



## Contents

- 53 Global Advisory Committee  
on Vaccine Safety,  
11–12 December 2013

## Sommaire

- 53 Comité consultatif mondial  
de la Sécurité vaccinale,  
11-12 décembre 2013

## Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 11–12 December 2013

The Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), an expert clinical and scientific advisory body, was established by WHO to provide independent, scientifically rigorous advice on vaccine safety issues of potential global importance.<sup>1</sup> GACVS held its 29th meeting in Geneva, Switzerland, on 11–12 December 2013.<sup>2</sup> The committee reviewed the following topics: the safety profiles of chimeric Japanese encephalitis, inactivated poliovirus, and rotavirus vaccines; allegations related to the safety of human papillomavirus vaccine (HPV); investigations related to increased pyrogenicity of seasonal influenza vaccine; and the development of a global vaccine safety surveillance manual addressing basic concepts for immunization programme managers and regulatory staff.

### Safety profile of Japanese encephalitis (JE) chimeric vaccine

During the June 2013 meeting of GACVS the safety profiles of 1 live attenuated and 2 inactivated Japanese encephalitis (JE) vaccines based on the SA 14-14-2 strain were considered, and the committee concluded that there were no significant concerns regarding the safety profile of these vaccines.<sup>3</sup> During the December 2013 meeting GACVS considered the safety profile of a novel chimeric JE vaccine (Imojev). This vaccine is a live vaccine construct using the yellow fever (YF) 17D and

## Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale, 11-12 décembre 2013

Le Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale (GACVS), composé d'experts cliniques et scientifiques, a été créé par l'OMS pour la conseiller, en toute indépendance et avec la rigueur scientifique voulue, sur des problèmes de sécurité vaccinale pouvant avoir une importance mondiale.<sup>1</sup> Le GACVS a tenu sa vingt-neuvième réunion à Genève (Suisse) les 11 et 12 décembre 2013.<sup>2</sup> Il a examiné les questions suivantes: les profils d'innocuité de 3 vaccins (le vaccin chimère contre l'encéphalite japonaise, le vaccin antipoliomyélitique inactivé et le vaccin antirotavirus); les allégations concernant l'innocuité des vaccins anti-papillomavirus (PVH); les enquêtes relatives à la pyrogénicité accrue du vaccin contre la grippe saisonnière; et l'élaboration d'un manuel pour la surveillance de l'innocuité vaccinale au niveau mondial traitant des concepts essentiels à l'intention des administrateurs de programme de vaccination et du personnel chargé de la réglementation.

### Profil d'innocuité du vaccin chimère contre l'encéphalite japonaise (EJ)

Au cours de sa réunion de juin 2013, le GACVS avait examiné les données récentes sur les profils d'innocuité d'un vaccin vivant atténué et de 2 vaccins inactivés contre l'encéphalite japonaise (EJ) préparés à partir de la souche SA-14-14-2, et avait conclu que le profil d'innocuité de ces vaccins ne soulevait aucune préoccupation majeure.<sup>3</sup> Au cours de la réunion de décembre 2013, le GACVS a examiné le profil d'innocuité d'un nouveau vaccin chimère EJ (Imojev). Il s'agit d'un vaccin vivant construit à partir des souches vaccinales 17D du virus de

WORLD HEALTH  
ORGANIZATION  
Geneva

ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ  
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel  
Sw. fr. / Fr. s. 346.–

02.2014  
ISSN 0049-8114  
Printed in Switzerland

<sup>1</sup> See No. 41, 1999, pp. 337–338.

<sup>2</sup> GACVS invited additional experts to present and discuss evidence related to particular topics. These experts included persons affiliated with: Center for Biologics Evaluation and Research (U.S. F.D.A), Rockville MD, USA; Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta GA, USA; CSL, Parkville, Australia; Emory University, Atlanta GA, USA; National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan; National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands; Royal Children's Hospital, Melbourne, Australia; Sanofi Pasteur, Lyon, France; Therapeutic Goods Administration, Symonston, Australia.

<sup>3</sup> See No. 88, 2013, pp. 301–312.

<sup>1</sup> Voir N° 41, 1999, pp. 337-338.

<sup>2</sup> Le GACVS a invité d'autres experts pour présenter et discuter les données relatives à des sujets particuliers. Il s'agissait notamment des personnes affiliées aux organismes suivants: Center for Biologics Evaluation and Research (U.S. F.D.A), Rockville MD, États-Unis; Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta GA, États-Unis; CSL, Parkville, Australie; Emory University, Atlanta GA, États-Unis; National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japon; National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, Pays-Bas; Royal Children's Hospital, Melbourne, Australie; Sanofi Pasteur, Lyon, France; Therapeutic Goods Administration, Symonston, Australie.

<sup>3</sup> Voir N° 88, 2013, pp. 301-312.

JE SA-14-14-2 vaccine strains. Construction of the vaccine involves insertion of the nucleic acid sequences encoding the envelope proteins (prM and E) of the JE SA 14-14-2 strain into the YF17D backbone, resulting in a chimeric vaccine virus which is attenuated and lacks neurotropic properties.

Pre-licensure and post-licensure safety and immunogenicity data for Imojev were presented. This vaccine is currently licensed in Australia, Malaysia, the Philippines and Thailand. Pre-licensure data are available for 2486 adults and 2248 children (9–18 months, at first dose). The vaccine is immunogenic and immunogenicity does not appear to be affected by concomitant administration of the measles/mumps/rubella (MMR) vaccine. Short-term safety data for injection site and systemic reactions (reported by >10% of vaccine recipients) were presented and showed that in the adult population, adverse reaction rates were significantly lower with Imojev than with a mouse brain-derived vaccine.<sup>4</sup> There is limited post-licensure safety experience with Imojev, with approximately 49 000 doses administered to date, and a larger safety database will be necessary to evaluate the risk of rare adverse events.

GACVS expressed interest in receiving additional information about potential environmental safety issues relative to the use of a chimeric vaccine. These include the theoretical risk of reversion or genetic reassortment with wild-type JE viruses or other circulating flaviviruses that could result in the vaccine virus acquiring neurotropic and/or infectivity properties, and vaccine virus transmission through mosquito hosts. However the biological plausibility of this is remote, given the short duration of viraemia post vaccination and the limited potential for virus vaccine replication and dissemination within the mosquito.

Post-licensure studies are essential in countries where widespread use of a JE chimeric vaccine is planned or is currently implemented. In particular, post-licensure studies and surveillance should include active surveillance of cases of encephalitis along with a laboratory determination of the aetiology of the encephalitis. Safety data on JE vaccines (including but not limited to the chimeric vaccine) administered to immunocompromised persons and pregnant and lactating women are limited.

### **Safety of inactivated poliovirus vaccines (IPV)**

With several countries on the threshold of adopting the use of IPV, in line with the Global Vaccine Action Plan (GVAP) strategy for polio eradication, the GACVS session on IPV focussed on visiting: i) the safety record of IPV, as determined in controlled clinical trials during development of the currently available stand-alone and IPV-containing combination vaccines; ii) Adverse events following immunization (AEFI) reports related to IPV from the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) of the USA; and iii) issues related to the manufacturing process for IPV.

<sup>4</sup> Torresi J, McCarthy K, Feroldi E, et al. Immunogenicity, safety and tolerability in adults of a new single-dose, live-attenuated vaccine against Japanese encephalitis: randomised controlled phase 3 trials. *Vaccine*. 2010; 28:7993-8000.

la fièvre jaune (FJ) et SA-14-14-2 du virus de l'EJ. La construction du vaccin fait intervenir l'introduction des séquences d'acide nucléique codant pour les protéines d'enveloppe (prM et E) de la souche EJ SA-14-14-2 dans la structure de base YF17D, ce qui donne un virus vaccinal chimère atténué qui ne possède pas de propriétés neurotropiques.

Des données préhomologation et posthomologation relatives à l'innocuité et à l'immunogénicité du vaccin Imojev ont été présentées. Ce vaccin est actuellement homologué en Australie, en Malaisie, aux Philippines et en Thaïlande. Les données préalables à l'homologation sont disponibles pour 2486 adultes et 2248 enfants (âgés de 9 à 18 mois, lors de la première dose). Le vaccin est immunogène et l'immunogénicité ne semble pas atténuée par l'administration concomitante du vaccin rougeole-oreillons-rubéole (ROR). On dispose de données relatives à l'innocuité à court terme concernant les réactions au point d'injection et les réactions systémiques (signalées par >10% des personnes vaccinées) qui démontrent que, dans la population adulte, les taux de réactions indésirables étaient nettement inférieurs avec Imojev qu'avec un vaccin préparé sur cerveau de souris.<sup>4</sup> Les données d'expérience relatives à l'innocuité posthomologation d'Imojev sont limitées, le nombre de doses administrées jusque-là étant approximativement de 49 000; il sera nécessaire de disposer d'une base de données plus importante sur l'innocuité pour évaluer le risque de manifestations indésirables rares.

Le GACVS souhaiterait obtenir davantage d'informations sur les éventuelles questions de sécurité environnementale liées à l'utilisation d'un vaccin chimère. Parmi celles-ci figurent notamment la question du risque théorique de réversion ou de réassortiment génétique avec les virus EJ de type sauvage ou d'autres flavivirus circulants qui aboutirait à l'acquisition par le virus vaccinal de propriétés neurotropiques et/ou infectieuses, et la question de la transmission du virus vaccinal par l'intermédiaire de moustiques hôtes. Toutefois, la plausibilité biologique d'un tel phénomène est toutefois limitée du fait de la faible durée de la virémie postvaccinale et de la capacité limitée du virus vaccinal à se répliquer et se diffuser dans l'organisme du moustique.

Il est essentiel de mener des études posthomologation dans les pays où une large utilisation du vaccin chimère EJ est prévue ou actuellement mise en œuvre. En particulier, les études et la surveillance posthomologation doivent inclure une surveillance active des cas d'encéphalite accompagnée d'une détermination en laboratoire de l'étiologie de l'encéphalite. Les données relatives à l'innocuité des vaccins EJ administrés aux personnes immunodéprimées, aux femmes enceintes et allaitantes restent limitées (y compris mais non seulement pour le vaccin chimère).

### **Sécurité du vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI)**

Plusieurs pays étant sur le point d'adopter le VPI, conformément à la stratégie d'éradication de la poliomyélite définie dans le Plan d'action mondial pour les vaccins, la séance du Comité consacrée au VPI s'est attachée à examiner: i) le bilan du VPI, tel qu'il ressort des essais cliniques contrôlés menés lors de l'élaboration du vaccin existant actuellement administré seul ou des vaccins associés contenant le VPI; ii) les rapports de manifestations postvaccinales indésirables (MAPI) relatifs au VPI provenant du Vaccine Adverse Events Reporting System (Système de notification des manifestations postvaccinales indésirables – VAERS) des États-Unis; et iii) les questions liées au processus de fabrication du VPI.

<sup>4</sup> Torresi J, McCarthy K, Feroldi E, et al. Immunogenicity, safety and tolerability in adults of a new single-dose, live attenuated vaccine against Japanese encephalitis: randomised controlled phase 3 trials. *Vaccine*. 2010; 28:7993-8000.

The first polio vaccine was developed by Jonas Salk, from formaldehyde-inactivated wild polio viruses. Salk's IPV was tested and proved highly efficacious against paralytic poliomyelitis in a large clinical trial conducted in US schoolchildren in 1954, which was rapidly followed by licensure of the product and implementation of mass vaccination campaigns in children in the USA, Canada and Western Europe. In less than a year, however, this first IPV was the centre of one the most serious vaccine safety events recorded, the Cutter incident, in which inadequate inactivation of the polio viruses during the manufacturing process resulted in 61 cases of vaccine-associated paralytic poliomyelitis (VAPP), 80 family contact cases, 17 community contact cases and 11 deaths. Following this incident, IPV manufacturing techniques were modified to ensure complete inactivation and avoid any potential risk of injecting live polio viruses. This also resulted in a reduction of the immunogenicity of IPV preparations. In the 1970s an enhanced-potency IPV, similar in immunogenicity to the original product, replaced the second generation IPV. Currently IPV is offered as an individual vaccine as well as in vaccine combinations for primary immunization and for boosters. The available data indicate that known adverse events following IPV administered alone are limited to non-serious reactions. Local reactions, as may occur with any inactivated vaccine, are most common. Adverse events due to IPV administered as a combination with other vaccines are difficult to differentiate from those induced by the other vaccines, e.g. diphtheria+ tetanus+ whole cell pertussis (DTwP). Reviews have not documented any serious adverse events causally related to IPV. Further, a dose of IPV administered prior to a course of oral poliovirus vaccine (OPV) reduces the risk of VAPP compared with an exclusively OPV series.

IPV was introduced in the childhood immunization schedule in the USA in 1997, replacing OPV. Currently, there are 4 licensed vaccines of which 1 is IPV stand-alone vaccine and 3 are in combination with other vaccines. An assessment of AEFI in all ages indicated that most adverse events in VAERS reported from 1 January 1999 to 31 December 2012 were non-serious. Less than 1% of reports were for IPV given alone. The vaccines most commonly co-administered with IPV are pneumococcal conjugate, *Haemophilus influenzae* type b (Hib), hepatitis B, diphtheria+ tetanus+ acellular pertussis (DTaP), and rotavirus vaccines. Although sudden infant death syndrome (SIDS) is the most commonly coded term for deaths in infants for all IPV-containing vaccines, the Institute of Medicine review (2003) rejected a causal relationship between SIDS and multiple vaccines.<sup>5</sup> Based on available data, GACVS is reassured that IPV and IPV-containing vaccines have an excellent safety profile.

<sup>5</sup> Stratton K et al. Immunization safety review: vaccinations and sudden unexpected death in infancy. Institute of Medicine (IOM), 2003.

Le premier vaccin antipoliomyélique a été mis au point par Jonas Salk, à partir de virus sauvages de la poliomyélite inactivés par le formaldéhyde. Le vaccin antipoliomyélique inactivé de Salk a été testé et s'est avéré très efficace contre la poliomyélite paralytique lors d'un gigantesque essai clinique mené chez des enfants d'âge scolaire aux États-Unis en 1954, lequel a été rapidement suivi de l'homologation du produit et de la mise en œuvre de campagnes de vaccination de masse chez les enfants aux États-Unis, au Canada et en Europe occidentale. Toutefois, moins d'une année plus tard, ce premier VPI a été au cœur de l'un des plus graves événements postvaccinaux jamais survenus, le *Cutter incident*, au cours duquel un procédé d'inactivation inapproprié du virus de la poliomyélite au cours du processus de fabrication a abouti à 61 cas de poliomyélite paralytique associée au vaccin (PPAV), 80 cas contacts dans les familles, 17 cas contacts dans la communauté et 11 décès. À la suite de cet accident, les techniques de fabrication du VPI ont été modifiées pour garantir l'inactivation complète du virus et éviter que des virus poliomyéliquiques vivants puissent être injectés à la personne vaccinée. Cela s'est également traduit par une réduction de l'immunogénicité des préparations de VPI. Dans les années 1970, un VPI à activité renforcée, semblable par son immunogénicité au produit original, a remplacé la deuxième génération de VPI. Le VPI est actuellement proposé seul ou en association avec d'autres vaccins pour la vaccination primaire ou de rappel. Les données disponibles indiquent que les manifestations indésirables connues du VPI administré seul sont essentiellement des manifestations bénignes. Il s'agit le plus souvent de réactions locales pouvant survenir avec tout vaccin inactivé. Les manifestations indésirables lorsque le VPI est administré en association avec d'autres vaccins sont difficiles à différencier des manifestations indésirables dues à ces autres vaccins (par exemple le vaccin antidiphthérique- anticoquelucheux - antitétanique (DTC) à cellules entières). Les examens n'ont pas permis d'obtenir des informations sur d'éventuelles manifestations indésirables graves liées expressément au VPI. Une première dose de VPI administrée avant le vaccin antipoliomyélique oral (VPO) réduit également le risque de cas de PPAV par comparaison à une vaccination utilisant exclusivement le VPO.

Le VPI a été introduit dans le programme de vaccination infantile aux États-Unis en 1997 en remplacement du VPO. Il existe actuellement 4 vaccins homologués, l'un est un vaccin VPI administré seul et 3 sont des vaccins associés. Une évaluation des MAPI indépendamment de l'âge a montré que la plupart des manifestations indésirables signalées par le VAERS entre le 1<sup>er</sup> janvier 1999 et le 31 décembre 2012 n'étaient pas graves. Moins de 1% des notifications concernaient le VPI administré seul. Les vaccins les plus fréquemment administrés conjointement au VPI sont le vaccin antipneumococcique conjugué, le vaccin contre *Haemophilus influenzae* de type b (Hib), les vaccins contre l'hépatite B, la diphtérie, le tétanos, le vaccin anticoquelucheux acellulaire (DTaC) et les vaccins antirotavirus. Bien que le syndrome de mort subite du nourrisson (MSN) soit le terme le plus fréquemment codé pour les décès de nourrissons pour tous les vaccins contenant le VPI, l'examen mené par l'Institute of Medicine des États-Unis (2003) a rejeté tout lien de causalité entre le syndrome de MSN et plusieurs vaccins.<sup>5</sup> Sur la base des données disponibles, le GACVS est convaincu que le VPI et les vaccins contenant le VPI présentent un excellent profil d'innocuité.

<sup>5</sup> Stratton K et al. Immunization safety review: vaccinations and sudden unexpected death in infancy. Institute of Medicine, 2003.

GACVS was also presented with an overview of the manufacturing process of IPV by a licensed vaccine manufacturer. The complexities of the manufacturing process were noted, in particular the methods used to ensure virus inactivation and containment to prevent accidental environmental contamination. WHO discussed plans for IPV vaccine technology transfer to emerging country vaccine manufacturers. GACVS noted, given the complexities of the IPV manufacturing process, the importance of ensuring appropriate technical support, training and regulatory oversight to IPV vaccine manufacturers.

### **Increased occurrence of febrile seizures with a seasonal influenza vaccine**

GACVS reviewed progress by the Australian Therapeutic Goods Administration (TGA) and the company that manufactures Fluvax (CSL, Parkville, Victoria, Australia) a trivalent influenza vaccine (TIV) vaccine which, in 2010, was associated with an increased risk of fever and febrile seizures, particularly in children aged <5 years.<sup>6</sup> This resulted in a 3-month suspension of the Australian influenza vaccination programme for children. Subsequent investigations confirmed that no other TIVs were associated with this increased risk. Fluvax is now contraindicated in children aged <5 years and avoided in those aged <9 years.

The manufacturer has conducted several analyses in order to clarify the etiological mechanism of increased pyrogenicity of this specific vaccine product. Initial findings identified several possible contributing factors that may have triggered the reaction to the vaccine. These factors include, in particular, the presence of large RNA fragments, as well as characteristics of the B Brisbane seed virus strain used in seasonal influenza vaccines in 2010 that has a greater ability to maintain RNA fragments during the manufacturing process. GACVS noted that the virus splitting process used by CSL differs from that used by other manufacturers. The company informed GACVS of a planned modification to the vaccine manufacturing process that will be implemented in 2014. It is expected that this modification will lead to a reduction or elimination of the possible contributing factors and therefore a reduction in the additional pyrogenicity.

GACVS recommended that further studies be undertaken in healthy adult (non-pregnant) subjects to ascertain the impact of the new manufacturing process, particularly on safety of the product. Once shown to be safe in this group, the safety of Fluvax in pregnant women will need to be assessed. GACVS concurred with TGA's decision to contraindicate the use of the present CSL vaccine in children aged <5 years. The committee also took note of measures mandated by TGA to reduce inadvertent vaccination, which have included a number of programmatic measures including package labelling. GACVS noted these events illustrate the importance of post-licensure brand-specific safety surveillance which

Un exposé du processus de fabrication du VPI a été présenté au GACVS par le fabricant d'un vaccin homologué. Le Comité a noté la complexité du procédé de fabrication, en particulier des méthodes utilisées pour garantir l'inactivation et l'endiguement du virus afin de prévenir une éventuelle contamination environnementale accidentelle. L'OMS a débattu des projets de transfert de technologie du vaccin VPI aux fabricants de vaccins des pays émergents. Le GACVS a noté que, compte tenu de la complexité du procédé de fabrication du VPI, il importait de garantir un soutien technique, une formation et une supervision réglementaire appropriés aux fabricants de vaccins anti-poliomyélitiques inactivés.

### **Augmentation des convulsions fébriles après l'administration de vaccins contre la grippe saisonnière**

Le GACVS a examiné les progrès réalisés dans l'enquête menée par les autorités de réglementation australiennes (Australian Therapeutic Goods Administration – TGA) et l'entreprise qui fabrique le Fluvax (CSL – Parkville, Victoria, Australie), un vaccin trivalent contre la grippe qui, en 2010, a été associé à un risque accru de fièvre et de convulsions, en particulier chez les enfants âgés de <5 ans.<sup>6</sup> L'Australie avait en conséquence suspendu pour une période de 3 mois le programme de vaccination des enfants contre la grippe. Les enquêtes ultérieures ont confirmé qu'aucun autre vaccin trivalent contre la grippe n'était associé à ce risque accru. Le Fluvax est désormais contre-indiqué chez les enfants âgés de <5 ans et doit être évité chez ceux âgés de <9 ans.

Le fabricant a mené plusieurs analyses afin de préciser le mécanisme étiologique de la pyrogénicité accrue de ce produit vaccinal spécifique. Les conclusions initiales ont décelé plusieurs facteurs ayant pu déclencher la réaction au vaccin. Parmi ces facteurs figurent, notamment, la présence de larges fragments d'ARN, ainsi que les caractéristiques de la souche virale B Brisbane utilisée dans les vaccins contre la grippe saisonnière en 2010 qui présente une plus grande capacité à conserver des fragments d'ARN au cours du procédé de fabrication. Le GACVS a noté que le procédé de fragmentation des virus utilisé par le CSL diffère de celui utilisé par d'autres fabricants. L'entreprise a informé le Comité qu'il était prévu de modifier le procédé de fabrication du vaccin à compter de 2014. On escompte que cette modification conduira à une réduction voire à l'élimination des facteurs supposés contribuer à la pyrogénicité accrue et par conséquent, à une réduction de celle-ci.

Le GACVS a recommandé que des études plus approfondies soient menées chez des sujets adultes (sauf chez les femmes enceintes) en bonne santé afin de confirmer l'impact du nouveau procédé de fabrication et surtout, l'innocuité du produit. Une fois que l'innocuité du produit aura été avérée pour ce groupe, il sera nécessaire d'évaluer l'innocuité du Fluvax chez les femmes enceintes. Le GACVS a approuvé la décision des autorités australiennes concernant la contre-indication de l'utilisation de l'actuel vaccin de CSL chez les enfants âgés de <5 ans. Le Comité a également pris note des mesures prescrites par les TGA afin de réduire la vaccination par inadvertance, parmi lesquelles figurent un certain nombre de mesures programmatiques dont l'étiquetage des emballages. Le GACVS

<sup>6</sup> See No. 29, 2013, pp. 301–312.

<sup>6</sup> Voir N° 29, 2013, pp. 301-312.

presents particular challenges with seasonal influenza vaccines.

### **Update on intussusception following rotavirus vaccine administration**

GACVS last reviewed the safety profile of Rotateq and Rotarix vaccines during its December 2011 meeting.<sup>7</sup> At that time, the committee concluded that both vaccines had a good safety profile, but that they may be associated with an increased (up to 6-fold) risk of intussusception after the first dose of vaccine in some populations. During the current meeting, new data from Australia and the USA were reviewed in order to update the assessment of intussusception risk related to both vaccines.

In Australia, a recently published study of intussusception cases identified from national hospitalization databases, supplemented by active hospital-based surveillance from July 2007 through June 2010, was reviewed.<sup>8</sup> As both vaccines are available in the country, the study allowed estimation of product-specific risks of intussusception. Findings were similar for both vaccines, suggesting that a significant risk of intussusception exists after the first and second dose of both vaccines. The average vaccine-attributable risk for intussusception, based on the estimated relative incidence in the 1–21 days after dose 1 and the 1–7 days after dose 2, was estimated to be 5.6 additional cases per 100 000 vaccinated infants.

In the USA, data are available from the spontaneous reporting system for vaccine safety (VAERS), as well as from 2 distinct vaccine safety monitoring systems that allow for cohort study designs: the Vaccine Safety Datalink (VSD) and the Post-licensure Rapid Immunization Safety Monitoring system (PRISM). VSD is a network of linked databases, involving 9 integrated health-care delivery institutions, whilst PRISM is a sentinel-like system using claims data from national health insurance companies. VAERS data showed that for Rotateq, from 2006 to 2012, 584 confirmed cases of intussusception were reported for 47 million doses distributed. A cluster of cases was observed between days 3 and 6 after doses 1 and 2. For Rotarix, 66 confirmed intussusception cases were reported for 7.4 million doses distributed. The VSD analyses identified a small cluster of cases following Rotarix, with 6 cases of intussusception for 200 000 doses administered. In contrast, no such cluster was found with Rotateq, with 8 intussusception cases identified (4 each after dose 1 and dose 3) for 1.3 million doses administered. The PRISM data suggest that Rotateq is also associated with clusters of intussusception cases with an attributable risk of approximately 1 case per 100 000 doses whilst the number of cases is currently too small to allow calculation of an attributable risk for Rotarix.

GACVS acknowledged that the findings from both countries tend to confirm a risk of intussusception following

à noter que ces manifestations illustrent l'importance de la surveillance de la sécurité spécifique aux marques après l'homologation, qui pose des défis particuliers lorsqu'il s'agit des vaccins saisonniers contre la grippe.

### **Actualisation des données sur l'invagination après l'administration d'un vaccin antirotavirus**

Le GACVS a procédé pour la dernière fois à l'examen du profil d'innocuité des vaccins Rotateq et Rotarix au cours de la réunion de décembre 2011.<sup>7</sup> Le Comité avait alors conclu que les 2 vaccins avaient un bon profil d'innocuité, mais pouvaient être associés à un risque accru (pouvant être multiplié par 6) d'invagination après la première dose de vaccin dans certaines populations. Au cours de la présente réunion, de nouvelles données en provenance d'Australie et des États-Unis ont été examinées afin d'actualiser l'évaluation du risque d'invagination lié aux 2 vaccins.

Pour l'Australie, l'étude examinée<sup>8</sup> est l'étude publiée récemment sur les cas d'invagination recensés à partir des bases de données d'hospitalisation au niveau national, qui a été complétée par une surveillance active dans les établissements hospitaliers, menée de juillet 2007 à juin 2010. Étant donné que les 2 vaccins sont disponibles dans le pays, l'étude a permis une estimation des risques d'invagination spécifiques au produit. Les conclusions ont été semblables pour les 2 vaccins, suggérant qu'un risque significatif d'invagination existe après la première et la deuxième dose des 2 vaccins. On estime que le risque moyen d'invagination attribuable au vaccin, basé sur l'estimation de l'incidence relative entre les premier et 21<sup>e</sup> jours après la dose 1 et les premier et septième jours après la dose 2, est de 5,6 cas supplémentaires pour 100 000 nourrissons vaccinés.

Aux États-Unis, les données sont issues du système de notification des manifestations postvaccinales indésirables (VAERS), ainsi que de 2 systèmes de suivi de la sécurité vaccinale distincts qui permettent de réaliser des études de cohorte: le Vaccine Safety Datalink (VSD) et le Post-licensure Rapid Immunization Safety Monitoring system (PRISM). VSD est un réseau de bases de données reliées entre elles, auquel participent 9 établissements de prestation de soins intégrés, tandis que PRISM est un système de type sentinelle utilisant les compagnies d'assurance maladie nationales qui fournissent des données relatives aux demandes d'indemnisation. Les données du VAERS montraient que, pour le Rotateq, de 2006 à 2012, 584 cas confirmés d'invagination ont été signalés sur un total de 47 millions de doses distribuées. On observe une grappe de cas entre les troisième et sixième jours après les doses 1 et 2. Pour le Rotarix, 66 cas confirmés d'invagination ont été notifiés sur un total de 7,4 millions de doses distribuées. Les analyses menées par VSD ont recensé une grappe de cas survenus après l'administration du Rotarix, sur un petit nombre limité à 6 cas d'invagination pour 200 000 doses administrées. À l'inverse, aucune grappe de cas de ce type n'a pu être constatée avec le Rotateq sur les 8 cas d'invagination recensés (4 après la dose 1 et la dose 3) pour 1,3 million de doses administrées. Les données de PRISM suggèrent que le Rotateq est également associé à des grappes de cas d'invagination avec un risque attribuable d'environ 1 cas pour 100 000 doses, tandis que le nombre de cas est actuellement trop faible pour permettre un calcul du risque attribuable par le Rotarix.

Le GACVS a pris note des conclusions des 2 pays qui tendent à confirmer un risque d'invagination suite à l'administration

<sup>7</sup> See No. 6, 2012, pp. 54–56.

<sup>8</sup> Carlin JB et al. Clin Infect Dis. 2013; 57:1427–34.

<sup>7</sup> Voir N° 6, 2012, pp. 54–56.

<sup>8</sup> Carlin JB et al. Clin Infect Dis. 2013; 57:1427–34.

administration of both vaccines, in particular during the first 7 days following a first dose. The committee noted that attributable risk estimates vary across studies. This might reflect differences in the background rate of intussusception (estimated to be double in Australia compared to the USA) but could also reflect sampling uncertainty in all available estimates and limitations of the surveillance systems that lead to some uncontrolled biases (e.g. differences in diagnostic tests and case definitions in different settings). Overall, the findings remain reassuring that the risk of intussusception following current rotavirus vaccines remains small compared to the benefits of preventing the impact of severe diarrhoea. Given possible population differences in risk of intussusception, it is important that rotavirus vaccine introduction in other parts of the world be accompanied by similar active intussusception surveillance studies together with rotaviral disease surveillance so that the benefits and risks can be ascertained with relevant evidence.

### Human papillomavirus vaccines safety (HPV)

GACVS reviewed evidence related to autoimmune disease and the HPV, with a focus on multiple sclerosis (MS). The last review was conducted in June 2013, when the Committee reviewed updated data from the USA, Australia, Japan, and the manufacturers of Cervarix (GlaxoSmithKline) and Gardasil (Merck). With >175 million doses distributed worldwide and more countries offering the vaccine through national immunization programmes, the Committee continued to be reassured by the safety profile of the available products. Serious adverse events that have been reported as potential signals have been investigated in more detail and were not confirmed, including Guillain-Barré syndrome, seizures, stroke, venous thromboembolism, anaphylaxis and other allergic reactions. Surveillance of pregnancy outcomes among women inadvertently vaccinated during pregnancy through spontaneous reports and registries has not detected any adverse outcomes above expected rates.

While surveillance data and epidemiologic studies on HPV vaccine have remained reassuring, allegations have continued to surface in the media and elsewhere about the safety of the vaccine. Epidemiologic studies before and after licensure showed no increased risk of autoimmune disease, including MS. Since the introduction of HPV vaccines, such diseases have been under particularly careful investigation given their correspondingly high age-specific background incidence.<sup>9, 10, 11</sup>

des 2 vaccins, en particulier au cours des 7 premiers jours suivant une première dose vaccinale. Le Comité note que les estimations relatives au risque attribuable varient d'une étude à l'autre. Ces variations peuvent être le reflet de différences dans le taux d'invagination de référence (2 fois plus élevé en Australie qu'aux États-Unis), mais peuvent aussi refléter des incertitudes liées à l'échantillonnage pour l'ensemble des estimations disponibles ainsi que les limites des systèmes de surveillance qui conduisent à certains biais non maîtrisés (par exemple des différences dans les tests de diagnostic et les définitions des cas d'un lieu à l'autre). D'une manière générale, les conclusions restent rassurantes, confirmant que le risque d'invagination dû aux vaccins antirotavirus actuels reste faible par comparaison aux avantages de la prévention de la diarrhée sévère et de ses conséquences. Compte tenu des différences possibles dans le risque d'invagination au sein des populations, il est important que l'introduction du vaccin antirotavirus dans d'autres parties du monde soit accompagnée d'études semblables de surveillance active de l'invagination et d'une surveillance des maladies à rotavirus de façon à ce que des éléments probants permettent d'évaluer les avantages et les risques.

### Innocuité des vaccins contre le papillomavirus humain (PVH)

Le GACVS a examiné les données factuelles liées aux maladies auto-immunes et à la vaccination par le vaccin contre le PVH. Le dernier examen de ces vaccins avait été effectué en juin 2013, lorsque le Comité avait examiné les données actualisées provenant des États-Unis, de l'Australie, du Japon et des fabricants du Cervarix (GlaxoSmithKline) et du Gardasil (Merck). Avec >175 millions de doses distribuées dans le monde et davantage de pays proposant la vaccination par l'intermédiaire des programmes de vaccination nationaux, le Comité continue à se montrer satisfait du profil d'innocuité des produits disponibles. Les manifestations indésirables graves qui ont été notifiées en tant que signes d'alerte potentiels ont fait l'objet d'enquêtes plus approfondies et n'ont pas été confirmées, qu'il s'agisse du syndrome de Guillain-Barré, de convulsions, d'AVC, de thrombo-embolie veineuse, d'anaphylaxie ou d'autres réactions allergiques. La surveillance des issues de la grossesse chez les femmes vaccinées par inadvertance, qui a été effectuée par une notification spontanée ou examen des registres, n'a pas permis de recenser des issues défavorables allant au-delà des taux escomptés.

Bien que les données de surveillance et les études épidémiologiques concernant le vaccin anti-papillomavirus restent rassurantes, des allégations mettant en doute l'innocuité du vaccin continuent à être relayées par les médias notamment. Les études épidémiologiques menées avant et après l'homologation n'ont montré aucun risque accru de maladie auto-immune, y compris de sclérose en plaques. Cependant, depuis l'introduction du vaccin contre le PVH, ces maladies font l'objet d'enquêtes particulièrement approfondies compte tenu de leur incidence de fond élevée dans la tranche d'âge correspondante.<sup>9, 10, 11</sup>

<sup>9</sup> Siegrist CA. Autoimmune diseases after adolescent or adult immunization: what should we expect? *CMAJ*. 2007 Nov 20; 177(11):1352-4.

<sup>10</sup> Siegrist CA, Lewis EM, Eskola J, Evans SJ, Black SB. Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Nov; 26(11):979-84.

<sup>11</sup> Callréus T, et al. Human papillomavirus immunisation of adolescent girls and anticipated reporting of immune-mediated adverse events. *Vaccine*. 2009 May 14; 27(22):2954-8.

<sup>9</sup> Siegrist CA. Autoimmune diseases after adolescent or adult immunization: what should we expect? *CMAJ*. 2007 Nov 20; 177(11):1352-4.

<sup>10</sup> Siegrist CA, Lewis EM, Eskola J, Evans SJ, Black SB. Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Nov; 26(11):979-84.

<sup>11</sup> Callréus T, et al. Human papillomavirus immunisation of adolescent girls and anticipated reporting of immune-mediated adverse events. *Vaccine*. 2009 May 14; 27(22):2954-8.

Examples of such studies include a register-based cohort study in Sweden and Finland that included almost 1 million girls aged 10–17 years, among whom almost 300 000 were vaccinated against HPV.<sup>12</sup> The study investigated whether vaccination was associated with an increased risk of autoimmune, neurological or thromboembolic events. The study results did not show evidence of any association between exposure to HPV vaccine and autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events.

In the USA, an observational study involving almost 200 000 girls and young women who had received at least 1 dose of HPV vaccine found no increased incidence of 16 investigated autoimmune diseases in the vaccinated compared to the non-vaccinated group.<sup>13</sup> The incidence of MS in the vaccinated cohort, for example, was not significantly higher than the non-vaccinated cohort (incidence rate ratio 1.37, 95% confidence interval 0.74–3.20). In a third study, a pooled analysis of data from 11 clinical trials involving nearly 30 000 participants aged >10 years, of which 16 142 received at least 1 dose of Cervarix and 13 811 received either a placebo containing aluminium hydroxide or 1 of 2 different hepatitis A vaccines. No increased risk for the onset of autoimmune diseases after administration of Cervarix was observed in comparison to the control group.<sup>14</sup>

The committee was provided with an overview of cases that were the subject of concern in France. These included one case of MS that had been adjudicated by a French Regional Commission for Conciliation and Compensation. Another 14 cases of MS were reported through regional pharmacovigilance centres and/or the manufacturers to the European Medicines Agency. All 15 cases had been classified as being of “doubtful” causality, according to the French grading system. In addition, the overview from France included results of a cohort study involving 2 million girls aged 12–16 showing a lack of increase in hospitalization rates for autoimmune diseases among those who received the HPV vaccine (2.1/10 000 patients/year) compared to those who did not (2.09/10 000 patients/year).

In summary, GACVS was presented with a series of cases of adverse events following administration of the HPV vaccine. Multiple studies have demonstrated no increase in risk of autoimmune diseases, including MS, among girls who have received HPV vaccine compared to those who have not. The Committee remains reassured by the safety profile of the vaccine, but noted the importance of continued surveillance and epidemiological investigation with an emphasis on the collection of high quality data; such data are essential for interpretation of any adverse events which may occur following vaccination. Alle-

Parmi les exemples de ces études figure une étude de cohorte basée sur les registres menée en Suède et en Finlande, qui a porté sur près de 1 million de jeunes filles âgées de 10 à 17 ans, chez lesquelles presque 300 000 ont été vaccinées contre le PVH.<sup>12</sup> L'étude a recherché si la vaccination était associée à un risque accru de manifestations auto-immunes, neurologiques ou thrombo emboliques. Les résultats de l'étude n'ont apporté aucun élément probant à l'appui de l'association entre l'exposition au vaccin anti-PVH et les manifestations indésirables prenant la forme de maladies auto-immunes, neurologiques ou thrombo emboliques veineuses.

Aux États-Unis, une étude d'observation impliquant près de 200 000 jeunes filles et jeunes femmes qui avaient reçu au moins 1 dose de vaccin anti-PVH n'a constaté aucune augmentation de l'incidence des 16 maladies auto-immunes recherchées chez les personnes vaccinées par comparaison au groupe des personnes non vaccinées.<sup>13</sup> L'incidence de la sclérose en plaques dans la cohorte vaccinée, par exemple, n'était pas nettement plus importante que dans la cohorte non vaccinée (ratio du taux d'incidence: 1,37, intervalle de confiance de 95%: 0,74 à 3,20). Dans une troisième étude, une méta-analyse de données provenant de 11 essais cliniques incluant près de 30 000 participants âgés de >10 ans, dont 16 142 avaient reçu au moins une dose du Cervarix et 13 811 avaient reçu soit un placebo contenant un hydroxyde d'aluminium soit 1 des 2 différents vaccins contre l'hépatite A, aucun risque accru d'apparition d'une maladie auto immune après l'administration du Cervarix n'a été observé par comparaison au groupe contrôle.<sup>14</sup>

Un exposé des cas qui ont soulevé des craintes en France a été présenté au Comité. Parmi ceux-ci figurait un cas de sclérose en plaques qui a fait l'objet d'une décision d'une commission régionale française de conciliation et d'indemnisation. Quatorze autres cas de sclérose en plaques ont été signalés par l'intermédiaire des centres régionaux de pharmacovigilance et/ou des fabricants à l'Agence européenne des Médicaments. Les 15 cas avaient été classés comme présentant un lien de causalité «douteux» selon le système de classement français. En outre, la synthèse présentée par la France comprenait les résultats d'une étude de cohorte portant sur 2 millions de jeunes filles âgées de 12 à 16 ans, montrant l'absence d'augmentation des taux d'hospitalisation pour les maladies auto-immunes parmi celles qui avaient reçu le vaccin anti-papillomavirus (2,1/10 000 patientes par an) par comparaison à celles qui n'avaient pas reçu de vaccin (2,09/10 000 patientes par an).

En résumé, une série de cas de manifestations indésirables suite à l'administration du PVH a été présentée au Comité. De multiples études n'ont démontré aucune augmentation du risque de maladies auto immunes, y compris de sclérose en plaques, parmi les jeunes filles ayant reçu le vaccin contre le PVH humain par comparaison à celles qui ne l'avaient pas reçu. Le Comité continue à être satisfait du profil d'innocuité du vaccin, mais note qu'il est important de poursuivre la surveillance et les enquêtes épidémiologiques en mettant l'accent sur la collecte de données de grande qualité; de telles données sont indispensables pour interpréter les manifestations indésirables qui se produisent à la suite de la vaccination. Les allégations de dommages dus

<sup>12</sup> Arnheim-Dahlström L, et al. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ*. 2013 Oct 9; 347.

<sup>13</sup> Chao C et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med*. 2012 Feb;271(2):193-203.

<sup>14</sup> Descamps D, et al. Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials. *Hum Vaccin*. 2009 May;5(5):332-40.

<sup>12</sup> Arnheim-Dahlström L, et al. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ*. 2013 Oct 9; 347.

<sup>13</sup> Chao C et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med*. 2012 Feb; 271(2):193-203.

<sup>14</sup> Descamps D, et al. Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials. *Hum Vaccin*. 2009 May; 5(5):332-40.

gations of harm due to vaccination based on incomplete information may lead to unnecessary harm when effective vaccines are not used.

### Vaccine safety monitoring manual

There is a need for a global manual that addresses the basic concepts of vaccine safety surveillance. GACVS reviewed a draft document based on a recent publication<sup>15</sup> by the WHO Regional Office for the Western Pacific. GACVS advised that the global version should be designed primarily for immunization programme managers (at all levels) and for regulatory authority staff. Such a manual should focus on the general principles of immunization, AEFI detection, reporting, investigation, analysis and follow-up activities. It is essential to provide guidance on the systems and functions required of AEFI surveillance, and the channels of communication of safety data, as well as including sample forms that can be adapted by individual countries.

It is important to note that the manual should not be exhaustive with respect to all vaccine safety monitoring principles and methods. It should, however, provide links to the appropriate references and materials. For example, the new causality assessment classification endorsed by GACVS is described in another manual<sup>16</sup> that, although designed as a reference for expert review committee members, can serve to supplement the chapter in the general document. The new manual should, therefore, limit its content to an explanation of the need for and basic principles of causality assessment and what is the purpose, general principles and outcomes of causality assessment, without advanced technical discussion. Links to periodically updated e-documents such as the AEFI rate sheets<sup>17</sup> will be more helpful than incorporating them into the main text of the manual which could quickly become outdated.

The committee also advised on some important aspects to be addressed in the manual. It should describe the general structure of an AEFI surveillance system. This includes in particular a focus on relationships between immunization programmes and regulatory agencies. It should also stress the importance of vaccine safety communication to the community, to decision makers and to all levels of immunization services. With respect to clinical interventions or recommended diagnostic methods for specific AEFI, GACVS advised that the manual should focus on general principles, given the diversity of current clinical practices and health-care resources. However, the manual should include generic forms for use in surveillance of vaccine safety and investigation of serious AEFI. Likewise, it should provide access to the content of the aide-memoires on AEFI investigation<sup>18</sup> and causality assessment.<sup>19</sup> ■

<sup>15</sup> Immunization safety surveillance guidelines for immunization programme managers on surveillance of adverse events following immunization (Second Edition). World Health Organization, Western Pacific Region, 2013.

<sup>16</sup> See [http://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/gvs\\_aefi/en/index.html](http://www.who.int/vaccine_safety/publications/gvs_aefi/en/index.html)

<sup>17</sup> See [http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/en/index.html](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/en/index.html)

<sup>18</sup> See [http://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/AEFI\\_Investigation\\_Aide\\_Memoire.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/publications/AEFI_Investigation_Aide_Memoire.pdf)

<sup>19</sup> See [http://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/AEFI\\_aide\\_memoire.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/publications/AEFI_aide_memoire.pdf)

à la vaccination reposant sur des informations incomplètes peuvent conduire à des dommages inutiles lorsque des vaccins efficaces ne sont pas utilisés.

### Manuel de suivi de l'innocuité des vaccins

Il est nécessaire de disposer, au niveau mondial, d'un manuel qui traite des principes essentiels de la surveillance de l'innocuité vaccinale. Le GACVS a examiné un projet de document basé sur une publication récente<sup>15</sup> du Bureau régional OMS du Pacifique occidental. Le Comité a recommandé que la version mondiale soit conçue en premier lieu pour les administrateurs de programme de vaccination (à tous les niveaux) et pour les autorités chargées de la réglementation. Un tel manuel doit être axé sur les principes généraux de la vaccination, le dépistage des MAPI, la notification, les enquêtes, l'analyse et les activités de suivi. Il est indispensable de fournir des orientations sur les fonctions et systèmes requis pour la surveillance des MAPI, et les circuits de communication des données relatives à l'innocuité, ainsi que de fournir des formulaires types qui puissent être adaptés par les différents pays.

Il est important de noter que le manuel ne doit pas être exhaustif s'agissant de l'ensemble des principes et méthodes de suivi de l'innocuité vaccinale. Il doit toutefois fournir des liens vers les outils de référence et documents appropriés. Ainsi, le nouveau classement d'évaluation de la causalité approuvé par le GACVS est décrit dans un autre manuel<sup>16</sup> qui, bien que conçu comme un outil de référence pour les membres du Comité d'experts, peut permettre de compléter ce chapitre du document général. Le nouveau manuel doit par conséquent se limiter dans son contenu à une explication de la nécessité et des principes de base de l'évaluation de la causalité, ainsi que de son but, ses principes généraux et ses résultats, pour laisser de côté les discussions techniques plus poussées. Il sera plus utile de fournir des liens vers des documents électroniques tels que les fiches d'information sur les taux de MAPI<sup>17</sup> qui seront périodiquement mises à jour plutôt que de les intégrer dans le corps du manuel, au risque qu'elles soient rapidement obsolètes.

Le Comité a également donné des conseils sur certains aspects importants qui devront être abordés dans le manuel. Il devra ainsi décrire la structure générale d'un système de surveillance des MAPI. Il convient ainsi de mettre l'accent sur les liens entre les programmes de vaccination et les organismes de réglementation. Il doit également souligner l'importance de la communication sur l'innocuité vaccinale auprès de la communauté, des responsables politiques et à tous les niveaux des services de vaccination. S'agissant des interventions cliniques ou des méthodes de diagnostic recommandées pour des MAPI spécifiques, le GACVS a recommandé que le manuel n'aborde que des principes généraux compte tenu de la diversité des pratiques cliniques actuelles et des ressources en matière de soins. Le manuel doit toutefois inclure des formulaires types pour la surveillance de l'innocuité vaccinale et les enquêtes sur les manifestations indésirables graves. De même, il doit donner un accès au contenu des aide-mémoire sur les enquêtes sur les MAPI<sup>18</sup> et l'évaluation de la causalité.<sup>19</sup> ■

<sup>15</sup> Immunization safety surveillance guidelines for immunization programme managers on surveillance of adverse events following immunization (Second Edition). Région du Pacifique occidental de l'Organisation mondiale de la Santé, 2013.

<sup>16</sup> Voir [http://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/gvs\\_aefi/en/index.html](http://www.who.int/vaccine_safety/publications/gvs_aefi/en/index.html).

<sup>17</sup> Voir [http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/en/index.html](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/en/index.html).

<sup>18</sup> Voir [http://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/AEFI\\_Investigation\\_Aide\\_Memoire.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/publications/AEFI_Investigation_Aide_Memoire.pdf).

<sup>19</sup> Voir [http://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/AEFI\\_aide\\_memoire.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/publications/AEFI_aide_memoire.pdf).