

AIDE MEMOIRE

SITE WEB

1211 GENEVE 27 SUISSE - TÉLÉPHONE: (41) 22.791.21.11 - FAX: (41) 22.791.31.11 - E-MAIL: inf@who.int

Aide-mémoire OMS/295
novembre 2005**QUALITE ET INNOCUITE DES VACCINS DEPUIS LEUR MISE
AU POINT JUSQU'À LEUR ADMINISTRATION**

Les vaccins exigent des normes de sécurité très strictes. Des mesures rigoureuses sont prises pour garantir la qualité et l'innocuité au stade de la recherche-développement, de la fabrication, de l'homologation, du transport, de l'entreposage et de l'utilisation des vaccins, de même que pour l'élimination des aiguilles et d'autres instruments après la vaccination.

Recherche-développement

Tout comme pour d'autres produits pharmaceutiques, on commence par évaluer soigneusement l'efficacité des vaccins et leurs effets nuisibles éventuels *in vitro* et sur l'animal. Si les résultats concernant l'innocuité sont satisfaisants, les essais par étapes sur l'être humain peuvent débuter.

Les essais cliniques de phase I ont pour but d'analyser l'innocuité des vaccins candidats et les réponses immunitaires qu'ils suscitent. Ces essais, qui portent généralement sur une vingtaine de sujets tout au plus (la plupart du temps des adultes en bonne santé) visent à repérer d'éventuelles réactions indésirables évidentes ou fréquentes. Les essais de phase II, qui peuvent faire intervenir entre une cinquantaine et plusieurs centaines de sujets, aident les chercheurs à déterminer la composition optimale du vaccin pour conférer une protection tout en garantissant la sécurité.

Les essais de phase III visent à déterminer si un vaccin permet effectivement de prévenir une maladie comme prévu et à fournir plus d'information sur son innocuité. Ce sont les derniers "filtres" avant l'introduction du vaccin pour une utilisation générale. Ces essais font intervenir plusieurs milliers voire des dizaines de milliers de sujets de l'âge voulu. En général, les essais de phase III comprennent un groupe témoin qui reçoit un placebo. On compare la fréquence des "manifestations indésirables" ultérieures (c'est-à-dire les incidents médicaux résultant ou non de la vaccination) et les taux de survenue des maladies cibles entre les groupes de sujets vaccinés et de sujets non vaccinés. Au cas où de sérieux problèmes de sécurité se poseraient lors d'un essai sur l'être humain à quelque phase que ce soit, il existe des mécanismes pour interrompre l'étude et cesser d'administrer le vaccin. Si la sécurité fait problème, le vaccin n'est pas soumis aux procédures d'homologation.

Surveillance de l'innocuité des vaccins homologués

Une fois les vaccins homologués et utilisés dans d'importants groupes de population, la surveillance est maintenue car il s'agit de repérer des manifestations indésirables moins courantes, des manifestations qui risquent de se produire au bout d'assez longtemps ou encore des manifestations qui surviennent dans des sous-groupes particuliers de la population cible.

Traditionnellement, la surveillance des vaccins homologués se fait par le biais de systèmes de notification spontanée, c'est-à-dire que les manifestations post-vaccinales indésirables sont

signalées aux autorités de la santé. Il arrive parfois que la surveillance post-homologation se fasse à travers des essais de phase IV plus structurés.

Une manifestation indésirable survenant après une vaccination n'est pas nécessairement due au vaccin. Pour déterminer l'existence d'un lien de cause à effet, un examen plus poussé est nécessaire.

Fabrication

De nombreuses réglementations sont là pour garantir l'innocuité et la qualité des vaccins, notamment pour assurer l'identification (caractérisation) des matières premières, le respect des bonnes pratiques de fabrication, l'application de méthodes de contrôle détaillées et la distribution indépendante des vaccins, lot par lot, par les services nationaux de réglementation. C'est le service national de réglementation du pays où le vaccin est fabriqué et, en cas d'exportation, celui du pays importateur qui est responsable de la qualité et de la sécurité.

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) aide à renforcer les capacités de réglementation de ces services en procédant à des évaluations périodiques compte tenu d'une série d'indicateurs publiée. L'OMS fournit d'autre part un appui technique à des services nationaux de réglementation le cas échéant.

Les vaccins fournis par les institutions du système des Nations Unies font l'objet d'une préqualification par l'OMS. La préqualification n'est possible que pour les vaccins fabriqués dans des pays où le service national de réglementation assume effectivement toutes les responsabilités requises en matière de surveillance, tel que vérifié par l'OMS. Le fabricant soumet un dossier récapitulatif sur le produit dans lequel il donne notamment des détails sur les méthodes de fabrication, la composition du vaccin et les contrôles de qualité. Des lots consécutifs de vaccin sont mis à l'essai de façon indépendante par des laboratoires agréés par l'OMS, et des experts de l'OMS se rendent sur place pour vérifier que les vaccins et les méthodes de fabrication sont conformes aux normes internationales. Il existe d'autre part des méthodes d'essai aléatoire et de réévaluation périodique pour garantir à long terme la qualité du produit.

Transport et entreposage des vaccins

Les vaccins doivent être conservés en permanence à la température optimale, généralement entre 2 ° C et 8 ° C, depuis le lieu de fabrication jusqu'au point d'utilisation. Cela pose un défi sur le plan logistique, notamment dans les pays en développement. On appelle "chaîne du froid" le réseau mis en place pour garantir le maintien de la température nécessaire. Réfrigérateurs, accumulateurs de froid et boîtes isothermes sont utilisés dans les avions, les hélicoptères et les camions ainsi que dans divers lieux d'entreposage. Là où il n'y plus de routes, des conteneurs réfrigérés renfermant les vaccins sont transportés à la main jusqu'au point d'utilisation.

En l'absence d'électricité, on peut utiliser des réfrigérateurs ou congélateurs fonctionnant au gaz, au kérosène ou à l'énergie solaire. La plupart des réfrigérateurs et autres appareils peuvent être choisis de manière à satisfaire aux normes OMS/UNICEF de performance, de qualité et d'innocuité. Aux niveaux international, national et local, les personnels concernés - techniciens, agents d'expédition, douaniers, pilotes, chauffeurs, fonctionnaires, agents de santé et dirigeants communautaires - reçoivent une formation pour pouvoir gérer les réseaux de la chaîne du froid. Ils sont notamment chargés de contrôler la température des vaccins et de jeter ceux qui ont dépassé les limites fixées.

Des pastilles de contrôle du vaccin - sensibles à la températures - peuvent être apposées sur les flacons de vaccin pour indiquer par un changement de couleur si un flacon a été exposé à la chaleur, ce qui risque d'altérer le vaccin. Ces pastilles ont donné de bons résultats dans la surveillance des vaccins bien au-delà des structures classiques de la chaîne du froid (comme les

dispensaires), c'est-à-dire sur le terrain lors de campagnes de vaccination de masse. Dans ces situations, c'est-à-dire souvent dans des zones reculées sans accès à la réfrigération, les vaccins doivent être conservés dans des conteneurs équipés d'accumulateurs de froid. Les pastilles de contrôle permettent aux agents de santé de déterminer d'un coup d'œil rapide si un flacon a été conservé ou non à la gamme de température voulue.

L'OMS publie des lignes directrices détaillées sur l'emballage et le transport international des vaccins, et notamment sur l'utilisation de fiches de contrôle telles que le "rapport de réception du vaccin" qui doit être établi lorsque l'envoi arrive à destination.

Sécurité des injections

De nombreux vaccins sont administrés par injection. L'OMS encourage à titre prioritaire l'application de bonnes pratiques d'injection. Une injection vaccinale est sûre pour le sujet vacciné lorsque l'agent de santé utilise une seringue et une aiguille stérilisées et applique une technique stérile dans chaque cas. Elle est sûre pour l'agent de santé lorsque tout risque par piqûre d'aiguille est évité. Elle est sûre pour la collectivité lorsque les aiguilles usagées, le matériel d'injection et les déchets vaccinaux sont éliminés de manière à écarter tout risque de blessure par une aiguille éventuellement contaminée et à réduire le plus possible la pollution.

Pour la vaccination, l'OMS préconise de n'utiliser que des seringues jetables qui ne peuvent pas être réutilisées; on les trouve aujourd'hui facilement, elles ne coûtent pas cher et sont largement employées. De plus, l'OMS recommande de jeter immédiatement les aiguilles et seringues usagées dans des conteneurs de sécurité non perforables, une pratique qui est en train de se généraliser rapidement dans le monde. Parallèlement, le matériel et les procédures de sécurité ne cessent de se perfectionner.

L'OMS formule des recommandations sur les techniques d'injection correctes et des avis sur l'élimination hygiénique du matériel d'injection usagé. Elle propose aux pays des outils et une assistance technique pour les aider à: 1) évaluer la qualité des services de vaccination et des systèmes de gestion du matériel d'injection usagé et 2) élaborer et appliquer une politique nationale concernant la sécurité des injections et la gestion des déchets sanitaires.

Comité consultatif mondial sur la sécurité des vaccins

En 1999, l'OMS a mis en place le Comité consultatif mondial sur la sécurité des vaccins pour assurer l'évaluation scientifique indépendante, rapide et fiable des questions liées à l'innocuité des vaccins par les moyens suivants:

- examen rigoureux des données les plus récentes sur les vaccins, en étroite collaboration avec toutes les parties concernées, y compris des experts détachés par des gouvernements, des universités ou des milieux industriels;
- évaluation des faits quant aux rapports entre les vaccins et/ou leurs composants et des effets indésirables qui pourraient leur être attribués;
- création, le cas échéant, de groupes spéciaux chargés de commander, contrôler et évaluer des travaux de recherche sur une association éventuelle entre certains vaccins ou certains composants de vaccins et des manifestations indésirables.

Le Comité publie ses conclusions et recommandations en anglais et en français dans le Relevé épidémiologique hebdomadaire de l'OMS. Les recommandations et conclusions, tout comme d'autres informations, sont également publiées dans d'autres langues officielles de l'OMS et affichées sur le site Internet du Comité (http://www.who.int/vaccine_safety/en).

Entre autres exemples de questions examinées par le Comité, on peut citer le vaccin anti-hépatite B et le risque de sclérose en plaques, le vaccin anti-hépatite B et le risque de leucémie ainsi que le vaccin antigrippal administré par voie intranasale et le risque de paralysie de Bell.

Les risques associés aux vaccins

Il n'y a pas de vaccin "parfait" - c'est-à-dire qui confère une protection totale contre la maladie cible chez tous les sujets vaccinés - et aucun vaccin n'est entièrement exempt de risque pour celui qui le reçoit. L'expérience montre que la plupart des "manifestations indésirables" ne sont en fait pas imputables aux vaccins; la majorité d'entre elles surviennent parallèlement (en même temps mais sans être dues à la vaccination) tandis que d'autres sont liées à des erreurs évitables au niveau de l'entreposage, de la manutention ou de l'administration des vaccins.

Même si les vaccins peuvent provoquer des réactions, celles-ci sont généralement mineures, par exemple douleur au bras, rougeur ou légère enflure au point d'injection ou encore fièvre peu élevée. Dans de très rares cas, les conséquences sont plus graves; on a noté par exemple une anaphylaxie (réaction allergique immédiate grave entraînant un état de choc) dans environ un cas pour un million de sujets vaccinés contre la rougeole et une poliomyélite paralytique associée à la vaccination dans environ un cas pour 2,5 millions de doses de vaccin antipoliomyélitique oral (VPO) administrées. Il faut toujours mettre en balance le risque de ces réactions plus graves et les avantages considérables qu'il y a à protéger de très nombreuses personnes contre des maladies graves qui sont parfois mortelles.

Périodiquement, des craintes sont exprimées sur la sécurité des vaccins et se révèlent par la suite sans fondement. Par exemple, il n'y a aucune preuve valable du lien de causalité entre le vaccin antirougeoleux et l'autisme - question qui a été étudiée de façon approfondie par le Comité consultatif mondial sur la sécurité des vaccins et plusieurs autres groupes d'experts. De même, aucune preuve valable n'a pu être apportée pour étayer l'hypothèse d'un lien entre le vaccin anticoquelucheux à germe entier et une lésion du cerveau entre le vaccin anti-hépatite B et la leucémie ou la sclérose en plaques.

Autres activités de l'OMS en matière de qualité et d'innocuité des vaccins

L'OMS a entrepris plusieurs autres activités pour garantir la qualité et l'innocuité des vaccins, en particulier:

- mise au point et publication de normes et critères mondiaux pour la production de vaccins, par le truchement du Comité OMS d'experts de la standardisation biologique;
- lancement d'un projet Internet pour la sécurité de la vaccination afin d'améliorer la diffusion mondiale par Internet de renseignements sur l'innocuité des vaccins correspondant aux bonnes pratiques d'information (http://www.who.int/immunization_safety/safety_quality/vaccine_safety_websites/en/);
- fourniture d'un appui aux pays, moyennant une méthodologie type, pour la conduite d'analyses et d'évaluations sur les pratiques d'injection sûres;
- collaboration pour la mise au point de nouvelles techniques propres à accroître la sécurité d'administration des vaccins.

Pour de plus amples informations, les journalistes peuvent s'adresser à Melinda Henry, Chargée d'information, Vaccination, département Vaccins et produits biologiques, OMS, Genève, tél. : (+41 22) 791 2535 ; télécopie : (+41 22) 791 4227 ; mél : henrym@who.int. Tous les communiqués de presse, aide-mémoire et articles de fond de l'OMS, ainsi que d'autres informations sur le sujet, sont disponibles en ligne sur le site de l'OMS : <http://www.who.int>.