

6. MacDonald NE, Halperin B, Chaple EB, Scott J, Kirk JM. Infectious disease management: Lessons from Cuba. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2006;17:217-20.
7. National Advisory Committee on Immunization. Canadian Immunization Guide, Seventh Edition. Public Health Agency of Canada, 2006:59-72. <<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/index-eng.php>> (Version current at August 18, 2009).
8. Chen RT, Rastogi SC, Mullen JR, et al. The Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine* 1994;12:542-50.
9. Scheifele D. IMPACT after 17 years: Lessons learned about successful networking. *Paediatr Child Health* 2009;14:33-5.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine Safety Datalink (VSD) Project. <<http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vsd/>> (Version current at August 18, 2009).
11. Yih WK, Nordin JD, Kulldorff M, et al. An assessment of the safety of adolescent and adult tetanus-diphtheria-acellular pertussis (Tdap) vaccine, using active surveillance for adverse events in the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine* 2009;27:4257-62.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine – United States, 1998-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:577-81.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Postmarketing monitoring of intussusception after RotaTeq vaccination – United States, February 1, 2006-February 15, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:218-22.
14. Health Canada. Three Lots of Measles, Mumps and Rubella Vaccine Suspended from Use. <http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2007/2007_169-eng.php> (Version current at August 18, 2009).
15. Collet JP, MacDonald N, Cashman N, Pless R. Monitoring signals for vaccine safety: The assessment of individual adverse event reports by an expert advisory committee. *Advisory Committee on Causality Assessment. Bull World Health Organ* 2000;78:178-85.
16. Folb PI, Bernatowska E, Chen R, et al. A global perspective on vaccine safety and public health: The Global Advisory Committee on Vaccine Safety. *Am J Public Health* 2004;94:1926-31.

COMMENTAIRE SUR LES MALADIES INFECTIEUSES EN PÉDIATRIE

Le programme d'innocuité vaccinale canadien en huit étapes : des notions en matière de vaccination



Société
canadienne
de pédiatrie

English on page 605

N MacDonald, L Pickering; Société canadienne de pédiatrie, comité des maladies infectieuses et d'immunisation

La vaccination pour contrôler de graves infections est l'une des réalisations remarquables de la médecine préventive. Toutefois, conjointement avec le succès croissant de la prévention vaccinale de grands fléaux comme la polio, la rougeole, l'*Haemophilus influenzae* de type b envahissante et l'hépatite B, dans plusieurs pays, on constate une augmentation de l'inquiétude parentale envers l'innocuité des vaccins (1,2). Désormais, certains parents s'inquiètent tellement de l'innocuité vaccinale qu'ils décident de ne pas faire vacciner leurs enfants, ce qui donne des résultats parfois tragiques (3-5). La peur engendrée par les liens présumés entre les vaccins et des troubles comme l'autisme, la mort subite du nourrisson, les troubles de démyélinisation et les troubles neurodéveloppementaux est symptomatique de la méfiance envers l'innocuité de l'ensemble du système vaccinal. Chaque nouvelle allégation d'inquiétude à l'égard de l'innocuité vaccinale alimente cette méfiance. De plus en plus de parents ne croient tout simplement pas en la sécurité du système vaccinal.

L'érosion de la confiance du public envers les vaccins semble se poursuivre malgré plus de 20 ans d'efforts pour informer le public des risques des maladies évitables par un vaccin ainsi que des bienfaits et de l'excellent profil d'innocuité des vaccins recommandés pour les enfants. Une démarche élargie s'impose pour assurer et, au besoin, rétablir la confiance du public envers les vaccins. Les dispensateurs de soins qui participent à l'administration des vaccins ont un rôle essentiel à y jouer. Le présent commentaire sur les maladies infectieuses en pédiatrie

expose une stratégie pour aider les dispensateurs de soins à accroître la confiance du public envers les vaccins.

COMMENT FAIRE FACE À CE PROBLÈME FONDAMENTAL DE MÉFIANCE ENVERS LE SYSTÈME VACCINAL?

La confiance se bâtit à partir d'un ensemble de soins et de compétences. Ces deux éléments sont nécessaires. Nous n'avons pas réussi à expliquer le fort degré de réglementation et de surveillance de l'innocuité qui garantit le système vaccinal le plus sécuritaire possible et nous n'avons pas toujours fait preuve d'empathie envers les préoccupations en matière d'innocuité vaccinale. Nous ne devrions donc pas être surpris si certains parents ne se sentent pas rassurés lorsque les professionnels de la santé se contentent de leur dire : « Ce vaccin est sécuritaire, ne vous inquiétez pas. » Pour accroître la confiance du public envers les vaccins, il faudrait peut-être améliorer les connaissances au sujet des vaccins, c'est-à-dire faire mieux comprendre les nombreux éléments intégrés à la surveillance de l'innocuité, qui garantissent que les vaccins sont les plus sécuritaires possible.

À Cuba, par exemple, on fait beaucoup confiance au système vaccinal, en partie parce que les soins de santé et l'éducation pour tous constituent des « trésors » très prisés de la révolution (6). L'éducation pour tous a favorisé des taux élevés d'alphabétisation, qui accordent une place importante aux connaissances en santé. Le Cubain moyen sait pourquoi les vaccins sont bénéfiques tant pour les individus que pour

Correspondance : Société canadienne de pédiatrie, 2305, boulevard St Laurent, Ottawa (Ontario) K1G 4J8, téléphone : 613-526-9397, télécopieur : 613-526-3332, Internet : www.cps.ca, www.soinsdenosenfants.cps.ca

l'ensemble de la collectivité, et il connaît des éléments du système cubain d'innocuité vaccinale entre le laboratoire et l'injection, et même après (Noni MacDonald, expérience personnelle).

QUELS SONT LES ÉLÉMENTS DU SYSTÈME D'INNOCUITÉ VACCINALE AU CANADA?

L'élaboration, l'homologation et la surveillance post-homologation des vaccins sont des processus qui font l'objet d'une réglementation et d'une inspection rigoureuses, encore plus que pour d'autres médicaments. Les huit volets du système canadien d'innocuité vaccinale sont résumés au tableau 1 et décrits ci-dessous.

1. L'analyse pré-homologation et le processus d'approbation

Au Canada, en Europe et aux États-Unis, tout comme dans de nombreux autres pays, l'homologation des médicaments et des vaccins est fortement réglementée. La Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques de Santé Canada en est responsable au Canada (tandis que la *Food and Drug Administration* l'est aux États-Unis). Outre les essais pré-homologation rigoureux exigés systématiquement à l'égard des médicaments, les produits biologiques, y compris les vaccins, exigent de l'information plus détaillée au sujet des éléments chimiques et des processus de fabrication utilisés. En vue de les approuver, on procède à une analyse approfondie des données liées aux produits scientifiques pour établir l'efficacité, la stabilité, la tératogénicité, la toxicité et l'innocuité du vaccin. De nos jours, les essais vaccinaux pré-homologation portent toujours sur des milliers et même des dizaines de milliers de personnes. Avant d'être entrepris, chaque essai fait l'objet d'un examen scientifique et éthique minutieux. Des comités de surveillance des données distincts, indépendants des chercheurs, supervisent l'essai pour s'assurer de réduire les risques au minimum, et ils arrêtent immédiatement l'essai en cas d'inquiétudes. Chaque effet secondaire observé dans l'étude pré-homologation est évalué attentivement afin de déterminer si le vaccin en est la cause. Dans le cas des maladies ayant une faible incidence, l'efficacité du vaccin est déterminée directement ou par un marqueur substitut déterminé avant le début de l'essai. Si l'application du fabricant est inadéquate dans un domaine donné, tel qu'un manque de données d'innocuité ou d'efficacité convaincantes, l'homologation est suspendue. Les organismes de réglementation déterminent également l'étiquetage du vaccin et l'information contenue dans la monographie du produit.

2. Les bonnes pratiques de fabrication actuelles

« Les bonnes pratiques de fabrication » (BPF) est un terme reconnu dans le monde entier pour le contrôle et la gestion de la fabrication et du contrôle de la qualité des aliments, des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux. Pour qu'une entreprise reçoive un permis en vue de produire un médicament ou un vaccin, l'usine doit respecter les normes de BPF actuelles (BPFa). Tous les fabricants de vaccins sont tenus de respecter les normes de BPFa, afin de garantir que les vaccins fassent l'objet d'une production et d'un contrôle uniformes respectant les normes de qualité pour l'utilisation visée, tel que l'exige l'organisme de réglementation. Des inspecteurs du gouvernement vérifient le respect de ces normes de qualité. Il est possible de télécharger les normes de BPFa du site Web de

Santé Canada, à l'adresse <www.santecanada.gc.ca>. Dans plusieurs cas depuis dix ans, un problème lié à l'approvisionnement de vaccins a surgi parce qu'une usine de fabrication ne respectait pas les normes de BPFa au moment de l'inspection. Par conséquent, aucun vaccin n'a été accepté de l'usine tant qu'il n'a pas de nouveau respecté les normes exigées, ce qui démontre la mise en application de ce règlement (p. ex., assurer une fabrication de vaccins de qualité).

3. L'évaluation des lots de vaccins avant leur diffusion

Chaque lot de vaccins fabriqués est vérifié par le fabricant, qui s'assure de sa puissance, de son innocuité et de sa pureté avant de le diffuser. Le lot doit respecter les normes établies par le gouvernement avant que sa diffusion soit autorisée, et il peut être retiré si des problèmes surgissent plus tard. Les organismes de réglementation gouvernementaux examinent également l'historique de la fabrication, des essais et des inspections d'usine. En tout temps, les fabricants peuvent être tenus de soumettre des échantillons de chaque vaccin à l'organisme de réglementation afin de leur faire subir des essais indépendants. Des inspecteurs font des visites régulières non annoncées pour s'assurer que les lots sont bien mis à l'essai et que des dossiers précis sont tenus. Les médicaments ne subissent pas une évaluation par lot aussi rigoureuse.

4. L'analyse des recommandations au sujet de l'utilisation des vaccins effectuée par des experts indépendants

Pour que l'utilisation systématique d'un vaccin soit recommandée au Canada, le Comité consultatif national de l'immunisation (<www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/>) procède à une analyse indépendante officielle, distincte de l'analyse d'homologation. Des comités similaires existent dans d'autres pays, par exemple l'*Advisory Committee on Immunization Practices* des États-Unis (<www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/default.htm>). Ces comités sont formés d'experts indépendants en infectiologie, en santé publique, en innocuité vaccinale, en épidémiologie, en pédiatrie, en soins infirmiers et en médecine interne. Ils sont responsables d'analyser toutes les données liées à l'innocuité et à l'efficacité vaccinale, anciennes comme nouvelles, ainsi qu'à rédiger et à publier des recommandations au sujet de l'utilisation de ces vaccins au Canada et aux États-Unis, respectivement. Toutes leurs recommandations se fondent sur une évaluation minutieuse de l'épidémiologie des maladies, de l'efficacité vaccinale, de l'innocuité vaccinale et des autres possibilités de prévention et de traitement. À mesure que de nouvelles données sur l'efficacité et l'innocuité vaccinale sont déclarées après l'homologation, ces comités révisent et mettent à jour leurs recommandations. Ces deux comités prennent leurs décisions en toute indépendance des fabricants de vaccins et du gouvernement. Chaque membre des comités doit déclarer tout conflit d'intérêts lié aux vaccins à chaque réunion et n'est pas autorisé à voter en case de conflit. D'ordinaire, les services de santé publique de chaque province et de chaque territoire et les praticiens consultent les publications de ces comités avant de recommander la vaccination.

5. La surveillance postcommercialisation des effets secondaires suivant l'immunisation

Les effets secondaires rares, qui ne se produisent qu'à une fréquence de un cas pour 100 000 ou 1 000 000 de vaccins, ne

TABEAU 1
Les éléments du système canadien d'innocuité vaccinale

1. L'analyse et l'approbation pré-homologation

Les organismes de réglementation du gouvernement procèdent à une analyse approfondie de toutes les données sur les produits scientifiques de chaque vaccin avant que celui-ci puisse être mis en vente.

- Analyse de l'efficacité d'un vaccin, de sa stabilité, de sa tératogénicité, de sa toxicité et des données d'innocuité

2. Les bonnes pratiques de fabrication actuelles

Les fabricants doivent respecter des processus de fabrication stricts et reconnus sur la scène internationale et se soumettre à des vérifications aléatoires et régulières de leurs usines de fabrication, effectuées par des inspecteurs du gouvernement.

3. L'évaluation des lots avant leur diffusion

Les fabricants vérifient chaque lot (de petites quantités toutes fabriquées en même temps) d'un vaccin afin d'en assurer la puissance, l'innocuité et la pureté avant de le diffuser. Les inspecteurs du gouvernement peuvent vérifier des lots au moment d'une inspection.

4. L'analyse des recommandations nationales effectuée par des experts indépendants au sujet des vaccins

Un comité d'experts indépendants analyse toutes les données d'innocuité et d'efficacité sur les vaccins, et les recommandations relatives à leur utilisation sont publiées.

5. La surveillance post-commercialisation des effets secondaires

Les dispensateurs de soins et les fabricants de vaccins sont tenus de déclarer les effets secondaires.

- Ces rapports sont analysés par des experts indépendants.
- Une recherche active a également lieu dans 12 hôpitaux canadiens pour enfants afin de déceler les effets secondaires suivant l'immunisation, les échecs vaccinaux et les hospitalisations imputables à des infections évitables par un vaccin.
- L'analyse des données est publiée.

6. Des mesures rapides si des inquiétudes surgissent au sujet du rendement d'un vaccin

Une inquiétude soulevée au sujet de l'innocuité d'un vaccin suscite un retrait immédiat du vaccin ou la non-distribution d'un lot présumé de vaccins.

7. L'analyse par des experts de l'évaluation de la causalité des effets secondaires graves suivant l'immunisation

Des experts indépendants procèdent à l'évaluation rigoureuse des effets secondaires graves suivant l'immunisation, tels que des décès ou des hospitalisations, afin d'en déterminer la causalité. Les rapports de ce groupe d'experts sont publiés.

8. La collaboration internationale

Les données sur les effets secondaires suivant l'immunisation et la détection de toute inquiétude envers le système vaccinal sont expédiées à l'Organisation mondiale de la santé, qui les partage avec tous les pays du monde.

sont pas décelés dans les études pré-homologation. C'est pourquoi, après l'homologation d'un nouveau vaccin, les fabricants sont tenus de procéder à des études de surveillance pour déterminer si le vaccin provoque des effets secondaires extrêmement rares mais importants, non décelés avant l'homologation.

En plus de ces études officielles des vaccins post-homologation, le Canada et de nombreux autres pays se sont dotés de systèmes de surveillance pour déceler les effets secondaires graves suivant l'immunisation, tant pour les nouveaux vaccins que pour les anciens. Au Canada, le Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation (SCSESSI), dirigé par l'Agence canadienne de la santé

publique (7), est le système de surveillance passive auquel n'importe qui, y compris les familles, les patients et le grand public, peut soumettre un rapport. Les professionnels de la santé et les fabricants sont tenus de déclarer tous les effets secondaires graves suivant l'immunisation, au moyen d'un formulaire de rapport normalisé envoyé au SCSESSI (accessible à <www.phac-aspc.gc.ca/im/aei-form-fra.php>). Aux États-Unis, le système de surveillance passive, *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS), est administré conjointement par les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) et la *Food and Drug Administration* (8).

En plus du système de surveillance passive, le Canada possède également un système de surveillance active qui existe depuis plus de 17 ans, le Programme canadien de surveillance active de l'immunisation (IMPACT) administré par la Société canadienne de pédiatrie grâce à un financement de l'Agence de la santé publique du Canada (9). IMPACT fait appel à des infirmières contrôleuses qui ont reçu une formation spéciale pour effectuer une recherche active et systématique de toutes les hospitalisations dans les 12 hôpitaux pour enfants du pays afin de dépister les effets secondaires suivant l'immunisation, les échecs vaccinaux et certaines maladies infectieuses chez les enfants, qui sont ou seront bientôt évitables par un vaccin. Les rapports résumés d'IMPACT sont accessibles aux praticiens et aux publics dans le site Web de la Société canadienne de pédiatrie, à l'adresse <www.cps.ca>. Aux États-Unis, le projet *Vaccine Safety Datalink* (VSD), créé en 1990 par les CDC en collaboration avec huit grands organismes de gestion des soins, recourt à de grandes bases de données reliées pour analyser l'information liée aux vaccins et l'information clinique portant sur plus de sept millions de personnes, y compris les enfants et les adultes (10). Ce système de VSD est utilisé dans le cadre d'études planifiées sur l'immunisation, telles que le dépistage d'effets secondaires rares lorsque certains nouveaux vaccins sont homologués, lorsque des inquiétudes relatives à l'innocuité surgissent ou lorsque la détermination des taux de maladies évitables par un vaccin et le dépistage d'effets secondaires graves dépassent les taux de départ (11).

L'analyse des données tirées des systèmes de surveillance permet aux divisions sur l'innocuité vaccinale de l'Agence de la santé publique du Canada et des CDC de déceler plus rapidement les alertes sur l'innocuité des vaccins et les signaux d'efficacité vaccinale. Par exemple, en 1999, une augmentation des déclarations d'invagination au VAERS après l'administration du vaccin RotaShield contre le rotavirus (Wyeth-Ayerst Laboratories, USA) aux États-Unis (12), a suscité le retrait volontaire du vaccin par le fabricant dans les trois mois suivant son homologation. Lors de l'adoption du vaccin RotaTeq contre le rotavirus (Merck Frosst, Canada) de la génération suivante, en 2006, grâce à l'analyse des données du VAERS et du projet VSD sur un an, les CDC ont pu démontrer que, selon les données de surveillance, le vaccin RotaTeq ne s'associait pas à un risque accru d'invagination (13).

6. Des mesures rapides si des inquiétudes surgissent au sujet du rendement d'un vaccin

Tant le Canada que les États-Unis possèdent des lois et des systèmes qui appuient le retrait immédiat d'un vaccin ou la non-distribution d'un lot de vaccins en cas d'alerte vaccinale ou d'un problème décelé. En décembre 2007, Santé Canada a

bloqué trois lots de vaccins contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (RRO) tandis que le ministère faisait enquête sur cinq cas présumés d'anaphylaxie chez des patients de l'Alberta qui avaient reçu un vaccin provenant de ces lots (14). L'analyse n'a établi aucun lien entre les lots de vaccins RRO et l'effet secondaire. La réponse rapide post-homologation aux déclarations d'invagination suivant l'administration du vaccin RotaShield aux États-Unis en 1999 et du vaccin contre le RRO susmentionné au Canada démontre toute l'efficacité de ces systèmes.

7. L'analyse par des experts de l'évaluation de la causalité des effets secondaires graves suivant l'immunisation

Les effets secondaires graves suivant l'immunisation, tels que des décès ou des hospitalisations, font l'objet d'une évaluation rigoureuse afin d'en déterminer la causalité. Au Canada, cette analyse est assurée par le Comité consultatif sur l'évaluation de la causalité, composé d'experts indépendants en infectiologie, en santé publique, en innocuité vaccinale, en épidémiologie, en pathologie, en neurologie et en pédiatrie (15). Au besoin, en présence de cas complexes, le comité recourt à des compétences supplémentaires. Les décisions du comité sont indépendantes du gouvernement et des fabricants de vaccins. Le suivi des résultats de ces évaluations est assuré par le Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses de l'Agence de la santé publique du Canada. Ces évaluations permettent de déceler des signaux d'effets secondaires rares attribués à un vaccin, de rajuster les recommandations au sujet des vaccins et d'améliorer la formation, en collaboration avec le Comité consultatif canadien de l'immunisation et des programmes de vaccination provinciaux et territoriaux.

8. La collaboration internationale

Le Canada, les États-Unis et bien d'autres pays partagent leurs données sur les effets secondaires suivant l'immunisation et la détection des signaux avec l'Organisation mondiale de la santé, qui collige des données sur les effets secondaires des vaccins provenant de partout dans le monde. L'Organisation mondiale de la santé a créé le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale en 1999, afin de réagir d'une manière rapide, efficace et scientifiquement rigoureuse aux problèmes d'innocuité vaccinale susceptibles d'avoir une portée mondiale (16).

CONCLUSION

Puisque la vaccination n'est pas obligatoire avant de commencer l'école au Canada, la couverture vaccinale résulte directement de l'accès aux vaccins et de la réceptivité du public, qui comprend les bienfaits de vaccins et fait confiance à la fois aux vaccins et au système qui garantit l'innocuité vaccinale. Malgré tous les efforts pour susciter la confiance par la diffusion de données à jour sur l'innocuité et l'efficacité des vaccins, cette confiance est constamment remise en question par un assaut toujours croissant d'accusations sur l'innocuité vaccinale. Nos tentatives pour réfuter ces allégations une à une à l'aide d'études scientifiques, bien qu'elles soient importantes et nécessaires, n'ont pas toujours suffi pour conserver et accroître la confiance du public.

Étant donné la portée, la profondeur et la rigueur du système d'innocuité vaccinale, y compris la capacité de déceler rapidement les alertes potentielles au sujet de l'innocuité vaccinale, ainsi que l'absence de connaissances à ce sujet de la part des dispensateurs de soins et du grand public, il est temps de réagir énergiquement à cette absence de savoir. Les dispensateurs de soins, notamment ceux qui administrent les vaccins, doivent être au courant des nombreuses vérifications et des multiples systèmes d'alarme intégrés au programme canadien d'innocuité vaccinale, qui rendent le système digne de confiance, et ils doivent en informer le public et les familles.

REMERCIEMENTS : Les auteurs remercient madame Mary Appleton (coordonnatrice exécutive au centre canadien de vaccinologie de Halifax, en Nouvelle-Écosse) pour ses conseils d'expert dans son domaine.

RÉFÉRENCES

1. Fisher MC. Vaccine safety. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:827-30.
2. Jagessar N, Lazarus JV, Matic S, Emiroglu N. Immunization: Mind the gap. *Vaccine* 2008;26:6736-7.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Invasive *Haemophilus influenzae* Type B disease in five young children – Minnesota, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:58-60.
4. Scheifele DW, Bettinger JA, Halperin SA, Law B, Bortolussi R. Ongoing control of *Haemophilus influenzae* Type B infections in Canadian children, 2004-2007. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:755-7.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Measles – United States, January-July 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:893-6.
6. MacDonald NE, Halperin B, Chaple EB, Scott J, Kirk JM. Infectious disease management: Lessons from Cuba. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2006;17:217-20.
7. Comité consultatif national de l'immunisation. Guide canadien d'immunisation, Septième édition. Agence de la santé publique du Canada, 2006:63-78. <www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/index-fra.php> (version à jour le 18 août 2009).
8. Chen RT, Rastogi SC, Mullen JR et coll. The Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine* 1994;12:542-50.
9. Scheifele D. IMPACT après 17 ans : Des leçons apprises au sujet d'un réseautage réussi. *Paediatr Child Health* 2009;14:44-8.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine Safety Datalink (VSD) Project. <www.cdc.gov/vaccinesafety/vsd/> (version à jour le 18 août 2009).
11. Yih WK, Nordin JD, Kulldorff M et coll. An assessment of the safety of adolescent and adult tetanus-diphtheria-acellular pertussis (Tdap) vaccine, using active surveillance for adverse events in the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine* 2009;27:4257-62.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine – United States, 1998-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:577-81.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Postmarketing monitoring of intussusception after RotaTeq vaccination – United States, February 1, 2006-February 15, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:218-22.
14. Santé Canada. Suspension de l'utilisation de trois lots d'un vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. <www.hc-sc.gc.ca/a-hcasc/media/advisories-avis/_2007/2007_169-fra.php> (version à jour le 18 août 2009).
15. Collet JP, MacDonald N, Cashman N, Pless R. Monitoring signals for vaccine safety: The assessment of individual adverse event reports by an expert advisory committee. Advisory Committee on Causality Assessment. *Bull World Health Organ* 2000;78:178-85.
16. Folb PI, Bernatowska E, Chen R et coll. A global perspective on vaccine safety and public health: The Global Advisory Committee on Vaccine Safety. *Am J Public Health* 2004;94:1926-31.