

Point de pratique

Le système d'innocuité vaccinale canadien en huit étapes : des notions pour les travailleurs de la santé

Noni E. MacDonald, Barbara J. Law

Société canadienne de pédiatrie, comité des maladies infectieuses et d'immunisation, Ottawa (Ontario)

Correspondance : Société canadienne de pédiatrie, 100–2305, boul. St. Laurent, Ottawa (Ontario) K1G 4J8

Courriel : info@cps.ca; site Web : www.cps.ca

Résumé

Parce qu'ils s'inquiètent de l'innocuité vaccinale, certains parents hésitent à faire vacciner leurs enfants. Les professionnels de la santé jouent un rôle déterminant auprès des parents pour leur faire comprendre que le Canada est un chef de file en matière d'innocuité vaccinale. Le présent point de pratique fournit une mise à jour des huit étapes du système d'innocuité vaccinale canadien : 1) une analyse pré-homologation et un processus d'approbation fondés sur des données probantes; 2) une réglementation rigoureuse pour les fabricants; 3) des recommandations indépendantes et fondées sur des données probantes à l'égard de l'utilisation des vaccins; 4) la formation et les normes sur les compétences en matière d'immunisation pour les travailleurs de la santé; 5) des programmes de pharmacovigilance pour déceler et 6) déterminer la causalité des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI); 7) un programme pour la détection des signaux relatifs à l'innocuité et à l'efficacité vaccinales; et 8) les cliniques de vaccination spéciales du Réseau de recherche canadien sur l'immunisation pour les enfants qui ont été victimes de graves ESSI.

Mots-clés : AEFI; BGTD; CAEFISS; IMPACT; NACI; Vaccine safety

L'utilisation des vaccins pour contrôler les maladies infectieuses graves est l'une des grandes réalisations de la médecine préventive. Toutefois, l'augmentation du nombre de parents qui hésitent à accepter la vaccination compromet cette réussite à l'échelle mondiale (1). Certains parents s'inquiètent tellement de l'innocuité vaccinale qu'ils choisissent de ne pas faire vacciner leur enfant (2). Même si les raisons pour retarder ou refuser la vaccination sont variées (1), un sondage canadien de 2011 a révélé que les inquiétudes à l'égard de l'innocuité vaccinale (à 17 %) arrivaient au deuxième rang des raisons pour ne pas faire vacciner son enfant, la première étant « les vaccins sont inutiles » (3).

Les professionnels de la santé sont déterminants pour aider les parents à comprendre que le Canada est un chef de file de l'innocuité vaccinale et que le système de santé continue de veiller à garantir l'innocuité et l'efficacité vaccinales de manière continue. Le présent point de pratique, destiné aux professionnels de la santé, actualise l'information sur le système d'innocuité vaccinale canadien (4).

LE SYSTÈME D'INNOCUITÉ VACCINALE CANADIEN

Les huit principales étapes du système d'innocuité vaccinale canadien sont résumées au [tableau 1](#). L'élaboration des vaccins, l'homologation (avis de conformité) et la surveillance post-homologation s'inscrivent dans un processus de réglementation et d'inspection hautement rigoureux, encore plus que pour les autres médicaments (5). La séquence présentée ci-dessous expose les étapes auxquelles sont soumis tous les vaccins afin d'en garantir l'innocuité.

1. Une analyse pré-homologation et un processus d'approbation fondés sur des données probantes

En Amérique du Nord, en Europe et dans de nombreux pays du monde, l'homologation des médicaments et des vaccins est hautement réglementée. Au Canada, cette responsabilité incombe à la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG). Avant qu'un vaccin soit approuvé au Canada, la DPBTG exige une analyse approfondie des données scientifiques liées aux produits pour établir leur efficacité, leur stabilité, leur tératogénicité, leur toxicité et leur innocuité. Des normes régissent la validité, la fiabilité et le caractère éthique des données, à toutes les phases des essais (voir *Les bonnes pratiques de laboratoire* et *Les bonnes pratiques cliniques*, ci-dessous). Les essais pré-homologation des vaccins visent dix mille à plusieurs centaines de milliers de personnes. Un comité distinct de surveillance des données, indépendant des chercheurs, supervise chaque essai pour réduire les risques au minimum et y mettre immédiatement un terme en cas d'inquiétude. Chaque effet secondaire est scruté à la loupe pour déterminer s'il est causé par le vaccin ou non. L'efficacité vaccinale est déterminée soit directement, soit par un marqueur substitut convenu avant le début de l'essai. Santé Canada publie un avis de conformité (AC) (c'est-à-dire qu'il « homologue » le vaccin) seulement si les données sont suffisantes pour attester de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité du vaccin et si le rapport entre les avantages et les risques est positif (les avantages estimés du vaccin dépassent les risques estimés des effets secondaires).

Tableau 1. Les huit étapes du système d'innocuité vaccinale canadien

1. Analyse pré-homologation et processus d'approbation fondés sur des données probantes
2. Réglementation à l'intention des fabricants
 - a) Bonnes pratiques de laboratoire (BPL)
 - b) Bonnes pratiques cliniques (BPC)
 - c) Bonnes pratiques de fabrication (BPF)
 - d) Évaluation des lots de vaccins (avant leur mise en circulation)
 - e) Analyse régulière des données d'innocuité vaccinale soumises par le détenteur d'une autorisation de mise en marché
3. Recommandations fondées sur des données probantes à l'égard de l'utilisation des vaccins
4. Formation sur les compétences en matière d'immunisation pour les travailleurs de la santé
5. Pharmacovigilance des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI)
 - a) Surveillance postcommercialisation des ESSI
 - b) Surveillance des ESSI (SCSESSI) : passive, améliorée et active (IMPACT)
 - c) Surveillance mondiale (Centre de surveillance d'Uppsala)
6. Évaluation de la causalité des ESSI
7. Détection des signaux relatifs à l'innocuité et à l'efficacité
8. Cliniques de vaccination spéciales (CVS) du Réseau de recherche canadien sur l'immunisation

2. Les bonnes normes de pratique et une bonne réglementation pour les fabricants

Plusieurs règlements et lignes directrices connexes visent à garantir l'innocuité des vaccins. De très hautes normes d'uniformité, de validité et de reproductibilité y sont stipulées dans tous les aspects des essais précliniques et cliniques, ainsi qu'à chaque étape du processus de fabrication :

- a) **Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL)** sont des normes internationales qui régissent tous les aspects des données de laboratoire, afin de garantir aux responsables de la réglementation la fiabilité des données nécessaires pour prendre leurs décisions en matière d'approbation. Pour en savoir plus, voir la page www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/glp_bpl-fra.php.
- b) **Les bonnes pratiques cliniques (BPC)** reposent sur des normes de qualité définies par la Conférence internationale sur l'harmonisation (CIH, www.ich.org/home.html, en anglais). Santé Canada recourt aux BPC pour analyser, approuver et surveiller tous les essais cliniques sur les vaccins qui leur sont soumis en vue d'être homologués. Pour en savoir plus, voir la page www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/efficac/e6-fra.php.
- c) **Les bonnes pratiques de fabrication (BPF)** désignent un système qui garantit une production et un contrôle constants des produits, conformément aux normes de qualité. Les BPF couvrent tous les aspects de la production, allant des produits de départ, des installations et de l'équipement jusqu'à la formation et à l'hygiène personnelle des employés. Des inspecteurs du gouvernement surveillent les établissements de fabrication de vaccins au Canada afin de s'assurer du respect des BPF. Les vaccins importés dont la commercialisation est approuvée au Canada doivent également être fabriqués dans des établissements qui respectent les BPF.
- d) **L'évaluation des lots de vaccins avant leur mise en circulation.** Les responsables de la réglementation de Santé Canada dirigent ce programme afin que chaque nouveau lot de vaccins corresponde aux lots utilisés pour produire les données d'innocuité et d'efficacité initiales, nécessaires à

l'obtention de l'AC ou de l'homologation (www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p02-01-fra.php#evaluation). Pour chaque nouveau lot, les fabricants doivent réaliser des essais clés de contrôle de qualité, puis en consigner et en soumettre les résultats. Santé Canada analyse attentivement ces données et procède souvent à ses propres tests de confirmation avant d'autoriser la mise en circulation des lots.

- e) **L'analyse des données d'innocuité vaccinale soumises par le détenteur de l'autorisation de mise en marché.** Les données d'innocuité soumises par l'entreprise qui détient l'AC font également l'objet d'analyses régulières (voir *La pharmacovigilance* et *L'évaluation de la causalité*, ci-dessous) pour détecter les signaux ou les préoccupations en matière d'innocuité (voir *Les signaux*, ci-dessous).

3. Les recommandations fondées sur des données probantes à l'égard de la vaccination

Pour recommander l'utilisation systématique d'un vaccin approuvé au Canada, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) procède à une analyse officielle, distincte de l'analyse d'homologation. Pour en savoir plus, voir la page www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/index-fra.php. Le CCNI est formé d'experts indépendants réputés dans le domaine des maladies infectieuses, de la santé publique, de l'innocuité vaccinale, de l'épidémiologie, de la pédiatrie, des soins infirmiers et de la médecine interne. Ces experts analysent toutes les données d'innocuité et d'efficacité des anciens et des nouveaux vaccins afin de formuler des recommandations quant à leur utilisation au Canada. Il est interdit à un membre du CCNI de recommander un vaccin s'il est en conflit d'intérêts. Les recommandations du CCNI se fondent sur l'analyse minutieuse de l'épidémiologie des infections, de l'efficacité des vaccins, de l'innocuité vaccinale et des autres possibilités de prévention et de traitement. Les recommandations sont mises à jour à mesure que de nouvelles données d'efficacité et d'innocuité sont signalées post-homologation (voir *La pharmacovigilance*, ci-dessous). Sur le plan des prises de décision, le CCNI est indépendant des fabricants de vaccins et du gouvernement. L'ensemble des lignes directrices, des analyses bibliographiques et des tableaux de données probantes du CCNI est publié en ligne, conjointement avec le *Guide canadien d'immunisation* (www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/index-fra.php). Puisque la santé est une responsabilité des provinces et des territoires, les autorités de santé publique de chaque région sociosanitaire analysent les recommandations du CCNI avant d'adopter ou non les vaccins au sein de leur propre programme.

4. Les compétences en matière d'immunisation pour les travailleurs de la santé

En 2008, un manuel intitulé *Compétences en immunisation à l'intention des professionnels de la santé* (www.phac-aspc.gc.ca/im/ic-ci/index-fra.php) a été publié pour aider les vaccinateurs à mieux appliquer les lignes directrices du CCNI (www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/index-fra.php) relatives à l'administration des vaccins.

5. La pharmacovigilance pour déceler les effets secondaires suivant l'immunisation

La pharmacovigilance des vaccins vise à superviser les activités scientifiques de même que les activités liées à la détection, à l'évaluation, à la compréhension, à la prévention et à la communication des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) ou de tout autre problème lié aux vaccins ou à l'immunisation (6). Il n'est pas toujours possible de déceler les très rares effets secondaires (moins de un cas sur 10 000 expositions) avant l'approbation d'un vaccin. La pharmacovigilance tient compte du besoin d'évaluer l'innocuité des produits de manière continue après leur mise en marché et leur utilisation dans des programmes de vaccination.

Les exigences à l'égard des études et de la surveillance de l'innocuité vaccinale postcommercialisation

En vertu du Règlement sur les aliments et drogues du Canada, les détenteurs d'autorisations de mise en marché des vaccins sont tenus de respecter de nombreuses exigences à l'égard de la surveillance de l'innocuité postcommercialisation et des déclarations. Dans certains cas, ils doivent également effectuer des études d'innocuité particulières pour corriger les lacunes décelées. À des intervalles précisés par Santé Canada, ils doivent soumettre des rapports de mises à jour sur la pharmacovigilance qui contiennent toutes les données mondiales liées à l'utilisation de leur produit.

Le Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation

De nombreux pays disposent de systèmes de déclaration des ESSI postcommercialisation à l'égard des anciens et des nouveaux vaccins. Le Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation (SCSESSI) est une collaboration fédérale-provinciale-territoriale qui existe depuis 1987. Il a cinq objectifs : 1) Surveiller continuellement l'innocuité des vaccins commercialisés au Canada; 2) détecter les hausses de fréquence ou de gravité des ESSI précédemment décelés; 3) cerner les ESSI précédemment inconnus qui pourraient être liés aux vaccins; 4) déterminer les secteurs où des études ou des enquêtes plus approfondies s'avèrent nécessaires (voir *La détection des signaux*, ci-dessous); 5) en temps opportun, fournir de l'information aux analystes et aux responsables de l'élaboration des politiques sur les profils de déclaration des ESSI visant les vaccins commercialisés au Canada. Pour en savoir plus, voir www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/index-fra.php.

Le système inclut la déclaration passive. N'importe qui (familles, patients, grand public) peut faire une déclaration en cas de présomption d'ESSI (voir www.phac-aspc.gc.ca/im/aei-essi_guide/index-fra.php). Les autorités gouvernementales de santé encouragent à la fois la déclaration améliorée (lorsque plusieurs ESSI figurent sur un formulaire national de déclaration et sont considérés comme d'importance particulière pour la santé publique) et la déclaration active (lorsque de graves événements préétablis sont recherchés chez les enfants hospitalisés, puis déclarés s'ils suivent l'administration d'un vaccin).

La surveillance active, qui existe depuis plus de vingt ans, est assurée par IMPACT (le Programme canadien de surveillance active de l'immunisation), supervisée par la Société canadienne de pédiatrie et financée par l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) (7). IMPACT fait appel à des infirmières-contrôleuses spécialement formées pour procéder à une recherche active et systématique de toutes les hospitalisations découlant de certains ESSI (p. ex., affections neurologiques, thrombopénie, complications localisées ou allergiques après un vaccin, invagination), de maladies évitables par la vaccination (y compris les cas où un échec vaccinal pourrait entrer en ligne de compte) et de certaines maladies infectieuses évitables ou bientôt évitables par la vaccination chez les enfants. Douze hôpitaux pédiatriques canadiens, qui accueillent collectivement plus de 90 % de toutes les hospitalisations en soins tertiaires en pédiatrie, participent au programme. Les travailleurs de la santé et le public peuvent consulter les rapports sommaires d'IMPACT dans le site Web de la Société canadienne de pédiatrie (www.cps.ca/fr/impact).

La surveillance internationale

Puisque les ESSI graves sont très rares, il est essentiel de partager l'information mondiale sur les ESSI pour garantir l'innocuité vaccinale. Le Canada et de nombreux autres pays transmettent leurs données sur les ESSI à l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) par l'entremise du Centre de surveillance Uppsala (www.who-umc.org, en anglais). En 1999, l'OMS a créé le comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale pour répondre de manière rapide, efficace et rigoureuse sur le plan scientifique aux enjeux susceptibles d'avoir une importance mondiale (8). Ce comité a déjà reçu du Canada des signaux qu'il avait

soumis à la discussion (tels que le syndrome oculorespiratoire causé par le vaccin antigrippal, en 2002). Pour en savoir plus, voir la page www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/influenza/oculorespiratory_syndrome/Dec_2002/fr.

6. Les ESSI : l'évaluation de la causalité

Ce n'est pas parce qu'un effet secondaire suit l'administration d'un vaccin que ce vaccin ou la vaccination en est responsable. Il faut réaliser une évaluation de la causalité pour déterminer si l'ESSI était bel et bien lié au vaccin ou à la vaccination (au produit, à une défaillance de la qualité du vaccin, à une erreur de vaccination [p. ex., un médicament a été administré au lieu du vaccin ou un vaccin a été administré par la mauvaise voie] ou à la peur de la vaccination) ou s'il s'agissait d'un événement fortuit, qui n'avait rien à voir avec le vaccin ou la vaccination. Au Canada, c'est l'ASPC qui effectue cette évaluation de la causalité, d'après des principes acceptés sur la scène internationale. Pour en savoir plus, voir <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208888/1/9789242505337-fr.pdf?ua=1>.

Dans certaines situations, l'information est insuffisante pour procéder à l'évaluation de la causalité, et il est alors impossible de classer l'ESSI. Pour limiter ces cas, il incombe au clinicien traitant de fournir le plus d'information clinique possible. La transmission des résultats de ces évaluations est un volet important de ce processus. Ainsi, les rapports trimestriels sont affichés dans le site Web de l'ASPC (www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/index-fra.php). Il est intéressant de souligner que le manuel d'utilisation de l'OMS, intitulé *Évaluation du lien de causalité pour les manifestations postvaccinales indésirables*, trouve son origine dans le programme d'évaluation de la causalité des ESSI lancé au Canada au milieu des années 1990 (9).

7. La détection des signaux relatifs à l'innocuité et à l'efficacité vaccinales

Le Canada s'est doté de lois et de techniques pour procéder au rappel immédiat d'un lot de vaccins ou pour en éviter la distribution après la détection d'un grave problème d'innocuité. Par exemple, à la fin de 2007, Santé Canada a suspendu trois lots de vaccins contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (RRO) en attendant l'enquête sur cinq cas d'anaphylaxie présumée chez des patients albertains qui avaient reçu un vaccin provenant de ces lots (10). L'analyse n'a établi aucun lien entre les lots de vaccins RRO et ces ESSI. L'analyse ou l'enquête suivant la détection de signaux d'un groupe d'ESSI observés entre novembre 2007 et juillet 2014 en Colombie-Britannique a permis de déceler deux décès (tous deux causés par la mort subite du nourrisson et non par le vaccin) et 13 autres groupes d'ESSI. Ces ESSI étaient surtout causés par des réactions au point d'injection (54 %) ou des événements allergiques (39 %), mais aucuns n'étaient liés à un vaccin ou à un lot précis. Il a été établi qu'un groupe de graves réactions locales après l'administration du vaccin antigrippal était attribuable à une mauvaise technique d'injection. Une formation a permis de corriger ce problème. Ces exemples démontrent l'importance et l'efficacité de ce système d'innocuité.

Le processus comprend également la recherche des signes d'échecs vaccinaux. En cas d'écllosion de maladie évitable par la vaccination, on vérifie donc l'état vaccinal des personnes touchées pour déterminer s'il s'agit d'un échec vaccinal et, si c'est le cas, si le taux d'échec est supérieur à celui escompté pour un vaccin donné. Par exemple, voir le rapport sur l'écllosion de rougeole au Québec en 2011 (11). IMPACT (décrit ci-dessus) procède à la recherche active des enfants hospitalisés à cause d'une maladie évitable par la vaccination afin de contribuer à la détection d'échecs vaccinaux potentiels. À la découverte d'un cas, les inspecteurs vérifient l'état vaccinal de l'enfant. Si celui-ci a reçu tous les vaccins, ils effectuent parfois des tests pour déterminer si l'infection est causée par un échec vaccinal ou si elle se serait déclarée malgré le vaccin en raison d'une immunodéficience sous-jacente.

8. Les cliniques de vaccination spéciales du Réseau de recherche canadien sur l'immunisation

Après un ESSI, non seulement doit-on déterminer la causalité, mais il faut également évaluer l'innocuité des futurs vaccins (12). Comme on peut s'y attendre, les parents, les patients et les travailleurs de la santé peuvent hésiter à poursuivre une série vaccinale, surtout si un ESSI a entraîné une hospitalisation. Pour régler ce problème, le Réseau de recherche canadien sur l'immunisation a créé 13 cliniques de vaccination spéciales (CVS) en 2013, qu'il a doté d'infectiologues et d'allergologues pour enfants et pour adultes qui ont l'habitude de faire face à des ESSI « complexes » (12). Les patients atteints d'une maladie sous-jacente qui les rend plus vulnérables à un ESSI (p. ex., une immunodépression) sont également vus dans une CVS. Tous ces patients sont évalués et pris en charge en fonction d'un protocole standardisé. Une fois le consentement obtenu, ces cas sont inscrits dans un registre central afin d'analyser les résultats des prochains vaccins au sein des cohortes présentant des ESSI similaires et de mieux évaluer les protocoles de prise en charge.

CONCLUSION

Les vaccins ont été inventés pour protéger des personnes qui, pour la plupart, sont en bonne santé. Par conséquent, le public s'attend à juste titre à recevoir des vaccins sécuritaires et efficaces. Les inquiétudes relatives à l'innocuité vaccinale peuvent favoriser l'hésitation envers la vaccination. La transmission d'information sur l'étendue, la profondeur et la rigueur du système d'innocuité vaccinale canadien, y compris la capacité de déceler rapidement les alertes potentielles et d'agir en conséquence, pourrait contribuer à vaincre cette hésitation. Grâce à ces connaissances, les travailleurs de la santé et le grand public sont plus enclins à accepter les vaccins malgré des critiques antivaccinales sur l'innocuité soulevées dans les médias. Ces connaissances sont également utiles lorsque les travailleurs de la santé rencontrent des parents dans les cliniques de vaccination et les cabinets des médecins. Les multiples vérifications et la détection de signaux intégrées au système d'innocuité vaccinale canadien, de même que ses huit étapes, en font un système digne de confiance.

Remerciements

Le comité de la pédiatrie communautaire de la Société canadienne de pédiatrie a révisé le présent point de pratique.

12. Top KA, Zafack J, De Serres G, Halperin SA. Canadian paediatricians' approaches to managing patients with adverse events following immunization: The role of the special immunization clinic network. *Paediatr Child Health* 2014;19(6):310–4.

COMITÉ DES MALADIES INFECTIEUSES ET D'IMMUNISATION DE LA SCP

Membres : Natalie A. Bridger MD; Shalini Desai MD; Jane C. Finlay MD (membre sortante); Ruth Grimes MD (représentante du conseil); Charles P. S. Hui MD (membre sortant); Timothy Mailman MD; Joan L. Robinson MD (présidente); Marina Salvadori MD (membre sortante); Otto G. Vanderkooi MD

Représentants : Upton D. Allen MBBS, Groupe de recherche canadien sur le sida chez les enfants; Tobey Audcent MD, Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages, Agence de la santé publique du Canada; Carrie Byington MD, comité des maladies infectieuses, American Academy of Pediatrics; Fahamia Koudra MD, Le Collège des médecins de famille du Canada; Nicole Le Saux MD, Programme canadien de surveillance de l'immunisation (IMPACT); Rhonda Kropp B. Sc. inf. MHP, Agence de la santé publique du Canada; Jane McDonald MD, Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada; Dorothy L. Moore MD, Comité consultatif national de l'immunisation

Conseillère : Noni E. MacDonald MD

Auteurs principales : Noni E. MacDonald MD, Barbara J. Law MD

Références

1. Organisation mondiale de la Santé. Report of the SAGE working group on vaccine hesitancy. www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/SAGE_working_group_revised_report_vaccine_hesitancy.pdf (consulté le 13 novembre 2015)
2. Chamberlain AT, Seib K, Ault KA et coll. Factors associated with intention to receive influenza and tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) vaccines during pregnancy: A focus on vaccine hesitancy and perceptions of disease severity and vaccine safety. *PLoS Curr* 2015;7:p11:ecurrents.outbreaks.d37b61bceebae5a7a06d40a301cfa819.
3. Les associés de recherche EKOS Inc. Sondage auprès des parents sur des questions clés en matière d'immunisation. Rapport définitif soumis à l'Agence de la santé publique du Canada, 2011. <http://resources.cpha.ca/immunize.ca/data/1795f.pdf> (consulté le 13 novembre 2015)
4. MacDonald NE, Pickering L; Société canadienne de pédiatrie, comité des maladies infectieuses et d'immunisation. Le programme d'innocuité vaccinale en huit étapes : des notions en matière de vaccination. *Paediatr Child Health* 2009;14(9):608–11.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccination safety. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases: The Pink Book; Course Textbook*, 13^e éd., 2015. www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/safety.pdf (consulté le 13 novembre 2016)
6. Council for International Organizations of Medical Sciences and the WHO (CIOMS WHO), Working Group on Vaccine Pharmacovigilance. Definition and application of terms for vaccine pharmacovigilance, 2012. www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/CIOMS_report_WG_vaccine.pdf (consulté le 18 novembre 2015)
7. Scheifele D. IMPACT après 17 ans : Des leçons apprises au sujet d'un réseautage réussi. *Paediatr Child Health* 2009;14(1):36–9.
8. Folb PI, Bernatowska E, Chen R et coll. A global perspective on vaccine safety and public health: The global advisory committee on vaccine safety. *Am J Public Health* 2004;94(11):1926–31.
9. Collet JP, MacDonald NE, Cashman N, Pless R. Monitoring signals for vaccine safety: the assessment of individual adverse event reports by an expert advisory committee. *Advisory Committee on Causality Assessment. Bull World Health Organ* 2000;78(2):178–85.
10. Santé Canada. Suspension de l'utilisation de trois lots d'un vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2007/13179a-fra.php> (consulté le 9 mai 2017)
11. De Serres G, Markowski F, Toth E et coll. Largest measles epidemic in North America in a decade—Quebec, Canada, 2011: Contribution of susceptibility, serendipity, and superspreading events. *J Infect Dis* 2013;207(6):990–8.