



AIDE MEMOIRE

Objectif : Cet aide-mémoire guidera le lecteur dans l'application d'une procédure d'évaluation systématique et standardisée de la causalité des événements indésirables post-vaccinaux (y compris les grappes de cas). Il s'adresse au personnel du niveau national (ou du premier niveau local).

Evaluation de la causalité des EIPV : informations générales

Tous les EIPV ou EIPV signalés doivent faire l'objet d'une vérification du diagnostic puis être codés, évalués, compilés et enregistrés; les EIPV graves doivent être considérés à part, en vue d'une évaluation systématique et standardisée de la causalité. De nombreux EIPV, y compris les plus graves, peuvent survenir par coïncidence alors que d'autres sont connus pour être reliés au vaccin (poliomyélite paralytique postvaccinale associée au vaccin antipoliomyélitique oral, par exemple).

L'évaluation de la causalité consiste en un examen systématique des données concernant un cas de EIPV en vue de déterminer la probabilité de l'existence d'un lien causal entre l'événement et le(s) vaccin(s) administré(s).

L'évaluation de la causalité est un élément fondamental de la surveillance des EIPV qui renforce la confiance dans les programmes nationaux de vaccination. Le fait qu'un EIPV soit attribuable au vaccin ou au programme de vaccination implique la nécessité de prendre des mesures pour y faire face.

L'évaluation de la causalité est importante pour :

- 1) identifier les problèmes à traiter en urgence dans le cadre d'une enquête/ de mesures à prendre ;
- 2) identifier les erreurs programmatiques ou de lot ;
- 3) détecter des signaux appelant éventuellement un suivi ou une recherche ;
- 4) estimer le nombre de EIPV graves ;
- 5) comparer les EIPV provoqués par différents produits vaccinaux ;
- 6) valider les données relatives aux EIPV obtenues avant l'homologation d'un vaccin.

Les résultats obtenus grâce à l'évaluation de la causalité contribuent à sensibiliser les agents de santé aux risques associés à la vaccination. Cette sensibilisation, associée à la communication des bienfaits de la vaccination, est une composante fondamentale de l'information fournie aux parents et/ ou aux personnes vaccinées

La qualité de l'évaluation de la causalité dépend 1) de la qualité du signalement des cas de EIPV et de l'efficacité du système de signalement et 2) de la qualité de la procédure d'examen de la causalité. Une mauvaise évaluation peut déboucher sur des conclusions erronées, sur une situation de crise ou une perte de confiance dans le programme national de vaccination.

Evaluation de la causalité des événements indésirables : différences entre vaccins et médicaments

Bien qu'il existe entre ces produits des différences importantes qui ont une incidence sur l'évaluation de la causalité, de nombreux systèmes de surveillance de l'innocuité traitent à la fois les vaccins et les médicaments.

- **Les vaccins** sont administrés à des sujets sains dont la plupart (des nourrissons) sont vulnérables du fait de leur âge, leur administration n'est pas une obligation médicale, leur composition est complexe (ce sont des produits biologiques) et, pour des raisons immunologiques, qui s'ajoutent aux considérations pharmacologiques, ils peuvent provoquer la maladie qu'ils sont censés prévenir (poliomyélite paralytique postvaccinale associée au vaccin anti-poliomyélitique oral, par exemple), la durée d'exposition au vaccin est brève, le temps de réaction est « long » et les réactions indésirables « mineures » sont importantes dans la mesure où elles peuvent traduire une erreur programmatique.
- **Les médicaments** sont administrés à des sujets malades, en majorité adultes. La prise des médicaments est souvent une obligation médicale et des réactions indésirables peuvent apparaître à l'instauration du traitement médicamenteux, disparaître en cas d'arrêt et réapparaître à la reprise du traitement. Les médicaments sont des produits chimiques pour lesquels les aspects pharmacologiques sont primordiaux, l'exposition est plus longue que dans le cas des vaccins, de nombreuses réactions indésirables sont signalées, il existe beaucoup de classes thérapeutiques et les réactions indésirables mineures sont rarement importantes.

Les compétences nécessaires à l'évaluation de la causalité des événements indésirables postvaccinaux sont différentes de celles qu'exige l'évaluation des effets indésirables provoqués par les médicaments.

Examen et tri systématiques des EIPV

Tous les EIPV doivent être analysés et triés par du personnel qualifié employé par le programme de vaccination afin de déterminer les mesures à prendre (suivi, action, ajout à la base de données, analyse, référencement en vue d'une évaluation systématique de la causalité, etc.).

Les EIPV doivent être étudiés pour vérifier le diagnostic et leur relation temporelle avec la vaccination, pour être classés ensuite suivant les définitions nationales standardisées des cas¹.

¹ Les définitions standardisées de certains cas de EIPV sont disponibles sur le site de Brighton Collaboration à l'adresse suivante : www.brightoncollaboration.org. Il est vivement conseillé de recourir à ces définitions, notamment pour les cas graves nécessitant une évaluation systématique de l'imputation de la causalité.

Evaluation systématique de la causalité

Tous les EIPV graves et tous les signaux définis ci-dessous requièrent une évaluation systématique de la causalité (voir la liste de contrôle figurant à la page 2, section C).

EIPV grave² :

- 1) L'OMS définit les événements indésirables provoqués par les vaccins ou les médicaments comme suit : « tout événement médical intempestif entraînant le décès ou menaçant le pronostic vital, provoquant, exigeant l'hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, ou provoquant une infirmité ou une incapacité durable ou importante ».
- 2) Les autres EIPV nécessitant une évaluation systématique de la causalité sont les suivants :
 - les EIPV susceptibles d'avoir pour origine une erreur programmatique, par exemple une grappe³ de cas d'abcès bactériens ;
 - les EIPV graves et *inexpliqués* survenant dans les 30 jours suivant la vaccination qui ne sont pas mentionnées sur l'étiquetage du produit;
 - les événements particulièrement inquiétants pour les parents ou la communauté.

Signal : information rapportée concernant un lien causal éventuel entre un EIPV et un vaccin, lequel lien était inconnu auparavant ou décrit de manière incomplète.

Catégories adoptées par l'OMS⁴ pour la définition de la causalité

Pour déterminer la catégorie, suivre les étapes indiquées dans la liste de contrôle, section C, page 2.

Très probable/certaine⁵ : événement clinique pour lequel il existe une relation temporelle plausible avec l'administration du vaccin et qui ne peut s'expliquer par une maladie concomitante ou par la prise d'autres médicaments ou produits chimiques.

Probable : événement clinique pour lequel il existe une relation temporelle raisonnable avec l'administration du vaccin et dont il est peu probable qu'il soit imputable à une maladie concomitante ou à la prise d'autres médicaments ou produits chimiques.

Possible : événement clinique pour lequel il existe une relation temporelle raisonnable avec l'administration du vaccin, mais qui pourrait s'expliquer aussi par une maladie concomitante ou par la prise d'autres médicaments ou produits chimiques.

Peu probable : événement clinique dont la relation temporelle avec l'administration du vaccin rend improbable une relation causale, mais qui pourrait s'expliquer de manière plausible par une maladie sous-jacente ou par la prise d'autres médicaments ou produits chimiques.

Non relié : événement clinique chronologiquement incompatible avec l'administration du vaccin et qui pourrait s'expliquer par une maladie sous-jacente ou par la prise d'autres médicaments ou produits chimiques.

Inclassable : événement clinique pour lequel on ne dispose pas d'informations suffisantes pour en identifier et en évaluer la cause.

² « Sévère » n'est pas synonyme de « grave ».

³ Une « grappe » est constituée d'au moins deux cas du même EIPV qui se produisent à la suite de vaccinations administrées en même temps, au même endroit et/ou avec le même vaccin.

⁴ Adaptées aux vaccins d'après les catégories établies par l'OMS, disponibles à l'adresse suivante : <http://www.wbhoumc.org/index2.html>

⁵ La certitude ne peut être établie que dans de rares cas, lorsqu'il existe un lien avéré, comme pour la poliomyélite paralytique postvaccinale associée au vaccin antipoliomyélitique oral ou la méningite à liquide clair associée au vaccin antiourlien et lorsqu'on a isolé la souche vaccinale.



Liste de contrôle

A. Se tenir prêt

- Mettre au point un **système centralisé** permettant de vérifier les diagnostics, d'évaluer, de coder, de comparer et d'enregistrer les signalements et d'analyser les données sur les EIPV.
- Créer un **comité consultatif (technique) national** et veiller à son indépendance. S'assurer qu'il possède les compétences étendues et approfondies nécessaires à un examen de la causalité de qualité. Fournir un appui administratif à ce comité.
- Adopter des **définitions standardisées des cas** de EIPV (définitions de Brighton Collaboration, si elles existent, ou des définitions nationales). Définir ce que l'on entend par «signal».
- Définir une **procédure de routine** et adopter des critères régissant la soumission des cas de EIPV au comité en vue d'une évaluation systématique de la causalité.
- Définir la **fréquence des réunions** d'évaluation systématique de la causalité et les incidents déclencheurs exigeant une réunion extraordinaire (d'urgence).
- Etablir une **procédure à suivre** sur la base des recommandations découlant de l'évaluation de la causalité.

B. Réception et traitement des signalements au niveau régional/national

- Examen préliminaire** : vérifier le diagnostic et la relation temporelle du EIPV avec la vaccination, vérifier qu'elle correspond à une définition et qu'elle répond aux critères de soumission en vue d'une évaluation systématique et standardisée de la causalité. (voir *Evaluation systématique de la causalité*, page 1). Coder, comparer et enregistrer les signalements, analyser les données.
- Pour les cas soumis à une évaluation systématique et standardisée de la causalité, vérifier les informations disponibles et recueillir rapidement davantage de données. Préparer un dossier sur le cas en vue de son examen et rendre les informations anonymes.

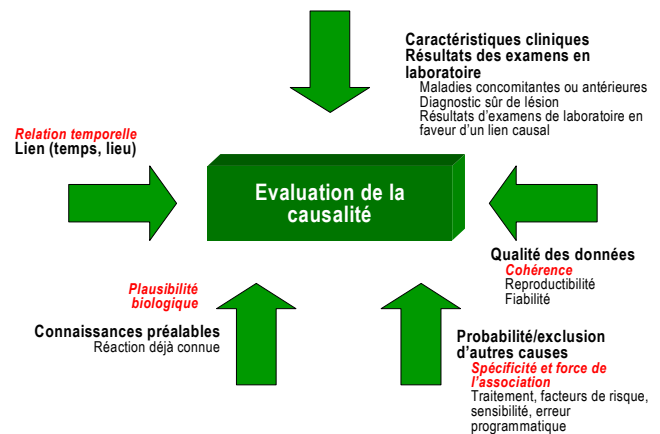
C. Procéder à l'évaluation systématique et standardisée de la causalité selon les étapes indiquées ci-dessous

- 1. **Vérifier le motif du signalement** : diagnostic, gravité
- 2. **Evaluer et apprécier les facteurs.**
 - 2.1 Est-ce que l'événement peut-être lié au vaccin ? (**concordance des résultats, force de l'association**)
 - 2.2 Quelle est la fréquence de survenue de cet événement indésirable ? Très fréquente (1/10), fréquente (>1/100), peu fréquente (>1/1000), rare (>1/10 000), très rare (<1/10 000) ou jamais signalée auparavant.
 - 2.3 Sait-on si des événements similaires accompagnent d'autres affections ? (**spécificité de l'association**)
 - 2.4 L'événement peut-il s'expliquer à la lumière des propriétés biologiques du vaccin ? (**plausibilité biologique**)
 - 2.5 Le délai entre la vaccination et l'événement est-il compatible avec le type d'événement ? (**relation temporelle**)
 - 2.6 Le patient a-t-il déjà présenté des symptômes similaires ?
 - 2.7 Le patient était-il sous traitement médicamenteux au moment de la vaccination ou quelque temps avant ?
 - 2.8 Le patient était-il malade au moment de la vaccination ou quelque temps avant ?
 - 2.9 D'autres facteurs ont-ils pu influencer sur la survenue de l'événement ?
- 3. **Déterminer la catégorie de la causalité sur la base des critères adoptés par l'OMS (voir page 1).**
 - 3.1 Le lien entre cet événement et le vaccin est-il déjà connu ?
 - 3.2 S'agit-il d'un événement nouveau ?
 - 3.3 Les données sont-elles insuffisantes pour conclure de façon certaine ?
 - 3.4 Serait-il utile de réexaminer le cas si on venait à disposer de davantage de données ?
 - 3.5 Sur la base des réponses apportées aux questions de la section 3 ci-dessus, à quelle catégorie OMS le cas correspond-il le mieux ? N.B. : ne pas attribuer de note chiffrée.
- 4. **Préparer un rapport succinct sur le cas.**
- 5. **Prendre des mesures en fonction de la (des) recommandation(s) découlant de l'examen.**
- 6. **Envisager l'utilisation du cas à des fins pédagogiques.**
- 7. **Communiquer les résultats au personnel des programmes de vaccination, à l'autorité nationale de réglementation et aux autres parties intéressées (s'il convient).**

D. Procédure d'évaluation systématique de la causalité d'une grappe de EIPV

- Etablir la définition de cas pour la grappe, vérifier que les différents cas y répondent.
- Procéder à une évaluation systématique de la causalité en suivant les étapes 1 à 7 de la section C ci-dessus, y compris les mesures à prendre.
- Déterminer si la fréquence de l'événement est prévisible, en augmentation, en baisse, et s'il s'agit d'un événement nouveau ou déjà constaté auparavant.

Evaluation de la causalité des EIPV graves



Difficultés et écueils rencontrés dans l'évaluation de la causalité

1. L'évaluation de la causalité n'est pas effectuée, n'est pas systématique, n'est pas pratiquée par du personnel qualifié et/ou n'a pas lieu dans les délais requis.
2. Les informations contenues dans le signalement de l'EIPV sont insuffisantes et ne permettent pas d'évaluer la causalité.
3. Le comité d'examen chargé d'évaluer officiellement la causalité n'a pas les compétences requises et/ou ne jouit pas de l'indépendance requise, ce qui remet en cause sa crédibilité.
4. L'absence d'analyse de la EIPV dans son contexte après l'évaluation de la causalité peut retarder l'identification des grappes de cas et les erreurs programmatiques éventuelles associées.
5. Les résultats ne sont pas transmis avec la compétence requise en matière de communication, ils ne sont pas adressés à tous les publics concernés ou ils sont communiqués avec peu de tact et/ou sans tenir compte du contexte culturel.

Toutes ces insuffisances peuvent entamer la confiance dans l'innocuité du vaccin et, partant, porter atteinte à la crédibilité du programme de vaccination.

Conseils

1. Veiller à examiner les cas sans délai, sur la base des informations les plus fiables disponibles : *demandez des informations supplémentaires sur le cas dès réception du signalement, alors que les souvenirs sont encore « frais ».*
2. Procéder rapidement au tri et à la soumission au comité d'examen des EIPV graves en vue d'une évaluation systématique de la causalité par des experts.
3. Des compétences en matière de programme de vaccination sont nécessaires pour garantir la qualité et la crédibilité de l'examen, de l'évaluation et de l'analyse.
4. Agir suivant les recommandations découlant de l'évaluation de la causalité afin de garantir la sécurité et la crédibilité du programme de vaccination.
5. Un retour d'informations et une communication efficace auprès des parties intéressées et des médias au sujet du processus d'évaluation et de ses résultats sont cruciaux pour éviter toute interprétation erronée.

L'Organisation mondiale de la Santé, par l'intermédiaire de son Département Vaccination, vaccins et produits biologiques, peut apporter une aide pour l'évaluation de la causalité. Pour de plus amples renseignements sur la surveillance, l'investigation, la prise en charge et l'évaluation de la causalité des EIPV et sur la communication concernant l'innocuité des vaccins, consulter le site web de l'OMS à l'adresse suivante : http://www.who.int/immunization_safety/fr/index.html

Département Vaccination, vaccins et produits biologiques
Organisation mondiale de la Santé
20 avenue Appia CH-1211 Genève 27 (Suisse)
Télécopie : +41 22 791 4210