ISSN 1188-4169

Relevé des maladies transmissibles au Canada

Date de publication : février 2000

Volume 26S1

Supplément

Lignes directrices concernant la déclaration des effets secondaires associés aux vaccins

Santé Canada Health Canada

Canada

Notre mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.

Santé Canada

Cette publication a été produite par la Division de la diffusion des documents au Laboratoire de lutte contre la maladie, Santé Canada.

Pour obtenir des exemplaires supplémentaires ou pour vous abonner au Relevé des maladies transmissibles au Canada, veuillez communiquer avec le Centre des services aux membres, Association médicale canadienne, 1867 promenade Alta Vista, Ottawa (Ontario), Canada K1G 3Y6.
Tél. : (613) 731-8610, poste 2307; 888-855-2555 (sans frais au Canada et aux É.-U.) ou par télécopieur : (613) 236-8864.

On peut aussi avoir accès électroniquement à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc

LIGNES DIRECTRICES CONCERNANT LA DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES ASSOCIÉS AUX VACCINS

Lignes directrices supplémentaires à l'intention de l'industrie pharmaceutique canadienne

Pour plus d'information, communiquer avec :

Chef, Section de la surveillance des effets secondaires associés aux vaccins
Division de l'immunisation
Bureau des maladies infectieuses
Laboratoire de lutte contre la maladie
(613) 957-1340

TABLE DES MATIÈRES

I. Introduction 1
A. Contexte – Médicaments et vaccins. 1
B. Principes de la déclaration des effets indésirables associés aux vaccins 2
C. Le Système de surveillance des effets secondaires associés aux vaccins 2
D. Lignes directrices à l'intention de l'industrie concernant la déclaration des effets secondaires associés aux vaccins 3
E. Confidentialité des déclarations de cas – Accès de l'industrie aux données 5

II. Procédures générales de déclaration – caractéristiques particulières aux vaccins **6**
A. En quoi consiste une déclaration d'ESAV? 6
B. Rapports nationaux d'ESAV 6
C. Rapports d'effets secondaires reçus de l'étranger 8
D. Inefficacité inhabituelle – Rapports nationaux 8
E. Rapports sommaires ou Periodic Safety Update Reports (PSUR) 8
F. Rapports découlant d'études sur des vaccins commercialisés 9
G. Vérification 9
H. Formulaires. 9

Références. 10

Annexes
1. Sigles courants 11
2. Résumé des exigences en matière de déclaration 12
3. Mise en garde 14
4. Adresses importantes 15
5. Formulaire : Rapport d'incident associé temporellement à l'administration de vaccins. 16

I. INTRODUCTION

Les présentes lignes directrices sont un supplément aux «Lignes directrices concernant la notification des effets indésirables des médicaments commercialisés» (Cat. H49-106/1996F), distribuées par le Groupe Communication Canada - Édition, et doivent être utilisées en même temps que ces dernières. Lorsque les deux documents diffèrent sur le plan des exigences et des définitions, les présentes lignes directrices doivent être suivies dans le cas des vaccins.

A. CONTEXTE – MÉDICAMENTS ET VACCINS

Tel qu'annoncé dans la Gazette du Canada, Partie II, vol. 129, nº 24, conformément à l'annexe nº 844, on a modifié le *Règlement sur les aliments et drogues* de manière à obliger les fabricants de **tous** les médicaments commercialisés au Canada à déclarer les effets indésirables des médicaments (EIM) selon les critères définis, à compter du 1er janvier 1996. La modification harmonise les définitions des EIM avec celles de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), du Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS), de la Conférence internationale sur l'harmonisation (CIH) et de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis.

Afin de faciliter le processus de déclaration des EIM pour les fabricants, le Programme des produits thérapeutiques (PPT) (auparavant connu sous le nom de Direction des médicaments) a rédigé des lignes directrices officielles à l'intention de l'industrie pharmaceutique canadienne, intitulées «Lignes directrices concernant la notification des effets indésirables des médicaments commercialisés» (Lignes directrices du PPT). Les Lignes directrices du PPT (mais non le *Règlement*) excluent spécifiquement les vaccins, puisque la surveillance post-commercialisation des vaccins relève de la Division de l'immunisation, Bureau des maladies infectieuses, Laboratoire de lutte contre la maladie (LLCM). Cette distinction dans la déclaration des effets indésirables associés aux médicaments et aux vaccins est faite depuis 1987. Pour mener à bien cette activité, la Division de l'immunisation collabore avec la Division des vaccins du Bureau des produits biologiques et radiopharmaceutiques du PPT. La Division de l'immunisation continue d'assumer la responsabilité des activités de surveillance post-commercialisation et de la gestion du Système de surveillance des effets secondaires associés aux vaccins (SSESAV). Tant le PPT que le LLCM font partie de la Direction générale de la protection de la santé (DGPS) de Santé Canada; toutefois, lorsque le *Règlement* fait allusion au «Directeur», la *Loi sur les aliments et drogues* précise qu'il s'agit du sous-ministre adjoint de la DGPS.

Le présent document a pour objet de fournir des renseignements additionnels aux entreprises qui

fabriquent ou distribuent des vaccins en ce qui concerne les points particuliers à prendre en considération lorsqu'elles déclarent des incidents associés aux vaccins.

B. Principes de la déclaration des effets indésirables associés aux vaccins

À Santé Canada, les effets indésirables associés aux vaccins sont appelés «effets secondaires associés aux vaccins» ou ESAV. Comme pour les activités du Bureau de la surveillance des médicaments décrites dans les Lignes directrices du PPT, la déclaration volontaire des incidents que les fournisseurs de soins de santé soupçonnent être liés aux vaccins est un élément clé de la surveillance de l'innocuité des vaccins. Bien qu'il existe des similitudes avec la déclaration des effets indésirables des médicaments, décrite dans les Lignes directrices des PPT, la déclaration des incidents associés aux vaccins se distinguent par plusieurs caractéristiques qui lui sont propres :

1. Les cas d'ESAV sont déclarés au LLCM par l'intermédiaire des autorités sanitaires de chaque province, alors que les cas d'EIM sont déclarés directement au PPT par l'entremise des centres régionaux ou des entreprises pharmaceutiques. Pour les vaccins, plus de 95 % des cas sont déclarés directement à un service local de santé plutôt que par l'intermédiaire d'un fabricant; à titre de comparaison, entre 40 % et 50 % des déclarations d'EIM sont soumises au PPT par les fabricants.
2. Certains cas d'ESAV sont déclarés au fabricant directement par le consommateur plutôt que par un professionnel de la santé.
3. Comparativement aux EIM, un plus grand nombre d'ESAV sont déclarés au LLCM par les praticiens de la santé publique que par les médecins ou les pharmaciens. Environ 90 % des personnes qui signalent des ESAV sont des infirmières hygiénistes, proportion à peu près égale à celle des pharmaciens, qui déclarent la majorité des EIM. Il fallait s'y attendre dans le cas des vaccins, et ce, pour plusieurs raisons. Les cliniques de santé publique administrent une bonne partie des vaccins d'un bout à l'autre du Canada, et dans bon nombre de provinces, les programmes d'immunisation systématique des enfants sont exécutés exclusivement par les autorités sanitaires. Même dans les provinces ou territoires où les médecins exerçant en cabinet privé administrent les vaccins, les infirmières des services locaux de santé publique reçoivent des appels des praticiens qui souhaitent déclarer un effet indésirable.
4. Les vaccins sont souvent utilisés sur une grande échelle peu de temps après leur commercialisation, alors qu'il faut plus de temps pour que les médicaments soient distribués aux consommateurs canadiens.
5. Les numéros de mise en circulation des lots sont importants pour la surveillance des ESAV.

Comme pour d'autres produits pharmaceutiques, il y a lieu de souligner que les déclarations d'incidents indésirables par les fabricants ou les praticiens ne sont pour la plupart que des associations **soupçonnées**. Les auteurs des déclarations ne sont pas tenus d'inclure dans leur déclaration une évaluation en bonne et due forme de la causalité.

C. Le système de surveillance des effets secondaires associés aux vaccins (SSESAV)

Bien que les fabricants de vaccins soient tenus par la loi de soumettre les déclarations reçues sur les ESAV, les activités de surveillance des vaccins

reposent essentiellement sur un système dans le cadre duquel les fournisseurs de soins (principalement les infirmières et médecins hygiénistes) déclarent volontairement aux autorités sanitaires locales, provinciales ou territoriales les incidents qu'ils pensent temporellement associés à l'administration d'un vaccin. Ces autorités envoient toutes ces déclarations à la Division de l'immunisation du LLCM à des fins de compilation au niveau national. Bien que le formulaire comprenne de nombreuses cases à cocher indiquant les ESAV graves pouvant être en cause, on demande également que la personne qui le remplit indique les autres incidents graves ou inhabituels qui, de l'avis du fournisseur des soins, peuvent avoir un lien avec l'administration d'un vaccin. L'édition actuelle du *Guide canadien d'immunisation*[1] fournit davantage de renseignements sur la nature des incidents associés à certains agents immunisants. Les données des déclarations reçues sont entrées dans le SSESAV, une base de données informatisée. Pour calculer le taux d'effets secondaires, la Division de l'immunisation obtient des fabricants de vaccins des précisions sur le nombre de doses de leurs produits qui ont été distribuées au pays, par lot. Ces données sur la distribution des vaccins servent à estimer le nombre réel de doses de vaccins qui ont été administrées. Cependant, compte tenu de la diversité des méthodes de déclaration, il faut user de prudence lorsqu'on interprète les taux d'incidents propres à des lots donnés. Ces taux sont néanmoins utiles car ils servent à indiquer les cas où une étude plus poussée s'impose.

La déclaration d'un ESAV par un fournisseur de soins est facultative, sauf en Ontario où elle est obligatoire en vertu d'exigences précises. Cependant, rien n'indique que cette approche produise des taux de déclaration plus élevés.

En plus de ce système de déclaration passif, le Canada a un système de surveillance actif des ESAV graves, des échecs vaccinaux et de certaines maladies infectieuses; il s'agit du Programme de surveillance active des effets secondaires associés aux vaccins (IMPACT)[2]. Ce programme est administré à contrat par la Société canadienne de pédiatrie et il s'appuie sur un réseau de 12 centres pédiatriques dans tout le Canada, qui soignent plus de 90 000 enfants par année, ce qui représente plus de 88 % de toutes les admissions dans les établissements de soins tertiaires pour enfants au pays. Dans chaque centre, une infirmière surveillante et un enquêteur clinicien recherchent activement les cas en examinant quotidiennement les dossiers d'admission en vue de vérifier les diagnostics d'affections pouvant être associées à un vaccin.

Afin d'accroître la capacité de détection des signes avertisseurs, on a mis sur pied, en 1994, un comité consultatif externe et multidisciplinaire, le Comité consultatif sur l'évaluation de la causalité (CCEC), qui est chargé d'aider à évaluer tous les cas mettant en cause des effets graves et à identifier les signes indiquant qu'une enquête en profondeur s'impose[3]. Ce comité a pour mandat précis d'examiner, de façon systématique, toutes les déclarations d'ESAV graves (voir l'annexe 2 dans laquelle sont définis les critères du CCEC) temporellement associées à l'administration d'un vaccin, qui sont soumises au LLCM et entrées dans la base de données du SSESAV.

D. LIGNES DIRECTRICES À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE CONCERNANT LA DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES ASSOCIÉS AUX VACCINS

À qui transmettre les rapports de cas?

Vu que l'exécution du programme d'immunisation systématique et l'achat de vaccins pour la population relèvent presque exclusivement de chaque province et territoire, la surveillance des incidents

au niveau local est cruciale. Cette surveillance permet au médecin hygiéniste local de conseiller de façon appropriée les vaccinés et les fournisseurs de soins lorsqu'un incident est déclaré. Elle lui permet de se tenir au courant de la situation des programmes d'immunisation dans sa province ou son territoire.

Pour ces raisons, on dissuade les praticiens de déclarer les effets secondaires directement aux fabricants et même, en fait, directement au LLCM; on leur conseille plutôt de passer par le médecin hygiéniste local. Il arrivera toujours que des praticiens, des particuliers et des autorités sanitaires provinciales déclarent le même cas à un fabricant. Dans le cas des autorités provinciales, cela se fait habituellement en envoyant un double de la déclaration transmise au programme du SSESAV. Dans le cas de particuliers ou de fournisseurs de soins, il peut s'agir de la seule déclaration soumise. Il est donc essentiel que le LLCM soit informé de ces cas. Le réseau de déclaration de cas qui est en place au Canada a pour philosophie de faire en sorte 1) que la communication de l'information sur l'innocuité des vaccins profite avant tout aux vaccinés, grâce à une gestion de cas appropriée au niveau local, 2) que l'information sur l'innocuité des vaccins soit rationalisée de façon à éviter les chevauchements pendant son regroupement au niveau national et 3) que l'information soit partagée de manière que tous les principaux intéressés soient informés.

Quoi déclarer?

Les règles concernant la déclaration sont celles qui sont décrites dans les Lignes directrices du PPT. Dans le cas des ESAV, les définitions des termes «grave» et «non grave et imprévu» diffèrent légèrement de celles qui figurent dans les Lignes directrices du PPT. Par ailleurs, compte tenu de l'obligation de surveiller l'innocuité de chaque lot de vaccin, le programme du SSESAV a besoin de **toutes** les déclarations liées aux vaccins, y compris celles portant sur des effets «non graves et prévus».

1. Grave

   La définition du terme «grave» est donnée à l'annexe 2. En plus de la définition internationale acceptée, l'annexe 2 renferme celle qui a été établie par le LLCM.

2. Non grave et imprévu

   Cela signifie que l'information sur le produit qui est fournie au fournisseur de soins, telle que la notice d'accompagnement et la monographie du produit, ne décrivaient pas l'effet en question et que, par conséquent, les vaccinés n'ont pu être prévenus de façon appropriée. Ce genre de situation survient soit parce que l'effet en question n'a jamais été déclaré auparavant, soit parce que sa fréquence est si faible et son lien avec le vaccin si incertain qu'il ne figure pas, par exemple, sur la liste des effets secondaires de la notice d'accompagnement ou de la monographie du produit. Il est essentiel de déclarer ces incidents de manière qu'on puisse modifier l'information sur le produit, si la situation le justifie, ou conseiller les autres personnes qui déclarent des effets similaires.

3. Non grave et prévu

   Beaucoup d'effets indésirables sont prévus à cause de la réaction normale à la vaccination (comme l'éruption qu'on observe fréquemment dans les 7 à 10 jours qui suivent l'administration du vaccin contre la rougeole, indiquant une affection bénigne apparentée à la rougeole qui survient en réaction au vaccin vivant au cours de la période d'incubation appropriée).

E. CONFIDENTIALITÉ DES RAPPORTS DE CAS – ACCÈS DE L'INDUSTRIE AUX DONNÉES

En vertu de la *Loi fédérale sur l'accès à l'information* (LAI), tous les rapports de cas (sur lesquels les identificateurs personnels auront été supprimés) sont théoriquement accessibles sur demande au public. Toutefois, les données sur les ESAV sont considérées comme des dossiers médicaux et, à ce titre, aucune photocopie des renseignements sur les cas comme tels ne sera fournie, même si les identificateurs personnels y ont été supprimés, car il est théoriquement possible d'établir un lien avec un cas connu. Il existe cependant plusieurs exceptions à cette politique du LLCM en ce qui concerne la communication de rapports de cas «détaillés» (sans identificateurs personnels) :

1. ces rapports de cas sont fournis au CCEC à des fins d'évaluation;
2. ces rapports de cas sont fournis sur demande au fabricant du produit en cause, ou lorsque celui-ci en a besoin pour une mise à jour périodique sur l'innocuité;
3. ces rapports de cas sont transmis (dans ce cas avec les identificateurs personnels) aux autorités sanitaires provinciales appropriées, de sorte qu'un suivi puisse être assuré avec un fournisseur de soins;
4. des rapports de cas anonymes peuvent être fournis à des fins de recherche particulières, après examen du caractère éthique du protocole de l'étude.

On répondra aux demandes courantes en vertu de la LAI en se servant des données regroupées ou, au besoin, des listes qui n'incluent que des renseignements élémentaires et qui ne mentionnent pas l'identité du particulier, de la province ou du fabricant. Tous les renseignements communiqués sont accompagnés d'une «mise en garde» (annexe 3), qui est une adaptation de celle qui est utilisée par le Programme international de pharmacovigilance de l'Organisation mondiale de la Santé. Cette mise en garde explique la nature de la déclaration de cas spontanée, la difficulté d'établir des liens de causalité à partir de telles données ainsi que la responsabilité du demandeur à l'égard de l'usage qui sera fait des données conformément aux dispositions de la mise en garde.

Toute demande de suivi peut être adressée à la Division. Toutefois, les demandes de suivi concernant les cas déclarés par l'intermédiaire d'une autorité sanitaire provinciale (c.-à-d. la plupart) doivent d'abord être autorisées par la province responsable. Dans ces cas, la Division de l'immunisation n'a pas le pouvoir de communiquer les identificateurs personnels.

II. PROCÉDURES GÉNÉRALES DE DÉCLARATION – CARACTÉRISTIQUES PARTICULIÈRES AUX VACCINS

Bon nombre des procédures sont les mêmes que celles qui sont décrites dans les Lignes directrices du PPT. Dans la présente section, on met en lumière celles qui sont particulières aux vaccins.

A. EN QUOI CONSISTE UNE DÉCLARATION D'ESAV?

Comme on l'indique dans les Lignes directrices du PPT, en signalant un effet à un fabricant, le praticien mentionne que l'effet observé peut être imputable au médicament ou au vaccin. Dans le cas des effets secondaires associés aux vaccins, le fabricant doit soumettre le rapport au LLCM. Toutefois, la soumission d'un tel rapport ne signifie pas nécessairement que le fabricant accepte le lien de causalité.

Dans tous les cas où il manque de l'information pour pouvoir évaluer convenablement l'effet indésirable et son lien avec le vaccin, on doit chercher activement les renseignements qui manquent et les soumettre au fur et à mesure qu'on les obtient. Sur les déclarations d'ESAV qu'ils soumettent au LLCM, les fabricants doivent indiquer clairement s'il s'agit d'un rapport «initial» ou d'un rapport «subséquent». Dans le rapport subséquent, le fabricant doit indiquer à quel rapport initial les renseignements se rattachent, en précisant, par exemple, le numéro du fabricant utilisé dans le rapport initial. De même, il doit mentionner si le cas a aussi été déclaré aux autorités sanitaires provinciales ou territoriales compétentes, puisque celles-ci soumettront à leur tour le rapport au LLCM.

Le *Règlement* auquel doivent se conformer les fabricants ne fait allusion qu'à la soumission de cas à la DGPS. Par conséquent, afin d'éviter la présentation en double de déclarations d'ESAV, il est extrêmement utile que le fabricant qui soumet un rapport indique s'il l'a reçu d'autorités sanitaires provinciales ou territoriales, d'un praticien ou d'un particulier et si une copie a été envoyée à la province ou au territoire responsable.

B. RAPPORTS NATIONAUX D'ESAV

Les déclarations sur des effets indésirables observés au Canada sont considérées comme des rapports «nationaux» d'ESAV.

Rapports prioritaires (15 jours)

Tous les rapports d'ESAV **graves** doivent être soumis au LLCM dans les **15 jours civils** qui suivent la réception de l'information par le fabricant canadien. Bien qu'ils ne soient pas visés explicitement par les dispositions réglementaires, les cas répondant aux critères d'examen du CCEC (voir la définition à l'annexe 2) sont également considérés comme des cas **graves** par la Division de l'immunisation. Ils doivent également être signalés dans les 15 jours.

Rapports présentés aux centres régionaux (gérés par le Programme des produits thérapeutiques)

Cette disposition ne s'applique qu'aux cas pour lesquels la personne qui déclare les effets indésirables a envoyé un rapport d'ESAV à un centre régional géré par le PPT. Si un fabricant apprend qu'un rapport a été soumis par un praticien à l'un des centres régionaux du PPT (dont la liste figure au verso du formulaire le plus récent de Notification d'un effet indésirable présumé dû à des médicaments – SC 4016), il doit quand même soumettre le rapport au LLCM de la façon appropriée. Bien que la Section de la notification des effets indésirables des médicaments du PPT soit informée de la nécessité d'envoyer tous les rapports d'effets secondaires associés aux vaccins au LLCM, on ne peut supposer que l'auteur de la déclaration a réellement envoyé le rapport au centre régional, ou que celui-ci ne s'est pas perdu ou n'a pas été retardé pour une raison quelconque et qu'il n'a donc jamais été soumis au LLCM.

Déclaration par des consommateurs

Si un fabricant reçoit un rapport d'un consommateur, il est recommandé qu'il encourage ce dernier à signaler l'effet indésirable par l'entremise de son médecin ou du service de santé publique local. Il faut expliquer aux consommateurs la nature du programme de surveillance post-commercialisation des vaccins au Canada, comme on le décrit dans les présentes lignes directrices, de manière à encourager la déclaration des ESAV par l'intermédiaire des services de santé publique. Si le consommateur accepte de déclarer l'ESAV à son fournisseur de soins ou au service de santé publique, le fabricant doit quand même soumettre dans les 15 jours un rapport (préliminaire), conformément au *Règlement*, au cas où le consommateur ne donnerait pas suite à sa demande. Afin d'éviter que les cas soient déclarés en double, il serait utile de noter qu'il est possible que le consommateur signale son cas au service de santé publique. S'il ne convient pas au consommateur de déclarer l'effet indésirable à son fournisseur de soins, le fabricant doit alors tenter d'obtenir le plus d'information possible, notamment le nom du médecin et/ou du service de santé publique local.

Autres rapports de cas non graves

Puisque la surveillance des effets indésirables associés aux vaccins comporte, d'une part, la recherche d'effets rares, graves et imprévus et, d'autre part, la surveillance lot par lot et la surveillance des erreurs de programme, qui reposent souvent sur les rapports de cas pouvant décrire des effets mineurs, on demande aux fabricants de soumettre au LLCM **tous** les rapports d'ESAV qui sont portés à leur attention. Les rapports d'ESAV englobent, par définition, tous les effets secondaires associés aux vaccins qui sont communiqués, par exemple, par téléphone, par courriel, par fax ou par la poste à un fabricant et que celui-ci inscrit en bonne et due forme comme un rapport d'ESAV, conformément à son mode opératoire normalisé.

Bien que ces effets ne soient pas visés par les dispositions du *Règlement* relatives aux déclarations rapides (ils ne doivent être déclarés que sur demande ou dans les rapports de synthèse

annuels), le LLCM demande que des rapports d'effets mineurs soient envoyés le plus tôt possible à son programme de surveillance, dans un délai maximal de 30 jours. Tout comme pour les rapports prioritaires (15 jours), la Division enverra les rapports de cas aux autorités sanitaires provinciales ou territoriales compétentes.

C. Rapports d'effets secondaires reçus de l'étranger

Rapports prioritaires (15 jours) – Cas étrangers

Lorsque des cas d'ESAV associés à des vaccins utilisés à l'extérieur du Canada sont déclarés et qu'un produit ayant la même composition est homologué et distribué au Canada, ces cas sont considérés comme des rapports «de l'étranger» qui doivent être envoyés conformément à la procédure décrite dans les Lignes directrices du PPT.

D. Inefficacité inhabituelle – Rapports nationaux

Le manque d'efficacité est considéré comme un effet indésirable depuis bien des années dans le *Règlement* canadien *sur les aliments et drogues*. Pour tous les vaccins, le LLCM surveille de temps à autre l'efficacité au moyen d'enquêtes épidémiologiques portant sur des éclosions de maladies évitables par la vaccination. Il y aura toujours des personnes qui n'auront aucune réponse sérologique à un vaccin, c'est pourquoi on s'attend à ce qu'il y ait des échecs vaccinaux. L'incapacité de produire l'effet prévu n'est donc pas aussi importante pour les vaccins que pour les autres produits pharmaceutiques. L'obligation de déclarer les cas d'inefficacité, qui en fait vise **uniquement les drogues nouvelles,** selon la définition qu'en donne le *Règlement* (article C.08.001), n'a pas besoin d'être appliquée aux vaccins. Le LLCM peut quand même, à l'occasion, exiger que certains vaccins fassent l'objet d'une surveillance spéciale pendant une période donnée afin qu'on contrôle leur manque d'efficacité. Dans ces cas, on demandera par écrit au fabricant ou au distributeur du produit d'appliquer le *Règlement*, de surveiller le vaccin et de présenter des rapports au LLCM.

E. Rapports sommaires ou Periodic Safety Update Reports (PSUR)

Comme dans le cas des médicaments, le rapport sommaire doit être préparé annuellement et sur demande spéciale du Directeur. Il doit être conservé sur place (ou être facilement accessible) et il doit, **QUAND LA DEMANDE EN EST FAITE**, être soumis au programme de surveillance des ESAV au LLCM, dans un délai de 30 jours civils.

En règle générale, le rapport sommaire comporte trois sections : une liste sommaire des ESAV déclarés au cours de la période visée, une analyse critique des rapports d'ESAV et des recommandations quant aux mesures à prendre.

Le rapport sommaire doit être préparé tel que mentionné dans les Lignes directrices du PPT. Il est entendu que la liste sommaire qui inclut les rapports d'effets non graves représente une double déclaration dans le cas des vaccins. Mais on comprend et on accepte cette situation.

Si un fabricant pense qu'il n'est pas assez informé directement des cas d'ESAV et que les rapports d'autres pays reçus par la société mère ne sont pas suffisamment pertinents pour qu'on puisse effectuer une analyse critique rigoureuse, il peut communiquer avec le LLCM afin d'obtenir les données soumises directement à la Division. Le LLCM peut fournir au fabricant les listes sommaires

de rapports d'ESAV démunies des identificateurs des personnes vaccinées et des auteurs des déclarations afin de lui permettre de se conformer plus facilement aux exigences du *Règlement*.

F. Rapports découlant d'études sur des vaccins commercialisés

Études parrainées par les fabricants

En ce qui concerne les études effectuées sur des vaccins commercialisés qui **ne sont pas assujettis aux dispositions du *Règlement* concernant les drogues nouvelles de recherche (DNR)** (C.08.005 et C.08.005.1), les Lignes directrices du PPT doivent être suivies pour toutes les rapports nationaux de cas d'ESAV graves. Les ESAV de l'étranger qui sont graves et imprévus sont déclarés au fabricant par le(s) enquêteur(s) de sorte que ce(ces) dernier(s) puisse(nt) fournir les rapports voulus à la Division de l'immunisation du LLCM, dans le délai de 15 jours prévu par le *Règlement* (voir à l'annexe 2 le résumé des exigences en matière de déclaration).

Les études menées sur les produits commercialisés qui **sont assujettis aux dispositions du *Règlement* concernant les DNR** (p. ex., les études sur les nouveaux groupes d'âge) doivent être envoyées au Bureau du PPT chargé de contrôler les présentations relatives aux DNR (habituellement le Bureau des produits biologiques et radiopharmaceutiques) par l'intermédiaire de l'administration centrale de la Division des politiques sur les présentations et renseignements (voir l'adresse à l'annexe 4).

Rapports de cas dans les essais à l'aveugle

Comme dans le cas des effets indésirables des médicaments, si le fabricant reçoit un rapport d'un chercheur qui est maintenu dans l'ignorance du vaccin administré au patient, il faut identifier le vaccin à partir du code avant de soumettre le rapport au LLCM.

Études non parrainées par les fabricants

Suivre les Lignes directrices du PPT.

G. Vérification

Même marche à suivre que celle qui est décrite dans les Lignes directrices du PPT.

H. Formulaires

Formulaires acceptables

Pour déclarer les ESAV au LLCM, on peut utiliser l'un ou l'autre des formulaires suivants : «Rapport d'incident associé temporellement à l'administration de vaccins» (HC/SC 4229 (033-96)) ou le formulaire CIOMS 1. Un exemplaire du premier formulaire est inclus à l'annexe 5. Si un fabricant reçoit un rapport d'associations, d'hôpitaux, de pharmacies ou d'autres sources, il n'est pas tenu de transcrire l'information sur l'un des formulaires susmentionnés.

Éléments d'information clés

Voici le minimum d'information qu'il faut avoir pour faire une déclaration : un patient identifiable, un produit pharmaceutique suspect, une source de déclaration identifiable et un effet indésirable. Pour les vaccins, le numéro de lot est très important. Le formulaire de déclaration inclus à l'annexe 5 peut servir à orienter la collecte de données qui améliorera la qualité de la déclaration d'un ESAV. Il est souhaitable d'obtenir des renseignements sur le plus grand nombre possible d'éléments de la liste qui sont pertinents et suffisamment de détails pour permettre une évaluation indépendante de la causalité.

RÉFÉRENCES

1. Comité consultatif national de l'immunisation. *Guide canadien d'immunisation*. 5e éd. Ottawa : Santé Canada, 1998.
2. Pless, R, Duclos, P. *Reinforcing surveillance for vaccine-associated adverse events: The Advisory Committee on Causality Assessment.* Journal canadien des maladies infectieuses 1996;7:98-9.
3. Comité consultatif canadien de l'immunisation. *Lignes directrices relatives à l'immunisation des enfants.* RMTC 1997;23(DCC-6).

ANNEXE 1 — SIGLES COURANTS

AI	Accès à l'information
CCEC	Comité consultatif d'évaluation de la causalité
CIH	Conférence internationale sur l'harmonisation
CIOMS	Conseil des organisations internationales des sciences médicales
DNR	Drogue nouvelle de recherche
EIM	Effet indésirable d'un médicament
ES	Effet secondaire
ESAV	Effets secondaires associés aux vaccins
FDA	Food and Drug Administration (É.-U.)
IMPACT	Programme de surveillance active des effets secondaires associés aux vaccins
LLCM	Laboratoire de lutte contre la maladie
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PPT	Programme des produits thérapeutiques
SCP	Société canadienne de pédiatrie
SSESAV	Système de surveillance des effets secondaires associés aux vaccins

ANNEXE 2 —
RÉSUMÉ DES EXIGENCES EN MATIÈRE DE DÉCLARATION – DÉFINITION DU TERME «GRAVE»

Type d'effet	À signaler dans les 15 jours	À signaler dans les 30 jours[1]	Rapport sommaire annuel (PSUR)[2]	Types de vaccins nouveaux/tous
RAPPORTS NATIONAUX (spontanés/publiés)				
Tous les effets graves (voir ci-dessous)	x	-	x	Tous
Effets non graves imprévus	-	x	x	Tous
Effets non graves prévus	-	x	x	Tous
Manque d'efficacité (voir le texte)	-	-	-	Spéciaux (voir le texte)
RAPPORTS DE L'ÉTRANGER (spontanés/publiés)				
Effets graves imprévus	x	-	x	Tous
Effets graves prévus	-	-	x	Tous
Effets non graves imprévus	-	-	x	Tous
Situations inhabituelles (voir le texte)	-	x	x	Tous
RAPPORTS NATIONAUX[3]				
Effets graves imprévus	x	-	x	Tous
Effets graves prévus	x	-	x	Tous
Manque d'efficacité	x	-	x	Certains (voir le texte)
RAPPORTS DE L'ÉTRANGER[3]				
Effets graves imprévus	x	-	x	Tous

1 Cette disposition de 30 jours n'est pas visée par le *Règlement*. Il s'agit cependant d'une exigence spéciale établie par la Division de l'immunisation.

2 Les types d'effets qu'il faut inclure dans le rapport sommaire annuel doivent correspondre, **au minimum**, aux recommandations du rapport final du groupe de travail II du CIOMS (pour le commander, voir l'adresse à l'annexe 3). Cependant, pour les ESAV, tous les rapports reçus par un fabricant sont exigés.

3 Études n'ayant aucun rapport avec une présentation de DNR.

Définition du terme «grave»

On parle d'effet «grave» pour tout effet qui

- *entraîne la mort ou qui menace la vie du patient*
- *entraîne l'hospitalisation de la personne vaccinée ou le prolongement de son hospitalisation*
- *entraîne une invalidité ou une incapacité persistante ou importante*
- *entraîne une anomalie ou une malformation congénitale*

De plus, aux fins de l'extraction de données de la base de données et de leur examen par le CCEC, pour le LLCM, le terme «grave» doit correspondre aux diagnostics ou critères suivants (voir le formulaire de déclaration à l'annexe 5) :

- *choc anaphylactique – tous les cas*
- *convulsions – afébriles avec hospitalisation*
- *convulsions fébriles avec hospitalisation pendant 3 jours ou plus*
- *encéphalopathie et encéphalite/méningite – tous les cas*
- *anesthésie/paresthésie et paralysie – tous les cas*
- *syndrome de Guillain-Barré – tous les cas*
- *thrombocytopénie – tous les cas*
- *autres incidents graves ou inhabituels* ***avec hospitalisation***

ANNEXE 3 — MISE EN GARDE

MISE EN GARDE : La grande majorité des rapports sur lesquels ce résumé est fondé sont soumis par des professionnels de la santé et, dans une moins grande mesure, par des non-professionnels. Chaque rapport témoigne du soupçon, de l'opinion ou de l'observation de son auteur. Pour la grande majorité des rapports soumis, aucun lien de causalité n'a été établi. Les scientifiques de la Direction générale de la protection de la santé n'ont pas examiné l'information contenue dans ces rapports transmis à la Direction générale dans la perspective d'un lien de causalité. Seule un faible pourcentage des effets indésirables soupçonnés sont déclarés au programme; il ne faut donc pas se servir de cette information pour estimer l'incidence des effets indésirables. Les rapports présentés par les fabricants de produits pharmaceutiques sont inclus dans le présent résumé. Ce résumé renferme des données non publiées et vous est fourni à condition que ces données ne soient utilisées qu'au sein de votre organisation.

ANNEXE 4 — ADRESSES IMPORTANTES

Le mode privilégié de déclaration des effets secondaires associés aux vaccins (ESAV) est la poste; la Division a cependant sa propre ligne de transmission par télécopieur. Tous les rapports d'ESAV et les rapports sommaires visant les vaccins commercialisés doivent être envoyés à l'adresse suivante :

Division de l'immunisation
Bureau des maladies infectieuses, LLCM
Immeuble du LLCM, pré Tunney
Indice de l'adresse : 0603E1
Ottawa (Ontario) K1A 0L2
Téléphone : (613) 957-1340
Fax : (613) 952-7948

Les ESAV déclarés conformément aux dispositions du Règlement concernant les **DNR** doivent être clairement identifiés comme tels et communiqués au service suivant :

Division des politiques sur les présentations et renseignements
Bureau de la politique sur les médicaments et de la coordination, PPT
1620, rue Scott, unité 14
Indice de l'adresse : 3000E
Ottawa (Ontario) K1A 0L2

On peut obtenir de l'information sur la terminologie des EIM employée par l'OMS (ADR Terminology Dictionary) à l'adresse suivante :

Directeur des ventes et des relations publiques
Centre de surveillance d'Uppsala
(Centre collaborateur de l'OMS pour la pharmacovigilance internationale)
Stora Torget 3
S-753 20, Uppsala, Suède

Les rapports définitifs du groupe de travail I du CIOMS (Standardized ADR Report Form), du groupe de travail II du CIOMS (Guidelines for the Format for Periodic Safety Update) et du groupe de travail III du CIOMS (Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs) peuvent être obtenus à l'adresse suivante :

Conseil des organisations internationales des sciences médicales
Organisation mondiale de la Santé
Avenue Appia, 1211 Genève 27, Suisse

ANNEXE 5 — RAPPORT D'INCIDENT ASSOCIÉ TEMPORELLEMENT À L'ADMINISTRATION DES VACCINS

Health Canada / Santé Canada

À CHEMINER À : Division de l'immunisation
L.L.C.M., Pré Tunney, 0603E1
Ottawa, Ontario K1A 0L2
(613) 957-1340 1-800-363-6456 FAX (613) 998-6413

RAPPORT D'INCIDENT ASSOCIÉ TEMPORELLEMENT À L'ADMINISTRATION DE VACCINS

Protégé une fois rempli

IDENTIFICATION DU CLIENT

CODE D'IDENTIFICATION DU PATIENT	PROVINCE/TERRITOIRE	DATE DE NAISSANCE ANNÉE MOIS JOUR	SEXE ☐ Homme ☐ Femme	DATE DE VACCINATION ANNÉE MOIS JOUR

VACCINS

VACCIN(S) ADMINISTRÉ(S)	# DOSE	SITE D'ADMINISTRATION	VOIE D'ADMINISTRATION	QUANTITÉ ADMINISTRÉE	FABRICANT	NUMÉRO DE LOT

INCIDENT(S)

Ne pas signalez les incidents qui peuvent être attribuables à une infection concomitante. Les incidents marqués d'un astersque (*) doivent être diagnostiques par un medecin. Tout autre renseignement concernant l'incident rapporté, y compris la durée, peut être fourni dans la case RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES au verso. S.V.P. inscrire l'intervalle entre l'administration du vaccin et l'apparition de chaque incident en minutes, heures ou jours.

RÉACTION LOCALE AU SITE D'ADMINISTRATION

☐ **ABCÈS INFECTÉ** (Cocher l'un des éléments ci-dessous ou les deux) — MIN | HEURES | JOURS
(i) coloration de gram positive ou culture ☐
(ii) écoulement purulent avec signes d'inflammation ☐

☐ **ABCÈS/NODULE STÉRILE** — MIN | HEURES | JOURS
Aucun signe d'infection microbienne aiguë

☐ **DOULEUR INTENSE ET/OU OEDÈME IMPORTANT** — MIN | HEURES | JOURS
(Cocher l'un des éléments ci-dessous ou les deux)
(i) qui dure 4 jours ou plus ☐
(ii) qui s'étend au-delà de l'articulation la plus proche ☐

☐ **ÉPISODE DE CRIS OU PLEURS PERSISTANTS** — MIN | HEURES | JOURS
Inconsolable pendant 3 heures ou plus; OU type de pleurs vraiment anormal pour l'enfant et jamais observé par les parents

☐ **FIÈVRE** (seulement si elle atteint 39,0°C (102,2°F) ou plus) — MIN | HEURES | JOURS
Température la plus élevée enregistrée
Température: _____ °C (ou _____ °F)
Voie: rectale ☐ buccale ☐ axillaire ☐ cutanée ☐ tympanique ☐

Température jugée élevée mais non mesurée ☐
Doit être accompagnée d'autres symptômes généraux

☐ **ADÉNOPATHIE** (Cocher l'un des éléments ci-dessous ou les deux) — MIN | HEURES | JOURS
(i) tuméfaction ganglionnaire ☐
(ii) suppuration lymphatique ☐
Site(s) _____

☐ **PAROTIDITE** — MIN | HEURES | JOURS
Glande(s) parotide(s) tuméfiée(s) douloureuse(s) ou sensible(s)

*☐ **CHOC ANAPHYLACTIQUE** — MIN | HEURES | JOURS
Dans les 30 min suivant l'immunisation; associé habituellement à une réaction allergique et évoluant rapidement vers un collapsus cardio-vasculaire. Requiert l'administration d'adrénaline

☐ **RÉACTION ALLERGIQUE** (Cocher un ou plusieurs des éléments ci-dessous) — MIN | HEURES | JOURS
(i) difficulté respiratoire due à un bronchospasme ☐
(ii) oedème au niveau de la bouche ou de la gorge ☐
(iii) manifestations cutanées: urticaire ☐ autre (avec prurit) ☐
(iv) oedème du visage ou généralisé ☐

☐ **ÉRUPTION CUTANÉE** — MIN | HEURES | JOURS
(Sans prurit) qui dure 4 jours ou plus ET/OU requiert une hospitalisation
généralisée ☐ localisée (indiquer le site) ☐ _____
Veuiller caractériser l'éruption _____

☐ **ÉPISODE D'HYPOTONIE-HYPORÉACTIVITÉ** (*enfants <2 ans, seulement*) — MIN | HEURES | JOURS
Présence de toutes les caractéristiques suivantes : i) diminution/perte généralisée du tonus musculaire; ET ii) baisse du niveau de conscience ou perte de conscience.
Ne devrait pas être confondu avec un évanouissement, un choc vagal, un état post-convulsif ou une anaphylaxie

☐ **ARTHRALGIE/ARTHRITE** — MIN | HEURES | JOURS
Douleur ou inflammation articulaire qui dure au moins 24 heures
S'il s'agit d'une poussée évolutive d'une maladie préexistente, fournir des détails (au verso) dans la case **RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES**

☐ **VOMISSEMENTS ET/OU DIARRHÉE SÉVÈRES** — MIN | HEURES | JOURS
Doivent être assez sévères pour nuire aux activités quotidiennes

☐ **CONVULSIONS** — MIN | HEURES | JOURS
Fébriles ☐ Afébriles ☐
Antécédents de : A) Convulsions fébriles Oui ☐ Non ☐
B) Convulsions afébriles Oui ☐ Non ☐
Ne pas tenir compte des évanouissements, convulsions qui surviennent dans les 30 minutes qui suivent l'immunisation, ni les convulsions qui entrent dans le cadre d'une encéphalopathie ou d'une méningite/encéphalite

*☐ **ENCÉPHALOPATHIE** — MIN | HEURES | JOURS
Apparition rapide d'une condition neurologique grave caractérisée par au moins deux des signes suivants : i) convulsions; ii) changement marqué dans le niveau de conscience ou l'état mental (comportement et/ou personnalité) qui dure 24 heures ou plus; iii) signes neurologiques en foyer qui persistent pendant plus de 24 heures

*☐ **MÉNINGITE ET/OU ENCÉPHALITE** — MIN | HEURES | JOURS
Résultats anormaux du LCR et installation rapide de : i) fièvre avec raideur de la nuque ou signes d'atteinte méningée; OU ii) signes et symptômes d'encéphalopathie (voir ENCÉPHALOPATHIE ci-dessus)
Inscrire le résultats de l'analyse du LCR dans les **Renseignements supplémentaires** (verso)

*☐ **ANESTHÉSIE/PARESTHÉSIE** — MIN | HEURES | JOURS
Qui dure plus de 24 heures
Généralisée ☐ Localisée (indiquer le site) ☐ _____

*☐ **SYNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ** — MIN | HEURES | JOURS
Diminution progressive et subaiguë de la force musculaire de plus d'un membre (habituellement symétrique) avec **hyporéflexie/aréflexie**

*☐ **PARALYSIE** (Ne pas cocher si syndrome de Guillain-Barré déjà coché) — MIN | HEURES | JOURS
Paralysie des membres ☐ Paralysie faciale ou des nerfs crâniens ☐
Décrire _____

*☐ **THROMBOCYTOPÉNIE** — MIN | HEURES | JOURS
Inscrire les résultats d'analyses dans les **Renseignements supplémentaires** (verso)

☐ **AUTRES INCIDENTS** — MIN | HEURES | JOURS
Inclure tout incident susceptible d'être associé à l'immunisation, qui ne peut être classé dans aucune des catégories énumérées ci-dessus ni être clairement relié à une autre cause
Signaler les réactions qui présentent un intérêt clinique mais pour lesquelles il faut consulter un médecin, en particulier les réactions qui sont i) mortelles ii) menacent le pronostic vital, iii) requièrent une hospitalisation, ou iv) entraînent une incapacité permanente
DESCRIPTION

NOM DU DÉCLARANT	NUMÉRO DE TÉLÉPHONE ( )	ADRESSE (Établissement/n°, rue, etc.)
PROFESSION: MD ☐ INF ☐ AUTRE _____		
SIGNATURE	DATE Année Mois Jour	Ville / Province / Code Postal

HC/SC 4229 (03-96) - 1

Canada

ÉVOLUTION DE L'INCIDENT AU MOMENT DU RAPPORT VEUILLEZ TRANSMETTRE TOUTE INFORMATION SUBSÉQUENTE	RÉCUPÉRATION ☐	SÉQUELLES (DÉCRIRE) ☐	DÉCÈS ☐	NON DISPONIBLE ☐	INCONNU ☐
CONSULTATION MÉDICALE (Urgences, clinique externe, clinique médicale, etc.)	NON ☐	OUI ☐	(Si oui, inscrire les détails pertinents du traitement dans la case **Renseignements supplémentaires**)		

HOSPITALISATION SUITE À L'APPARITION DE(S) L'INCIDENT(S) NON ☐ OUI ☐	DATE D'ADMISSION	Année	Mois	Jour	DURÉE DE SÉJOUR (JOURS)

MÉDICATION(S) CONCOMITANTE(S) LORS DE L'APPARITION DE L'INCIDENT (à l'exclusion des médicaments utilisés pour traiter l'incident)	ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX Veuiller fournir des renseignements sur les antécédents médicaux pertinents (Voir instructions #6, ci-après)

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

INDIQUER TOUTE INFORMATION PERTINENTE DANS CETTE SECTION (EX.: DURÉE DE L'INCIDENT, RÉSULTATS LABORATOIRE, ETC.)

CONSIGNES POUR REMPLIR LE RAPPORT D'INCIDENT

1. Signaler uniquement les incidents associés dans le temps à l'administration d'un vaccin et qui ne peuvent être clairement attribués à une ou des conditions coexistantes et tenir compte des définitions proposées. **Il n'est pas nécessaire d'établir une relation de cause à effet entre l'immunisation et l'incident. La soumission d'un rapport ne met pas nécessairement en cause le vaccin.**
2. Les incidents marqués d'un astérisque (*) doivent être diagnostiqués par un médecin. Fournir les détails pertinents dans la case **RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES.**
3. Inscrire l'intervalle entre l'administration du ou des vaccins et l'apparition de chacun des incidents (en minutes, heures ou jours.) Noter la durée de chaque incident dans la case **RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES.**
4. Fournir au besoin tout renseignement pertinent dans la case **RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES,** notamment : détails des réactions diagnostiquées par le médecin (voir 3 ci-dessus), résultats des tests diagnostiques ou de laboratoire, traitements à l'hôpital et diagnostics au moment du congé lorsqu'une personne vaccinée est hospitalisée par suite d'une réaction vaccinale. Si on le juge indiqué ou si l'on préfère, des photocopies des dossiers originaux peuvent être soumises.
5. Fournir des renseignements détaillés sur les antécédents médicaux qui se rapportent à l'incident signalé, par exemple : antécédents d'allergie chez le vacciné, incidents antérieurs et maladies concomitantes qui peuvent être associées aux symptômes ou à l'incident actuel.

RECOMMANDATIONS POUR L'ADMINISTRATION D'AUTRES VACCINS (À REMPLIR PAR LA SANTE PUBLIQUE)

NOM: _____ | SIGNATURE | DATE Année Mois Jour