



Contents

- 285 Joint WHO-CDC conference on laboratory quality systems, Lyon, April 2008 – joint statement and recommendations
- 287 Meeting of Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 18–19 June 2008

Sommaire

- 285 Conférence conjointe OMS-CDC sur les systèmes de qualité des laboratoires, Lyon, avril 2008 - déclaration et recommandations conjointes
- 287 Réunion du Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale, 18 - 19 juin 2008

Joint WHO-CDC conference on laboratory quality systems, Lyon, April 2008 – joint statement and recommendations

Background

WHO and the United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC) hosted an international conference on systems for assuring quality in laboratories in Lyon, France on 9–11 April 2008. The meeting, which was attended by more than 200 experts from 70 countries, reviewed the status of laboratory quality systems around the world and agreed strategies to ensure accurate, reliable and timely laboratory test results in all countries. All 200 participants endorsed the following joint WHO-CDC statement and recommendations.

Joint WHO-CDC statement: laboratory quality systems in the 21st century

As we move into the 21st century, diseases of public health importance continue to be a significant global threat. Widespread epidemics could cost millions of lives, and many countries are still struggling with a longstanding battle against rampant infectious diseases. In addition, chronic diseases, which in the past have been primarily of concern in wealthier countries, are now affecting other populations.

In order to deal effectively with the detection, treatment and prevention of these global threats to the health of the public, it is essential that accurate and reliable health laboratory testing be available in every country. Early detection and management of disease outbreaks can only be accomplished if responsive laboratory systems are in place. Many therapeutic decisions rely heavily on data from health laboratories. Prevention of infectious and noncommunicable diseases requires accurate diagnostic information. The critical importance of high-quality health laboratory services is now widely recognized.

Conférence conjointe OMS-CDC sur les systèmes de qualité des laboratoires, Lyon, avril 2008 - déclaration et recommandations conjointes

Contexte

L'OMS et les *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* des États-Unis ont organisé une conférence internationale sur les systèmes d'assurance de la qualité des laboratoires à Lyon (France) du 9 au 11 avril 2008. Plus de 200 experts venus de 70 pays ont fait le point sur les systèmes de qualité des laboratoires dans le monde et sont convenus de stratégies pour faire en sorte que, dans tous les pays, les résultats des examens de laboratoire soient exacts, fiables et disponibles en temps utile. Tous les participants ont adhéré à la déclaration et aux recommandations conjointes ci-après.

Déclaration conjointe OMS-CDC: les systèmes de qualité des laboratoires au XXI^e siècle

A l'aube du XXI^e siècle, les maladies importantes du point de vue de la santé publique constituent encore un grave péril mondial. Les épidémies généralisées pourraient faire des millions de morts et beaucoup de pays continuent de lutter contre des maladies infectieuses qui sévissent à grande échelle. De plus, les maladies chroniques, qui autrefois posaient surtout problème dans les pays riches, touchent maintenant d'autres populations.

Pour dépister, soigner et prévenir ces maladies qui menacent l'ensemble du monde, il est indispensable que tous les pays disposent de laboratoires d'analyses médicales dont les résultats soient exacts et fiables. On ne peut déceler et maîtriser rapidement les flambées épidémiques que s'il existe des systèmes de laboratoires performants. Beaucoup de décisions thérapeutiques dépendent en grande partie des renseignements fournis par les laboratoires d'analyses médicales. La prévention des maladies infectieuses et non transmissibles exige des informations de diagnostic exactes. L'importance capitale de services de laboratoire de grande qualité est aujourd'hui largement reconnue.

WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 334.–

8.2008
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

Given the vital role that laboratories play in every aspect of health services, it is imperative that countries undertake the necessary measures for support and improvement. A laboratory quality system that engenders trust and confidence in laboratory services is essential. The ultimate goal is to ensure the provision of accurate, reliable and timely laboratory test results that are indispensable to all health activities and to support international health security. Cost and social benefits also result from high-quality laboratory services.

To ensure that health laboratories, irrespective of their location, can meet international requirements, laboratory systems in all countries will require strong political support and the means to institute measures for improvement and compliance.

Recommendations

Organize national structures to support a country-wide laboratory quality system

National structures capable of supporting a quality system for laboratories at country level will require the following measures.

- The placement of skilled laboratory scientists/managers with sufficient authority in leadership positions in the ministries of health;
- Creation of a national laboratory quality office and appointment of a quality officer with authority and responsibility for oversight of national laboratory quality programmes;
- The allocation of adequate financial resources to ensure compliance with national quality programmes.

Establish national laboratory quality standards

International efforts are under way to develop health laboratory standards that help to ensure quality. These efforts should be supported as follows.

- Each country should establish its own set of standards according to country-specific needs based on internationally agreed standards.
- National laboratory standards need to take into account local factors, including any pertinent regulations, organization of the country's laboratory system(s), and resource constraints.
- It is recommended that countries with limited resources consider taking a staged approach, where principal requirements for all are stated in the national laboratory standards as a minimum requirement while more advanced and national reference laboratories are encouraged to aim at meeting internationally accepted standards such as ISO 15189.

Implement major laboratory quality system programmes

Many activities associated with quality assurance must be carried out by local laboratories, but assistance and oversight will be required at the national level. The following activities should be planned at a national level, with help and input from laboratories throughout the country, to:

- establish and revise national quality standards;
- establish strategy, aims and measures of progress;
- ensure that laboratory facilities and infrastructure are

Vu le rôle crucial que jouent les laboratoires dans tous les aspects des services de santé, les pays doivent impérativement prendre les mesures nécessaires à leur soutien et à leur perfectionnement. Il doit exister un système de qualité qui rende les services de laboratoire dignes de confiance. Le but ultime est de garantir l'obtention en temps utile de résultats d'examen de laboratoire exacts et fiables, condition indispensable pour toutes les activités dans le domaine de la santé et pour la sécurité sanitaire au niveau international. Des services laboratoires de grande qualité présentent aussi des avantages économiques et sociaux.

Pour que tous les laboratoires d'analyses médicales, où qu'ils soient situés, satisfassent aux exigences internationales, les pays doivent faire preuve de détermination politique et être capables de prendre les mesures de perfectionnement et de conformité qui s'imposent.

Recommandations

Organiser les structures nationales de façon à instaurer un système de qualité des laboratoires sur l'ensemble du territoire

Pour que les structures nationales permettent d'instaurer un système de qualité des laboratoires au niveau national il faut:

- nommer des scientifiques ou des administrateurs de laboratoire compétents et qualifiés à des postes de direction au ministère de la santé;
- créer un bureau national de la qualité des laboratoires et nommer un responsable qualité compétent, chargé de superviser les programmes nationaux de qualité des laboratoires;
- allouer suffisamment de ressources financières pour garantir la conformité aux programmes nationaux de qualité.

Fixer des normes nationales de qualité des laboratoires

Des travaux sont en cours au niveau international pour fixer des normes applicables aux laboratoires d'analyses médicales qui aideront à garantir leur qualité. La contribution à ces travaux doit prendre la forme suivante:

- Chaque pays doit définir son propre ensemble de normes en fonction de ses besoins particuliers et d'après les normes convenues au niveau international.
- Les normes nationales applicables aux laboratoires doivent tenir compte des facteurs locaux, y compris des réglementations en vigueur, de l'organisation du ou des systèmes de laboratoires et des ressources disponibles.
- Il est recommandé aux pays ayant des ressources limitées de suivre une démarche progressive en exigeant, à titre minimum, le respect des principales prescriptions communes énoncées dans les normes nationales et en incitant les laboratoires de pointe et les laboratoires de référence nationaux à tendre vers les normes convenues au niveau international telles que la norme ISO 15189.

Appliquer de grands programmes de qualité des laboratoires

De nombreuses activités relatives à l'assurance de la qualité incombent aux laboratoires locaux, mais ils auront besoin d'une aide et d'une supervision au niveau national. Les activités suivantes doivent être prévues au niveau national avec le concours des laboratoires de tout le pays:

- définir et revoir les normes de qualité nationales;
- définir une stratégie, des buts et des indicateurs;
- veiller à ce que les installations et l'infrastructure des services

- adequate and properly maintained for all testing being performed;
- ensure safety in all health laboratory facilities to protect workers within the laboratory, visitors to the facility and the general public at large;
 - establish long-range plans for ensuring adequate and sustainable numbers of properly trained personnel for conducting laboratory operations;
 - apply appropriate quality systems to all parts of laboratory management and operations, including the procurement process for supplies and equipment;
 - develop national resources for ensuring internal quality control and for external quality assessment;
 - develop a process for monitoring laboratory performance improvement;
 - encourage the development of a structured advisory network for laboratories.

The governments of Member States led by ministries of health are urged to involve all stakeholders and interested parties in order to achieve these objectives. ■

- de laboratoire soient suffisantes et correctement entretenues pour tous les examens effectués;
- prendre des mesures de sécurité dans tous les laboratoires d'analyses médicales afin de protéger le personnel qui y travaille, les personnes qui s'y rendent et le public en général;
 - dresser des plans à longue échéance afin de disposer de personnels qualifiés en nombre suffisant pour assurer les services de laboratoire;
 - appliquer des systèmes de qualité appropriés à toutes les étapes de l'administration et du fonctionnement des laboratoires, y compris le processus d'approvisionnement en fournitures et en matériel;
 - développer les moyens nationaux de contrôle interne de la qualité et d'évaluation externe de la qualité;
 - mettre au point un processus pour suivre l'amélioration des services laboratoires;
 - favoriser la création d'un réseau consultatif structuré pour les laboratoires.

Il est instamment demandé aux gouvernements des Etats Membres, sous la conduite des ministères de la santé, de faire participer tous les acteurs et toutes les parties intéressées aux mesures prises pour atteindre ces objectifs. ■

Meeting of Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 18–19 June 2008

The Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), an expert clinical and scientific advisory body, was established by WHO to deal with vaccine-safety issues of potential global importance independently from WHO and with scientific rigour.¹ GACVS held its eighteenth meeting in Geneva, Switzerland, during 18–19 June.² The committee addressed a range of issues related to the short-term and long-term safety of specific vaccines and also reviewed issues related to vaccine formulations and the use of vaccines in general. The topics addressed in particular are described below.

Vaccine-specific issues

Safety of yellow fever vaccine

The committee was given an update of the evidence regarding the safety of 17D yellow fever vaccines, which focused on serious adverse events including hypersensitivity reactions, vaccine-associated viscerotropic disease (YEL-AVD) and vaccine-associated neurotropic disease (YEL-AND). Globally there are data on 43 well documented cases of YEL-AVD, including cases retrospectively

Réunion du Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale, 18 - 19 juin 2008

Le Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale (GACVS), un organe consultatif composé de spécialistes des questions scientifiques et cliniques, a été créé par l'OMS pour traiter, en toute indépendance et avec la rigueur scientifique voulue,¹ des problèmes de sécurité vaccinale pouvant avoir une importance mondiale. Le GACVS a tenu sa 18^e réunion à Genève (Suisse), les 18 et 19 juin 2008.² Il a examiné une série de questions relatives à la sécurité à court et long terme de certains vaccins, ainsi que des problèmes liés aux formulations vaccinales et à l'utilisation des vaccins en général. Les thèmes suivants ont été traités.

Questions relatives à des vaccins particuliers

Innocuité du vaccin anti-amaril

Le Comité a reçu une mise à jour des données sur l'innocuité des vaccins anti-amarils 17D, concernant principalement les manifestations indésirables graves, et notamment les réactions d'hypersensibilité et les cas de maladie viscérotrope (YEL-AVD) ou de maladie neurotrophe (YEL-AND) associés à la vaccination anti-amarile. Au niveau mondial, on dispose de données pour 43 cas bien documentés de YEL-AVD, dont des cas identifiés rétrospéc-

¹ See No. 41, 1999, pp. 337-338.

² GACVS invited additional experts to present evidence with respect to the safety of yellow fever vaccination and clusters of reported cases of viscerotropic disease in Peru, mitochondrial disease, the safety of thimerosal and the use of rubella vaccine during pregnancy. Depending on the session, these experts were affiliated with Peru's Ministry of Health; the United States' Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; the Institute of Neuroscience, Newcastle University, England; the Epidemiology Unit of Bambino Gesù Hospital, Rome, Italy; the Department of Microbiology/Immunology, Pediatrics and Medicine, University of Rochester, New York; the Pan American Health Organization; the United Kingdom's National Institute for Biological Standards and Control; and the University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas.

¹ Voir No 41, 1999, pp. 337-338.

² Le GACVS a invité d'autres experts à présenter des informations sur l'innocuité de la vaccination anti-amarile et sur les regroupements de cas notifiés de maladie viscérotrope observés au Pérou, sur les maladies mitochondriales, sur l'innocuité du thiomersal et sur l'utilisation du vaccin anti-rubéoleux pendant la grossesse. Selon la séance, ces experts étaient affiliés au Ministère péruvien de la santé, aux Centers for Disease Control and Prevention des Etats-Unis, Atlanta (Georgie), à l'Institute of Neuroscience, Newcastle University, Angleterre, à l'Unité épidémiologique de l'Hôpital Bambino Gesù de Rome, Italie, au Department of Microbiology/Immunology, Pediatrics and Medicine, University of Rochester, New York, à l'Organisation panaméricaine de la Santé, à l'Institute for Biological Standards and Control du Royaume-Uni et à l'University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas.

identified since this rare but serious adverse reaction was first recognized in 2001. Based on genomic sequencing of retained samples from 1 patient, the earliest confirmed occurrence of YEL-AVD dates back to 1975.

Among those 43 YEL-AVD cases, 4 fatal cases and 1 case of a survivor occurred among 63 174 people vaccinated in the Ica Region of Peru following a yellow fever vaccination campaign conducted in September–October 2007 after a major earthquake. All 5 YEL-AVD cases in the Ica Region received 1 particular lot of yellow fever vaccine and were among an estimated 42 742 individuals who received vaccine from the same lot during the campaign. No other cases of YEL-AVD occurred among the 20 432 people vaccinated in the Ica Region with a second vaccine lot. The committee noted that this was the first time that multiple cases of YEL-AVD had been detected in a short time frame and associated with a single lot of vaccine. In addition, the incidence of YEL-AVD in this situation (estimated as 11.7/100 000 vaccinated based on the number of people receiving the vaccine lot associated with the 5 cases or 7.9/100 000 based on all those vaccinated in the Ica Region) was noted to be >20 times higher than the risk previously associated with 17D vaccines in general. The committee was presented with the key clinical and virological findings from the case investigation, the overall epidemiological evaluation of adverse events occurring during the campaign, the findings of a review of the vaccine quality and production at the manufacturing facility, as well as the findings and conclusions of an expert panel convened by the Pan American Health Organization and WHO to assist the investigation.

A known risk factor of advanced age was present in 1 case (a 79-year-old male); and a potential risk factor was identified in a 49-year-old female (past history of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus as well as treatment with methotrexate and dexamethasone starting 4 days after vaccination). The other cases did not appear to have risk factors or altered immune states that may have contributed to their illness or its outcome. The committee noted that these cases occurred among a population naive for yellow fever infection or vaccination. However, this does not explain the higher incidence when compared with other naive populations in the United States and other non-endemic regions where YEL-AVD has been reported. Further, experience with approximately 3 million vaccine doses (albeit different 17D vaccine products) in vaccination campaigns during 2007–2008 among other naive populations in Latin America (in Argentina and Paraguay) has not resulted in any reported cases of YEL-AVD.

The cause of the cluster of cases in Ica is not clear. Vaccine evaluation showed that the lot administered (as well as its sister lots) met all quality specifications, and the yellow fever virus isolated from 3 confirmed cases was consistent with the vaccine virus and did not appear to have mutated. Approximately 72 000 doses of the vaccine lot common to the YEL-AVD cases was confirmed to have been used elsewhere in Latin America without occurrence of additional cases. Also, approximately 2 million doses from sister lots were distributed for use elsewhere in Latin America, again without any reports of YEL-AVD cases.

tivement, car cette manifestation indésirable grave, mais rare, n'a été reconnue pour la première fois qu'en 2001. D'après le séquençage génomique des échantillons conservés d'un malade, la première apparition confirmée de la YEL-AVD remonte à 1975.

Parmi ces 43 cas de YEL-AVD, 4 cas mortels et un cas de survie sont survenus chez les 63 174 personnes vaccinées dans la Région d'Ica au Pérou, dans le cadre de la campagne de vaccination anti-amarile menée en septembre-octobre 2007, suite à un tremblement de terre de grande ampleur. Ces 5 cas de YEL-AVD apparus dans la Région d'Ica avaient tous été vaccinés avec un lot particulier de vaccin anti-amaril et faisaient partie du groupe, dont l'effectif était estimé à 42 742 personnes, ayant reçu un vaccin du même lot pendant la campagne. Aucun autre cas de YEL-AVD n'est apparu parmi les 20 432 personnes vaccinées dans la Région d'Ica avec un deuxième lot de vaccin. Le Comité a noté que c'était la première fois que l'on détectait plusieurs cas de cette maladie dans un court laps de temps et en association avec un même lot de vaccin. Il a en outre noté que l'incidence de la YEL-AVD dans cette situation (estimée à 11,7/100 000 pour l'ensemble des personnes ayant reçu le lot de vaccin associé aux 5 cas et à 7,9/100 000 pour l'ensemble des personnes vaccinées contre la fièvre jaune dans la Région d'Ica) était 20 fois supérieure au risque précédemment associé aux vaccins 17D en général. On a présenté au Comité les principaux résultats cliniques et virologiques de l'analyse des cas, l'évaluation épidémiologique globale des manifestations indésirables survenues pendant la campagne, les résultats d'une étude de la qualité et de la production des vaccins dans l'usine de fabrication, ainsi que les résultats et les conclusions d'un groupe d'experts convoqué par l'Organisation panaméricaine de la Santé et l'OMS pour aider à cette analyse.

L'âge avancé en tant que facteur de risque connu se retrouvait chez 1 cas (un homme de 79 ans) et un facteur de risque potentiel a été identifié chez une femme de 49 ans (antécédents d'arthrite rhumatoïde et de lupus érythémateux systémique et traitement par le méthotrexate et le dexaméthasone débuté 4 jours après la vaccination). Les autres cas ne semblaient pas présenter de facteurs de risque ou d'altération de l'immunité susceptibles d'avoir contribué à leur maladie ou à son issue. Le Comité a noté que ces cas étaient apparus parmi une population naïve immunologiquement à l'égard de l'infection amarile ou de la vaccination contre cette maladie. Ceci n'explique cependant pas la forte valeur de l'incidence par comparaison avec d'autres populations naïves des États-Unis ou d'autres régions non endémiques, où des cas de YEL-AVD ont été rapportés. En outre, l'expérience acquise avec l'administration d'environ 3 millions de doses vaccinales (bien que le vaccin administré diffère des produits 17D), dans le cadre de campagnes de vaccination menées en 2007–2008 parmi d'autres populations naïves d'Amérique latine (en Argentine et au Paraguay), n'a permis de relever aucun cas notifié de YEL-AVD.

La cause du regroupement de cas relevé dans la Région d'Ica n'est pas claire. L'évaluation du vaccin a montré que le lot administré (ainsi que les lots sœurs) remplissaient toutes les spécifications de qualité et que le virus de la fièvre jaune isolé à partir de 3 cas confirmés était compatible avec le virus vaccinal et ne semblait pas avoir muté. Il a été confirmé qu'approximativement 72 000 doses du lot commun aux cas de YEL-AVD avaient été utilisées ailleurs en Amérique latine, sans apparition de cas supplémentaires. De même, environ 2 millions de doses provenant des lots sœurs ont été distribuées en vue de leur administration en d'autres lieux d'Amérique latine, encore une fois sans qu'on signale aucun cas de YEL-AVD.

In summary, the committee concluded that the high incidence of YEL-AVD observed in Peru remains unexplained. The evidence suggests potential differences in the incidence of adverse events in regions where yellow fever is endemic (ranging from 0–0.21/100 000 doses) and in naive populations (from 0.09–0.4/100 000 doses), which are probably related to population differences (for example, previous vaccination or exposure to wild yellow fever virus). However, with the exception of the cases in Peru, data from other settings show that the estimated incidence of YEL-AVD is up to 0.4 cases/100 000 doses. The GACVS reiterated the need to obtain better estimates of rates of serious adverse events and to be better able to predict which individuals will be at risk for such events and the potential factors contributing to those risks. The committee noted and supported initiatives by WHO and other global partners to obtain better estimates of rates and better prediction of risks, including efforts being undertaken to enhance surveillance and the evaluation of serious adverse events in mass yellow-fever vaccination campaigns in endemic regions in Africa and Latin America. An international laboratory network has been established with a goal of ensuring systematic and coordinated laboratory evaluation of reported cases. This initiative may help elucidate the etiology and pathogenesis of YEL-AVD and YEL-AND and the understanding of the relative contribution of vaccine factors versus host factors.

Finally, the committee was presented with data regarding the variation in methods used for measuring the potency of 17D vaccines. Work is under way by WHO and its Expert Committee on Biological Standardization to further standardize the measurement of potency. The GACVS emphasized that being able to assess 17D vaccines against a standardized potency test will be important in assessing vaccine safety.

Based on the data, the committee reiterated that the recommendations for the use of yellow fever vaccine should remain unchanged. There needs to be careful adherence to the indications for vaccine use and assessment of the risks and benefits, including in special groups who have the potential risk of developing serious adverse events. The vaccine should be administered only to those travellers truly at risk of exposure. Further, in communicating safety risks, it should be acknowledged that risk-benefit ratios may differ for vaccination of travellers and vaccination of populations living in at-risk areas.

Further, the committee recommended that in light of the significant number of doses of yellow fever vaccine being delivered (and planned to be delivered) in preventive mass vaccination campaigns in endemic countries, some of which have a high prevalence of HIV infection, consideration should be given to conducting appropriate follow-up studies of vaccine use to improve the data regarding the safety and efficacy of yellow fever vaccination in individuals infected with HIV.

The GACVS recommended that WHO and other global partners identify and prioritize resources to support work in regard to all of the above.

En Résumé, le Comité a conclu que la forte incidence de la YEL-AVD observée au Pérou restait inexpliquée. Les éléments recueillis laissent à penser que l'incidence des manifestations indésirables peut varier entre les régions où la fièvre jaune est endémique (de 0 à 0,21 cas pour 100 000 doses) et celles abritant des populations naïves (de 0,09 à 0,4 cas pour 100 000 doses), en relation probablement avec des différences concernant leurs populations (par exemple, vaccination ou exposition antérieure au virus amaril sauvage). Néanmoins, si l'on fait exception des cas péruviens, les données provenant d'autres pays montrent que l'incidence estimée de la YEL-AVD peut aller jusqu'à 0,4 cas/100 000 doses. Le GACVS a rappelé la nécessité d'obtenir des estimations plus précises des taux de manifestations indésirables graves et de mieux prédire quels individus courent un risque de présenter ces manifestations et les facteurs pouvant contribuer à ce risque. Le Comité a noté et appuyé les initiatives émanant de l'OMS et d'autres partenaires mondiaux pour parvenir à une meilleure estimation des taux d'incidence et à une prévision plus fiable des risques, y compris les efforts entrepris pour renforcer la surveillance et l'évaluation des manifestations indésirables graves dans le cadre des campagnes de vaccination anti-amaril de masse, menées dans les régions d'endémie d'Afrique et d'Amérique latine. Un réseau international de laboratoires a été mis en place dans le but d'assurer une évaluation en laboratoire systématique et coordonnée des cas notifiés. Cette initiative peut aider à expliquer l'étiologie et la pathogenèse de la YEL-AVD et de la YEL-AND et à comprendre la répartition des contributions entre facteurs vaccinaux et facteurs hôtes.

Enfin, on a présenté au Comité les données concernant les diverses méthodes utilisées pour mesurer l'activité des vaccins 17D. Des travaux sont actuellement menés par l'OMS et son Comité d'experts de la standardisation biologique pour normaliser de manière plus poussée la mesure de l'activité vaccinale. Le GACVS souligne qu'être en mesure d'évaluer les vaccins 17D selon un test d'activité normalisé devrait permettre de progresser notablement dans l'évaluation de l'innocuité des vaccins.

Sur la base de ces données, le Comité a répété que les recommandations relatives à l'utilisation du vaccin anti-amaril restaient inchangées. Il faut respecter scrupuleusement les indications de la vaccination et procéder à une évaluation des risques et des bénéfices, notamment chez les groupes particuliers encourageant un risque de présenter des manifestations indésirables graves. Le vaccin ne doit être administré qu'aux voyageurs pour lesquels il existe véritablement un risque d'exposition. En outre, lorsqu'on communique à propos des risques liés au vaccin, il convient de reconnaître que le rapport risque/bénéfice peut être différent pour la vaccination des voyageurs et pour celle des habitants des zones à risque.

De surcroît, compte tenu du nombre considérable de doses de vaccin anti-amaril délivrées (ou qu'il est prévu de délivrer) dans le cadre des campagnes de vaccination préventive de masse menées dans les pays d'endémie dont certains subissent une forte prévalence du VIH, le Comité a recommandé d'envisager des études de suivi appropriées sur l'utilisation du vaccin, afin de disposer de meilleures données concernant l'innocuité et l'efficacité de la vaccination anti-amaril chez les personnes infectées par le VIH.

Le GACVS a également recommandé que l'OMS et ses partenaires dans le monde identifient et affectent en fonction des priorités les ressources destinées à soutenir les travaux concernant l'ensemble des questions précédemment soulevées.

Diphtheria–tetanus–pertussis vaccine and asthma

A recently published article³ suggests there is a reduced risk of asthma when diphtheria–tetanus–pertussis (DTP) vaccination is delayed relative to the recommended Canadian schedule (doses at 2, 4, 6 and 15–18 months of age). This retrospective, longitudinal study looked at children born in Manitoba in 1995 and still living in Manitoba at age 7 years (13 980 children). The committee reviewed the study and considered the approach to be reasonable and the findings a possible signal that require further investigation. Some methodological issues require further review, and the importance of replicating the findings using a different data set was noted. The committee will review the issue at its next meeting in December. In the meantime, all relevant information will be assembled.

Non-specific effects of DTP vaccine on child mortality

Two recent papers^{4, 5} have discussed methodological issues that might explain inconsistent findings among studies that address non-specific effects of DTP vaccination on mortality in children. The papers discuss potential sources of bias in studies attempting to relate vaccination histories to children's mortality and how analytic issues could affect the interpretation of observational studies.

The GACVS was presented with a summary of the presentations and discussions from a workshop held in London in April 2008 to consider methodological issues in the design and analysis of studies investigating non-specific effects of vaccination. Three papers from the workshop (on analytical issues, methodological issues related to data collection in observational studies, and potential randomized controlled trials to explore non-specific effects of vaccines) are in preparation.

One of the outcomes of the workshop was a consensus shared by many participants that conclusive evidence for or against non-specific effects of vaccines on mortality, including a potential deleterious effect of DTP vaccination on children's survival as has been reported in some studies, was unlikely to be obtained from observational studies. The GACVS will keep a watch on the evidence of non-specific effects of vaccination.

Pregnancy outcomes after inadvertent immunization with rubella vaccine

A large amount of data are available on pregnancy outcomes among women inadvertently immunized with rubella vaccine in multiple countries (Germany, the Islamic Republic of Iran, the United Kingdom and the United States). These data arise from both retrospective and prospective cohorts, as well as case–control studies done in the context of routine administration or mass

Vaccin antidiphthérique-antitétanique-anticoquelucheux et asthme

Un article récemment publié³ laisse à penser que le risque d'asthme diminue lorsqu'on retards la vaccination antidiphthérique-antitétanique-anticoquelucheuse (DTC) par rapport au calendrier recommandé au Canada (doses à 2, 4, 6 et 15-18 mois). Cette étude longitudinale et rétrospective a porté sur des enfants nés au Manitoba en 1995 et vivant encore dans cette province à l'âge de 7 ans (13 980 enfants). Le Comité a examiné cette étude et a considéré sa démarche comme acceptable et ses résultats comme un signe potentiel de la nécessité de poursuivre les investigations. Certains points méthodologiques requièrent un examen plus poussé et le Comité a noté qu'il était important de reproduire les résultats de l'étude à partir d'un jeu de données différent. Le Comité réexaminera cette question lors de sa réunion du mois de décembre. Entre temps, il faudra rassembler toutes les informations pertinentes.

Effets non spécifiques du vaccin DTC sur la mortalité de l'enfant

Deux articles récents^{4, 5} ont étudié les problèmes méthodologiques pouvant expliquer le manque de cohérence des résultats entre les études relatives aux effets non spécifiques de la vaccination DTC sur la mortalité de l'enfant. Ces articles examinent les sources potentielles de biais pour les études visant à établir un lien entre les antécédents de vaccination et la mortalité de l'enfant et la façon dont les aspects analytiques peuvent influencer sur l'interprétation des études d'observation.

On a exposé au GACVS un résumé des présentations et des discussions menées par un atelier organisé à Londres en avril 2008, en vue d'étudier les problèmes méthodologiques intervenant dans la conception et l'analyse des études des effets non spécifiques de la vaccination. Trois articles (sur les aspects analytiques, sur les problèmes méthodologiques liés à la collecte des données dans les études d'observation et sur les possibilités d'essais contrôlés randomisés pour étudier les effets non spécifiques des vaccins) sont en préparation par cet atelier.

L'atelier a débouché entre autres sur un large consensus quant à la faible probabilité d'obtenir par des études d'observation des éléments permettant de conclure à l'existence ou non d'effets non spécifiques des vaccins sur la mortalité, et notamment dans le cas des effets nocifs potentiels de la vaccination DTC sur la survie des enfants signalés par certaines études. Le GACVS restera vigilant à l'égard des informations pouvant refléter l'existence d'effets non spécifiques de la vaccination.

Issue de la grossesse après une vaccination par inadvertance contre la rubéole

On dispose d'une grande quantité de données sur les issues de la grossesse chez des femmes vaccinées par inadvertance contre la rubéole dans plusieurs pays (Allemagne, République islamique d'Iran, Royaume-Uni et États-Unis). Ces données proviennent de cohortes rétrospectives et prospectives, ainsi que d'études cas-témoins réalisées dans le cadre de l'administration systématique du vaccin ou de campagnes de vaccination de masse. L'intervalle

³ McDonald K et al. Delay in diphtheria, pertussis, tetanus vaccination is associated with a reduced risk of childhood asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2008, 121:626–631.

⁴ Jensen H et al. Survival bias in observational studies of the impact of routine immunizations on childhood survival. *Tropical Medicine and International Health*, 2007, 12:5–14.

⁵ Aaby P et al. DTP vaccination and child survival in observational studies with incomplete vaccination data. *Tropical Medicine and International Health*, 2007, 12:15–24.

³ McDonald K et al. Delay in diphtheria, pertussis, tetanus vaccination is associated with a reduced risk of childhood asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2008, 121: 626 - 631.

⁴ Jensen H et al. Survival bias in observational studies of the impact of routine immunizations on childhood survival. *Tropical Medicine and International Health*, 2007, 12 : 5-14.

⁵ Aaby P et al. DTC vaccination and child survival in observational studies with incomplete vaccination data. *Tropical Medicine and International Health*, 2007, 12 : 15 -24.

vaccination campaigns. The time of vaccination in relation to the time of conception varied across studies. No neonates were found to have congenital rubella syndrome despite evidence that a few had infection with vaccine virus (defined as immunoglobulin M [IgM] positivity).

The GACVS also considered newly reported data from 5 Latin American countries (Brazil, Costa Rica, Ecuador, El Salvador and Paraguay). A total of 29 663 women who had been inadvertently vaccinated were identified; 3264 of them were susceptible to rubella. Of those who were susceptible, 2236 were followed. By IgM measurement, 68 (3%) potential foetal infections were identified, none of which manifested as congenital rubella syndrome. No increased risk of additional abnormalities was detected when compared with expected background rates of congenital malformation in the population.

The GACVS concluded that these data support WHO's statement that inadvertent vaccination of women just before conception or during pregnancy poses little, if any, risk to the developing fetus. However, foetal infections have been documented and, although they have not been associated with congenital rubella syndrome, as a precautionary measure rubella vaccination should still be avoided in pregnancy.

General issues

Mitochondrial diseases and vaccination

Considerable media activity in the United States has focused on one case of a child with mitochondrial disease who was diagnosed with encephalopathy some time after receiving 5 vaccines. The United States' Vaccine Injury Compensation Program had awarded damages on the basis that the vaccinations had aggravated an underlying condition. The GACVS noted that all countries need to have the information and skills to deal with such pressures.

Mitochondrial diseases are inherited disorders of energy metabolism that tend to affect tissues with high energy requirements, such as the brain, heart and liver. These diseases are associated with a variety of symptoms. They are often difficult to diagnose, and there is no effective treatment. Mitochondrial disorders can also lead to cognitive impairment and encephalopathy, resulting in blunted social interaction.

Physiological stress triggered by external factors (for example, fever, cold, heat, starvation, sleep deprivation) may result in a worsening of the metabolic situation which results in deterioration of affected organs. Additionally, inflammatory responses associated with most infectious diseases can precipitate a clinical deterioration in an underlying mitochondrial disease. While vaccines may cause fever, clinicians caring for children with mitochondrial disease recommend vaccinating their patients since the risk of developing an even more devastating clinical deterioration would be associated with natural infection.

The GACVS concluded, on the basis of the limited data available from the United Kingdom and the United States, that there is no convincing evidence to support an association between vaccination and deterioration of mitochondrial disease. The topic will be reviewed further if new findings become available. GACVS supports the

de temps entre la vaccination et la conception est variable selon les études. On n'a relevé de syndrome de rubéole congénitale chez aucun des nouveaux-nés, malgré la mise en évidence d'une infection par le virus vaccinal (définie comme la positivité des immunoglobulines M [IgM]) pour quelques uns d'entre eux.

Le GACVS a également examiné les données récemment rapportées par 5 pays d'Amérique latine (Brésil, Costa Rica, Equateur, Salvador et Paraguay). Au total, 29 663 femmes vaccinées par erreur ont été identifiées, parmi lesquelles 3264 étaient sensibles à la rubéole. Parmi les femmes sensibles, 2236 ont fait l'objet d'un suivi. En dosant les IgM, on a identifié 68 (3%) infections foetales potentielles, aucune d'elles ne se manifestant par un syndrome de rubéole congénitale. On n'a détecté aucun accroissement supplémentaire du risque d'anomalie par rapport aux taux attendus de malformations congénitales dans la population.

Le GACVS a conclu que ces données étayaient la déclaration de l'OMS selon laquelle la vaccination par inadvertance de femmes juste avant la conception ou pendant la grossesse ne représentait qu'un risque faible, voire nul, pour le fœtus en développement. Cependant, des infections foetales ont été attestées et, bien qu'elles ne se soient pas accompagnées d'un syndrome de rubéole congénitale, il faut donc, à titre de précaution, continuer d'éviter la vaccination antirubéoleuse pendant la grossesse.

Questions d'ordre général

Maladies mitochondriales et vaccination

Le cas d'un enfant atteint d'une maladie mitochondriale, chez lequel on avait diagnostiqué une encéphalopathie quelque temps après l'administration de 5 vaccins, a déclenché une activité médiatique considérable aux Etats-Unis. Le «Vaccine Injury Compensation Program» américain a accordé des dommages et intérêts au motif que les vaccinations auraient aggravé une pathologie sous-jacente. Le GACVS a noté que tous les pays devaient disposer des informations et des compétences pour faire face à de telles pressions.

Les maladies mitochondriales sont des troubles héréditaires du métabolisme énergétique qui ont tendance à toucher les tissus ayant de gros besoins en énergie, comme le cerveau, le cœur et le foie. Ces maladies s'accompagnent d'une grande variété de symptômes. Elles sont souvent difficiles à diagnostiquer et ne bénéficient d'aucun traitement efficace. Les troubles mitochondriaux peuvent aussi conduire à des détériorations cognitives et à une encéphalopathie, entraînant un émoussement des interactions sociales.

Un stress physiologique déclenché par des facteurs externes (fièvre, froid, chaleur, famine ou privation de sommeil, par exemple) peut aussi provoquer une aggravation de la situation métabolique, entraînant elle-même une détérioration des organes touchés. En outre, les réponses inflammatoires associées à la plupart des maladies infectieuses peuvent précipiter la détérioration clinique d'une maladie mitochondriale sous-jacente. Même si la vaccination peut causer de la fièvre, les cliniciens qui s'occupent des enfants atteints de maladies mitochondriales recommandent de vacciner leurs patients car l'apparition d'une infection naturelle comporte un risque de développement d'une détérioration clinique encore plus dévastatrice.

Sur la base des données limitées provenant du Royaume-Uni et des Etats-Unis, le GACVS a conclu qu'il n'existait pas de preuves convaincantes en faveur d'une association entre la vaccination et la détérioration de la maladie mitochondriale. Cette question sera réexaminée si l'on dispose de nouveaux résultats. Le GACVS approuve la norme pratique actuelle: les enfants atteints de

current practice standard: children with mitochondrial diseases should receive the immunizations recommended for healthy children.

Thiomersal

The GACVS considered the presentation of a recently published pharmacokinetic study of mercury in premature and low-birth-weight infants who received a birth dose of hepatitis B vaccine containing thiomersal.⁶ The results suggest that exposure to thiomersal-containing vaccines does not result in accumulation of mercury in blood and that the blood half-life (2.9–4.1 days) of intramuscular ethyl mercury from thiomersal in vaccines in infants is substantially shorter than that of oral methyl mercury in adults. The study concluded that exposure guidelines based on oral methyl mercury may not be appropriate for use in assessing the risk of thiomersal in vaccines at dosages consistent with standard vaccination regimens.

The GACVS also considered the results of a study conducted in Italy that examined the neuropsychological performance 10 years after immunization in infancy with thiomersal-containing vaccines (Tozzi A., unpublished data, 2008). According to the results, higher thiomersal exposure through vaccines administered in the first year of life was significantly associated with lower scores on 2 neuropsychological outcomes (motor function, measured using the finger-tapping test, and language, measured using the Boston naming test). The differences in mean scores were very small, detected only in girls, of doubtful clinical relevance, and not consistent with results from other studies of ethyl mercury. The observed associations may reflect the effect of chance.

On the basis of the presented data, GACVS remains of the view that there is no evidence supporting any change in WHO's recommendations for thiomersal-containing vaccines and the vaccination of low-birth-weight infants where indicated.

Report from subgroups

The subgroup on adverse events following immunization is revisiting its terms of reference. Two important areas of work include examining vaccine safety signals from WHO's collaborating centre for international drug monitoring, the Uppsala Monitoring Centre, and supporting the development of a post-marketing surveillance network for prequalified products. The subgroup on vaccine and immune deficiencies presented an agenda of work to develop a series of reviews for specific vaccines and types of immune deficiencies. The subgroup addressing the safety of pandemic influenza vaccine is completing a document entitled "Outline approach to the post-marketing surveillance of seasonal and pandemic influenza vaccines". No particular concerns have emerged during the past season. The subgroup on vaccine formulation plans to develop a database of vaccine components that could be used to track adverse events following immunization. ■

maladies mitochondriales doivent recevoir les vaccinations recommandées pour les enfants en bonne santé.

Thiomersal

Le GACVS a examiné la présentation d'une étude pharmacocinétique récemment publiée concernant la présence de mercure chez des nourrissons prématurés et de petit poids de naissance ayant reçu à leur naissance une dose de vaccin contre l'hépatite B renfermant du thiomersal.⁶ Les résultats de cette étude laissent à penser que l'exposition à des vaccins contenant ce conservateur n'entraîne pas d'accumulation de mercure dans le sang et que la demi-vie sanguine (2,9-4,1 jours) de l'éthylmercure absorbé par voie intramusculaire chez le nourrisson (provenant du thiomersal contenu dans les vaccins) est substantiellement plus courte que celle du méthylmercure absorbé par voie orale chez l'adulte. L'étude parvient donc à la conclusion que les recommandations en matière d'exposition fondées sur les données relatives au méthylmercure par voie orale seraient peu utilisables pour évaluer le risque lié à la présence de thiomersal dans les vaccins à des doses compatibles avec les schémas de vaccination standards.

Le GACVS a également examiné les résultats d'une étude menée en Italie pour étudier les performances neuropsychologiques d'enfants 10 ans après leur vaccination au cours de la petite enfance avec des vaccins contenant du thiomersal (Tozzi A., données non publiées, 2008). D'après les résultats, il existerait une association significative entre une plus forte exposition au thiomersal par le biais des vaccins administrés pendant la première année de vie et des scores plus faibles à 2 performances neuropsychologiques (motricité, mesurée par le «finger-tapping test» et langage, mesuré par le test de dénomination de Boston). Les différences entre les scores moyens étaient très faibles, décelées uniquement chez les filles, d'une pertinence clinique discutable et non cohérentes avec les résultats d'autres études sur l'éthylmercure. Les associations observées peuvent refléter les effets du hasard.

Sur la base des données présentées, le GACVS reste d'avis qu'il n'existe pas d'éléments justifiant une quelconque modification des recommandations de l'OMS relatives aux vaccins contenant du thiomersal et à la vaccination des nourrissons de faible poids à la naissance lorsqu'elle est indiquée.

Rapport des sous-groupes

Le sous-groupe sur les manifestations postvaccinales indésirables a entrepris de revoir son mandat. Parmi ses principaux domaines de travail figurent l'examen des signaux mettant en cause la sécurité des vaccins émanant du centre collaborateur de l'OMS pour la pharmacovigilance internationale d'Uppsala et le soutien au développement d'un réseau de pharmacovigilance post-commercialisation pour les produits préqualifiés. Le sous-groupe sur les vaccins et les déficiences immunitaires a présenté un programme de travail prévoyant le développement d'une série d'examen pour certains vaccins et types de déficiences immunitaires. Le sous-groupe sur l'innocuité du vaccin contre la grippe pandémique achève l'élaboration d'un projet d'approche pour la surveillance post-commercialisation des vaccins contre les gripes saisonnière et pandémique. Aucune préoccupation particulière ne s'est fait jour au cours de la saison passée. Le sous-groupe sur les formulations vaccinales prévoit de développer une base de données sur les composants vaccinaux pouvant permettre de suivre les manifestations indésirables après la vaccination. ■

⁶ Pichichero ME et al. Mercury levels in newborns and infants after receipt of thimerosal-containing vaccines. *Pediatrics* 2008, 121:e208–e214 (<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/121/2/e208.pdf>).

⁶ Pichichero ME et al. Mercury levels in newborns and infants after receipt of thimerosal-containing vaccines. *Pediatrics* 2008, 121: e208–e214 (<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/121/2/e208.pdf>).