

Global Advisory Committee on Vaccine Safety, June 2012

The Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), an expert clinical and scientific advisory body, was established by WHO to provide independent, scientifically rigorous advice on vaccine safety issues of potential global importance.¹ GACVS held its 26th meeting in Geneva, Switzerland, on 6–7 June 2012.² The committee reviewed the following specific topics:

- the safety of thiomersal;
- the safety of aluminium adjuvants;
- the safety profile of influenza vaccines during pregnancy.

It also reviewed 3 general issues for vaccine pharmacovigilance:

- safety of immunization during pregnancy and lactation;
- causality assessment for serious individual cases of adverse events following immunization (AEFI);
- core variables for AEFI monitoring.

Thiomersal in vaccines

In 1999, concerns were raised in the United States of America (USA) regarding exposure to mercury following immunization with thiomersal-containing vaccines. This was based on the calculation that the cumulative amount of mercury in primary infant immunization schedules in the USA potentially exceeded the recommended threshold set by its Environmental Protection Agency for methyl mercury. Hence, the policy decision in the USA to use only vaccines without thiomersal was based on a precautionary principle founded on the presumption of equal pharmacokinetics of ethyl mercury and methyl mercury, despite the fact that thiomersal contains only ethyl mercury.

Between 2002 and 2008, GAVCS reviewed several pharmacokinetic and epidemiological studies concerning thiomersal. Pharmacokinetic data in human infants, including premature and low birth-weight infants, established that the half-life of ethyl mercury is 3–7 days, and that ethyl mercury is efficiently excreted in the stools and does not accumulate over the long-term in blood, since levels returned to baseline within 30 days of vaccination.

Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale, juin 2012

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 des problèmes de sécurité vaccinale pouvant avoir une importance mondiale.¹ Le GACVS a tenu sa 26^e réunion à Genève (Suisse) les 6 et 7 juin 2012.² Il s'est penché sur les questions spécifiques suivantes:

- l'innocuité du thiomersal;
- l'innocuité des adjuvants à base d'aluminium;
- le profil d'innocuité des vaccins antigrippaux pendant la grossesse.

Il a aussi étudié 3 autres questions, d'ordre général, relatives à la pharmacovigilance des vaccins:

- l'innocuité de la vaccination pendant la grossesse et l'allaitement;
- l'évaluation du lien de causalité dans les cas de manifestations postvaccinales indésirables (MAPI) graves;
- les variables fondamentales pour le suivi des MAPI.

Présence de thiomersal dans les vaccins

En 1999, on s'est inquiété, aux États-Unis, d'une exposition au mercure après l'administration de vaccins contenant du thiomersal, car on a calculé que la quantité cumulée de mercure que supposaient les calendriers de vaccination initiale des nourrissons pouvait dépasser le seuil recommandé, fixé par l'Agence de Protection de l'Environnement concernant le méthylmercure. Il a donc été décidé, par précaution, que les États-Unis n'utiliseraient que des vaccins ne contenant pas de thiomersal, en partant de l'hypothèse que la pharmacocinétique de l'éthylmercure et celle du méthylmercure étaient identiques, bien que le thiomersal ne soit composé que d'éthylmercure.

Entre 2002 et 2008, le GACVS a examiné plusieurs études pharmacocinétiques et épidémiologiques portant sur le thiomersal. Les données sur la pharmacocinétique chez le nourrisson, y compris prématuré et de petit poids à la naissance, montraient que la demi-vie de l'éthylmercure était de 3 à 7 jours, qu'il était efficacement excrété dans les selles et qu'il ne s'accumulait pas durablement dans le sang puisque les concentrations revenaient aux niveaux de référence moins de 30 jours après la vaccination.

¹ See No. 41, 1999, pp. 337–338.

² GACVS invited additional experts to present and discuss evidence related to particular topics. These experts included persons affiliated with: Bambino Gesù Hospital, Rome, Italy; Center for Biologics Evaluation and Research (U.S. F.D.A.), Rockville MD, USA; John Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore MD, USA; Program for Applied Technologies in Health, Seattle, USA; Rochester General Hospital Research Institute, Rochester NY, USA; Shantha Biotechnics Limited, Hyderabad, India; University of California, Los Angeles CA, USA; University of Washington, Seattle WA, USA; Uppsala Monitoring Centre, Uppsala, Sweden.

¹ Voir N° 41, 1999, pp. 337-338.

² Le GACVS a invité d'autres experts à présenter et à analyser des données relatives à des sujets particuliers. Parmi eux figuraient des personnes affiliées à: l'Hôpital Bambino Gesù de Rome (Italie); le Center for Biologics Evaluation and Research (U.S. F.D.A.), Rockville MD (États-Unis); la John Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore MD (États-Unis); le Program for Applied Technologies in Health, Seattle (États-Unis); le Rochester General Hospital Research Institute, Rochester NY (États-Unis); Shantha Biotechnics Limited, Hyderabad (Inde); l'University of California, Los Angeles CA (États-Unis); l'University of Washington, Seattle WA (États-Unis); l'Uppsala Monitoring Centre, Uppsala (Suède).

At the June 2012 meeting, GACVS reviewed the most recently available information concerning the safety of thiomersal since it last reviewed this topic in 2008. A comprehensive review identified 28 publications that addressed mercury blood levels in the short and long term following vaccine administration, and epidemiological studies that examined the relation between thiomersal receipt and several health outcomes. Three ecological studies suggesting an association between thiomersal and neurodevelopmental disorders were found to be fraught with methodological flaws. In addition, the continuous increase in the number of cases of autism diagnosed in the USA despite removal of thiomersal from most vaccines strongly argues against a causal association (fulfilling the exposure and removal criteria). All other studies reviewed, which were conducted with more robust epidemiological designs and in different countries, failed to identify any association with neurodevelopmental disorders.

Recently published studies confirm that in all populations studied, including pre-term and low birth-weight babies, the half-life of ethyl mercury in blood is between 3 and 7 days. A quantitative risk assessment model for cumulative toxicity of thiomersal in humans by US Federal Drug Administration (FDA) was also reviewed. This methodology is based on a pharmacokinetic model of ethyl mercury and provides a framework for interpreting studies in animals and humans that evaluate linkages among dose, blood and brain levels, and toxicity. Using this framework the GACVS concluded that animal or human toxicity studies suggest that the levels of ethyl mercury attained in the blood and brain from cumulative doses of vaccines do not reach toxic levels, making biologically implausible any relation between thiomersal in vaccines and neurological toxicity.

Based on the current evidence, GACVS considers that no additional studies of the safety of thiomersal in vaccines are warranted and that available evidence strongly supports the safety of the use of thiomersal as a preservative for inactivated vaccines. GACVS believes that consideration of additional evidence suggestive of the contrary should be based on studies using the same high standards of epidemiological and causal inference needed for scientific research. Thiomersal allows millions of people worldwide to have access to life-saving vaccines and to date, no other safer and equally efficacious alternative has been identified for many vaccines.

Aluminium adjuvants

The GACVS reviewed 2 published papers alleging that aluminium in vaccines is associated with autism spec-

Lors sa réunion de juin 2012, le GACVS a examiné les informations disponibles les plus récentes sur l'innocuité du thiomersal depuis qu'il avait étudié cette question pour la dernière fois, en 2008. Une revue de littérature complète a permis de recenser 28 publications sur les concentrations de mercure dans le sang à court terme et à long terme après l'administration d'un vaccin et des études épidémiologiques portant sur le lien entre l'exposition au thiomersal et plusieurs conséquences sur la santé. Trois études écologiques qui semblaient indiquer l'existence d'un lien entre le thiomersal et des troubles du développement neurologique se sont avérées comporter des failles méthodologiques. En outre, l'augmentation constante du nombre des cas d'autisme diagnostiqués aux États-Unis malgré le retrait du thiomersal de la plupart des vaccins tend à démontrer de manière convaincante l'absence de lien de cause à effet (lorsque les critères d'exposition et de retrait sont remplis). Toutes les autres études examinées, qui ont été menées avec des structures épidémiologiques plus solides et dans différents pays, n'ont mis en évidence aucun lien avec des troubles du développement neurologique.

Des études publiées récemment confirment que, dans l'ensemble des populations étudiées, y compris les nourrissons prématurés et de petit poids à la naissance, la demi-vie de l'éthylmercure dans le sang est de 3 à 7 jours. Un modèle d'évaluation quantitative des risques concernant la toxicité cumulative du thiomersal chez l'homme, réalisée par la Federal Drug Administration (FDA) des États-Unis, a également été examiné. Cette méthodologie, basée sur un modèle pharmacocinétique de l'éthylmercure, fournit un cadre pour interpréter les études qui évaluent, chez l'animal et chez l'homme, les liens entre la dose, les concentrations dans le sang et dans le cerveau, et la toxicité. Sur la base de ce cadre, le GACVS a conclu que les études de la toxicité chez l'animal et chez l'homme tendaient à montrer que les concentrations d'éthylmercure dans le sang et dans le cerveau dues aux doses cumulatives de thiomersal présent dans les vaccins n'atteignaient pas un niveau toxique, ce qui rendait peu plausible du point de vue biologique un lien entre le thiomersal présent dans les vaccins et sa toxicité neurologique.

Sur la base des données actuelles, le GACVS considère qu'il n'est pas nécessaire d'effectuer des études supplémentaires sur l'innocuité du thiomersal dans les vaccins et que les données disponibles montrent de manière convaincante que son utilisation comme conservateur dans les vaccins inactivés est sans danger. Le GACVS estime que d'autres données suggérant le contraire ne devraient être prises en compte que sur la base d'études suivant les mêmes normes de haut niveau concernant l'inférence épidémiologique et causale, exigées pour la recherche scientifique. Le thiomersal permet à des millions de gens dans le monde de bénéficier de vaccins salvateurs et, à ce jour, aucune autre alternative plus sûre et aussi efficace n'a été trouvée pour de nombreux vaccins.

Adjuvants à base d'aluminium

Le GACVS a examiné 2 articles publiés avançant que l'aluminium contenu dans les vaccins est associé à des troubles du

trum disorders^{3,4} and the evidence generated from quantitative risk assessment by a US FDA pharmacokinetic model of aluminium-containing vaccines.

GACVS considers that these 2 studies^{3,4} are seriously flawed. The core argument made in these studies is based on ecological comparisons of aluminium content in vaccines and rates of autism spectrum disorders in several countries. In general, ecological studies cannot be used to assert a causal association because they do not link exposure to outcome in individuals, and only make correlations of exposure and outcomes on population averages. Therefore their value is primarily for hypothesis generation. However, there are additional concerns with those studies that limit any potential value for hypothesis generation. These include: incorrect assumptions about known associations of aluminium with neurological disease, uncertainty of the accuracy of the autism spectrum disorder prevalence rates in different countries, and accuracy of vaccination schedules and resulting calculations of aluminium doses in different countries.

The GACVS also reviewed the US FDA risk assessment model of aluminium in vaccines. The FDA calculations incorporate the most recently published aluminium risk assessments by adjusting for gastrointestinal absorption and uptake from the site of injection. The FDA analysis indicates that the body burden of aluminium following injections of aluminium-containing vaccines never exceeds safe US regulatory thresholds based on orally ingested aluminium even for low birth-weight infants. GACVS concludes that this comprehensive risk assessment further supports the clinical trial and epidemiological evidence of the safety of aluminium in vaccines. Current research on pharmacokinetics of aluminium in vaccines is ongoing and should be encouraged as a means of further validating and improving this model.

Vaccine safety in pregnancy and lactation

Several available vaccines have the potential to reduce maternal and fetal morbidity and mortality from preventable diseases. Thus, optimal protection against preventable diseases that pose a higher risk for disease and death in pregnant woman and their offspring should be balanced against the risk of malformations, abortions, stillbirth or other adverse outcomes that theoretically could affect the fetus as a result of vaccination in pregnancy. Maternal antibodies induced by vaccination dur-

spectre autistique^{3,4} ainsi que les données tirées d'une évaluation quantitative des risques réalisée sur la base d'un modèle pharmacocinétique des vaccins contenant de l'aluminium établi par la FDA des États-Unis.

Le GACVS considère que ces 2 études^{3,4} comportent de graves failles. Leur argumentation de base est fondée sur des comparaisons écologiques de la teneur en aluminium des vaccins et du taux des troubles du spectre autistique dans plusieurs pays. En général, les études écologiques ne peuvent pas servir à affirmer l'existence d'une association de cause à effet car elles n'établissent pas de lien entre l'exposition et son résultat chez un individu mais seulement des corrélations entre l'exposition et les résultats sur des moyennes dans les populations. Leur utilité réside donc avant tout dans la formulation d'hypothèses. Dans ce cas particulier cependant, des problèmes supplémentaires limitent tout l'intérêt potentiel qu'elles auraient pu avoir: suppositions incorrectes sur des associations connues entre l'aluminium et des maladies neurologiques, incertitudes sur les taux de prévalence des troubles du spectre autistique ainsi que sur les calendriers de vaccination et, donc, sur le calcul des doses d'aluminium qui en résultent, dans différents pays.

Le GACVS a également examiné le modèle d'évaluation du risque lié à l'aluminium dans les vaccins, établi par la FDA des États-Unis. Les calculs de la FDA intègrent les dernières évaluations publiées sur les risques associés à l'aluminium, en tenant compte de l'absorption au niveau gastro-intestinal et au point d'injection. Il ressort de l'analyse de la FDA que la charge d'aluminium dans l'organisme après des injections de vaccins qui en contiennent ne dépasse jamais les seuils de sécurité réglementaires fixés aux États-Unis sur la base de l'aluminium ingéré, même pour les nourrissons de petit poids à la naissance. Le GACVS en conclut que cette évaluation globale des risques va encore dans le même sens que les données épidémiologiques et les informations tirées des essais cliniques sur l'innocuité de l'aluminium dans les vaccins. Des travaux sur la pharmacocinétique de l'aluminium dans les vaccins sont en cours et ils doivent être encouragés car ils constituent un moyen de valider et d'améliorer encore ce modèle.

Innocuité des vaccins au cours de la grossesse et de l'allaitement

Plusieurs vaccins disponibles permettent de réduire la morbidité et la mortalité maternelles et fœtales attribuables aux maladies évitables. Il faut donc comparer le bénéfice d'une protection optimale contre les maladies évitables constituant un risque élevé de morbidité et de mortalité pour les femmes enceintes et leur enfant, par rapport au risque de malformation, d'avortement, de mortinaissance ou d'autres conséquences indésirables qui pourraient théoriquement concerner le fœtus après une vaccination de la mère en cours de grossesse. Les

³ Tomljenovic L, Shaw CA. Do aluminum vaccine adjuvants contribute to the rising prevalence of autism? *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2011; 105: 1489–1499.

⁴ Tomljenovic L, Shaw CA. Aluminum vaccine adjuvants: are they safe? *Current Medicinal Chemistry*, 2011; 18(17):2630–2637.

³ Tomljenovic L, Shaw CA. Do aluminum vaccine adjuvants contribute to the rising prevalence of autism? *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2011; 105:1489-1499.

⁴ Tomljenovic L, Shaw CA. Aluminum vaccine adjuvants: are they safe? *Current Medicinal Chemistry*, 2011; 18(17):2630-2637.

ing pregnancy are actively transferred to the fetus and confer passive protection in the infant after birth. GACVS recently established a subgroup to review the safety profile of several important vaccines for pregnant and lactating women. In addition to the review of available data on influenza vaccines described below, the committee also reviewed the accumulated safety data for rubella-containing vaccines when inadvertently administered to pregnant women to complement the review conducted in June 2008. GACVS concludes that the data remain very reassuring for the use of vaccines during pregnancy, with no evidence of adverse fetal outcomes identified. Protection of mothers at risk and their young infants will be critical to attain the reduction of morbidity and mortality due to infections that affect many populations around the world.

Use of influenza vaccines during pregnancy

As the risk of influenza disease is increasingly recognized among pregnant women and a growing body of evidence supports the benefits to infants of maternal vaccination, the committee reviewed the safety data available for influenza vaccines derived from clinical trials, observational studies, and spontaneous reporting. The data confirm the safety of non-adjuvanted trivalent inactivated seasonal influenza vaccines in pregnancy. For example in the USA outcomes of pregnancy were assessed in 3719 vaccinated pregnant women compared with 45 866 controls in the Vaccine Safety Datalink during the period 1997–2002. From 1990–2009, an estimated 11.8 million pregnant women were vaccinated in the USA. In addition, a review of spontaneous reports found no maternal deaths, no unexpected pattern of adverse pregnancy events or fetal outcomes, and no increased risk of adverse pregnancy outcomes when compared to background rates. Extensive evaluation during the 2009 influenza A(H1N1)pdm09 pandemic supported the safety of adjuvanted and non-adjuvanted influenza vaccines when used in pregnant women; overall, the safety profile was comparable to seasonal influenza vaccine in non-pregnant adults, and there was no evidence of teratogenicity or any other negative impact on pregnancy outcomes. In addition, preliminary data from a few studies of influenza vaccine in pregnant women have confirmed not only the benefit of providing protection in this vulnerable population, but positive effects in their infants, including the reduction of low birth weights, and a significant decrease in influenza-related pneumonia in young children.

Causality assessment of Adverse Events following Immunization

Attribution of causality to AEFI, especially those considered severe, of public importance, and programmat-

anticorps produits par la mère grâce à la vaccination pendant la grossesse sont transférés activement au fœtus et, après la naissance, ils confèrent une protection passive au nourrisson. Le GACVS a récemment créé un sous-groupe chargé d'étudier le profil d'innocuité de plusieurs vaccins importants pour les femmes enceintes et allaitantes. En plus d'examiner les données disponibles sur les vaccins antigrippaux, comme il est décrit ci-dessous, le Comité a étudié, pour compléter l'étude faite en 2008, les données accumulées sur l'innocuité des vaccins à valence rubéole administrés aux femmes enceintes par inadvertance. Le GACVS en conclut que les données restent très rassurantes en ce qui concerne l'utilisation des vaccins au cours de la grossesse, aucune issue indésirable pour le fœtus n'ayant été identifiée. La protection des mères à risque et de leur nourrisson sera cruciale pour parvenir à réduire la morbidité et la mortalité causées par les infections qui touchent un grand nombre de populations dans le monde.

Utilisation des vaccins antigrippaux pendant la grossesse

Avec la reconnaissance croissante des risques de la grippe pour la femme enceinte et de plus en plus de données montrant que la vaccination de la mère est bénéfique pour le nourrisson, le Comité a examiné les données disponibles sur l'innocuité des vaccins antigrippaux, tirées d'essais cliniques, d'études d'observation et de notifications spontanées. Celles-ci confirment l'innocuité des vaccins trivalents inactivés, sans adjuvants, administrés contre la grippe saisonnière pendant la grossesse. Par exemple, aux États-Unis, l'issue de la grossesse a été évaluée chez 3719 femmes enceintes vaccinées par rapport à un groupe témoin de 45 866 femmes provenant de la base de données Vaccine Safety Datalink, de 1997 à 2002. On estime que, de 1990 à 2009, 11,8 millions de femmes enceintes ont été vaccinées aux États-Unis. En outre, une étude des notifications spontanées n'a mis en évidence aucun décès maternel, aucune évolution inattendue des événements indésirables au cours de la grossesse ou des conséquences pour le fœtus, et aucun risque accru d'issue indésirable de la grossesse par rapport aux taux de référence. Une évaluation de grande ampleur menée en 2009 au cours de la pandémie de grippe A(H1N1)pdm09 a montré que l'utilisation des vaccins antigrippaux avec ou sans adjuvants chez la femme enceinte était sûre; dans l'ensemble, le profil d'innocuité était comparable à celui du vaccin contre la grippe saisonnière utilisé chez les femmes qui ne sont pas enceintes, et il n'y avait pas d'indice d'effet tératogène ou d'autre impact négatif sur l'issue de la grossesse. En outre, les données préliminaires tirées de quelques études ont confirmé que, chez les femmes enceintes, le vaccin antigrippal non seulement conférait une protection mais qu'il avait aussi des effets positifs pour l'enfant, notamment en réduisant le risque de petit poids à la naissance et en faisant baisser nettement celui de pneumonie grippale du jeune enfant.

Évaluation du lien de causalité en cas de manifestations postvaccinales indésirables

L'imputation de la causalité des MAPI, en particulier dans les cas considérés comme graves, importants pour la santé publique

ically disruptive, are critical for ensuring vaccine safety. In 2005, WHO published an *aide-mémoire* to a systematic, standardized causality assessment process for serious AEFI (including clusters), providing a method for individual causality assessment to be used by staff of national immunization programmes, regulatory authorities and pharmacovigilance or surveillance departments.⁵ After 7 years, several limitations had been identified during its use in the field, including: the need for more detailed guidance on the elements required to perform the assessment of causality, confusion over the terms used to classify the likelihood of association of the event to the vaccine, and the incomplete use of parameters for establishing causal association.

Following the GACVS decision to review the causality assessment system in December 2010, a working group was established to review the *aide-mémoire* and develop a method that would be simple, objective, adaptable and evidence-based when used by countries with different resources and capabilities. After concluding a thorough review of the most innovative methods available for determining causation for drugs and biologicals, an algorithmic scheme that incorporates additional elements of causation was designed. The guide was harmonized after the Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) network's newly developed algorithm which is available in the USA⁶ and the new definition of AEFI proposed by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS).⁷

The new WHO proposed method allows the National Committees for AEFI case review and causality assessment to screen serious cases reported by their surveillance system for completeness and quality of information, ensuring the objectiveness of the assessment. Cases deemed incomplete are directed towards additional case investigation and review. A checklist containing the elements of causality assessment was included to guide the committee or the assessor to gather the evidence needed for case review, and when completed allows the application of an algorithm that helps

ou susceptibles de perturber les programmes, est essentielle pour garantir l'innocuité des vaccins. En 2005, l'OMS a publié un aide-mémoire destiné à guider le lecteur dans l'application d'une procédure d'évaluation systématique et standardisée de la causalité des manifestations postvaccinales indésirables (y compris pour les grappes de cas). Il présentait une méthode d'évaluation de la causalité pour chaque cas, à l'intention du personnel des programmes nationaux de vaccination, des autorités de réglementation et des services de pharmacovigilance ou de surveillance.⁵ Sept ans plus tard, son application sur le terrain a montré ses limites. En effet, on a besoin d'orientations plus détaillées sur les éléments nécessaires pour évaluer la causalité, il existe une confusion concernant les termes employés pour classer la probabilité du lien entre la manifestation et le vaccin, et les paramètres permettant d'établir la relation causale ne sont pas complètement utilisés.

Après la décision prise par le GACVS, en décembre 2010, de revoir le système d'évaluation de la causalité, un groupe de travail a été créé pour revoir l'aide-mémoire et mettre au point une méthode susceptible d'être simple, objective, adaptable et fondée sur des bases factuelles et utilisable par des pays n'ayant pas tous les mêmes ressources et les mêmes capacités. Après un examen approfondi des méthodes les plus innovantes permettant de déterminer les causes pour les médicaments et les produits biologiques, un algorithme intégrant des éléments supplémentaires pour établir les causes a été mis au point. Le guide a été harmonisé suivant le nouvel algorithme mis au point par le Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) Network, disponible aux États-Unis,⁶ et la nouvelle définition de MAPI proposée par le Conseil des Organisations internationales des Sciences médicales (CIOMS).⁷

La nouvelle méthode proposée par l'OMS permet aux comités nationaux chargés d'examiner les cas de MAPI et d'évaluer la causalité de vérifier la complétude et la qualité des informations concernant les cas graves rapportés par leur système de surveillance, et ainsi de garantir l'objectivité de l'évaluation. Les cas pour lesquels les informations sont considérées comme incomplètes font l'objet d'une enquête et d'un examen supplémentaires. Une liste de contrôle comportant les différents éléments de l'évaluation de la causalité a été ajoutée pour aider le comité ou l'évaluateur à rassembler les données nécessaires à l'étude des cas. Une fois cette liste passée en revue, il est

预览已结束，完整报告链接和二维码如下：

https://www.yunbaogao.cn/report/index/report?reportId=5_28465

