

7.1 Introduction

Les produits immunisants modernes sont efficaces et sécuritaires. Cependant, aucun vaccin ne protège la totalité des personnes que l'on vaccine, et tous les vaccins peuvent occasionner certains effets secondaires à la suite de leur administration. La nature et la fréquence des effets secondaires sont liées aux caractéristiques intrinsèques du produit utilisé et à la réponse individuelle de la personne vaccinée. Les effets relativement fréquents et prévisibles pour l'ensemble des vaccinations (ex. : réactions locales, fièvre) sont le plus souvent bénins et disparaissent spontanément. Dans de rares cas, on observera des réactions graves ou imprévues (ex. : anaphylaxie).

Les termes *effet secondaire* et *réaction secondaire* impliquent une relation de cause à effet. Or, beaucoup des problèmes de santé qui surviennent après la vaccination (association temporelle) ne sont pas causés par la vaccination. C'est pourquoi, dans la surveillance de la sécurité de la vaccination (ou vaccinovigilance), on utilisera l'expression générale suivante : *manifestation clinique survenue après la vaccination*. Celle-ci désigne un évènement indésirable qui est lié dans le temps à la vaccination, qu'il ait ou non été causé par le vaccin lui-même, par ses composants ou par la technique d'injection.

Certaines manifestations cliniques observées après une vaccination ne seront donc associées que fortuitement à la vaccination ou représenteront un évènement venu dévoiler une prédisposition sous-jacente (ex. : 1^{er} épisode de convulsions afebriles). À l'inverse, certaines manifestations cliniques seront qualifiées d'effets secondaires, et ce, généralement sans équivoque (ex. : réaction locale à la suite de l'injection), alors que d'autres réactions seront *probablement* (ex. : convulsions fébriles) ou *possiblement* causées par la vaccination, en raison du profil des effets secondaires connus du produit immunisant utilisé et en l'absence d'autres étiologies documentées.

L'innocuité a toujours été une considération primordiale dans le cas des vaccins, car ceux-ci sont souvent universellement recommandés et sont en général administrés à des personnes en bonne santé dans un but préventif. On tolère donc moins les effets secondaires associés aux vaccins que ceux découlant des médicaments. Comme l'incidence des maladies évitables par la vaccination a diminué, les risques liés aux vaccins deviennent parfois le point qui retient l'attention de la population et des médias. La perception des risques liés aux vaccins fait beaucoup parler, et il peut être difficile de l'atténuer malgré l'existence de données scientifiques crédibles. La perte de confiance de la population dans l'innocuité des vaccins menace de saper le succès continu des programmes d'immunisation.

Les professionnels de la santé ont un rôle essentiel et central à jouer dans les efforts déployés en vue de bâtir et de préserver la confiance de la population dans l'innocuité des vaccins. Les professionnels de la santé doivent connaître la fréquence et la nature des manifestations cliniques pouvant survenir après la vaccination et en informer les personnes à vacciner. Ils doivent aussi informer les personnes à vacciner des avantages de l'immunisation, qui généralement l'emporteront sur les risques associés aux vaccins ou à l'infection naturelle. Ils doivent aider les personnes à interpréter les messages dans les médias et Internet sur l'innocuité des vaccins. Enfin, un professionnel de la santé constatant chez une personne ayant reçu un vaccin ou chez une personne de son entourage une manifestation clinique inhabituelle temporellement associée à une vaccination et soupçonnant un lien causal entre ce vaccin et cette manifestation clinique inhabituelle doit déclarer promptement cette situation à la direction de santé publique de sa région selon les modalités décrites dans le présent chapitre.

7.2 Réglementation des vaccins

À la section 1.1.6, *De la conception des vaccins à leur commercialisation*, les étapes de conception et d'élaboration des vaccins sont présentées. Ces étapes sont réglementées pour assurer l'innocuité et l'efficacité des produits. En général, les études précommercialisation sur les vaccins ne portent pas sur un nombre suffisant de sujets pour détecter des manifestations postvaccinales très rares, même si elles comprennent des milliers de sujets.

Des études postcommercialisation continues sur l'innocuité et l'efficacité des vaccins sont essentielles, non seulement pour recueillir des données sur les nouveaux vaccins, mais également pour surveiller l'impact que ces nouveaux vaccins pourraient avoir sur tout changement dans la fréquence d'évènements connus ou la survenue de nouveaux évènements. Ces données permettent de mieux définir les contre-indications, les précautions et les interactions.

La Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG) de Santé Canada est l'autorité responsable de l'application des règlements (www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brqtherap/index_f.html). La DPBTG autorisera la mise en marché d'un vaccin si les données fournies par le fabricant en lien avec l'innocuité, l'efficacité et la qualité du produit sont jugées adéquates et suffisantes.

Pour mieux garantir la qualité, l'innocuité et l'efficacité continues des produits, tous les vaccins sont mis en circulation 1 lot à la fois. Pour chaque lot, la DPBTG examine les protocoles de production soumis par le fabricant et effectue des tests sélectifs de confirmation de qualité appropriés pour chaque vaccin.

La monographie d'un produit décrit sa composition, ses indications, ses risques et contre-indications ainsi que son mode d'utilisation. Elle reflète les données fournies par le fabricant au moment de chaque demande d'homologation. Il arrive que des données existantes ne soient pas prises en compte dans la monographie, et celle-ci peut parfois différer du *Protocole d'immunisation du Québec* (PIQ). Cette différence s'explique par les contraintes et objectifs des rédacteurs des monographies. Les monographies constituent des documents légaux. Seules les informations soumises par le fabricant et approuvées par Santé Canada y sont inscrites. On ne modifiera pas la monographie pour y ajouter d'autres indications sur le vaccin même si d'autres études ont montré son efficacité et sa sécurité chez d'autres groupes de personnes, à moins que le fabricant n'en fasse lui-même la demande. Sur le plan des réactions indésirables, la monographie décrit toutes les manifestations cliniques suivant la vaccination rapportées par le fabricant, qu'elles soient causées par le vaccin ou non.

Ainsi, il arrive que la monographie mentionne une réaction indésirable possible, bien que des études montrent que les risques sont semblables chez les vaccinés et les non-vaccinés.

La notice du fabricant fournie avec les vaccins commercialisés est une forme abrégée de la monographie du produit et contient habituellement les mêmes renseignements posologiques que la partie 1 de la monographie complète. L'information sur un vaccin particulier diffusée dans d'autres publications, notamment le *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques* (CPS), n'est pas contrôlée par Santé Canada. Le fabricant du vaccin peut, à son gré, y inclure toutes les parties de la monographie du produit ou seulement certaines d'entre elles ou des parties modifiées.

Lorsque des renseignements du PIQ diffèrent de ceux des monographies, le PIQ a toujours prépondérance (voir le chapitre 3, *Responsabilités professionnelles et légales*).

7.3 Manifestations cliniques après la vaccination

Les manifestations cliniques susceptibles de se produire après une vaccination peuvent être regroupées selon les 3 catégories suivantes : réactions locales, réactions systémiques et réactions d'hypersensibilité (ou réactions allergiques). Des réactions attribuables à une erreur dans l'application du programme de vaccination peuvent également contribuer aux manifestations cliniques observées après une vaccination.

Après l'administration d'un vaccin, les manifestations cliniques graves, qu'elles soient locales ou systémiques, sont rares. Elles peuvent indiquer qu'il faut éviter de donner des doses additionnelles du même produit. Le vaccinateur doit informer les personnes vaccinées ou leurs parents qu'elles doivent lui signaler ces réactions pour qu'il puisse les rapporter à la direction de santé publique de sa région au moyen du formulaire prévu à cet effet (voir le formulaire à la fin du présent chapitre).

7.3.1 Réactions locales

L'injection de matériel étranger dans les tissus et l'irritation des tissus par le processus d'injection peuvent produire une réaction inflammatoire. La réaction locale est donc un phénomène courant en vaccination. Elle se présente habituellement comme une induration, de la douleur ou une sensibilité, une rougeur (érythème) et de la chaleur au point d'injection.

Parfois, l'inflammation locale produite par l'injection d'un produit immunisant sera plus intense, par exemple après la 4^e dose de la série vaccinale contre la diphtérie, la coqueluche et le tétanos chez les enfants. Même si la distinction peut parfois être difficile à faire cliniquement, il ne faut pas attribuer d'emblée ces réactions plus fortes qu'attendues, mais néanmoins prévisibles et autolimitées, à une cellulite d'origine infectieuse (voir la section 7.3.4), qui requiert l'administration d'antibiotiques. L'absence de fièvre ainsi que le bon état général contribueront à orienter le diagnostic.

Des réactions locales sous forme de nodules sous-cutanés sont parfois observées durant quelques semaines ou parfois quelques mois, particulièrement à la suite de l'injection de vaccins contenant un adjuvant (ex. : sel d'aluminium). La maîtrise de la technique d'injection intramusculaire (IM) et l'utilisation de la longueur d'aiguille appropriée permettront de limiter ce genre de réactions (voir le chapitre 6, *Techniques d'administration*).

7.3.2 Réactions systémiques

La plupart des manifestations systémiques observées après la vaccination sont non spécifiques et peuvent être causées par des problèmes de santé courants au sein de la population. Seules les études dans lesquelles les symptômes des personnes vaccinées sont comparés à ceux de personnes qui n'ont reçu aucune injection (ou qui ont reçu une injection de placebo) permettent de véritablement distinguer la part des manifestations cliniques attribuables au vaccin de celle des manifestations correspondant au « bruit de fond », ou fréquence de base, des problèmes de santé qui affectent la population (voir la section 7.6.1).

Les manifestations cliniques systémiques observées après la vaccination varient en nature et en fréquence selon le vaccin administré. Elles comprennent, entre autres, fièvre, malaise ou irritabilité, céphalée, éruptions, arthralgie ou myalgie, nausées, vomissements ou diarrhée. Des convulsions fébriles surviennent rarement. D'autres symptômes du système nerveux central peuvent survenir exceptionnellement, par exemple une méningite ou une encéphalite à la suite d'un vaccin vivant atténué comme celui contre les oreillons et la rougeole.

La réaction d'hypotonie-hyporéactivité est une manifestation postvaccinale peu fréquente qui correspond à une diminution de l'état de veille ou à une perte de conscience accompagnées de pâleur et d'une hypotonicité musculaire. Elle a été décrite chez des enfants âgés de moins de 2 ans qui recevaient les vaccins entiers contre la coqueluche. Elle a rarement été décrite après l'administration d'autres produits immunisants. La réaction d'hypotonie-hyporéactivité se produit de 1 à 12 heures après la vaccination. Les enfants sont irritables au début et peuvent être fébriles. Par la suite, ils deviennent pâles, flasques et insensibles ou hyporéactifs. La respiration devient alors superficielle, et une cyanose peut être notée. En conséquence, les parents peuvent rapporter que l'enfant ne respirait pas. Les épisodes sont autolimités et sont habituellement de courte durée (quelques minutes), bien qu'il puisse s'écouler jusqu'à 36 heures avant que l'enfant récupère complètement. La cause de ces épisodes est inconnue, mais certains pensent qu'ils correspondent à des évanouissements ou à des convulsions fébriles mais atoniques. Depuis l'utilisation des vaccins acellulaires contre la coqueluche, cette réaction est rarement signalée après la vaccination.

L'évanouissement (réaction ou syncope vasovagale), la crise d'anxiété de même que les spasmes du sanglot sont discutés dans le chapitre 8, *Urgences liées à la vaccination*.

7.3.3 Réactions d'hypersensibilité (ou réactions allergiques)

Les réactions d'hypersensibilité, ou réactions allergiques, peuvent parfois expliquer certaines réactions locales ou systémiques observées après la vaccination.

En dépit des limites liées à la complexité du système immunitaire, il s'est avéré utile de tenter de regrouper les réactions d'hypersensibilité selon quelques grandes familles. La classification traditionnelle de Gell et Coombs, qui propose 4 types de réactions d'hypersensibilité, demeure une référence classique en immunologie qui facilite la compréhension des réactions immunitaires, même si elle ne permet pas à elle seule d'expliquer complètement l'ensemble des phénomènes immunitaires.

7.3.3.1 Hypersensibilité de type I (ou allergie immédiate médiée par les IgE)

Les réactions allergiques immédiates sont celles qui surviennent habituellement moins de 4 heures après la vaccination. Bien que ces réactions puissent survenir par l'activation de la cascade du complément, ou d'autres mécanismes encore mal compris, elles sont souvent déclenchées par la présence d'une hypersensibilité de type I. Cette dernière implique des anticorps spécifiques IgE résultant d'une sensibilisation antérieure à l'un des composants du produit. L'hypersensibilité de type I est la plus grave sur le plan clinique, car elle peut causer une anaphylaxie, qui constitue une urgence en vaccination. L'anaphylaxie est définie et décrite dans la section 8.1.4, *Anaphylaxie*. Il est très rare, voire exceptionnel, qu'une anaphylaxie survienne après une vaccination. Les données américaines, canadiennes et québécoises montrent que le taux d'anaphylaxie peut varier de moins de 1 sur 100 000 à 1 sur 1 million de doses distribuées, selon le vaccin étudié. Ces estimations manquent toutefois de précision étant donné le peu de données et l'application inconstante de la définition standardisée.

La personne qui a présenté une anaphylaxie à la suite d'un vaccin devrait être dirigée vers une clinique spécialisée, qui déterminera, si possible, si le vaccin est la cause du problème et, si oui, le composant qui est à l'origine de sa réaction, afin qu'elle reçoive la vaccination la plus complète possible. En attendant cette évaluation, l'administration de ce vaccin ou d'un autre produit ayant un composant identique est contre-indiquée.

Une urticaire généralisée sans autres symptômes, survenant dans les 24 heures suivant la vaccination, pourrait être compatible avec une hypersensibilité de type I. Cependant, une hypersensibilité de type I a peu de chances d'être due au vaccin si elle commence plus de 4 heures après la vaccination. L'urticaire qui commence plus de 4 heures après un vaccin pourrait aussi être causée par d'autres types de réactions. Elle sera donc considérée comme une précaution. La personne qui a présenté une telle réaction devrait être dirigée vers une clinique spécialisée, qui déterminera s'il s'agit d'une hypersensibilité de type I et si elle peut être vaccinée de nouveau avec ce vaccin ou un vaccin ayant un composant identique.

Les réactions d'urticaire généralisée survenant plus de 24 heures après la vaccination ainsi que les urticaires localisées ne sont pas inquiétantes en général. Chez les personnes ayant présenté de telles réactions, on pourra poursuivre la vaccination sans autre investigation.

Les éruptions cutanées autres que l'urticaire ne sont généralement pas des réactions d'hypersensibilité de type I, et l'administration d'une dose subséquente du même produit n'est pas contre-indiquée.

7.3.3.2 Hypersensibilité de type II (ou réaction par anticorps cytotoxiques)

Les réactions d'hypersensibilité de type II sont des réactions cytotoxiques ou cytolytiques. Dans ces réactions, l'antigène se fixe à la membrane de certaines cellules et forme un antigène combiné; il y a ensuite production d'anticorps cytotoxiques qui s'attaquent à cet antigène combiné fixé à la membrane cellulaire. Ce phénomène entraîne la destruction et la lyse de la cellule.

Les réactions de ce type sont surtout liées aux cytopénies médicamenteuses et aux accidents de transfusion dus à l'incompatibilité. Elles surviennent rarement après l'administration d'un vaccin.

7.3.3.3 Hypersensibilité de type III (ou réaction par complexes immuns)

L'hypersensibilité de type III regroupe les réactions dues à la formation et à l'accumulation d'un trop grand nombre de complexes immuns, c'est-à-dire la combinaison d'un antigène et d'un anticorps qui provoque une réaction inflammatoire intense. Cela conduit à des dommages tissulaires analogues à ceux décrits par Arthus au début du XX^e siècle.

Le phénomène d'Arthus fait référence à une réaction locale grave débutant de 2 à 8 heures après l'injection d'un antigène et amenant un gonflement massif et douloureux du membre. Elle serait la conséquence d'une réaction d'hypersensibilité par formation de complexes immuns, quand il y a des niveaux élevés d'anticorps préformés chez une personne déjà vaccinée; les complexes immuns (combinaison d'antigène et d'anticorps), qui sont alors en trop grand nombre pour être éliminés par les mécanismes habituels, provoquent des dommages tissulaires à l'endroit où ils se déposent.

La maladie sérique correspond à un phénomène d'Arthus généralisé. Elle comporte de la fièvre, des éruptions souvent urticariennes, de l'arthralgie ainsi qu'une adénopathie. La maladie sérique est rarement vue de nos jours en vaccination, mais était fréquemment décrite lors d'immunisation passive avec des sérums hyperimmuns (ex. : sérum de cheval pour traiter le tétanos).

En vaccination, les réactions qui suivent l'administration répétée des anatoxines diphtérique et tétanique sont des réactions par complexes immuns. Ces types de réactions n'empêchent généralement pas la poursuite de la vaccination, mais comme il est question de surimmunisation dans les mécanismes qui les sous-tendent, on évitera la revaccination contre la diphtérie et le tétanos plus souvent que tous les 10 ans chez les personnes ayant présenté une telle réaction.

7.3.3.4 Hypersensibilité de type IV (ou hypersensibilité retardée médiée par les lymphocytes T)

Les réactions de type IV se distinguent des réactions d'hypersensibilité décrites précédemment par certaines caractéristiques :

- Elles ne sont pas produites par des anticorps, mais par les lymphocytes T; ce sont des réponses immunitaires à médiation cellulaire.
- Les manifestations apparaissent dans un délai de 24 à 72 heures après la réintroduction de l'antigène dans l'organisme, d'où le nom d'*hypersensibilité retardée*.
- Elles se manifestent par une inflammation localisée au point d'injection pouvant aller jusqu'à une nécrose locale.

Les exemples classiques de réactions de type IV sont les réactions tuberculiques, les rejets de greffe et les dermites de contact.

Les principaux médicaments qui sont en cause dans la production de dermite de contact et qui peuvent se trouver dans les produits immunisants sont la néomycine, la streptomycine et les agents de conservation, dont le thimérosal. Les manifestations de dermite seraient alors liées à une sensibilisation cutanée due à l'utilisation topique du produit. Ce type d'hypersensibilité n'est pas une contre-indication de la vaccination.

7.3.4 Réactions attribuables à une erreur d'immunisation

Certaines manifestations cliniques postvaccinales, locales, systémiques ou allergiques, seront observées à la suite d'une erreur dans l'application du programme de vaccination. Par exemple, des réactions indésirables pourraient être la conséquence de l'administration d'un produit inapproprié à l'âge de la personne, de l'administration faite sans tenir compte des précautions, des contre-indications, de la préparation (mauvais diluant), du site d'injection, de la voie d'administration, de la posologie ou du calendrier ou encore de la contamination du produit, du point d'injection ou du matériel utilisé.

Les manifestations cliniques varient selon l'erreur d'immunisation. Par exemple, si la maîtrise de la technique d'injection IM d'un vaccin adsorbé est imparfaite, une réaction inflammatoire plus importante peut survenir au point d'injection. Cette réaction est due à l'écoulement dans les tissus sous-cutanés du sel d'aluminium contenu dans le vaccin. Dans quelques cas, on a même rapporté des abcès stériles. Par ailleurs, un abcès ou une cellulite d'origine infectieuse peuvent survenir à la suite de l'introduction de micro-organismes lors de l'injection ou à la suite de la contamination de la fiole utilisée pour le prélèvement de la dose de vaccin. Comme il est mentionné à la section 3.3.3, *Déclaration d'incident ou d'accident*, les erreurs doivent être divulguées à la personne vaccinée, qu'elles entraînent des manifestations cliniques ou non. Si une manifestation clinique inhabituelle survient à la suite de l'erreur, il faut la déclarer à la direction de santé publique de sa région.

L'administration inutile d'un vaccin non indiqué fait partie des erreurs d'immunisation, car, une manifestation clinique indésirable peut survenir même si aucun avantage n'est retiré du vaccin. Par exemple, 4 voyageurs ont subi des réactions systémiques graves (maladie

vaccinale viscérotrope) à la suite de l'administration du vaccin contre la fièvre jaune alors qu'ils se rendaient à une destination où il n'y avait aucun risque de fièvre jaune.

7.4 Conduite à tenir à la suite des manifestations cliniques survenant après la vaccination

D'une façon générale, les manifestations cliniques les plus souvent observées après la vaccination sont bénignes et transitoires.

Les manifestations cliniques habituelles survenant après la vaccination font l'objet de recommandations pour ce qui est de leur prise en charge. Chaque situation peut amener des recommandations spécifiques, mais certaines recommandations sont de nature générale.

Conduite à tenir à la suite de manifestations cliniques postvaccinales

Symptômes chez la personne vaccinée	Recommandations générales
Réaction locale telle que rougeur, chaleur, gonflement et sensibilité	Appliquer, s'il y a lieu, une compresse humide froide à l'endroit où l'injection a été faite
Fièvre, malaises	Prendre un médicament contre la fièvre ou les malaises au besoin
Irritabilité, changements dans l'appétit et le sommeil, nausées, vomissements, diarrhée, éruptions ou autres symptômes	Observer et donner les soins de base Consulter son médecin selon la gravité des symptômes

Il est recommandé au vaccinateur de s'informer auprès du vacciné ou de ses parents ou de son tuteur de la survenue de manifestations graves ou inhabituelles à la suite de l'administration antérieure d'un vaccin.

Lorsque des manifestations cliniques graves ou inhabituelles se produisent, la déclaration de l'évènement à la direction de santé publique de sa région (voir la section 7.5.2) permettra au professionnel de la santé de recevoir des recommandations plus spécifiques selon la manifestation. Les manifestations cliniques graves sont définies ainsi : requérant une hospitalisation, entraînant une incapacité permanente, menaçant le pronostic vital ou mortelles. De plus, le vaccinateur pourra recevoir les recommandations quant à la poursuite de la vaccination ou non si des doses subséquentes du même vaccin sont prévues.

Le vaccinateur informera de l'existence d'un programme d'indemnisation le vacciné ayant présenté des manifestations avec préjudice permanent (voir la section 7.8).

7.5 Surveillance des manifestations cliniques inhabituelles survenant après la vaccination

7.5.1 Introduction

L'objectif des programmes d'immunisation est de protéger la population contre les maladies évitables par la vaccination tout en réduisant les effets secondaires à leur niveau le plus bas. Il est donc important de démontrer de façon continue la fiabilité des vaccins et des programmes d'immunisation.

7.5.2 Systèmes de vaccinovigilance

Une fois les vaccins commercialisés, des mesures de vaccinovigilance permettent de s'assurer de leur innocuité. Pour évaluer si un vaccin provoque tel ou tel effet indésirable, les méthodes utilisées peuvent aller des observations occasionnelles ou anecdotiques aux études soigneusement contrôlées et aux collaborations internationales.

7.5.2.1 Rapports de cas isolés et séries de cas

Les rapports de cas isolés proviennent de cliniciens ayant publié leurs observations. Les cas décrits dans ces rapports peuvent représenter les 1^{ers} indices d'un lien possible entre un vaccin et une manifestation clinique, bien que la grande majorité des manifestations associées temporellement aux vaccins soient le fruit du hasard.

Un exemple avéré est la description d'une série de cas d'invagination intestinale (intussusception) à la suite du vaccin contre le rotavirus Rotashield, publiée aux États-Unis, qui a entraîné le retrait de ce produit.

7.5.2.2 Surveillance passive

La collecte des données de manifestations cliniques indésirables obtenues par la déclaration des professionnels de la santé s'appelle aussi *surveillance passive*. Elle permet la reconnaissance de tout changement significatif dans l'incidence des manifestations cliniques postvaccinales et la prise des mesures appropriées. Elle englobe la déclaration spontanée de toutes les manifestations postvaccinales.

Les déclarations de manifestations cliniques inhabituelles soumises aux systèmes passifs de surveillance fournissent des preuves plutôt minces d'une relation causale. Cependant, les systèmes de surveillance passifs permettent de détecter des augmentations par rapport au « bruit de fond », ou fréquence de base, des signalements usuels et de générer des alertes. Ces alertes permettent d'enclencher des études plus approfondies. Par exemple, l'alerte déclenchée par l'augmentation subite des déclarations d'un syndrome (yeux rouges, symptômes respiratoires ou œdème facial) en lien avec le vaccin contre l'influenza en 2000 a conduit à des études permettant de confirmer l'existence d'un nouveau syndrome, le syndrome oculorespiratoire (SOR).

De plus en plus, les données des systèmes de surveillance passive sont publiées en ligne. Ces données prêtent souvent à des erreurs d'interprétation et sont parfois utilisées pour tirer des conclusions inappropriées concernant les risques associés à l'immunisation. Comme bon nombre des allégations présentées sur Internet et dans les médias résultent de l'usage inapproprié de telles données, les professionnels de la santé doivent bien comprendre le rôle et les limites des systèmes passifs de surveillance :

- L'absence d'un groupe de comparaison approprié.
- La sur-déclaration ou la sous-déclaration.
- L'absence ou le non-respect de définitions standardisées de cas.
- Le manque de détails pour appuyer un diagnostic donné ou envisager d'autres causes possibles, telles qu'une infection simultanée ou une médication concomitante.
- La difficulté de déterminer le taux de survenue d'une manifestation clinique inhabituelle parce qu'on ne connaît pas toujours le nombre total de personnes vaccinées.

Au Québec, à l'automne 1990, la Direction générale de la santé publique du Ministère lançait le programme ESPRI (Effets secondaires possiblement reliés à l'immunisation). Ce programme de surveillance passive, par lequel sont recensées les déclarations des manifestations cliniques inhabituelles survenues après une vaccination au Québec, est en lien avec celui de l'Agence de la santé publique du Canada.

La plupart des manifestations liées à l'immunisation sont bénignes et connues, et il n'est pas nécessaire de les signaler. Il est cependant important de déclarer à la direction de santé publique de sa région les manifestations cliniques graves ou inhabituelles, déjà décrites ou non, qui sont liées dans le temps à une immunisation.

En vertu de l'article 157 de la Loi concernant le partage de certains renseignements de santé, tout professionnel de la santé habilité à poser un diagnostic ou à évaluer la condition de santé d'une personne est tenu de déclarer au directeur de santé publique de son territoire, dans les plus brefs délais, toute manifestation clinique inhabituelle survenue chez une personne qui a reçu un vaccin ou chez une personne de son entourage (voir la section 3.3.2, *Déclaration des manifestations cliniques inhabituelles*).

Cette disposition législative vient encadrer les activités de surveillance des manifestations cliniques rapportées après une vaccination. L'obligation de déclaration n'incombe pas seulement au vaccinateur, mais également à tout autre professionnel de la santé qui constate cette manifestation. Un seul évènement inhabituel apparaissant à la suite d'une immunisation peut être une simple coïncidence ou être causé par le vaccin. L'accumulation de rapports, qui sont parfois en nombre limité, peut signaler un risque associé au vaccin. Ainsi, chaque rapport soumis est important.

Il est essentiel d'avertir la personne vaccinée, ou ses parents ou son tuteur, qu'elle doit signaler tout évènement grave survenant à la suite de l'immunisation. Lorsqu'un tel évènement est porté à sa connaissance, le professionnel de la santé évalue la pertinence de le déclarer à la direction de santé publique de sa région.

Un exemplaire du formulaire prévu à cet effet est présenté à la fin du présent chapitre, et l'original régional est disponible dans toutes les directions de santé publique du Québec. Une version web est disponible sur le site Internet du Ministère. Il comprend les

renseignements suivants : identification et renseignements personnels, produit immunisant utilisé, détails de la manifestation clinique et de son évolution.

Les antécédents personnels et la médication de la personne vaccinée ainsi que l'histoire de l'évènement sont essentiels pour étayer l'incident afin d'éliminer une infection ou une étiologie concomitante et de tenter d'établir la probabilité de son association avec la vaccination.

À partir des déclarations transmises par les professionnels de la santé, la direction de santé publique de la région vérifie si les évènements correspondent aux définitions de surveillance proposées. Elle procède également à une enquête pour compléter l'information si cela est nécessaire et inscrit les évènements, après leur validation, dans le registre provincial de surveillance ESPRI. Les manifestations qui font suite à une autre cause clairement déterminée ne sont pas retenues.

Le Bureau de surveillance et de vigie du Ministère procède à l'analyse continue des données du fichier ESPRI, publie des rapports périodiques et, au besoin, des avis concernant les produits immunisants et leur utilisation.

7.5.2.3 Surveillance active

D'autres systèmes de surveillance sont en place au Canada. Depuis 1991, le programme de surveillance active IMPACT (*Immunization Monitoring Program ACTIVE*) englobe 12 hôpitaux pédiatriques, dont 3 au Québec, ce qui représente 90 % des lits de soins pédiatriques tertiaires au Canada. Par IMPACT on vise, entre autres, à déterminer les admissions qui sont imputables à des effets possiblement provoqués par l'administration d'un vaccin. Au moment de l'hospitalisation pour certaines conditions cliniques ciblées, une revue systématique des doses de vaccin administrées dans les 30 jours précédant le diagnostic est faite par des infirmières affectées spécifiquement à ce programme. Les rapports d'IMPACT sont publiés sur le site Internet de la Société canadienne de pédiatrie (www.cps.ca/fr/impact).

7.5.2.4 Évaluation de la causalité dans le cas des déclarations tirées de la surveillance

L'évaluation de la causalité entre les vaccins et les manifestations cliniques inhabituelles rapportées par les systèmes de surveillance (passive et active) est un sujet actuellement en réévaluation. Après la publication de normes par l'OMS en 2005, l'expérience sur le terrain a permis de déterminer plusieurs améliorations à apporter, et depuis décembre 2010, des travaux sont en cours pour élaborer un algorithme décisionnel permettant d'arriver à un nouveau processus objectif d'évaluation de la causalité pour les cas de manifestations cliniques inhabituelles au Canada. Le Comité consultatif sur l'évaluation de la causalité, groupe canadien d'experts multidisciplinaires, pourrait cependant être appelé, en cas de situation exceptionnelle, à examiner le lien de causalité entre les vaccins et certaines manifestations cliniques inhabituelles, en attendant l'adoption du nouveau processus. La nouvelle approche et le nouveau processus seront publiés dès qu'ils seront finalisés.

7.5.2.5 Études

Des études de surveillance additionnelles de même que des études épidémiologiques ou cliniques peuvent être effectuées par des chercheurs en santé publique ou des chercheurs universitaires, en collaboration avec des cliniciens. Par ces études, on vise à mieux caractériser les manifestations cliniques en cause, à évaluer s'il existe ou non un lien causal entre le vaccin et une manifestation clinique donnée ou à en apprendre davantage sur les facteurs de risque qui accroissent la probabilité de survenue de manifestations.

Études écologiques

Dans les études écologiques, on tire parti des « expériences naturelles » pour vérifier les hypothèses concernant les vaccins et les manifestations cliniques. Par exemple, on peut comparer la survenue de l'autisme durant 2 périodes distinctes dans un pays qui a remplacé un vaccin contenant du thimérosal par un vaccin sans thimérosal. Le problème de ces études est leur incapacité à tenir compte de facteurs confondants multiples. Elles ne représentent qu'un portrait global qui ne permet pas de mesurer si les personnes ayant manifesté la maladie sont bien celles qui ont été exposées au vaccin. Des différences dans les critères diagnostiques, les normes de pratique en santé ou les habitudes en matière de santé pourraient faire pencher aléatoirement les résultats en faveur ou non de l'hypothèse d'un lien causal entre le vaccin et la manifestation clinique.

Études épidémiologiques à visée étiologique dans la population

Il s'agit d'études cas-témoins ou d'études de cohortes dans lesquelles on compare la survenue des manifestations cliniques dans des groupes de population vaccinés et non vaccinés dans le but de vérifier l'hypothèse d'une association entre un vaccin donné et une manifestation clinique. La validité des données tirées de telles études peut être affectée par plusieurs sources de biais possibles, par exemple si le groupe vacciné diffère du groupe non vacciné quant au suivi et à la possibilité de détection et de confirmation des manifestations cliniques.

Essais randomisés contrôlés

Il s'agit d'études cliniques où les personnes sont distribuées aléatoirement en 2 groupes. L'un des groupes reçoit le vaccin, alors que l'autre reçoit un placebo ou un autre vaccin. L'essai sera dit à *double insu* si à la fois le chercheur lui-même et les sujets à l'étude ignorent qui reçoit le produit étudié. Ces essais fournissent les données les plus fiables et valides concernant l'innocuité des vaccins. Ils sont principalement réalisés lors des études précommercialisation avec un nombre de sujets suffisant pour détecter les manifestations cliniques rares.

7.5.2.6 Collaborations internationales

Comme la sécurité vaccinale est un enjeu mondial pour le succès des programmes de vaccination, plusieurs initiatives au niveau international ont donné lieu à la création de comités sur la sécurité vaccinale, afin de répondre en temps opportun à des préoccupations qui sont largement partagées à travers le monde et qui dépassent le cadre des systèmes de surveillance postvaccinale au cas par cas. Par exemple, un comité américain d'experts indépendants créé par l'Institute of Medicine (IOM), l'Immunization Safety Review Committee, a pour mission, d'une part, de faire périodiquement le point sur les liens soulevés entre la vaccination et certaines maladies ou problèmes de santé ainsi que, d'autre part, d'émettre des recommandations aux gouvernements, aux fabricants, aux professionnels de la santé et à la population. Plusieurs revues de l'IOM ont été réalisées et couvrent des sujets tels que la vaccination avec le RRO et l'autisme ou l'effet des vaccinations multiples sur le système immunitaire. Le processus de consultation, les rapports produits jusqu'à présent ainsi que le calendrier des sujets qui seront abordés sont publiés sur le site Internet de l'IOM (www.iom.edu). Le Canada participe activement à plusieurs initiatives internationales de surveillance et d'amélioration de l'innocuité des vaccins à l'échelle mondiale.

Finalement, l'OMS a elle aussi lancé un projet prioritaire de sécurité vaccinale et créé, en septembre 1999, le Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS). Ce comité a pour mission de permettre à l'OMS de réagir avec rapidité, efficacité et rigueur scientifique aux problèmes de sécurité vaccinale qui pourraient se poser à l'échelle mondiale (www.who.int/vaccine_safety/committee/en). Ce comité émet également des avis ciblés. Par exemple, il s'est prononcé au sujet du thimérosal dans les vaccins :

« Sur la base des données actuelles, le GACVS considère qu'il n'est pas nécessaire d'effectuer des études supplémentaires sur l'innocuité du thiomersal dans les vaccins et que les données disponibles montrent de manière convaincante que son utilisation comme conservateur dans les vaccins inactivés est sans danger. » (ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, « Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale, juin 2012 », *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, p. 282).

7.6 Présentation des manifestations cliniques possiblement liées aux vaccins dans le PIQ

Dans le présent protocole, les données de fréquence des manifestations pouvant survenir après une vaccination apparaissent pour chaque vaccin dans une section intitulée *Manifestations cliniques possibles après la vaccination*. Ces données proviennent des monographies des fabricants ainsi que de sources décrites dans la section 7.5.

Pour chaque vaccin, la section *Manifestations cliniques possibles après la vaccination* est divisée en 2 parties : la 1^{re} porte sur le risque attribuable au vaccin, alors que la seconde porte sur les manifestations cliniques observées.

7.6.1 Risque attribuable au vaccin

Le risque attribuable au vaccin (RAV) se définit comme la différence entre la fréquence des manifestations cliniques chez les personnes qui ont reçu un vaccin et la fréquence des manifestations cliniques chez les personnes qui ne l'ont pas reçu et qui proviennent d'un groupe par ailleurs comparable. Cette différence permet de mieux estimer le risque de manifestations cliniques liées directement au vaccin par rapport au risque de manifestations cliniques liées à d'autres causes, incluant ce qui survient par hasard.

Il arrive que l'on compare la fréquence des manifestations cliniques observées chez les personnes vaccinées avec 2 vaccins différents. La différence entre les groupes est alors attribuée aux différences dans les composants de ces vaccins. On nomme ce type de comparaison *différence de risque* (DR). Par exemple, on peut comparer la survenue des manifestations à la suite du vaccin dcaT à celle des manifestations après le vaccin DCaT-VPI. Cela permet de mesurer la contribution d'un antigène précis, ou d'une concentration différente en antigène, aux manifestations cliniques postvaccinales.

Dans la partie sur le RAV, les données sont présentées quand la DR ou le RAV est connu. Si le RAV n'est pas statistiquement significatif, cela signifie que la manifestation se produit aussi fréquemment après un placebo qu'après le vaccin. Même dans ce cas, les manifestations observées avec une fréquence de plus de 1 % sont énumérées afin que le lecteur connaisse les symptômes qui risquent le plus de survenir de façon spontanée. Si la fréquence observée est de moins de 1 %, seules les manifestations avec un RAV significatif sont énoncées. Les différences statistiquement significatives sont considérées comme les seules attribuables au vaccin.

Des essais cliniques ont maintes fois montré que les personnes recevant un placebo présentaient des manifestations cliniques qui, de toute évidence, ne pouvaient pas être dues au vaccin. Un essai randomisé contrôlé contre placebo du vaccin contre la varicelle a été mené auprès d'enfants en santé âgés de 1 à 14 ans. Dans cet essai, les vaccinés (491) et les sujets qui avaient reçu un placebo (465) ont affiché dans les 8 semaines suivant la vaccination des taux similaires de différents symptômes : irritabilité (24 % et 20 % respectivement), fatigue (20 % et 22 %), céphalée (15 % et 16 %), toux (45 % et 48 %), rhume (63 % et 65 %), trouble du sommeil (12 % et 13 %) et diminution de l'appétit (11 % et 13 %).

D'après cet essai, on peut ainsi dire que le risque d'irritabilité attribuable au vaccin est de 4 % (soit 24 % moins 20 %), et non de 24 %, donnée que l'on pourrait être tenté d'attribuer au vaccin si l'on ne disposait pas d'un groupe de comparaison. De tels essais sont très utiles parce qu'ils permettent d'évaluer dans quelle mesure les manifestations cliniques sont attribuables au vaccin plutôt qu'à d'autres facteurs.

Dans une étude québécoise portant sur une population d'enfants immunisés contre l'hépatite B, le nombre de symptômes cliniques a augmenté dans la semaine suivant l'administration du vaccin, mais est revenu par la suite au niveau d'avant la vaccination. Le vaccin ne peut être responsable que de ce « taux en excès » de symptômes (ou risque attribuable), qui s'avérait de moins de 1 %.

Même en l'absence d'études comparatives, certaines manifestations sont considérées comme liées au vaccin (ex. : infection disséminée à la suite du BCG). Ces manifestations sont alors présentées dans cette 1^{re} partie sur le RAV.

Voici un exemple de la présentation du RAV pour un vaccin donné :

Manifestations	Vaccin %	Placébo %	RAV %
Locales			
Érythème	35,6	6,9	28,7*
Douleur/sensibilité	34,3	8,6	25,7*
Œdème	26,1	4,5	21,6*
Prurit	7,1	1,0	6,1*
Chaleur	1,7	0,3	1,4*
Hématome	1,6	1,4	0,2
Systémiques			
Céphalée ou autre manifestation bénigne	6,3	4,9	1,4*

* Différence statistiquement significative.

Dans cet exemple, les données de la colonne de droite représentent le pourcentage de RAV. Celles accompagnées d'un astérisque (*) sont considérées comme statistiquement significatives. Dans le cas de l'hématome, la différence de 0,2 % n'est pas statistiquement significative entre le vaccin et le placebo et représente sans doute l'effet du traumatisme de l'injection elle-même.

Un résumé des manifestations cliniques considérées comme liées à certains vaccins est présenté à la section 7.7.

7.6.2 Manifestations cliniques observées

Quand des données sur le RAV ou la DR ne sont pas disponibles, on présente dans la 2^e partie de la section *Manifestations cliniques possibles après la vaccination* la fréquence des manifestations cliniques observées à la suite de la vaccination sans groupe de comparaison chez des non-vaccinés. Ces données entraînent généralement une surestimation du risque réel. À l'exception des réactions locales, la majorité des manifestations cliniques observées sont dues à ce qui survient naturellement dans la population, et non au vaccin.

Comme les vaccins sont habituellement administrés à des personnes en santé, tout événement qui survient peu après l'immunisation, par association temporelle, pourrait être considéré comme attribuable au vaccin. Toutefois, d'autres possibilités doivent également être prises en considération. Citons, entre autres, les infections et la médication concomitantes de même que les maladies dues à des facteurs génétiques, environnementaux ou autres. Les manifestations cliniques attribuables à ces autres causes peuvent, par le fruit du hasard, survenir après l'administration d'un vaccin, laissant croire que celui-ci en est la cause.

Les essais cliniques réalisés par les fabricants recueillent activement toutes les manifestations cliniques observées pendant un nombre déterminé de jours suivant la vaccination. Elles comprennent donc toutes sortes d'évènements dont certains n'ont de toute évidence aucun lien avec la vaccination (ex. : percée dentaire, piqûres d'arthropode). Cela s'applique également aux études postcommercialisation.

Dans le PIQ, dans la partie sur les manifestations cliniques observées, on ne mentionne que les manifestations survenant à une fréquence de 1 % ou plus et celles liées au vaccin de façon plausible. On ne met pas les manifestations qui n'ont de toute évidence aucun lien avec la vaccination, peu importe leur fréquence.

On peut également avoir une idée du « bruit de fond » en étudiant les manifestations cliniques chez les non vaccinés. Par exemple, une étude préimplantation du vaccin VPH publiée en 2008 décrit les diverses manifestations cliniques auxquelles on peut s'attendre spontanément dans la population générale des filles âgées de 9 à 18 ans en Californie. On constate que si 80 % des adolescentes visées avaient reçu un placebo en 2005, 3 sur 100 000 auraient consulté à l'urgence pour asthme ou allergie dans les 24 heures suivant l'injection, 2 sur 100 000 auraient consulté pour diabète dans la semaine suivant l'injection et 10 sur 100 000 auraient été hospitalisées dans les 6 semaines suivant l'injection pour une maladie auto-immune. En l'absence de ces taux de base, on pourrait penser que le vaccin est la cause de ces diverses manifestations observées chez les vaccinées simplement parce qu'elles surviennent quelque temps après l'administration du produit.

En général, les données présentées dans la partie sur le RAV ne sont pas répétées dans la partie présentant les manifestations cliniques observées.

Le tableau suivant présente les différents termes utilisés dans le PIQ pour décrire les fréquences de survenue des manifestations cliniques et indique comment la valeur des fréquences est présentée dans les feuilles destinées à la population.

Termes utilisés pour décrire les fréquences de survenue des manifestations cliniques après l'immunisation

Terme	Fréquence⁽¹⁾	Fréquences dans les feuilles destinées à la population
Dans la majorité des cas	50 % ou plus	Plus de 50 % des gens
Très souvent	10 à 49 %	Moins de 50 % des gens
Souvent	1 à 9 %	Moins de 10 % des gens
Parfois	1 à 9 sur 1 000	Moins de 1 % des gens
Rarement	1 à 9 sur 10 000	Moins de 1 personne sur 1 000
Très rarement	1 à 9 sur 100 000	Moins de 1 personne sur 10 000
Exceptionnellement	1 à 9 sur 1 million	Moins de 1 personne sur 100 000
(Aucun terme)	Moins de 1 sur 1 million	Moins de 1 personne sur 1 million

(1) Les unités du dénominateur peuvent varier selon la façon dont les données sont obtenues et peuvent être des doses de vaccin administrées, le nombre de sujets immunisés ou des doses de vaccin distribuées.

Exemple de la présentation des manifestations cliniques observées pour un vaccin donné :

Fréquence	Réactions locales	Réactions systémiques
Très souvent (10 à 49 %)	Douleur Érythème Œdème	Fièvre à plus de 38 °C Agitation et pleurs Diminution de l'appétit Somnolence Irritabilité
Souvent (1 à 9 %)	Douleur importante Érythème et œdème importants	Fièvre à plus de 39,5 °C
Rarement (1 à 9 sur 10 000)	Nodule persistant	—

7.6.3 Feuilles d'information destinées à la population

Chacun des vaccins du PIQ fait l'objet d'une feuille d'information destinée à la population pour le consentement à la vaccination. Chaque feuille d'information porte le titre général *La vaccination, la meilleure protection* et est composée de 5 sections.

La 1^{re} section donne des explications sur les maladies et leurs complications.

La 2^e section, intitulée *Le vaccin* mentionne que la vaccination est le meilleur moyen de protection et décrit le calendrier vaccinal.

La 3^e section, *Les symptômes après la vaccination* comporte 2 paragraphes :

- « Des symptômes peuvent être causés par le vaccin (ex. : réaction à l'endroit où l'injection a été faite). D'autres problèmes peuvent arriver par hasard et n'ont aucun lien avec le vaccin (ex. : rhume, gastro, mal de tête). »

Note : Dans le cas de vaccins non injectables, la 1^{re} parenthèse est supprimée.

- « Le vaccin XYZ est sécuritaire. La majorité des réactions sont bénignes et de courte durée. »

OU

« Le vaccin XYZ est sécuritaire. Dans la majorité des cas, il ne provoque aucune réaction. »

Note : Le choix entre les 2 formulations dépend du critère suivant : si aucune manifestation clinique ne dépasse la fréquence de 50 %, alors on présente la 2^e formulation.

La 4^e section se présente sous forme de tableau des réactions au vaccin et de la conduite à tenir. Ce tableau est divisé en 3 colonnes :

- La 1^{re} colonne présente les fréquences des symptômes après la vaccination (voir la section 7.6.2).
- La 2^e colonne décrit les réactions au vaccin.

Lorsque des données de RAV sont disponibles, le titre est *Réactions connues causées par ce vaccin*. Ainsi, toutes les manifestations cliniques dont le RAV est non significatif (ex. : le mal de tête et le vaccin VPH) n'apparaissent pas. On trouve cependant les manifestations dont le RAV est non significatif, mais qui sont reconnues comme liées au vaccin, par exemple le rash après le RRO.

Dans le cas où le RAV n'est pas disponible, le titre est *Réactions possibles au vaccin* et les données présentées sont celles des manifestations cliniques observées.

Note : Les réactions locales sont toujours considérées comme liées au vaccin.

- La 3^e colonne décrit la conduite à tenir. Cette colonne s'intitule *Ce qu'il faut faire* et inclut les conseils généraux décrits à la section 7.4.

La 5^e et dernière section explique que l'on doit rester sur place 15 minutes après la vaccination.

7.7 Manifestations cliniques considérées comme liées à certains vaccins

On peut s'attendre pour tous les vaccins injectables à des réactions locales (douleur, gonflement, rougeur) bénignes et transitoires (de 24 à 48 heures). Celles-ci se produisent particulièrement avec les vaccins inactivés.

On peut également s'attendre avec tout vaccin à des réactions systémiques, bénignes et transitoires. Par exemple, on observera de l'irritabilité et de la fièvre légère chez les enfants ainsi que des malaises, de la fièvre légère et une céphalée chez les adolescents et les adultes. Dans le cas des vaccins vivants ces réactions systémiques peuvent survenir plusieurs jours après l'administration du vaccin en raison de la période d'incubation du micro-organisme atténué.

Par ailleurs, certaines manifestations cliniques sont considérées comme associées à certains antigènes ou vaccins particuliers. Les manifestations autres que locales sont en général très rares. Les données de fréquence de ces manifestations sont présentées dans les sections de chaque vaccin.

7.8 Programme d'indemnisation des victimes d'une vaccination

Le Programme d'indemnisation des victimes d'une vaccination existe en vertu de la Loi sur la santé publique.

Ce programme permet à la victime d'un préjudice corporel causé par une vaccination d'être indemnisée par le ministre de la Santé et des Services sociaux. La vaccination doit avoir eu lieu au Québec, et il doit s'agir d'un vaccin ou d'immunoglobulines contre des maladies ou des infections déterminées par règlement. L'indemnisation se fait sans égard à la responsabilité de quiconque.

Une demande d'indemnité doit être présentée dans les 3 ans qui suivent la date de la vaccination, la date de début de la manifestation ou la date du décès, s'il s'agit d'une demande d'indemnité de décès.

Pour des détails sur le programme et des statistiques sur son utilisation, consulter le site Internet du Ministère à l'adresse suivante :

www.msss.gouv.qc.ca/sujets/santepub/vaccination/index.php?indemnisation.

7.9 Formulaire de déclaration des manifestations cliniques survenues après une vaccination

Le formulaire *Déclaration de manifestations cliniques après une vaccination* (AH-728) est disponible dans toutes les directions de santé publique du Québec. Une version web est publiée sur le site Internet du Ministère à l'adresse suivante : <http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/mci/declarer-une-mci/>.

Veillez noter que les pages 179 et 180 n'existent plus.