçonne devoir se produire ultérieurement. Par exemple, lors de l'essai clinique pivot sur l'efficacité et l'innocuité du vaccin à rotavirus humain atténué, les enquêteurs ont communiqué avec les parents de nourrissons au bout de trente et de soixante jours suivant l'administration de chacune des deux doses, pour vérifier si des problèmes relatifs à l'innocuité s'étaient produits, notamment l'invagination (obstruction intestinale se produisant lorsqu'une partie de l'intestin glisse sur elle-même), qui survient à un taux d'incidence de base, sans cause évidente, chez les nourrissons et qu'on avait observée légèrement plus fréquemment après l'administration d'un vaccin utilisé antérieurement (Ruiz-Palacios et coll., 2006, annexe supplémentaire). Une période de suivi encore plus longue a été établie dans l'essai majeur sur le vaccin contre le zona; 38 546 adultes âgés de 60 ans ou plus ont participé à cet important essai contrôlé par placebo. Chacun des participants a fait l'objet d'une surveillance active des manifestations indésirables, notamment au site d'injection, et des éruptions cutanées pendant les 42 jours qui ont suivi l'administration du vaccin ou du placebo. Après ce premier suivi et pendant une période moyenne de 3,4 ans, un enquêteur a communiqué avec chaque sujet pour relever toute manifestation indésirable qu'il considérait comme étant peut-être, probablement ou assurément liée à la vaccination, y compris un décès. En outre, 6 616 sujets ayant reçu le vaccin ont été recrutés pour une sous-étude sur les manifestations indésirables, dans le cadre de laquelle on a fait un suivi mensuel des hospitalisations (Simberkoff et coll., 2010).



Tableau 9.2 Pourcentage de sujets chez qui chaque symptôme général mentionné sur demande a été jugé causé par la vaccination, signalé du jour 0 au jour 7 après chaque dose de vaccin à rotavirus humain ou de placebo – Données regroupées de l'essai Rota-036 (mené en République tchèque, en Finlande, en France, en Allemagne, en Italie et en Espagne)

Symptôme	Rotarix™					Placebo						
					IC à 95 %						IC à 95 %	
	N	n	%	LI	LS	N	n	%	LI	LS		
Dose 1												
Toux ou écoulement nasal	914	58	6,3	4,9	8,0	490	29	5,9	4,0	8,4		
Diarrhée	914	18	2,0	1,2	3,1	490	7	1,4	0,6	2,9		
Fièvre	914	133	14,6	12,3	12,3	490	67	13,7	10,8	17,0		
Irritabilité ou état maussade	914	299	32,7	29,7	35,9	490	171	34,9	34,7	39,3		
Perte d'appétit	914	126	13,8	11,6	16,2	490	71	14,5	11,5	17,9		
Vomissements	914	44	4,8	3,5	6,4	490	24	4,9	3,2	7,2		
Dose 2												
Toux ou écoulement nasal	905	53	5,9	4,4	7,6	486	34	7,0	4,9	9,6		
Diarrhée	905	6	0,7	0,2	1,4	486	8	1,6	0,7	3,2		
Fièvre	905	164	18,1	15,7	20,8	486	95	19,5	16,1	23,4		
Irritabilité ou état maussade	905	238	26,3	23,5	29,3	486	123	25,3	21,5	29,4		
Perte d'appétit	905	118	13,0	10,9	15,4	486	57	11,7	9,0	14,9		
Vomissements	905	18	2,0	1,2	3,1	486	23	4,7	3,0	7,0		

N = nombre de sujets ayant reçu la dose présumée du vaccin à rotavirus humain ou un placebo.

n / % = nombre/pourcentage de sujets ayant signalé le symptôme déterminé pour la dose présumée.

IC à 95 % : intervalle de confiance exacte à 95 %; LI = limite inférieure; LS = limite supérieure.

Source : GlaxoSmithKline Inc. (2016). Reproduit avec l'autorisation de GlaxoSmithKline.

Le tableau 9.2 donne un exemple des conclusions de ces évaluations; il décrit comment sont interprétées les différences entre les taux, avec l'aide de l'analyse statistique. On y indique aussi la fréquence des manifestations indésirables signalées dans plusieurs essais de phase III, pour le vaccin à rotavirus humain atténué. Ce dernier a été administré en suspension orale aux nourrissons âgés de deux et de quatre mois (GlaxoSmithKline Inc., 2016). La fréquence des manifestations indésirables, autant pour les sujets ayant reçu le vaccin que pour ceux ayant reçu le placebo, est similaire après l'administration des doses 1 et 2; on constate cependant, en faisant appel aux méthodes basées sur l'intervalle de confiance (IC) de 95 %, un important chevauchement dans les plages entourant la fréquence observée. Après la première dose, la toux ou l'écoulement nasal, la diarrhée et la fièvre ont été légèrement plus fréquents chez les sujets vaccinés, tandis que les sujets ayant reçu le placebo ont fait montre de plus d'irritabilité ou d'état maussade, de perte d'appétit et de vomissements. Après la deuxième dose, la relation s'est inversée pour le premier groupe de manifestations : la toux ou l'écoulement nasal, la diarrhée et la fièvre ont été légèrement moins fréquents dans le groupe vacciné, comparativement au groupe placebo, mais les vaccinés ont été un peu plus nombreux à manifester de l'irritabilité ou à être maussade et à perdre l'appétit. Les vomissements restent



moins fréquents chez les sujets vaccinés, après chacune des doses. Ces données ont été recueillies auprès d'environ 900 sujets vaccinés et près de 500 sujets ayant reçu le placebo; elles correspondent à un profil d'innocuité acceptable pour les manifestations indésirables de peu de gravité couramment observées chez les nourrissons non vaccinés et indiquent une fréquence très similaire chez les enfants vaccinés et non vaccinés. Ces renseignements constituent donc une réponse à l'objection des parents affirmant : « Je m'inquiète des effets secondaires du vaccin. Je ne veux pas faire de tort à mon enfant. » (Guay et coll., 2015)

En revanche, l'invagination, un résultat grave mais rare, a fait l'objet d'un examen portant sur plus de 30 000 nourrissons répartis dans un groupe vacciné et un groupe placebo. Il a fallu recruter un aussi grand nombre de sujets pour établir, avec le degré de confiance requis, que la hausse du risque d'invagination associée au vaccin ne dépassait pas 2,5 cas sur 10 000, compte tenu du fait que le taux de base prévu pour les nourrissons non vaccinés oscillait entre 3 et 5 cas pour le même nombre d'individus. En d'autres mots, l'étude avait pour objectif de déterminer si le risque d'invagination excédentaire se situerait au-dessous du double de la fréquence totale pour tous les nourrissons, chez qui l'invagination peut survenir même sans vaccination.

Les écarts que l'on constate entre les vaccinés et les sujets recevant un placebo sont évalués par les cliniciens sous deux aspects : l'« importance clinique » (l'ampleur de l'écart est-elle importante compte tenu de l'utilisation prévue du produit?) et la « signification statistique » (l'écart est-il si considérable qu'il doit être « réel » et non pas simplement le fruit du hasard?). Le hasard entre habituellement en jeu dans un cas sur 20, ce qui correspond à la probabilité d'une observation (valeur p) de moins de 5 p. cent, soit $p < 0,05$. Dans le tableau 9.2, l'intervalle de confiance (IC) indique la plage de valeurs parmi lesquelles la valeur réelle se situera, en tenant compte d'une probabilité statistique de 95 p. cent. L'ampleur de cette plage dépend du nombre de sujets recrutés dans l'étude (soit N dans le tableau) et d'observations des différentes manifestations (soit n). Plus ces nombres sont petits, plus la plage doit être étendue. Si la plage de valeurs établie pour le groupe des vaccinés s'étend jusque dans celle du groupe placebo, on dit que les IC se « chevauchent ». Cela signifie que la fréquence de cette manifestation dans l'ensemble de la population, comme en témoignent les deux groupes, n'est pas vraiment différente, dans les limites des hypothèses standard de « signification statistique ».

Quelle que soit l'ampleur de la population à l'étude, les essais cliniques ne peuvent établir le taux de manifestations indésirables qui sont rares ou très rares, ni repérer des effets inhabituels si le nombre de sujets recrutés ne dépasse pas quelques centaines. C'est pourquoi la surveillance de l'innocuité des vaccins après la mise en marché est indispensable, si l'on veut qu'ils demeurent sûrs pour de grandes populations.

Pharmacovigilance

Le système moderne de pharmacovigilance a été instauré après le désastre qu'a entraîné la thalidomide au milieu du XX^e siècle; cette tragédie a montré clairement qu'il est impossible de tout connaître au sujet de l'innocuité d'un produit avant son approbation aux fins de marketing et de commercialisation quand il n'a encore été administré qu'à quelques centaines



d'individus. En 1963, l'OMS a recommandé à ses pays membres de poursuivre la surveillance d'un produit même après que les organismes de réglementation en aient approuvé la mise en marché. Le Canada s'est doté d'un programme à cette fin en 1965.

La pharmacovigilance fait intervenir de nombreuses parties : les organismes de réglementation, les autorités de santé publique œuvrant aux paliers fédéral, provincial et territorial et local, de même que les organismes non gouvernementaux, les chercheurs, les fabricants de vaccins, les dispensateurs de services d'immunisation et les prestataires de soins de santé, sans oublier le public qui reçoit les vaccins ou prend soin des vaccinés. Les paragraphes qui suivent décrivent les principales activités associées à l'évaluation de l'innocuité des vaccins au Canada.

Surveillance réglementaire par Santé Canada

Les parties intéressées s'inquiètent des manifestations indésirables suivant l'immunisation, mais aussi de la qualité des vaccins. C'est ce que révèle un sondage présenté à plus d'un millier de Canadiens par un groupe d'enquêteurs, en 2002, sous l'égide de l'Université de Toronto et avec l'aide financière du Réseau canadien pour l'élaboration de vaccins et d'immunothérapies contre le cancer et les infections virales chroniques (CANVAC). À une question concernant la laxité et l'inefficacité des mesures de précaution prises dans la fabrication des vaccins, 40,4 p. cent des répondants ont indiqué manquer de connaissances à ce sujet, 4,8 p. cent se sont dits incertains et 10,5 p. cent étaient d'accord avec cette déclaration formulée de manière négative (Ritvo et coll., 2003). Si la déclaration était formulée plus positivement, soit que les vaccins disponibles étaient soumis à des épreuves d'innocuité soigneusement choisies et uniformément appliquées, les réponses étaient similaires : 22,9 p. cent se déclaraient insuffisamment informés, 4,5 p. cent étaient incertains et 5,3 p. cent indiquaient que ces mots leur inspiraient une attitude négative.

Si on les compare aux médicaments, les vaccins sont en effet des molécules biologiques hautement complexes contenant aussi bien des virus ou des organismes infectieux entiers que des protéines obtenues par la technologie de l'ADN recombinant. À cela s'ajoute le fait que les substances de base et, le cas échéant, le procédé de fabrication sont d'ordre biologique et comprennent des cellules de bactéries, de levures, d'insectes ou de mammifères. Tous ces éléments sont en soi de nature variable et plus difficiles à contrôler que les substances chimiques brutes utilisées pour synthétiser des médicaments. Il est donc extrêmement important de bien contrôler les substances de base, les procédés de production et les normes de référence, de sorte que les lots de vaccins circulant aujourd'hui dans le marché canadien soient aussi sûrs et efficaces que ceux qui ont été mis initialement à l'épreuve dans les essais cliniques. C'est pourquoi la *Loi sur les aliments et drogues* adoptée par le Canada en 1985 et ses règlements renferment des dispositions s'appliquant particulièrement à la fabrication de médicaments biologiques et notamment aux vaccins, afin d'en assurer une surveillance appropriée.

Les vaccins présentent un défi supplémentaire aux organismes de réglementation responsables des médicaments biologiques, car ils sont administrés à d'imposantes cohortes de nourrissons, d'enfants et d'adultes en santé – ce qui fait que, pour bien des



gens, les manifestations indésirables sont tout simplement à proscrire. Comme Brunk (au chapitre 3) et d'autres coauteurs de cet ouvrage l'expliquent, un tel contexte exige que l'on évalue scrupuleusement les risques et les avantages et que l'on institue une surveillance réglementaire accrue tout au long du cycle de vie d'un vaccin.

L'incident tragique des Cutter Laboratories que nous avons décrit précédemment a eu de profondes conséquences sur le cadre réglementaire régissant les vaccins et les produits biologiques; les organismes de réglementation et fabricants en perçoivent encore aujourd'hui les effets. C'est depuis lors que les gouvernements ont instauré des obligations réglementaires telles que la présentation de données de validation pour chacune des étapes de fabrication de médicaments biologiques et de preuves démontrant l'uniformité des produits et la réalisation de tests avant la mise en circulation de lots. Les organismes de réglementation ont aussi développé le concept des bonnes pratiques de fabrication et veillé à son application.

La Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques de Santé Canada est chargée, par le gouvernement fédéral canadien, de réglementer les médicaments biologiques. Dans notre pays, l'homologation d'un nouveau vaccin est fondée sur une analyse soignée des risques et des avantages, comportant notamment les éléments suivants : 1) une étude de la documentation portant sur les essais non cliniques (études de toxicologie animale) et cliniques relatifs à la qualité; 2) évaluation sur place du procédé, par les experts de la Direction chargés de la réglementation et ayant une excellente connaissance du produit; 3) essais indépendants d'échantillons tirés d'au moins trois lots consécutifs dans les laboratoires de la Direction, pour vérifier l'uniformité entre les lots; 4) conformité aux bonnes pratiques de fabrication.

La période normale d'examen, pour l'homologation d'un nouveau vaccin, est de 300 jours et la documentation à fournir peut exiger la soumission de plusieurs centaines de reliures grand format, quoiqu'aujourd'hui on la présente en format électronique. L'examen scientifique fait appel à l'expertise d'examineurs de grande compétence, qui se guident sur le contenu de documents internationalement reconnus. Santé Canada a fait siennes de nombreuses lignes directrices de la Conférence internationale sur l'harmonisation³ (Santé Canada, 2013) et émet au besoin des éclaircissements supplémentaires. Les examineurs consultent également la documentation publiée par l'Organisation mondiale de la santé qui traite de produits particuliers ou contient des lignes directrices générales (2013). Celles-ci sont rédigées par des experts de réputation internationale dans les différents domaines, auxquels se joignent souvent, sur invitation, des scientifiques de Santé Canada qui ont une expérience et une connaissance de la réglementation, de la fabrication et de l'évaluation clinique des vaccins pouvant être mises à profit. Ces documents sont ensuite approuvés et utilisés à l'échelle internationale par les fabricants et les organismes de réglementation. Parmi ces derniers, les plus importants comme l'Agence européenne des médicaments (EMA) et la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis publient aussi des directives et des pharmacopées (normes statutaires).

3. Selon le site Web de la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain (<http://www.ich.org/>), cet organisme assure la collaboration entre les organismes de réglementation et le secteur pharmaceutique en Europe, au Japon et aux États-Unis, en ce qui a trait aux volets scientifiques et techniques de l'homologation des médicaments. Depuis sa création en 1990, la Conférence a progressivement évolué; elle reconnaît maintenant que l'élaboration des médicaments est une activité qui s'étend de plus en plus à la planète tout entière et que l'harmonisation internationale peut contribuer à une meilleure santé pour toutes les populations. Elle s'est donné pour mission de promouvoir l'harmonisation aux fins de la mise au point de médicaments sûrs, efficaces et de grande qualité et de leur homologation de la manière la plus efficace pour les différentes ressources.



Santé Canada a pour sa part adopté, depuis 2011, ses propres lignes directrices en matière de bonnes pratiques de fabrication.

L'approbation des vaccins par les organismes de réglementation repose sur une évaluation de leurs risques et bienfaits. Certains, dont le profil de risque ne serait plus admis de nos jours, étaient largement acceptés et utilisés à une époque où les maladies contagieuses tuaient annuellement des millions d'êtres humains sur la planète. La première génération du vaccin antivariolique, par exemple, est à l'origine de l'éradication de cette maladie, mais ne serait plus acceptable aujourd'hui (se reporter au chapitre 4). Un exemple plus récent encore montre que l'analyse des risques et bienfaits est associée à la découverte de technologies de détection virale qui n'étaient pas disponibles au moment de l'homologation et qui permettent maintenant de repérer un virus porcine contaminant deux vaccins à rotavirus déjà homologués. À la suite de cette constatation, les milieux internationaux de la réglementation ont voulu passer en revue les données sur l'innocuité amassées à ce jour afin d'établir le risque théorique de ce virus pour les humains et de le comparer aux données sur la mortalité infantile associée à l'infection au rotavirus dans les pays en développement (Organisation mondiale de la santé, 2010). Il fut déterminé que le contaminant se trouvait bien dans les lots destinés aux essais cliniques. Ces derniers avaient été réalisés sur plus de 60 000 enfants et aucun signe indiquant la présence de ce virus récemment découvert n'avait été détecté. De plus, au-delà de 100 millions de doses des deux vaccins avaient déjà été administrées à des enfants depuis qu'ils avaient été homologués et aucun problème de sécurité n'était survenu. On avait aussi noté que les virus porcins en cause (PCV1 et PCV2), souvent présents dans les produits alimentaires, n'étaient pas à l'origine de maladies chez les animaux et les humains, selon les données disponibles. L'OMS, l'EMA, la FDA américaine et Santé Canada⁴ en sont venus à la conclusion que les bienfaits de ces vaccins étaient bien supérieurs aux risques théoriques de contamination par les virus porcins. Les fabricants s'engagèrent à les éliminer de leurs produits, ce qui prendrait quelques années, puisqu'ils étaient présents dans les banques de cellules et de semences. La préparation de nouvelles banques est très exigeante, en ce qui a trait aux tests de qualité et à la validation des processus.

De plus, cette validation des processus figure, sur le plan de la qualité et de l'innocuité, parmi les principaux critères d'homologation des organismes de réglementation. Elle doit être conçue pour assurer un très haut degré de confiance que le procédé (par exemple la fabrication d'un vaccin antipoliomyélique inactivé) fonctionnera comme prévu de manière reproductible et uniforme. Les fabricants doivent valider chaque étape, généralement sur l'ensemble des sites de production, de la fabrication des flacons de banques cellulaires maîtresses à la distribution des flacons de produit final à la clientèle. Il faut aussi consigner, pour chacune, un plan de validation comprenant des critères d'acceptation établis à l'avance. On exécute ensuite les essais de validation, puis on rédige un rapport indiquant si ces critères ont été satisfaits.

Depuis l'incident Cutter, les gouvernements ont adopté des lois prescrivant les bonnes pratiques de fabrication (BPF) et les ont mises en œuvre sous la forme de règles strictes encadrant l'assurance de la qualité des produits, de sorte que les vaccins et les autres produits

4. Cette conclusion de l'OMS, de l'EMA, de la FDA des États-Unis et de Santé Canada a été résumée par ce dernier, à l'intention du public, dans un document de FAQ intitulé « Circovirus porcine trouvé dans les vaccins antirotavirus », à l'adresse <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/produits-biologiques-radiopharmaceutiques-therapies-genetiques/activites/feuilletts-information/questions-reponses-circovirus-porcine-vaccins-antirotavirus.html>, dont la dernière révision remonte au 17 août 2010.



biologiques sont fabriqués de manière uniforme et soumis à des contrôles assurant le respect des normes de qualité correspondant à leur usage prévu et de leur notice technique (Organisation mondiale de la Santé, 1992). Les BPF établissent des critères d'évaluation pour la production et le contrôle de la qualité et elles décrivent les mesures générales à prendre pour que les processus liés à la production et aux essais soient clairement sélectionnés, validés, révisés et consignés. Elles assurent également que le personnel, les installations et le matériel conviennent à la production de médicaments et de vaccins. Elles englobent également certains aspects juridiques, telles que les responsabilités en matière de distribution, de fabrication et d'essais confiés à des sous-traitants et la conduite à tenir en cas de défaillance des produits ou de plaintes. L'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments a pour tâche d'agréer les établissements de fabrication, d'essai et de distribution de produits commercialisés au Canada et exécute régulièrement des inspections, dans la perspective des BPF, au Canada et à l'étranger (Santé Canada, 2011).

Un vaccin dont la mise en marché est autorisée est par la suite assujéti à la surveillance réglementaire continue, tout au long de son cycle de vie. En raison de la variabilité inhérente aux produits biologiques et des profils de risque de vaccins, Santé Canada s'est doté d'un programme rigoureux d'inspection réglementaire des lots mis en circulation, fondé sur le risque et s'appliquant à tous ces produits vendus au Canada. Pour chaque lot de vaccins, il faut à tout le moins respecter le protocole de mise en circulation de lots, à savoir établir un sommaire officiel des résultats obtenus de tous les tests de contrôle de la qualité appliqués à ce lot et le soumettre à Santé Canada, qui l'étudiera avant d'envoyer une lettre autorisant la vente des produits constituant ce lot. Par ailleurs, un grand nombre de vaccins subissent des essais de contrôle de la qualité dans les laboratoires de Santé Canada. Ces essais sont sélectionnés en fonction de leurs effets sur la qualité des produits et de leur capacité de suivre les tendances au fil du temps. En analysant la variabilité des résultats obtenus par Santé Canada et le fabricant dans les plus importants essais de qualité, l'organisme de réglementation est en mesure d'établir le degré de contrôle exercé sur le procédé de fabrication et les normes de référence. Santé Canada exige en plus qu'on lui présente un rapport annuel sur tous les lots de produits biologiques fabriqués dans les installations du promoteur, afin de rassembler de l'information sur leur innocuité et leur qualité constantes, en portant attention aux effets indésirables liés à la qualité du produit et en vérifiant son uniformité. Ce rapport est essentiel à la collecte de renseignements sur les vaccins dont peu de lots ont été commercialisés au Canada (vaccins pour voyageurs, par exemple).

De plus, Santé Canada, estimant que, pour les produits biologiques, tout changement au procédé de production peut altérer le produit fini, exige que toute modification que l'on songe à apporter à ce procédé, aux installations et aux mesures de contrôle lui soit soumise et soit approuvée avant d'être mise en œuvre. On a pour ce faire prescrit un processus réglementaire de demande dans le cadre duquel les données de validation appuyant le changement sont passées en revue par des spécialistes de produit. Encore là, l'autorisation se fonde sur la comparaison des risques et des bienfaits.

Pour conclure, l'incident Cutter des années 1950 fut une terrible et inoubliable tragédie, mais il a contribué à l'élaboration d'un encadrement réglementaire solide et sophistiqué pour la surveillance de la qualité des vaccins et à l'établissement des bonnes pratiques de fabrication, de sorte les vaccins font maintenant partie des médicaments les plus rigoureusement réglementés au Canada.



Surveillance et évaluation de l'innocuité des vaccins après la mise en marché

Les vaccins ayant reçu l'homologation de Santé Canada et commercialisés par des sociétés privées ou publiques entrent ensuite dans la phase « post-commercialisation », aussi appelée phase IV. Au Canada, on surveille l'innocuité des vaccins principalement au moyen de processus passifs et actifs. Au lieu d'administration des vaccins, les vaccinés doivent être informés des manifestations indésirables usuelles ou prévues; on leur demande aussi de signaler au prestataire de soins de santé toute manifestation inattendue ou grave. On encourage ou, dans certaines provinces, on oblige ces prestataires à faire état des manifestations indésirables qui se manifestent après la procédure au médecin hygiéniste local ou aux autorités de santé publique; par la suite, ces signalements sont transmis au gouvernement fédéral par les ministères ou organismes de santé provinciaux ou territoriaux qui le désirent. Dans huit territoires canadiens (Ontario, Québec, Saskatchewan, Manitoba, Nouvelle-Écosse, Nouveau-Brunswick, Île-du-Prince-Édouard et Territoires du Nord-Ouest), les prestataires sont tenus de faire ces déclarations aux autorités provinciales ou territoriales en vertu des lois locales de santé publique.

On procède ainsi, en général, pour trois raisons : 1) à l'échelle du patient, le professionnel de la santé, ayant ou non consulté le médecin hygiéniste local, déterminera si la manifestation indésirable est suffisamment grave pour qu'à l'avenir ce vaccin soit contre-indiqué pour cette personne; 2) à l'échelle des programmes, les autorités de santé publique locales, provinciales ou territoriales ou encore fédérales (par exemple pour le ministère de la Défense nationale) étudient les signalements pour évaluer la sûreté des programmes; 3) à l'échelle nationale et mondiale, les autorités de santé publique et les organismes de réglementation examinent les rapports et mènent des analyses aux fins de la détection des signaux. Parmi ceux-ci figurent des changements par rapport à ce qui est attendu en ce qui concerne la gravité ou la fréquence des manifestations indésirables connues, ou des occurrences uniques ou multiples de manifestations indésirables inattendues susceptibles d'exiger une enquête plus approfondie et, le cas échéant, des mesures de réglementation. Une surveillance de ce genre est généralement appelée une surveillance « passive », car elle repose sur des signalements spontanés. Dans notre pays, on rehausse la surveillance grâce à la collaboration des autorités de santé publique et grâce à une surveillance active des manifestations postvaccinales indésirables (MAPI), appelées ici « manifestations cliniques inhabituelles » (MCI), à la suite d'une immunisation⁵, par l'intermédiaire du Programme de surveillance active des effets secondaires associés aux vaccins [programme IMPACT]. Ces manifestations font l'objet d'une discussion plus approfondie dans une section ultérieure du présent chapitre.

Le Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation (SCSESSI) a toujours eu pour priorités les trois rôles attribués aux signalements décrits précédemment. À l'échelle nationale, le système est administré par la Section de la sécurité des vaccins de la Division de la surveillance et de l'intervention en cas d'épidémie du Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, au sein de l'Agence de la santé

5. Une manifestation clinique inhabituelle (MCI) désigne tout événement médical fâcheux qui se produit à la suite de l'administration d'un vaccin et qui n'a pas nécessairement de lien causal avec le vaccin ou l'immunisation.



publique du Canada (ASPC). Les provinces et les territoires transmettent leurs données⁶ au SCSESSI sur des formulaires standardisés identiques ou ressemblant au formulaire national de collecte de données de base (Agence de la santé publique du Canada, 2016). Depuis l'élaboration du premier formulaire de rapport d'envergure nationale en 1988, on a désigné les MCI ayant une importance particulière en santé publique et on en a dressé une liste pour faciliter l'établissement des rapports. Il s'agit notamment de réactions locales telles que les abcès infectés et stériles, la cellulite, les nodules ou la lymphadénite, l'anaphylaxie ou d'autres réactions allergiques, des manifestations neurologiques, y compris la méningite, l'encéphalopathie ou l'encéphalite, le syndrome de Guillain-Barré, la paralysie de Bell, une autre paralysie ou des convulsions, ainsi que différentes autres MCI comme l'anesthésie ou la paresthésie, l'arthrite, un épisode hypotonique-hyporéactif, la thrombocytopénie, une éruption généralisée ou localisée, l'invagination intestinale, des pleurs persistants et la parotidite. Une section intitulée « Autre(s) MCI graves ou inattendues non mentionnées dans ce formulaire » permet au prestataire de signaler d'autres manifestations. La priorité est accordée au signalement de manifestations graves, notamment celles qui entraînent une hospitalisation ou le prolongement d'une hospitalisation préexistante, une invalidité permanente ou le décès, ainsi que celles qui mettent la vie en danger. En 2009, un nouveau formulaire a été lancé; il contenait des indicateurs pour différents signes et symptômes, de manière à atteindre les degrés de certitude diagnostique prévus par la Brighton Collaboration⁷ dans sa documentation de définition des cas, soit notamment pour les abcès au site de vaccination, la cellulite, l'anaphylaxie, les manifestations neurologiques, les épisodes hypotoniques-hyporéactifs et la thrombocytopénie (Agence de la santé publique du Canada, 2016).

On recommande de ne pas signaler des manifestations de peu d'importance que l'on sait être assez ou très communes, comme la fièvre chez les nourrissons. On doit informer la personne à vacciner ou ses parents ou tuteurs à l'avance au sujet de la probabilité de ces manifestations et leur donner des conseils sur la manière d'agir en l'occurrence. La plupart des vaccins injectables entraînent notamment une rougeur légère à modérée, avec ou sans douleur et œdème au site d'injection, que l'on peut soulager par des méthodes simples comme une compresse froide ou un analgésique (comme l'acétaminophène); cette dernière peut aussi abaisser la fièvre, qui est une manifestation commune. Le nourrisson qui reçoit une première dose du vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons présentera en toute probabilité une fièvre sous sept à douze jours; dans au maximum 10 p. cent des cas, il y aura aussi une éruption cutanée. Les manifestations prévues sont décrites dans les fiches d'information produites dans le cadre des programmes d'immunisation ou par les ministères de la Santé

6. Ces données prennent la forme de « déclarations d'effets indésirables », c'est-à-dire de rapports concernant toute personne ayant subi une ou plusieurs manifestations indésirables rattachées à un ou plusieurs vaccins. Le nom de cette personne est retiré avant que le signalement ne soit fait à l'échelle provinciale ou nationale, mais on conserve suffisamment de détails pertinents à son sujet et au sujet des manifestations antérieures et de son état de santé au moment de la vaccination, en plus du nom du ou des vaccins administrés, d'une description de la manifestation et du dénouement de la situation. On peut aussi faire état de données médicales supplémentaires sur la manifestation et ses causes potentielles éventuellement indiquées à la suite d'une enquête menée lors de l'hospitalisation ou d'une évaluation médicale d'une autre nature.

7. L'organisme appelé Brighton Collaboration est un réseau de recherche mondial qui a pour tâche de prescrire des normes pour les travaux dans le domaine de l'innocuité des vaccins, de réaliser des études en collaboration et de faire de lien entre d'importantes bases de données. Il vise notamment à accroître les capacités de recherche et à communiquer promptement et précisément les résultats de travaux. Depuis dix ans, il a publié une série de définitions de manifestations postvaccinales indésirables, lesquelles indiquent le degré de certitude que doit afficher une de ces manifestations pour être considérée comme telle et appuient la normalisation du signalement de ces manifestations. Le site Web officiel de la Brighton Collaboration peut être consulté à l'adresse <https://brightoncollaboration.org/public> (consulté le 17 janvier 2017).



provinciaux et territoriaux; les associations de spécialistes et associations professionnelles nationales les remettent également dans le cours du processus de consentement éclairé à la vaccination (SCP, 2017; Immunisation Canada, 2017). Ces fiches renferment parfois aussi des renseignements sur des manifestations très rares, comme l'anaphylaxie, une réaction allergique se produisant dans un cas sur 100 000 à 1 000 000 de sujets vaccinés, selon le vaccin reçu. On la rencontre aussi sous une forme plus légère, tout comme le syndrome de Guillain-Barré, qui cause une forme de paralysie chez environ une personne sur un million chez celles ayant reçu le vaccin contre la grippe saisonnière; soulignons que le risque est dix-sept fois plus élevé quand on contracte la grippe (Kwong et coll., 2013). On recommande également aux parents d'enfants à vacciner ou aux vaccinés eux-mêmes de consulter un médecin s'ils éprouvent un problème de santé qui les inquiète. Cette mesure est importante, car l'exposition à des facteurs autres que le vaccin ou un état de santé non apparent, chez ceux qui ont été récemment vaccinés, peut causer une maladie que le vacciné imputera faussement au vaccin.

Depuis 1991, la surveillance active des MCI suivant la vaccination est effectuée au Canada par l'intermédiaire d'un système appelé Programme de surveillance active des effets secondaires associés aux vaccins [programme IMPACT]; ce programme est financé par l'ASPC et administré par la Société canadienne de pédiatrie (SCP) (Scheifele et Halperin, 2003; Scheifele, 2009). Le système s'articule autour de douze hôpitaux pédiatriques de soins tertiaires canadiens; il a été créé en 1991 après que huit enfants ayant reçu le vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons eurent développé une méningite aseptique à cause de la souche vaccinale du virus des oreillons (Furesz, 2002; Brown et coll., 1991). Le vaccin (soit le produit TrivirixMD de la société belge Smith-Kline RIT) avait été utilisé dans le cadre de plusieurs programmes provinciaux depuis 1986. Quatre ans plus tard, une fois ces manifestations reconnues, il a été retiré du marché canadien après une recommandation à cette fin de Santé Canada auprès du fabricant européen. On estimait la fréquence de la méningite due au virus des oreillons associée au vaccin Trivirix^{MD}, au Canada, à 1 cas sur 62 000 vaccinés; en comparaison, le taux était de 1 cas sur 1,8 million pour les autres vaccins contre les oreillons.

Depuis ses débuts, le programme IMPACT a généré des données précieuses sur l'innocuité des vaccins et sur les maladies évitables par la vaccination et leurs complications chez les enfants. Parmi les risques et les bienfaits des vaccins que le système a consignés, notons les suivants : baisse considérable des convulsions dues à la fièvre et des épisodes hypotoniques-hyporéactifs chez les nourrissons et les jeunes enfants à la suite du remplacement du vaccin à cellules entières contre la coqueluche par un vaccin acellulaire, à la fin des années 1990; absence d'encéphalopathie après l'administration des vaccins contre la coqueluche; association entre la thrombocytopénie et le vaccin contre la rougeole; infection disséminée par le bacille de Calmette et de Guérin chez les nourrissons autochtones atteints d'un déficit immunitaire mixte grave (voir le tableau 9.1); baisse radicale de maladies évitables par la vaccination telles que les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b et d'hospitalisations causées par l'infection à la varicelle et ses complications.



Détection des signes de problèmes d'innocuité et intervention : leçons retenues et consolidation des systèmes

Le système de santé publique est chargé, à tous ses paliers, de reconnaître les situations qui pourraient représenter un nouveau problème d'innocuité et d'y réagir. Nous avons traité dans les pages qui précèdent de circonstances ayant mené avant l'an 2000 à des modifications aux politiques d'immunisation canadienne, telles la poliomyélite paralytique associée à la vaccination et la méningite causée par le vaccin contre les oreillons. Il est rare que l'on voie de tels signes ou ensembles de manifestations; dans les dernières années, seuls ont été reconnus le syndrome oculo-respiratoire apparu après la vaccination antigrippale dans la saison 2000-2001 et des taux d'anaphylaxie plus élevés que prévu pour certains lots de vaccins. Ces deux sujets sont discutés plus exhaustivement ci-dessous, non seulement parce qu'ils sont un bon exemple du type de signal d'aujourd'hui, mais aussi pour montrer que l'on a utilisé ces expériences pour découvrir les lacunes du système canadien de pharmacovigilance à l'égard des vaccins et le renforcer.

Pendant la saison de vaccination contre la grippe 2000-2001, on a constaté qu'une manifestation connue sous le nom de « syndrome oculo-respiratoire » ou SOR était étroitement associée à l'utilisation de l'un des trois principaux vaccins utilisés (Comité consultatif national de l'immunisation, 2002). Cette manifestation, constituée des symptômes suivants : rougeur oculaire, respiration sifflante, oppression thoracique, difficulté à respirer ou à avaler, voix rauque ou mal de gorge apparaissant habituellement quelques heures après la vaccination, avait déjà été observée, quoique rarement, lors de l'administration de vaccins antigrippaux dans plusieurs autres pays, au cours de saisons antérieures. Au Canada, en 2000-2001, 960 cas ont été signalés; la plupart du temps, les symptômes étaient légers et ont disparu spontanément dans les 48 heures suivantes; 24 p. cent des personnes touchées ont consulté un médecin, 1 p. cent ont été hospitalisées et aucun décès n'a été constaté. La société BioChem Pharma avait distribué environ 3,8 millions de doses du vaccin en cause, le Fluviral^{MD} S/F, pour utilisation au Canada. L'enquête entamée par la suite a révélé que, durant le processus de fabrication, une défaillance dans la fragmentation des particules virales a entraîné la formation d'agrégats de particules susceptibles d'avoir déclenché la réponse immunitaire aberrante qui fut à l'origine du SOR. Dans la saison suivante, en 2001-2002, on a fabriqué d'autres doses du vaccin Fluviral^{MD} S/F en y ajoutant un nouvel agent de fractionnement, afin de réduire ou d'éliminer la présence d'agrégats sur une des trois souches de virus (la composante A/Panama) de ce vaccin à virion fragmenté, car l'on soupçonnait qu'ils jouaient un rôle important dans la relation causale. Dans les saisons subséquentes, on a signalé des manifestations assimilables au SOR, mais à un taux beaucoup plus faible qu'en 2000-2001. Les renseignements sur l'apparition possible de ce syndrome figurent maintenant dans la déclaration annuelle du Comité consultatif national de l'immunisation sur le vaccin antigrippal et dans les fiches d'information remises aux personnes vaccinées dans le cadre du processus de consentement éclairé.

Par coïncidence, le signal concernant le SOR a été reconnu au moment même où se tenait une rencontre nationale de consultation des intervenants fédéraux, provinciaux et territoriaux, des autorités de santé publique, des milieux cliniques et des chercheurs du Canada tout entier, dans la perspective de l'élaboration d'une stratégie nationale d'amélioration de la sécurité de l'immunisation (Santé Canada, 2001). On avait alors formulé une liste de recommandations



touchant la surveillance de l'innocuité des vaccins, les mesures de santé publique, la communication et la recherche. En 2002, une rencontre de suivi fut tenue, en vue d'accorder la priorité à certaines recommandations clés, et l'on a passé en revue les leçons retenues de l'expérience associée au SOR et à l'intervention correspondante. Même si le SOR n'était pas une manifestation grave exigeant des mesures réglementaires, il a permis de repérer les lacunes à corriger dans la pharmacovigilance canadienne. Celles-ci ont été décrites dans la dernière version de la stratégie nationale d'immunisation (Ministre de la Santé, 2004), qui contenait trois propositions aux fins d'implantation : 1) d'un réseau de personnes-ressources spécialistes de l'innocuité des vaccins dans tous les secteurs de compétence, pour améliorer le signalement des cas et la capacité d'intervention du système en cas d'urgence; 2) d'un système d'évaluation et d'orientation pour procéder à l'évaluation et au suivi cliniques des personnes chez qui l'on soupçonne l'apparition d'effets secondaires associés aux vaccins; 3) d'un comité sur l'innocuité des vaccins pour déterminer les problèmes potentiels, examiner les données de surveillance et de recherche sur l'innocuité, enquêter sur des cas ou des grappes soulevant des préoccupations, pallier les limites du système actuel de surveillance des vaccins et d'intervention en santé publique et améliorer la surveillance permanente de l'innocuité des vaccins par le système actuel.

La Stratégie nationale d'immunisation a eu pour résultat, entre autres, de mener à la création du Groupe de travail sur la vaccinovigilance, qui compte parmi ses membres des représentants d'autorités de santé publique fédérales, provinciales et territoriales responsables des programmes d'immunisation, des organismes de réglementation des vaccins de Santé Canada et du programme IMPACT. Ce groupe a participé à la réalisation du premier et du troisième des réseaux mentionnés ci-dessus. Depuis 2005, il consacre ses efforts à l'adoption des normes de définition de cas pour les MCI et à la révision du formulaire national de déclaration des MCI et du guide détaillé pour le remplir; ses membres ont aussi collaboré pour déterminer des approches standard de surveillance de l'innocuité des vaccins et d'établissement de rapports à ce sujet au Canada (Agence de la santé publique du Canada, 2016). Dorénavant, le groupe est aussi en mesure de reconnaître rapidement les situations inquiétantes et d'en assurer le signalement.

Bien que le Canada n'ait pas connu d'autre problème d'innocuité de l'ampleur de celui du SOR depuis dix ans, cet événement aura tout de même eu pour conséquence durable la création d'un ensemble de pratiques et de réseaux renforcés, ayant pour cible particulière le vaccin contre la grippe, dont la formulation est reprise chaque année et qui n'est soumis qu'à des essais à petite échelle avant d'être largement utilisé à l'automne. L'efficacité de ces nouvelles structures et pratiques a été clairement démontrée en 2009, durant la campagne de vaccination déclenchée par la pandémie de grippe H1N1 et amorcée le 25 octobre de cette année-là. Le 4 novembre, les membres du Groupe de travail sur la vaccinovigilance signalaient un nombre grandissant de réactions allergiques, quoique la plupart légères et de courte durée. Au début de la campagne, le Québec avait signalé l'observation de taux croissants de manifestations allergiques, y compris huit cas d'anaphylaxie par million de doses d'un lot particulier de vaccins (Rouleau et coll., 2013). Aussitôt, on passa en revue tous les signalements d'anaphylaxie versés dans le système de surveillance national. À la mi-novembre, on avait déterminé que le lot 7A (ainsi appelé par les deux derniers caractères de son code) était associé à un taux d'anaphylaxie de 4,1 par tranche de 100 000 doses distribuées, comparativement à un taux de 0,38 pour tous les autres lots réunis; aucun autre lot n'affichait un taux supérieur à 1 par tranche de 100 000 doses. Le 17 novembre, de toute urgence, une rencontre eut lieu entre



les organismes de réglementation de Santé Canada et le fabricant, afin d'examiner toutes les données disponibles; le lendemain, on émettait un avis ordonnant l'interdiction d'utiliser le lot 7A. Au même moment, Santé Canada lançait une enquête pour déterminer la cause première de ces réactions allergiques. L'organisme de réglementation et le fabricant firent des essais infructueux pour repérer une relation entre le vaccin et l'anaphylaxie. Il est important de se rappeler que tous les cas d'anaphylaxie associés au lot 7A furent traités rapidement, de manière appropriée et efficace et que toutes les victimes en furent guéries. Depuis 2009, le Groupe de travail organise chaque semaine des conférences téléphoniques pendant les jours les plus occupés de la saison de vaccination contre la grippe, afin de discuter de problèmes potentiels, et il fait état du nombre total de MCI et de MCI graves survenues au cours de la semaine, afin de repérer les taux croissants et, le cas échéant, y répondre sans délai.

Un autre progrès important, du point de vue de la compétence canadienne en matière d'innocuité des vaccins, a pris forme pendant la pandémie de grippe H1N1 de 2009; il s'agit de la création du Réseau de recherche sur l'influenza de l'ASPC et des IRSC (Instituts de recherche en santé du Canada), par la suite devenu le Réseau canadien de recherche sur la vaccination (RCRV; voir le site <http://cirnetwork.ca/>), qui permet de réaliser rapidement des essais cliniques et possède une expertise en matière d'innocuité des vaccins. Le réseau a été lancé pratiquement en même temps que débutait la pandémie, mais il a tout de même réussi à produire d'importantes données sur la réponse immunitaire au vaccin et l'innocuité de celui-ci pour certaines populations, y compris les enfants de moins de deux ans, les Autochtones et les personnes infectées par le VIH. Il était également en mesure d'assurer la surveillance d'importantes cohortes de prestataires de soins de santé, pour repérer des signaux précoces. De telles études de cohorte sont maintenant réalisées au début de chaque campagne de vaccination antigrippale saisonnière. En 2012, elles ont très tôt généré des données importantes sur le vaccin Agriflu^{MD} (Novartis), dont le profil d'innocuité, pour les manifestations communes, était similaire à celui des autres vaccins. On a ainsi pu apaiser des inquiétudes découlant des mesures prises par les organismes de réglementation, en Italie et ailleurs en Europe, qui recommandaient de ne plus utiliser ce vaccin parce qu'on y avait détecté des agrégats (amas de protéines) plus élevés que la normale. Santé Canada a finalement autorisé à nouveau l'utilisation de ce vaccin, après en avoir scrupuleusement analysé les risques et les bienfaits; les données provenant des études du réseau ont fortement contribué à rassurer les autorités de santé publique canadiennes.

En 2013, le réseau a entrepris une autre initiative capitale, afin d'accomplir le deuxième objectif prioritaire de la stratégie nationale d'immunisation. Il a ainsi mis sur pied un service d'orientation vers des cliniques d'experts (le Réseau de cliniques de vaccination spéciales) où sont dirigées les personnes ayant subi des manifestations graves suivant la vaccination, surtout quand il faut déterminer si des doses de rappel risquent d'être nocives.

Rôle du Canada au sein du réseau mondial de sécurité des vaccins

La sécurité des vaccins représente, sans l'ombre d'un doute, une question planétaire qui exige une collaboration et une synergie entre les organismes de réglementation, les autorités de santé publique, les milieux universitaires et l'industrie. La plupart des membres de l'Organisation



mondiale de la Santé, y compris le Canada, versent leurs données sur la sécurité des vaccins dans le programme mondial de surveillance des médicaments, administré depuis Uppsala, en Suède. Les systèmes correspondants établis à l'échelle régionale, nationale et mondiale visent à détecter tout nouvel événement en matière de sécurité des vaccins et intervenir au besoin, comme il est mentionné ci-dessus.

Pour y arriver, il faut essentiellement être en mesure de vérifier les hypothèses d'association potentielle entre une manifestation et un vaccin. On trouve aux États-Unis, dans plusieurs pays européens et en Australie d'excellentes ressources qui font la relation entre les données des registres de vaccination et celles qui se rapportent à l'utilisation par les prestataires de soins de santé et aux résultats obtenus, le tout sans enfreindre la confidentialité des renseignements personnels (Coloma et coll., 2011; Baggs et coll., 2011). Même si les dimensions géographiques du Canada nuisent à la réalisation d'études de cas généralement très rares, nous disposons d'une capacité de mise en relation des données de recherche et l'on s'applique maintenant à y faire de plus en plus appel, en matière d'innocuité des vaccins. D'ailleurs, des études de vérification de concept (Coloma et coll., 2011) ont démontré que plusieurs pays peuvent collaborer pour accroître leur compétence commune dans la recherche sur les manifestations rares.

Les coauteurs du présent ouvrage décrivent les nombreuses et considérables inquiétudes qu'éprouve le public au sujet de l'innocuité des vaccins. Il faut reconnaître que certaines découlent de rumeurs farfelues ou de convictions mal fondées au sujet de la santé, de la nature, de l'histoire de la vaccination, des grands fabricants de médicaments et des gouvernements « tout-puissants ». Il existe aussi des situations où la réticence et l'opposition à la vaccination sont enracinées dans des certitudes religieuses ou autres qui supplantent ou contestent le consensus médical. Les convictions culturelles ou religieuses desquelles découlent cette réticence sont néanmoins soutenues par des expériences ou des inquiétudes personnelles légitimes et réelles ou faisant partie d'une perspective du monde cohérente et signifiante. Nous savons maintenant qu'il est souvent inefficace de se contenter de réfuter les objections religieuses et culturelles des réticents à la vaccination. Les défenseurs de celle-ci, toutefois, se retrouvent ainsi dans une position difficile. Nous proposons donc qu'à tout le moins – et cela pourrait contribuer à la solution de ce problème –, les dialogues entrepris au sujet de la vaccination aient pour point de départ une description équitable et complète de l'élaboration des politiques et méthodes relatives à l'innocuité des vaccins, et cela quelle que soit la source de la réticence et même si la meilleure façon d'amorcer ces dialogues avec les réticents et les opposants à la vaccination ne semble pas encore évidente pour les cliniciens, les chercheurs et les décideurs de santé publique; c'était d'ailleurs l'objectif du présent chapitre. Bien qu'il soit important d'accorder respect et dignité aux patients réticents à la vaccination et à leurs amis, parents et voisins, les preuves scientifiques présentées précédemment montrent que les vaccins obtiennent des succès de plus en plus impressionnants et que leurs manifestations indésirables connues sont suffisamment rares pour ne pas interdire le recours à cette procédure de prévention de la maladie. Si toutefois le risque associé à un vaccin donné, même rarement réalisé, se révèle supérieur à ses bienfaits, les responsables de santé publique doivent démontrer leur capacité de mettre fin à tous les programmes, comme ils l'ont fait pour la variole, de remplacer un vaccin par un autre (p. ex., vaccin inactivé plutôt que vaccin oral contre la poliomyélite, vaccin acellulaire plutôt que vaccin à cellules entières contre la coqueluche) ou de substituer un programme ciblé à un programme universel, comme dans le cas du vaccin à bacille de Calmette et Guérin. La reconnaissance des manifestations indésirables et l'intervention au besoin ont en outre renforcé les processus nationaux et



mondiaux de surveillance et de réglementation et l'innocuité demeure une priorité pour tous les intervenants qui sont en faveur de la vaccination.



BIBLIOGRAPHIE

- Andrews, N.J. 2001. "Statistical Assessment of the Association between Vaccination and Rare Adverse Events Post-Licensure." *Vaccine* 20 (Suppl 1): S49–53. [http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X\(01\)00280-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X(01)00280-8).
- Baggs, J., J. Gee, E. Lewis, G. Fowler, P. Benson, T. Lieu, A. Naleway, N.P. Klein, R. Baxter, E. Belongia, et al. 2011. "The Vaccine Safety Datalink: A Model for Monitoring Immunization Safety." *Pediatrics* 127 (Suppl 1): S45–53. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2010-1722H>.
- Berkovic, S.F., L. Harkin, J.M. McMahon, J.T. Pelekanos, S.M. Zuberi, E.C. Wirrell, D.S. Gill, X. Iona, J.C. Mulley, and I.E. Scheffer. 2006. "De-Novo Mutations of the Sodium Channel Gene SCN1A in Alleged Vaccine Encephalopathy: A Retrospective Study." *Lancet Neurology* 5 (6): 488–92. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70446-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70446-X).
- Brown, E., J. Furesz, K. Dimock, W. Yarosh, and G. Contreras. 1991. "Nucleotide Sequence Analysis of Urabe Mumps Vaccine Strain that Caused Meningitis in Vaccine Recipients." *Vaccine* 9 (11): 840–2. [http://dx.doi.org/10.1016/0264-410X\(91\)90223-S](http://dx.doi.org/10.1016/0264-410X(91)90223-S).
- Canadian Paediatric Society (CPS). 2017. "A Parent's Guide to Immunization Information on the Internet." *Caring for Kids*. Last modified August 2015. <http://www.caringforkids.cps.ca/handouts/immunization-index>.
- Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). 2002. "The St. Louis Tetanus Epidemic." *CBER Vision*. Special Commemorative Issue, edited by S. O'Boyle and L. Woolf. 1 July. <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/100YearsofBiologicsRegulation/UCM070104.pdf>.
- Chen, R.T. 1999. "Vaccine Risks: Real, Perceived and Unknown." *Vaccine* 17: S41–6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X\(99\)00292-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X(99)00292-3).
- Coloma, P.M., M.J. Schuemie, G. Trifirò, R. Gini, R. Herings, J. Hippisley-Cox, G. Mazzaglia, C. Giaquinto, G. Corrao, L. Pedersen, et al. 2011. "Combining Electronic Healthcare Databases in Europe to Allow for Large-Scale Drug Safety Monitoring: The EU-ADR Project." *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 20 (1): 1–11. <http://dx.doi.org/10.1002/pds.2053>.
- Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). 2012. "Report of Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) / World Health Organization (WHO) Working Group on Vaccine Pharmacovigilance." In *Definition and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance*. Geneva: CIOMS.
- De Angelis, C., J.M. Drazen, F.A. Frizelle, C. Haug, J. Hoey, R. Horton, S. Kotzin, C. Laine, A. Marusic, A.J.P.M. Overbeke, et al. 2004. "Clinical Trial Registration: A Statement from the International Committee of Medical Journal Editors." *The Lancet* 364 (9438): 911–12. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17034-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17034-7).
- Deeks, S.L., M. Clark, D. Scheifele, B.J. Law, M. Dawar, N. Ahmadipour, W. Walop, C.E. Ellis, and A. King. 2005. "Serious Adverse Events Associated with Bacilli Calmette-Guérin Vaccine in Canada." *Pediatric Infectious Disease Journal* 24 (6): 538–41. <http://dx.doi.org/10.1097/01.inf.0000164769.22033.2c>.
- Food and Drugs Act, Revised Statutes of Canada, 1985, c. F-27. Last modified 12 December 2016. <http://laws-lois.justice.gc.ca/PDF/F-27.pdf>.
- Furesz, J. 2002. "Safety of Live Mumps Virus Vaccines." *Journal of Medical Virology* 67 (3): 299–300. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.10070>.
- GlaxoSmithKline Inc. 2016. Product Monograph: ROTARIX™ *Human Rotavirus, Live, Attenuated, Oral Vaccine*. Date of Approval by Health Canada: 20 January 2016. Last modified 14 January 2016. <http://ca.gsk.com/media/1216129/rotarix.pdf>.



Guay M., E. Cadieux, J. Désilets, P. Clément, C. Vanier, S. Briand, J. Lemaire, C. Michaud, E. Dubé, C. Boulet, N. Boulianne, and M. Landry. 2015. *Quel est le meilleur mode d'organisation de la vaccination des enfants de 0-5 ans au Québec? – Enquête auprès des parents*. Institut national de santé publique du Québec. En rédaction.

Health Canada. 2001. "Meeting on Vaccine Safety: A Canadian Strategy." *Canada Communicable Diseases Report* 27S4. October. <http://www.collectionscanada.gc.ca/webarchives/20071212052226/http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/01vol27/27s4/index.html>.

- 2011. "Drug and Health Products: Good Manufacturing Practices (GMP) Guidelines –2009 Edition, Version 2 (GUI-0001)." *Health Canada*. Accessed 13 April 2013. <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui-0001-eng.php>.
- 2013. "Drug and Health Products: International Conference for Harmonisation (ICH)." *Health Canada*. Accessed 13 April, <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/index-eng.php>.

Immunize Canada. 2017. Vaccine Safety. Accessed 30 March 2017, <http://www.immunize.cpha.ca/en/vaccine-safety.aspx>.

Institute of Medicine. 1991. *Adverse Effects of Pertussis and Rubella Vaccines: A Report of the Committee to Review the Adverse Consequences of Pertussis and Rubella Vaccines*. Edited by C.P. Howson, C.J. Howe, and H.V. Fineberg. Washington, DC: National Academy Press. <http://books.nap.edu/openbook.php?isbn=0309044995>.

Institute of Medicine (US) Immunization Safety Review Committee. 2004. *Immunization Safety Review: Vaccines and Autism*. Washington, DC: National Academics Press. <https://www.nap.edu/catalog/10997/immunization-safety-review-vaccines-and-autism>.

Kwong, J.C., P.P. Vasa, M.A. Campitelli, S. Hawken, K. Wilson, L.C. Rosella, T.A. Stukel, N.S. Crowcroft, A.J. McGeer, L. Zinman, et al. 2013. "Risk of Guillain-Barré Syndrome after Seasonal Influenza Vaccination and Influenza Health-Care Encounters: A Self-Controlled Study." *Lancet Infectious Diseases* 13 (9): 769–76. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70104-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70104-X).

Minister of Health. 2004. *National Immunization Strategy. Final Report 2003*. Cat. No. H39–4/15–2003. Accessed 20 May 2014, <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/nis-sni-03/index-eng.php>.

National Advisory Committee on Immunization. 2002. "Supplementary Statement for the 2002-3 Influenza Season: Update on Oculo-Respiratory Syndrome Association with Influenza Vaccination." *Canada Communicable Diseases Report* 29 (ACS-6): 1–8. Ottawa: Public Health Agency of Canada.

- 2004. "Statement on Bacille Calmette Guérin (BCG) Vaccine. An Advisory Committee Statement (ACS)." *Canada Communicable Disease Report* 30 (ACS-5): 1–11. Ottawa: Public Health Agency of Canada. <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/04vol30/acs-dcc-5/index-eng.php>.
- 2016. "Part 4 – Active Vaccines: Poliomyelitis Vaccine" In *Canadian Immunization Guide*. Ottawa: Public Health Agency of Canada. Last modified 22 December. <http://healthycanadians.gc.ca/publications/healthy-living-vie-saine/4-canadian-immunization-guide-canadien-immunisation/index-eng.php?page=17>.

Offit, P.A. 2005. *The Cutter Incident: How America's First Polio Vaccine Led to the Growing Vaccine Crisis*. New Haven, CT: Yale University Press.

Public Health Agency of Canada. 2016. "Canadian Adverse Events following Immunization Surveillance System (CAEFISS)." *Public Health Agency of Canada*. Last modified 9 December. <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/index-eng.php>.

Ritvo, P., J. Irvine, N. Klar, K. Wilson, L. Brown, K.E. Bremner, A. Rinfret, R. Remis, and M.D. Krahn. 2003. "A Canadian National Survey of Attitudes and Knowledge Regarding Preventive Vaccines." *Journal of Immune Based Therapies and Vaccines* 1 (1): 3. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-8518-1-3>.



- Rouleau, I., G. De Serres, J.P. Drolet, D.M. Skowronski, M. Ouakki, E. Toth, M. Landry, S. Menard, and R. Gagnon. 2013. "Increased Risk of Anaphylaxis following Administration of 2009 AS03-Adjuvanted Monovalent Pandemic A/H1N1 (H1N1pdm09) Vaccine." *Vaccine* 31 (50): 5989–96. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.10.033>.
- Ruiz-Palacios, G.M., I. Pérez-Schael, F. R. Velázquez, H. Abate, T. Breuer, S.C. Clemens, B. Cheuvart, F. Espinoza, P. Gillard, B.L. Innis, et al. 2006. "Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine against Severe Rotavirus Gastroenteritis." *New England Journal of Medicine* 354 (1): 11–22. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa052434>.
- Scheifele, D.W. 2013. "What Else Could It Be? When Neurologic Disorders Follow Immunization." *Encyclopedia on Early Childhood Development*. April. Accessed 20 May 2014, <http://www.child-encyclopedia.com/immunization/according-experts/what-else-could-it-be-when-neurologic-disorders-follow-immunization>.
- 2009. "IMPACT after 17 Years: Lessons Learned about Successful Networking." *Paediatrics & Child Health* 20 (1): 12–14.
- Scheifele, D.W., and S. Halperin. 2003. "Immunization Monitoring Program, Active: A Model of Active Surveillance of Vaccine Safety." *Seminars in Pediatric Infectious Diseases* 14 (3): 213–19. [http://dx.doi.org/10.1016/S1045-1870\(03\)00036-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1045-1870(03)00036-0).
- Simberkoff, M.S., R.D. Arbeit, G.R. Johnson, M.N. Oxman, K.D. Boardman, H.M. Williams, M.J. Levin, K.E. Schmader, L.D. Gelb, S. Keay, et al., and the Shingles Prevention Study Group. 2010. "Safety of Herpes Zoster Vaccine in the Shingles Prevention Study: A Randomized Trial." *Annals of Internal Medicine* 152 (9): 545–54. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00004>.
- Strebel, P.M., R.W. Sutter, S.L. Cochi, R.J. Biellik, E.W. Brink, O.M. Kew, M.A. Pallansch, W.A. Orenstein, and A.R. Hinman. 1992. "Epidemiology of Poliomyelitis in the United States One Decade after the Last Reported Case of Indigenous Wild Virus-Associated Disease." *Clinical Infectious Diseases* 14 (2): 568–79. <http://dx.doi.org/10.1093/clinids/14.2.568>.
- Topol, E.J. 2004. "Failing the Public Health – Rofecoxib, Merck, and the FDA." *New England Journal of Medicine* 351 (17): 1707–9. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp048286>.
- Wilson, Sir G.S. 1967. "Faulty Production: Bacterial Contamination of Vaccine or Antiserum." In *The Hazards of Immunization*, 77–84. London: Athlone Press.
- World Health Organization. 1973. *Handbook of Resolutions and Decisions of the World Health Assembly and Executive Board. Vol. 1, 1948–1972*. Geneva: WHA 16.36 Clinical and Pharmacological Evaluation of Drugs.
- 1992. "Good Manufacturing Practices for Biological Products. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty Second Report. Annex 2. Guidelines for National Authorities on Quality Assurance for Biological Products." *WHO Technical Report Series* 822: 31–46. http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_therapeutics/WHO_TRS_822_A2.pdf.
- 2010. "Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 16–17 June 2010." *Weekly Epidemiological Record* 30(85): 285–92.
- 2013. *Vaccine Standardization*. Accessed 13 April 2013, <http://www.who.int/biologicals/vaccines/en/>.
- 2017. "International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)." *World Health Organization*. Accessed 16 January 2017, <http://www.who.int/ictrp/en/>.

