

Université de Montréal

Prévalence, déterminants et facteurs prédictifs des occasions manquées de vaccination: une étude transversale  
chez les enfants âgés de moins de 24 mois dans le district d'Hardoi à Uttar Pradesh en Inde

Par

David Auguste

Département de Médecine sociale et préventive, École de Santé publique

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de maîtrise en Santé publique, option Recherche

Avril 2023

© David Auguste, 2023

*Ce mémoire intitulé*

**Prévalence, déterminants et facteurs prédictifs des occasions manquées de vaccination: une étude transversale chez les enfants âgés de moins de 24 mois dans le district d'Hardoi à Uttar Pradesh en Inde**

*Présenté par*

**David Auguste**

*A été évalué par un jury composé des personnes suivantes*

**Béatrice Godard**

Président-rapporteur

**Mira Johri**

Directrice de recherche

**Delphine Bosson-Rieutort**

Codirectrice

**Jean Noël Nikiema**

Membre du jury

## RÉSUMÉ

**Contexte :** La vaccination est une des meilleures procédures de prévention coût-efficaces. Des couvertures vaccinales non adéquates présentent des problèmes de Santé publique considérables. Réduire ou éliminer les occasions manquées de vaccination (OMV) dans les régions les plus vulnérables permettrait d'y augmenter la couverture vaccinale. L'Inde a un des plus grands programmes de vaccination dans le monde, cependant il y existe d'importants gradients de couvertures vaccinales d'une région à l'autre.

**Objectifs :** Cette étude visait à estimer la prévalence des OMV chez des jeunes enfants en zone rurale de Hardoi en Inde et identifier les potentiels déterminants et facteurs prédictifs des OMV.

**Méthodes :** Les données secondaires d'une étude pré-post ont été utilisées pour mener une étude transversale. Les OMV ont été définies selon la définition de l'Organisation mondiale de la santé. Deux sources d'information sur le statut vaccinal ont été considérées : mémoire des mère ou carnet de vaccination (M/C) pour les analyses principales; et carnet de vaccination seulement (CS) en analyse de sensibilité. La prévalence des OMV dans la première année de vie (OMV-1AV) chez les enfants de 12 à moins de 24 mois et celle des OMV pendant la période optimale de vaccination (OMV-PO) chez les 0 à moins de 24 mois ont été calculées par sexe et bloc administratif. Les potentiels déterminants des OMV ont été identifiés à l'aide de modèles hiérarchiques. Des modèles prédictifs ont été construits pour identifier les facteurs qui permettraient de mieux cibler les enfants plus à risque d'OMV: leur pouvoir prédictif a été évalué avec la statistique c.

**Résultats :** La prévalence des OMV-1AV selon la source M/C est de 19,3% ; celle selon CS est de 76,0%. La prévalence des OMV-PO selon M/C est de 14,6% alors qu'elle est de 65,7% selon CS. Pour les OMV-1AV et les OMV-PO, la prévalence variait d'un vaccin à l'autre mais seulement selon CS. Les déterminants des OMV varient selon la source d'information sur le statut vaccinal. Les principaux potentiels déterminants selon M/C sont: problèmes logistiques (OMV-1AV Rapport de cotes (RC) = 3,38; OMV-PO RC = 2,59); malaise ressenti chez l'enfant (OMV-1AV RC = 0,37; OMV-PO RC = 0,52); refus des vaccinateurs de vacciner sans avoir le carnet de vaccination (OMV-1AV RC = 5,66; OMV-1AV RC = 5,23); effets secondaires (OMV RC = 8,24; OMV-PO RC = 5,62); et le fait qu'un membre de la famille s'oppose à la vaccination de l'enfant; (OMV-1AV RC = 4,03; OMV-PO RC = 4,61). Des modèles prédictifs efficaces ont été construits et présentaient des statistiques c variant entre 0,72 et 0,79. Certains facteurs permettaient d'améliorer le pouvoir prédictif des modèles sans être nécessairement des potentiels déterminant des OMV tel que le temps de déplacement à pied entre le ménage et le centre de vaccination.

**Retombées :** Les résultats suggèrent que la situation des OMV est complexe que ce soit du point de vue de la source d'information sur le statut vaccinal, de l'identification de leurs potentiels déterminants ou sur la capacité à cibler les individus les plus à risque. Les divergences au niveau des estimations de la prévalence selon la source d'information soulignent l'importance d'assurer un meilleur contrôle de la validité des sources d'information afin de maximiser l'exactitude des informations fournies.

**Mots-clés :** vaccination des enfants; occasions manquées de vaccination; déterminants; modèles statistiques hiérarchiques; couverture vaccinale; prévalence; prédiction; apprentissage automatique

## ABSTRACT (RÉSUMÉ EN ANGLAIS)

**Introduction:** Missed opportunities for vaccination (MOV) affect vaccination coverages and contribute to create considerable vaccination gradient between and within regions. In India, despite major vaccination accomplishments, important vaccination gradients persist. MOV have been reported but the situation is not well known in many parts of the country.

**Aim:** Quantify MOV in children in rural Hardoi district and identify potential determinants and predictive factors.

**Methods:** We defined MOV using the definition of the World Health Organization. Our outcomes were missed opportunities for vaccination in first year of life (MOV-FYL) and missed opportunities for on-time vaccination (MO-OTV). We used a cross-sectional design. Vaccination status was verified according to two sources: by mothers' recalls OR children vaccination card for the main analysis; and by vaccination card only for sensitivity analysis. We calculated the prevalence of both outcomes in a clustered population of 0 to under 24month-old children recruited in a census-like manner from rural area in Hardoi, India. We used multilevel binary logistic regression to identify potential determinants of MOV and multivariable logistic regression to built prediction models.

**Results:** The prevalence was 19.30% and 14.39% for MOV-FYL and MO-OTV respectively. There were little variations across child sex and vaccines. However, among vaccination cardholders, the prevalence was 75.99% and 65.73% for MOV-FYL and MO-OTV respectively and varied across vaccines. Marked potential determinants using the main source of information about vaccination status were: logistics problems (MOV-FYL Odds Ratio (OR) = 3.38; MO-OTV OR = 2.59); child feeling unwell (MOV-FYL OR = 0.37; MO-OTV OR = 0.52); the refusal of health provider to vaccinate without the vaccination card (MOV-FYL OR = 5.66; MO-OTV OR = 5.23); side effects (MOV-FYL OR = 8.24; MO-OTV OR = 5.62); and family member not allowing vaccination (MOV-FYL OR = 4.03; MO-OTV OR = 4.61). Predictive models for MOV-FYL and MO-OTV yielded c statistics around 0.72 and

0.79 respectively and had the best sensitivity/specificity balance when used in a population with 15%-20% probability of MOV.

**Conclusion:** Our study revealed that quantifying the prevalence of MOV is rather complexed. The source of information about vaccination status is key to obtain the best estimates, hence the knowledge on the reliability of the information from the card or obtained from recalls is a must. Many potential modifiable determinants should be explored and there is potential for predictability: interventions should be developed to reduce risks of MOV in targeted individuals, increase vaccination coverage and reduce vaccination gradients.

**Keywords: Vaccination:** Child immunization; Missed opportunity for vaccination; determinants; multilevel modeling; vaccination coverage; prevalence; prediction; machine learning

## Table des matières

RÉSUMÉ.....	2
ABSTRACT (RÉSUMÉ EN ANGLAIS).....	4
LISTE DES TABLEAUX.....	7
LISTE DES FIGURES.....	8
LISTE DES TABLES.....	9
LISTE DES ANNEXES .....	10
SIGLES .....	11
REMERCIEMENTS.....	12
AVANT-PROPOS .....	13
I- INTRODUCTION .....	14
<b>1.1- L'importance de la vaccination pour la santé des populations:</b> .....	14
<b>1.2- Les barrières à la couverture vaccinale : les occasions manquées de vaccination, défi de taille .....</b>	16
<b>1.3- Des situations d'OMV plus complexes que d'autres: l'exemple de l'Inde.....</b>	18
<b>1.4- OMV dans le district d'Hardoi : une opportunité de lancer une intervention .....</b>	21
<b>1.5- Solution pour la gestion de données de plus en plus complexes .....</b>	22
<b>1.6- Objectifs et hypothèses: .....</b>	23
II- MÉTHODES .....	23
<b>2.1- Devis d'études .....</b>	23
<b>2.2- Population et collecte de données.....</b>	24
<b>2.3- Échantillonnage .....</b>	25
<b>2.4- Définitions et opérationnalisation .....</b>	26
<b>2.5- Analyses statistiques .....</b>	29
<b>2.6- Considérations éthiques.....</b>	36
III- RÉSULTATS.....	38
<b>3.1- Article scientifique.....</b>	38
<b>3.2- Résultats complémentaires .....</b>	79
IV- DISCUSSION .....	82
<b>4.1- Retour sur les résultats.....</b>	82
<b>4.2- Évaluation des résultats selon un cadre conceptuel de santé publique et recommandations .....</b>	84
<b>4.3- Forces et limites du projet .....</b>	88
V- CONCLUSION .....	90
ANNEXES.....	91
RÉFÉRENCES.....	95

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Doses de vaccins et de suppléments recommandés par groupe d'âge- Une adaptation de documents produits par la National Health Mission- Department of Health and Family Welfare, Government of India (78, 79)-.....	27
Tableau 2: Définitions alternative de contact avec les services de santé pour les analyses de sensibilité .....	28
Tableau 3: Période optimale de vaccination recommandée.....	31
Tableau 4 : Résumé des analyses statistiques par modélisation .....	35
Tableau 5 : Prévalence globale et prévalence par strate des OMV- priorité au carnet vaccinal vs carnet vaccinal seulement.....	81



## LISTE DES FIGURES

Figure 1: Occasions manquées de vaccination- déterminants et conséquences (22, 26, 29) .....	18
Figure 2: Carte de l'Inde indiquant l'emplacement du district d'Hardoi dans l'état Uttar Pradesh. Cette carte a pour but de situer Hardoi, lieu où s'est focalisée le projet, elle ne reflète pas nécessairement fidèlement les frontières légales actuelles du Pays. (Auteurs: User:Haros based on map created by w:user:Nichalp & w:user:Planemad).....	24
Figure 3: Structure de la stratégie d'échantillonnage .....	25
Figure 4: Flow Diagram.....	68

## LISTE DES TABLES

Table 1: Socio-demographic characteristics of study participants.....	69
Table 2: Overall prevalence of missed opportunities for vaccination and prevalence of missed opportunities for vaccination by groups (child sex; vaccines; block) .....	70
Table 3: Potential determinants of Missed Opportunities for Vaccination Note that delivery at home or on the way to the hospital increases the risk of MOV (as one would expect) For travel time $\geq 30$ minutes, what is the group size.....	73
Table 4: Predictive Models .....	73
Table 5: Missed Opportunity for vaccination based on multiple definitions of contact with health services .....	74

## LISTE DES ANNEXES

Annexe 1: Stratégie de recherche systématique sur PubMed .....	91
Annexe 2: Exemple de questionnaire standardisé utilisé par Tika Vaani.....	92
Annexe 3: Vaccins recommandés par CDC pour les enfants âgés moins de 24 mois (70).....	93
Annexe 4: Extrait de la lettre d'approbation éthique par l'ICER du projet original de Tika Vaani .....	94

## SIGLES

**CERSES:** Comité d'éthique de la recherche en sciences et en santé

**CI:** Confidence interval

**CS:** Carnet de vaccination seulement

**IC:** Intervalle de confiance

**IPV:** Inactivated polio vaccine

**M/C:** Mémoire de la mère OU carnet de vaccination

**MO-OTV:** Missed opportunity for on-time vaccination

**MOV-FYL:** Missed opportunity of vaccination in first year of life

**MOV:** Missed opportunity for vaccination

**MR:** Measles-Rubella vaccine

**OMS:** Organisation mondiale de la santé

**OMV-1AV:** Occasion manquée de vaccination dans la première année de vie

**OMV-PO:** Occasion manquée de vaccination au cours de la période optimale

**OMV:** Occasion manquée de vaccination

**OPV:** Oral polio vaccine

**OR:** Odds ratio

**Penta:** Pentavalent vaccine

**PD:** Prevalence difference

**RC:** Rapport de cotes

**RV:** Rotavirus vaccine

**S.E.:** Standard Error

**SRAS-CoV-2:** Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère

**UIP:** Universal Immunization Programme

**VHND:** Village Health Nutrition Day

## REMERCIEMENTS

D'abord et avant tout, j'aimerais remercier Dieu de m'avoir donné les moyens de passer à travers toutes les épreuves de ma vie, de compléter ce mémoire et d'avoir mis sur mon chemin toutes les personnes que j'aimerais remercier car tous ces remerciements Lui reviennent aussi.

Je remercie mes parents qui sont mes piliers, mes gardiens, mes tout premiers guides depuis ma naissance et qui me poussent à viser toujours plus haut (Excelsior). Sans eux, je ne serais pas ou je suis dans ma vie.

Je remercie mon frère et ma sœur pour les nombreux échanges au cours de mes parcours universitaires loin de la famille pendant les meilleurs moments et les périodes difficiles. Votre présence, même de loin, a eu un impact positif incommensurable.

Je tiens à remercier ma Directrice de Mémoire, Dre Mira Johri pour m'avoir donné cette opportunité inestimable de m'accueillir dans son équipe de recherche. Mira a été très présente tout au long de mon projet. Voici un fait intéressant: nos échanges par courriels se faisaient parfois aussi rapidement que par textos. Merci à une excellente mentor!

J'aimerais aussi remercier ma Co-directrice, Dre Delphine Bosson-Rieutort qui est arrivée en renfort à un moment critique de mon projet. Delphine a apporté une solide contribution grâce à son expertise dans la méthodologie et grâce à sa grande vision qui m'ont donné une meilleure perspective de recherche.

Je remercie mon amie Sylvine qui m'a inspiré en me rappelant que si un protocole de revue systématique et une revue systématique en entier pouvaient être réalisés en une seule journée et mériter un A+, il devrait bien avoir moyen de rédiger un mémoire en quelques semaines sachant que quasi toutes les analyses avaient été faites.

Je remercie mon ami Aboubacar James de m'avoir impliqué dans ses projets de recherche. Cela m'a permis de continuer à me faire la main en recherche dans différents domaines d'études et à garder un bon niveau.

Je remercie toutes les personnes exceptionnelles de mon Comité de Vie étudiante (C-VE) (janvier 2020 à septembre 2021), le meilleur de tous les temps, pour m'avoir permis au cours de ma scolarité d'aider à améliorer la vie étudiante de notre École de Santé publique. Notre collaboration et nos activités nous ont permis de rester sain(e)s de corps et d'esprit, surtout pendant les moments les plus difficiles de la pandémie. Merci à SC, LSG, CFG, IFSA, BC, RBI, BFC, AD GJV, LPStP, J...TS, MT, NV, SS, JB, MD, ML! Et un merci spécial à la Vie étudiante de l'ESPUM!

## AVANT-PROPOS

Ce mémoire a été réalisé en utilisant des données destinées au projet « Image recognition based data entry processes to ensure immunization completeness and auditing of reported data » BT/IDIA0172/04/17, financé par le *Biotechnology Industry Research Assistance Council of India* dans le cadre du concours: *Grand Challenges India Funding Opportunity: "Immunization Data: Innovating for Action (IDIA)"*. Le mémoire constitue une partie amorce du projet. Les résultats seront présentés à l'équipe de recherche en Inde, aux parties prenantes du gouvernement indien responsables de la vaccination et à l'Organisme à but non lucratif (Raah Health and Social Development Foundation) qui travaille directement sur le terrain pour partager les résultats avec les travailleurs de la santé et les représentants élus des villages qui font l'objet de l'étude. Les résultats seront soumis à une revue scientifique pour publication.

Le projet de recherche fera aussi l'objet d'un rapport pour Mitacs ([Mitacs | Inspiring Innovation](#)) qui a offert une bourse pour encourager l'innovation en recherche tel que l'usage de l'apprentissage automatique (*machine learning*).

## I- INTRODUCTION

### 1.1- L'importance de la vaccination pour la santé des populations:

La vaccination est une procédure se caractérisant principalement par trois fonctions, soit *i)* celle de stimuler le système immunitaire d'un organisme vivant pour lui conférer une forme de protection qui réduira de façon significative, voir éliminera le risque de contracter certaines maladies potentiellement dangereuses ; *ii)* de réduire le risque de développer la forme grave de la ou des maladies contre lesquels elle protège ; et *iii)* de prévenir la transmission d'une ou des maladies qui s'y rapportent (1, 2). En dépit du fait que certains groupes d'individus doutent de son utilité pour son utilisation chez les humains (2, 3), le rôle important que joue la vaccination parmi diverses stratégies mises en place pour changer positivement la vie des populations est bien fondé. Les changements peuvent se traduire en bénéfices sociétaux majeurs telle que la diminution de la mortalité globale (4, 5). L'augmentation de l'espérance de vie au cours des quelques dernières dizaines d'années est en partie attribuable à la réduction du décès néonatal et infantile grâce à la vaccination (6). Par exemple, de 1980 à 2006, une diminution colossale de 90% dans les décès néonataux dus au tétanos dans 194 pays coïncide avec une forte augmentation de la couverture vaccinale de 15% à 90% (4). Outre les impacts positifs sur le plan sanitaire, la vaccination a permis à de nombreux pays d'éviter de subir des pertes économiques importantes en productivité et d'éviter de dépenser des sommes très importantes en soin de santé pour traiter un grand nombre de personnes atteintes de maladies évitables et/ou souffrant de leurs complications (5, 7). Par exemple, selon une évaluation de stratégie de vaccination de masse effectuée dans 94 pays à faible et moyen revenu, les auteurs ont rapporté qu'un investissement de quelques dizaines de milliards de dollars pour la vaccination chez les enfants se traduisait en un retour sur investissement de quelques centaines de milliards de dollars, c'est-à-dire se traduisant en une réduction dans les dépenses pour des traitements qui auraient été nécessaires sans les programmes de vaccination chez les enfants en tenant compte de facteurs tels que le coût des vaccins, les frais associés à la chaîne d'approvisionnement et la prestation des services (7). Il faudrait tout de même considérer ces chiffres avec modération étant donné que certains des facteurs considérés par les auteurs dans les calculs sur l'investissement pourraient ne pas refléter adéquatement l'impact attribuable aux programmes de vaccinations qui ont été ou aurait été implémentés (car ne tient pas compte de certains autres facteurs). Cela étant dit, le fait que la vaccination est une des meilleures stratégies de prévention coût-efficaces est bien documenté dans la littérature scientifique (3, 4, 8, 9).

Lorsque nous faisons face à un dangereux pathogène qui se propage dans le monde et qu'aucun vaccin contre ce pathogène ou contre la maladie qu'il cause n'est disponible, les stratégies de distanciation sociale et physique sont recommandées ou imposées par les autorités pour limiter la transmission de la maladie causée par le pathogène (10, 11). Cette stratégie est à court terme un moyen efficace qui permet aux individus de se protéger et de protéger les autres (10). Cependant, le cours de la vie peut être altéré étant donné que les activités sociétales « normales » sont freinées ou mises sur pause (9). Ceci peut éventuellement affecter l'économie et le bien-être des populations (9, 12, 13). Le contexte de la récente crise sanitaire provoquée par la pandémie de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) (14), maladie pour laquelle aucun vaccin n'était disponible avant 2021 illustre fidèlement ce scénario. La valeur de la vaccination est simple à saisir en étant témoin de l'impact de son absence au niveau mondial. Parallèlement, lorsqu'un vaccin est disponible contre le pathogène ou la maladie qu'il cause, assurer la vaccination d'une proportion élevée de personnes éligibles serait le moyen recommandé pour permettre à ces personnes de se protéger et de protéger les plus vulnérables. Dans un tel scénario, les activités sociétales « normales » pourraient suivre leur cours. Dans bien des cas, atteindre et maintenir une couverture vaccinale élevée est une des options optimales connues pour protéger les populations contre la propagation d'un pathogène dangereux (3, 4). Étant donné que les populations communiquent entre elles en faisant du commerce, par échanges physiques et par circulation massives d'individus entre les frontières, il y a un souci constant de l'existence d'un potentiel vecteur de pathogènes entre populations. En général, une couverture vaccinale élevée contre les maladies causées par ces pathogènes circulant de populations en populations peut réduire de manière significative leur propagation et sauver des vies. Prenons l'exemple de la variole qui a été éradiquée avec des efforts et des collaborations mondiaux colossaux pour assurer une couverture vaccinale importante au niveau mondial (15).

Il faut garder à l'esprit qu'il existe plusieurs maladies graves non contagieuses dont les pathogènes qui sont à leur origine sont très répandus dans le monde. Heureusement, un grand nombre de ces maladies peuvent aussi être prévenues par la vaccination. Prenons l'exemple du tétanos, une maladie infectieuse non contagieuse causée par la bactérie *Clostridium Tetani* ubiquitaire dans l'environnement (principalement dans le sol et dans les zones poussiéreuses) (16, 17). La maladie causée par cette bactérie peut se répandre par une aiguille infectée, une coupure subie avec des outils ou d'autres objets rouillés par exemple. La toxine libérée par les spores cause de violents spasmes pouvant mener à la mort. L'omniprésence de *Clostridium Tetani*, et la facilité avec laquelle un individu peut contracter le tétanos, rendent les populations de tout groupe d'âge non-immunisées relativement vulnérables, particulièrement les enfants et les personnes âgées (18). Il n'est pas surprenant de retrouver des vaccins contre le tétanos dans les programmes de vaccination de nombreux pays



(18) généralement en combinaison avec d'autres vaccins (hépatite B, diphtérie, tétanos, coqueluche et l'*Haemophilus influenzae* de type b- Hib).

Les exemples présentés plus haut illustrent la place importante que prend la vaccination dans nos communautés d'un point de vue santé publique. Tout obstacle qui pourrait interférer avec une vaccination adéquate des populations peut donc constituer un problème majeur de santé publique. En effet, il existe des obstacles qui peuvent nuire au bon fonctionnement d'un système ou d'un programme vaccinal. Ces obstacles que l'on peut appeler « barrières à la vaccination » peuvent se présenter sous diverses formes pour diverses raisons. Les barrières à la vaccination ont le potentiel d'affecter plusieurs populations à la fois comme dans le cas d'une pandémie telle que celle de la COVID-19. Dans une telle situation où les populations tout autour du globe sont affectées, les barrières à la vaccination deviennent un enjeu de santé mondiale. Plus concrètement, on peut se demander de quelle manière ces barrières se manifestent et comment peuvent-elles affecter les populations?

### **1.2- Les barrières à la couverture vaccinale : les occasions manquées de vaccination, défi de taille**

Il existe des vaccins pour lesquels la couverture vaccinale mondiale est élevée. Par exemple, en 2018, la couverture vaccinale pour l'ensemble des trois doses du vaccin contre l'*Haemophilus influenzae* de type b (Hib) a été estimée à 72% (19). Pour la même année, il a été rapporté que 85% des enfants dans le monde ont reçu au moins une dose de vaccin contre la poliomyélite. Enfin, d'autres estimations de 2018 générées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) soulignent que près de 90% des enfants dans le monde ont reçu leurs trois doses de combinaison de vaccins contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (c'est-à-dire DTP1; DTP2; et DTP3) (19). Ces données sont encourageantes certes, mais elles cachent une triste réalité lorsque rapportées en mesures globales. En effet, en raison de barrières à la vaccination de natures diverses, non seulement il existe d'importants gradients de couverture vaccinale d'un pays à l'autre, mais plus marquant encore, on observe des gradients de couverture vaccinale à travers un même pays (20). Les barrières à la vaccination peuvent agir au niveau du système (par exemple pour des raisons d'ordre politique), au niveau des fournisseurs de soins (ex. le fait de ne pas se renseigner systématiquement au sujet du statut vaccinal du patient), ou même au niveau du consommateur (ex. refus de se faire vacciner par crainte de l'inconnu).

Les barrières à la couverture vaccinales sont souvent à l'origine des occasions manquées de vaccinations (OMV), définies par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme suit :

*« Toute visite d'un enfant (ou d'un adulte) remplissant les conditions requises pour la vaccination (non vacciné, partiellement vacciné, non à jour et ne présentant aucune contre-indication à la vaccination) dans un établissement de santé qui n'aboutit pas à l'injection de toutes les doses de vaccins pour lesquelles ce dernier remplit les conditions. » (21)*

Les OMV affectent négativement les couvertures vaccinales, rendant les populations vulnérables à des pathogènes potentiellement dangereux (22, 23). Les OMV sont observés partout dans le monde qu'il s'agisse de pays à revenu faible, moyen ou élevé. Par exemple, plusieurs cas d'OMV ont été rapportés en Afrique subsaharienne pour tous vaccins pour les enfants âgés de 12 à 23 mois (24); en Inde dans le cas du vaccin anténatal contre l'influenza chez les femmes enceintes (25); ou aux États-Unis pour les vaccins contre le VPH chez les adolescentes (20). Ainsi, les vaccins ne sont pas systématiquement administrés aux individus éligibles malgré qu'ils aient eu un contact avec les services de santé. Bien que plusieurs études aient été menées sur les OMV, celles-ci ne couvraient pas nécessairement les populations les plus vulnérables considérant tous facteurs connus en lien avec la pauvreté, les croyances et la politique principalement (23, 24, 26). Une revue systématique menée en 2014 sur les OMV dans les pays à faible et moyen revenu (23) suggère que les problèmes liés aux OMV devraient être examinés au cas par cas car leurs déterminants (ex. un niveau d'éducation inadéquat au sujet des vaccins) et leurs conséquences (ex. une faible couverture vaccinale engendrant des hauts taux de morbidité et de mortalité) sont très spécifiques à la population dans laquelle on les retrouve et parce que les interventions visant à les réduire sont, à ce jour, limitées. Une revue systématique plus récente publiée en 2018 se focalisant principalement sur les stratégies de réduction des OMV a démontré qu'investir sur l'éducation des patients (déterminée selon leur niveau d'éducation scolaire et leur connaissance de la vaccination), la traçage de patients (faire un suivi actif du dossier des patients qui ont déjà été pris en charge par le système) et/ou le suivi de l'engagement des fournisseurs des soins envers les patients (analyser la qualité des soins du point de vue des patients et des résultats de santé obtenus) constitue une avenue potentiellement efficace à exploiter pour réduire les OMV dans les pays à faible et moyen revenu (26). Néanmoins, étant donné les différences interrégionales, d'un pays à l'autre, en matière de structure des soins de santé, des programmes de vaccination et des stratégies d'éducation et des valeurs culturelles, on se doit d'explorer davantage les questions liées aux enjeux qu'engendrent les OMV autant de manière globale qu'au cas par cas.

Il est à noter que les OMV n'ont pas que pour conséquences une baisse de couverture vaccinale, ou une baisse de la couverture vaccinale sous le seuil critique de l'immunité collective Figure 1: Occasions manquées de vaccination- déterminants et conséquences (22, 26, 29) (Figure 1). En effet, une couverture vaccinale non adéquate implique d'importants enjeux pour la population et ce même si la couverture vaccinale

demeure élevée (car une couverture vaccinale élevée peut être quand même inadéquate si un certain seuil n'est pas atteint par exemple): les OMV peuvent avoir un effet néfaste du point de vue de la santé individuelle mais aussi au niveau économique puisque le nombre d'individus sous vaccinés à cause d'OMV peuvent potentiellement engendrer des pertes économiques importantes et des coûts élevés pour le système de santé; outre l'augmentation du taux de morbidité, une hausse de la mortalité de toute cause peut s'en suivre (4, 21, 22, 26-28); enfin, hypothétiquement, ne pas adresser les OMV pourrait parallèlement se traduire en d'autres manquement d'intégration de services de santé similaires, tels que des occasions manquées d'administration de la vitamine A, des occasions manquées de prévention ou de fournir des traitement contre le paludisme, ou encore des occasions manquées de déparasitage (Figure 1).

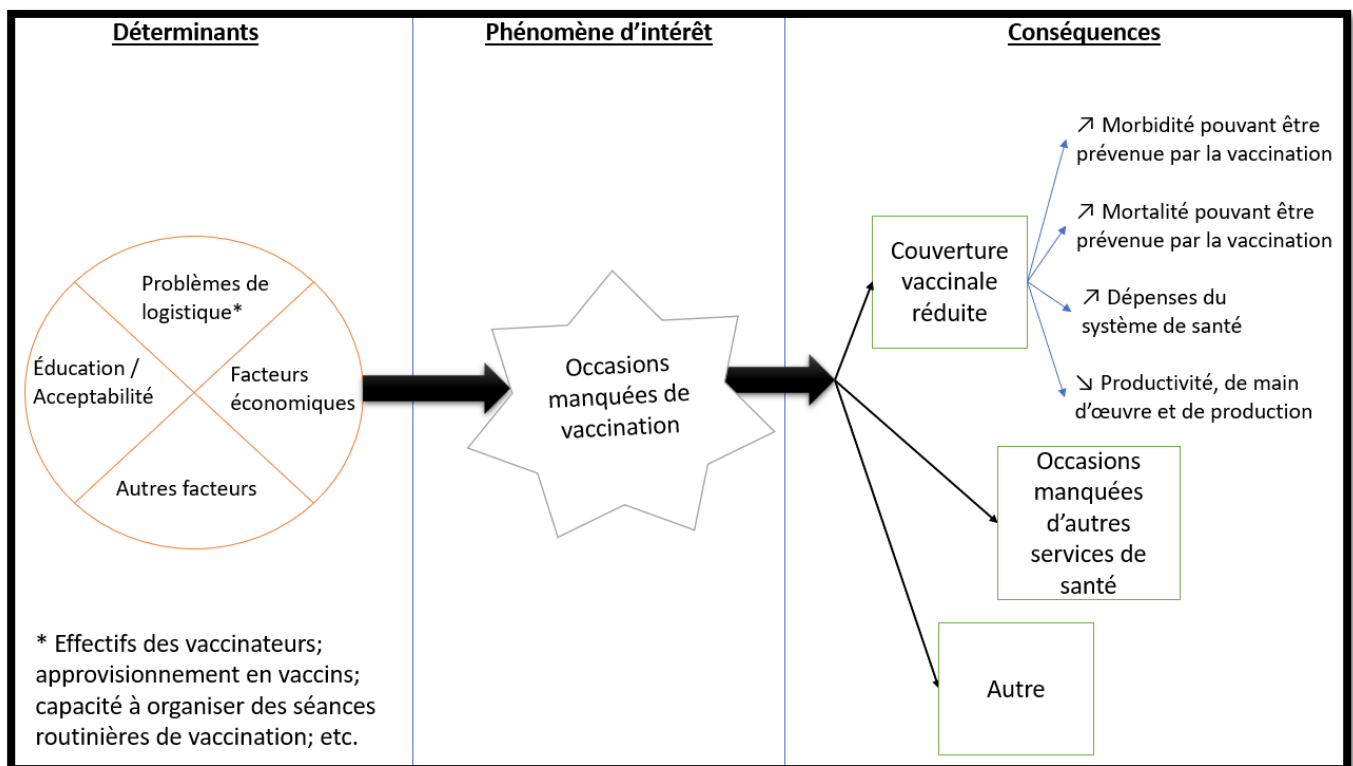


Figure 1: Occasions manquées de vaccination- déterminants et conséquences (22, 26, 29)

### 1.3- Des situations d'OMV plus complexes que d'autres: l'exemple de l'Inde

En théorie, lorsque les OMV s'expliquent principalement par des facteurs clairs et relativement simple à définir et identifier telles que des situations financières précaires au niveau individuel, ou par des barrières d'ordre économiques affectant des régions ou des pays, dresser le portrait des problèmes liés aux OMV serait relativement simple. Cependant, il existe des situations complexes et bien plus difficile à expliquer. Par

exemple, certains pays ont un programme de vaccination à l'échelle nationale, mais malgré le caractère universel de ce programme, des barrières à la vaccination persistent, lesquelles pouvant engendrer des occasions manquées de vaccination.

L'Inde est un exemple de situation particulière d'enjeux complexes liés à la couverture vaccinale et présente des accomplissements notables dans l'histoire de la vaccination. En 2014, l'OMS a déclaré que la poliomyélite était officiellement éradiquée du pays (30) grâce aux efforts du gouvernement de l'Inde avec l'appui d'acteurs externes parmi lesquels on compte l'OMS, UNICEF et Rotary International (31). De plus, l'année 2015 a été marquée par l'élimination du tétanos maternel et néonatal sur le territoire (32, 33). Encore une fois, ces accomplissements ne sont ni seulement ni principalement dus à la contribution d'acteurs externes puisque le gouvernement de l'Inde a joué un rôle majeur dans l'amélioration du statut vaccinal de sa population. En effet, le gouvernement a créé en 1985 un programme de vaccination universel, l'*Universal Immunization Programme* (UIP)- découlant du *Expanded Programme for Immunization* (créé en 1978)- qui a été implanté dans tout le pays dès 1990 (34). L'UIP est considéré comme étant l'un des plus grands programmes sanitaire dans le monde et a contribué de manière importante à la réduction du taux de mortalité estimée à 66% chez les enfants de moins de 5 ans entre 1990 et 2016 (35). En outre, des estimations de l'OMS ont mis de l'avant les améliorations dans la couverture vaccinale qui, par exemple, a été en constante croissance pour la troisième dose de vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (DTP3) entre 1999 et 2013 (35), passant de 60% à 80%. En 2005, face aux nombreux décès chez les jeunes enfants âgés de 0 à 5 ans à cause de la rougeole, le gouvernement de l'Inde a procédé à d'importants changements de politiques et de stratégies visant entre autres à améliorer les infrastructures en santé, permettant de réduire drastiquement la mortalité dans ce groupe cible en 8 ans qui s'élevait à environ 62 000 et qui a chuté de 61% pour atteindre les 24 000 en 2013 (36).

Le programme de vaccination en Inde a permis de réaliser des progrès considérables en matière d'immunisation de masse, menant à une amélioration considérable de l'espérance de vie. Cependant, il existe tout de même des failles importantes (37) qui affectent négativement le rendement du programme en termes de proportions de personnes vaccinées, affectant ainsi la santé des populations: la mortalité due à certaines maladies pouvant être prévenues par une vaccination adéquate demeure élevée à cause d'un niveau de vaccination insuffisant. Par exemple, la mortalité à cause de la rougeole était toujours élevée chez les enfants en 2013 (36) et selon de plus récentes estimations, elle est restée relativement élevée les années qui ont suivi. En 2017, on a estimé à plus de 35 000 le nombre de décès chez les enfants en Asie du Sud-Est à cause de la rougeole (38). Ce nombre a dépassé les 39 000 l'année suivante (39). Bien qu'il ne s'agisse pas que de l'Inde, une proportion importante de ces décès a eu lieu en Inde sachant que l'Inde est l'un des pays avec le plus

grand nombre de jeunes enfants éligibles qui n'ont pas reçu leur première dose du vaccin contre la rougeole (36). En effet, les chiffres sont estimés à environ de 2,9 millions, plaçant l'Inde en deuxième position après le Nigéria avec 3,9 millions d'enfants non vaccinés et juste devant le Pakistan et l'Indonésie qui en comptent 1,2 millions (40). En plus des multiples décès causés par des maladies pouvant être prévenues avec la vaccination, telle que la poliomyélite, il existe en Inde de forts gradients de couverture vaccinale. Par exemple, chez les enfants âgés entre 12 et moins de 24 mois, la couverture vaccinale globale de l'hépatite B estimée en 2015-2016 était de 63% mais s'étendait entre 39% et 91% à travers le pays, pour Gujarat et Punjab respectivement (41). Toujours en 2015-2016, selon un rapport de la *National Family Health Survey Report*, la couverture vaccinale globale, incluant tous les vaccins, se retrouvait approximativement à 62% et variait entre 52% et 70% lorsque l'on comparait le quintile le plus bas à celui le plus haut. (37). Ces données dévoilent que la couverture vaccinale varie grandement d'un vaccin à l'autre, d'une région à l'autre et suivant le statut socioéconomique, suggérant que les barrières à la vaccination sont multifactorielles.

Ce dernier point est également renforcé par la littérature scientifique. En effet, d'autres données indiquent qu'au moins une certaine proportion des couvertures vaccinales sont affectées par des OMV qui résultent de barrières multiples (42-44). Une recherche systématique effectuée sur PubMed (Annexe 1: Stratégie), Embase et Global Health depuis leur création jusqu'à février 2020 nous a permis d'identifier vingt-deux études sur l'Inde incluant une revue narrative et 21 articles primaires. La plupart des articles primaires qui admettent un problème notable de couverture vaccinale dans leur population cible se sont focalisés principalement sur les OMV (25, 42-55). Les estimations de la prévalence des OMV variaient entre 10% et 60% (42, 44, 45) et une dizaine de ces études portaient sur les enfants (42, 43, 45-50, 56, 57) ou les enfants et leur mère (25, 44). Une proportion non négligeable d'études a été menée dans l'état Uttar Pradesh (42, 49, 51, 53, 58, 59) indiquant possiblement qu'il existe de nombreuses lacunes dans les connaissances dans la région et il serait tout aussi plausible de dire que c'est en raison du fait que les besoins sont grands dans cette zone à 200 millions d'habitants que les auteurs se sont autant focalisés sur cette dernière.

En dépit du fait que quelques études aient été publiées au sujet des OMV en Inde, celles-ci présentent des limites notables. Premièrement, les études disponibles n'ont pas toutes adopté la même définition des OMV : cinq des études identifiées ont clairement indiqué utiliser la définition de l'OMS même si elles présentaient des variations (25, 42, 46, 47, 50, 60), alors que six autres études ont employé une définition similaires mais sans faire mention du contact avec les services de santé (parfois cette condition étaient implicite puisqu'il y avait un intérêt pour la vaccination simultanée- c'est-à-dire plus d'un vaccin donné à la fois ou le même jour) (49, 51-53, 56). Pour le reste des autres études, la définition d'OMV adoptée n'était pas claire (43-45, 55). Ceci affecte potentiellement grandement la comparabilité des études. Deuxièmement, les tailles

d'échantillon se trouvaient principalement entre 100 et 300 individus (46, 47, 61); avec les exceptions de 3 études en incluant une à plus de 600 (43), une à un peu moins de 850 (53) et une autre plus de 1300 (48). Nous pouvons aussi soulever la question de représentativité et des limites liées à la portée des résultats. Dans certaines études, les participants ont été sélectionnés à partir d'un centre de santé donné seulement (43-45, 50, 60). Plusieurs autres études ont ciblé une vaste étendue régionale, cependant, les tailles des échantillons utilisés semblaient plutôt faible pour tenir compte de suffisamment facteurs qui reflètent adéquatement les variabilités individuelles pertinentes (46, 51, 62).

Plusieurs des études identifiées se sont focalisées sur un ou deux vaccins (46, 47, 53, 57) permettant ainsi d'apprécier une portion bien ciblée des OMV. En revanche, cela ne donne pas l'opportunité d'évaluer le fardeau des OMV (c'est-à-dire en matière de prévalence et de conséquences en santé publique) dans l'ensemble pour une population donnée. Enfin, considérant la source d'information sur le statut vaccinal, certains auteurs considéraient uniquement le carnet de vaccination (53), tandis que d'autres, dont les OMV n'étaient pas l'enjeu principal de leur article, considéraient seulement la mémoire des parents ou tuteurs légaux (57). Dans d'autres cas, la source n'était pas clairement définie ou bien les deux sources avaient été consultées (25, 42, 44). Étant donné la gravité de leur impact sur la couverture vaccinale, et sachant que la capacité d'intervention pour les réduire ou les éliminer est limitée faute de suffisamment de données disponibles, les OMV peuvent être considérées comme une priorité en matière de recherche en santé publique, voire de santé mondiale (63) dans plusieurs pays, particulièrement ceux en situation plus complexe telle que l'Inde.

#### **1.4- OMV dans le district d'Hardoi : une opportunité de lancer une intervention**

L'équipe Raah, (signifiant route, chemin ou voie en Hindi et en Ourdou) (64, 65) vise à contribuer à accroître la couverture vaccinale chez les enfants en Inde. Pour son projet appelé Tika Vaani (grossièrement traduit de l'Hindi par « La voix du vaccin ») l'équipe mène une opération depuis plusieurs mois en zone rurale dans le district d'Hardoi à Uttar Pradesh pour mettre en place des stratégies qui permettraient d'optimiser les efforts de vaccination. Raah a effectué une enquête populationnelle afin d'établir un paramètre de référence pour mesurer l'apport d'une intervention de santé numérique. Cette intervention consiste en l'introduction d'une application de balayage optique parmi d'autres fonctionnalités pour aider les travailleurs de santé à mieux exécuter leur rôle pour la vaccination et à comprendre les raisons qui expliqueraient pourquoi des enfants n'étaient pas entièrement vaccinés. Les données d'enquête collectées dans le cadre de cette étude sur l'application numérique présentent une opportunité non négligeable pour étudier les OMV et comprendre les

failles qui expliqueraient les problèmes de couvertures vaccinale. Les données collectées par Raah (65) vont permettre de mieux comprendre le phénomène dans les zones où elle intervient. Une fois le portrait de la situation dressé, il s'agira de mettre en œuvre des stratégies qui permettront d'améliorer la situation vaccinale de la population. Brièvement, ces stratégies consisteraient en l'implémentation d'un système de traçage de cas d'OMV et en la mise en place d'un plan de rectification de la situation et de prévention de l'émergence d'autre barrière à la vaccination lorsque possible.

Il est à noter que le choix du groupe d'âge de la population n'est par arbitraire. Les problèmes de l'immunisation des enfants diffèrent de ceux des adultes et par conséquent, il serait aussi important d'examiner les problèmes de vaccination dans ce dernier groupe d'âge (66) et même dans différents groupes d'âge chez les enfants. Néanmoins, l'amélioration de l'espérance de vie grâce à la vaccination doit commencer par la prévention de la morbidité et des décès dans les stades précoces de la vie (c'est-à-dire de 0 à moins de 24 mois), moment où l'organisme est très vulnérable (67). De plus, une santé robuste dans l'enfance est associée à une meilleure qualité de vie et une santé plus robuste à l'âge adulte (67-69). Cette approche ne signifie pas que les OMV chez les adultes ou chez des individus d'un groupe d'âge plus élevé doivent être ignorées ou prises à la légère, cependant, en théorie, pour chercher à obtenir des résultats positifs aux niveaux individuel et populationnel à long terme, il est d'abord important de comprendre les OMV chez les jeunes enfants et d'intervenir auprès d'eux lorsque possible et pertinent. Outre, il est à noter que chez les enfants, la plus grande proportion des vaccins qui leur sont recommandés sont offerts de 0 à moins de 24 mois (70-72). Voilà pourquoi le présent projet de recherche se focalise sur ce groupe d'âge. Le fait de se pencher sur de telle question est un exemple de la complexité grandissante des questions de recherche en santé.

Pour bien cerner le mécanisme des barrières à la vaccination, il nous faut prendre en considération le plus de facteurs possibles. Considérant la quantité de données de recherche (ex. d'enquête, de surveillance, de vigie, historique, etc.) qui prend toujours de l'expansion, de nouvelles stratégies se doivent d'être développées et explorées pour pouvoir prendre en compte davantage de données et pour mener des études de manière plus efficiente.

### **1.5- Solution pour la gestion de données de plus en plus complexes**

Avec la découverte d'associations de plus en plus complexes entre de nombreux facteurs et des événements de santé, le niveau de difficulté pour chercher à donner un sens et une utilité à ces associations dans notre quotidien est croissant. L'utilisation de l'intelligence artificielle (IA), domaine de plus en plus employé en santé,

pourrait éclairer de manière non négligeable les décideurs et les acteurs en santé publique (73) dans une ère où l'on priorise progressivement des solutions durables (74). Dans un contexte de surveillance et de vigie, la capacité de traiter une quantité énorme de données et la faculté de prévoir et de prédire où et quand auront lieu des événements de santé donné (dans ce cas-ci des OMV) est cruciale. De ce fait, la surveillance et la vigie pourraient bénéficier des prouesses de l'IA (75, 76) (sans pour autant se suffire à celle-ci compte tenu de ses limites (77)).

### **1.6- Objectifs et hypothèses:**

Pour augmenter la couverture vaccinale de notre région cible (zone rurale dans le district d'Hardoi), il est important de quantifier les OMV afin d'obtenir un portrait de l'étendue de la situation puis d'identifier les potentiels déterminants des OMV dans le but de cibler quels facteurs qui permettraient de prédire et réduire les OMV. L'aspect prédictif de notre étude permettrait de mieux cibler les enfants les plus à risque pour un suivi plus soutenu.

Les objectifs sont donc les suivants :

- 1) Quantifier la prévalence des OMV dans une zone rurale du district d'Hardoi à Uttar Pradesh en Inde en utilisant des données d'enquête populationnelle
- 2) Identifier les potentiels déterminants des OMV et explorer les tendances qui se dessinent dans les données qui nous permettraient de prédire les OMV

## **II- MÉTHODES**

### **2.1- Devis d'études**

Cette étude a été réalisée en utilisant des données d'un grand projet de recherche pré-post de l'équipe Raah (64) dont le but est d'augmenter la couverture vaccinale à l'aide d'une intervention qui permettra d'agir sur les barrières à la vaccination et ainsi diminuer les OMV. Il s'agit donc d'une étude transversale issue d'un projet de recherche pré-post.



## 2.2- Population et collecte de données

La population cible compte les jeunes enfants âgés de de 0 à moins de 24 mois qui résident en région rurale dans le district d'Hardoi dans l'état de l'Uttar Pradesh situé au nord de l'Inde (Figure 2). Les résidences de ces enfants se situent dans des zones sous la responsabilité des blocs administratifs de Madhoganj et Mallawan.

La collecte de données s'est faite à l'aide de questionnaires standardisés (Annexe 2: Exemple de questionnaire standardisé utilisé par Tika Vaani) administrés à des travailleurs de la santé et aux parents (principalement les mères) ou tuteurs légaux d'enfants âgés de moins de deux ans. Dans la mesure du possible, l'information sur le statut vaccinal des enfants a été obtenue des carnets de vaccination des enfants. L'information a aussi été collectée en se basant en grande partie sur la mémoire des mères.



Figure 2: Carte de l'Inde indiquant l'emplacement du district d'Hardoi dans l'état Uttar Pradesh. Cette carte a pour but de situer Hardoi, lieu où s'est focalisée le projet, elle ne reflète pas nécessairement fidèlement les frontières légales actuelles du Pays. (Auteurs: User:Haros based on map created by w:user:Nichalp & w:user:Planemad)

### 2.3- Échantillonnage

Les participants ont été recrutés de villages sous deux blocs administratifs: Madhoganj et Mallawan, comptant respectivement 23 et 20 sous centres (Figure 3). Chaque sous-centre est constitué de 8 zones de micro-plan (aussi appelés centres de vaccination), soit 184 zones de micro-plan pour Madhoganj et 160 pour Mallawan, pour un total de 344.

Les zones de micro-plan constituent l'unité d'échantillonnage. Une sélection aléatoire de 3 zones de micro-plan sur 8 par sous-centre a été effectuée: donc sur les 344 zones de micro-plan, 129 ont été sélectionnées. Les zones de micro-plan sont établis dans des villages et ce sont dans ces villages que les ménages ont été visités pour recruter les enfants éligibles. Le recrutement s'est fait d'abord à la manière d'un recensement. Il est à noter que dans un ménage, plus d'une mère pouvait avoir un enfant éligible et plus d'un enfant par mère pouvait être éligible mais seul un enfant éligible par ménage a été sélectionné de manière aléatoire.

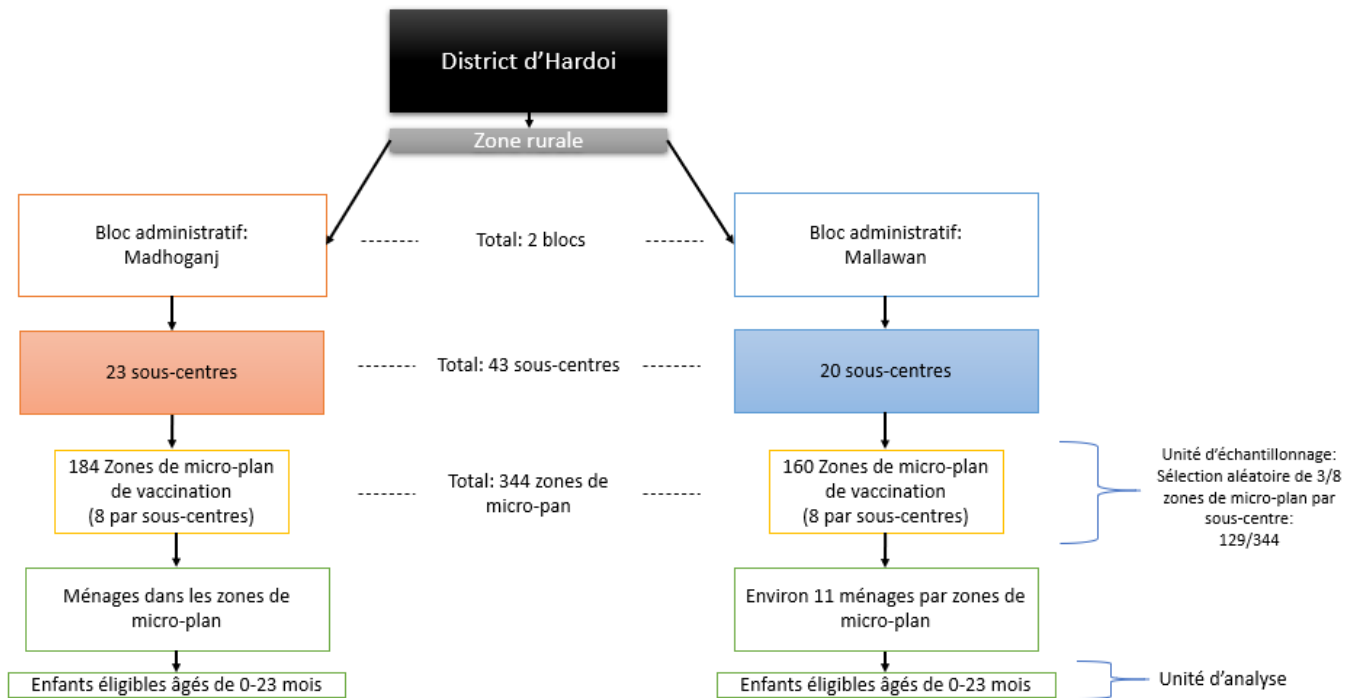


Figure 3: Structure de la stratégie d'échantillonnage

## 2.4- Définitions et opérationnalisation

### 2.4.1- Choix de définition

Précédemment, une définition des OMV a été fournie. Il s'agissait de la définition de l'OMS.

*« Toute visite d'un enfant (ou d'un adulte) remplissant les conditions requises pour la vaccination (non vacciné, partiellement vacciné, non à jour et ne présentant aucune contre-indication à la vaccination) dans un établissement de santé qui n'aboutit pas à l'injection de toutes les doses de vaccins pour lesquelles ce dernier remplit les conditions. » (21)*

Le choix de la définition est fondé sur le fait que l'OMS, une organisation reconnue internationalement pour son travail en promotion et protection de la santé dans le monde, s'est penchée sur l'étude des OMV depuis plusieurs années et a formulée et retravaillé cette définition qui est toujours d'actualité depuis maintenant 30 ans (21, 22, 26, 29)

### 2.4.2- Statut vaccinal et source d'information

Le statut vaccinal des enfants a été vérifié pour des vaccins qu'ils sont censés avoir reçus à leur âge selon les recommandations du département de la santé et du bien-être familial du gouvernement (Tableau 1). (78, 79). Généralement, chaque pays a sa propre liste de vaccins recommandés pour sa population en fonction de l'âge (à titre comparatif, la liste de vaccins recommandés par le « Centers for Disease Control and Prevention » - CDC- est fournie en annexe (Annexe 3).

La vérification du statut vaccinal a été faite en consultant le carnet vaccinal et en se basant sur la mémoire de la mère de l'enfant éligible. Ainsi, que l'enfant ait ou non un carnet de vaccination, son statut vaccinal pour les vaccins pour lesquels il est éligible a aussi été déterminé en fonction des souvenirs de sa mère.

Pour les analyses principales, un enfant était considéré vacciné pour un vaccin donné si le carnet de vaccination indiquait que le vaccin a été reçu OU si la mère de l'enfant le confirmait selon ses souvenirs. En cas de discordance entre les sources, l'enfant était considéré comme étant vacciné. Considérant la possibilité d'erreur de classification du statut vaccinal selon les souvenirs, de analyses de sensibilité ont été effectuées en ne tenant compte que du carnet de vaccination.

Groupes d'âge	Vaccins (incluant les doses de rappel)	Notes
0 à 30 jours	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vaccin contre Hépatite B (Hep B);</li> <li>- Vaccin contre Bacillus Calmette–Guérin (BCG);</li> <li>- Dose zéro du vaccin par voie orale contre le virus de la poliomyélite (OPV 0)</li> </ul>	<p>Si l'enfant est né dans un centre de santé, elle ou il doit recevoir le vaccin Hep B.;</p> <p>Le vaccin BCG peut être administré à l'âge de 1 mois, mais la dose doit être de 0,1 ml au lieu de 0,05 ml telle que donnée peu après la naissance</p>
Six semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1<sup>er</sup> vaccin Pentavalent (DTP 1);</li> <li>- 1<sup>er</sup> vaccin inactivé contre la poliomyélite (IPV 1);</li> <li>- 1<sup>ère</sup> dose du vaccin conjugué contre le pneumocoque (PCV 1);</li> <li>- Dose 1 du vaccin par voie orale contre le virus de la poliomyélite (OPV 1);</li> <li>- 1<sup>er</sup> vaccin contre le Rotavirus (RV 1)</li> </ul>	Les vaccins Pentavalent protègent contre les 5 infections suivantes: diphtérie, tétanos, coqueluche, hépatite B et Haemophilus influenzae type b (Hib)
Dix semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2<sup>e</sup> vaccin Pentavalent (DTP 2);</li> <li>- 2<sup>e</sup> vaccin contre le Rotavirus (RV 2);</li> <li>- Dose 2 du vaccin par voie orale contre le virus de la poliomyélite (OPV 2);</li> </ul>	Les vaccins Pentavalent protègent contre les 5 infections suivantes: diphtérie, tétanos, coqueluche, hépatite B et Haemophilus influenzae type b (Hib)
Quatorze semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 3<sup>e</sup> vaccin Pentavalent (DTP 3);</li> <li>- 2<sup>e</sup> vaccin inactivé contre la poliomyélite (IPV 2);</li> <li>- 2<sup>e</sup> dose du vaccin conjugué contre le pneumocoque (PCV 2);</li> <li>- 3<sup>e</sup> vaccin contre le Rotavirus (RV 3);</li> </ul>	Les vaccins Pentavalent protègent contre les 5 infections suivantes: diphtérie, tétanos, coqueluche, hépatite B et Haemophilus influenzae type b (Hib)
Neuf mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 3<sup>e</sup> dose du vaccin conjugué contre le pneumocoque (PCV 3);</li> <li>- 1<sup>ère</sup> dose de vitamine A</li> </ul>	La dose de vitamine A n'est pas un vaccin (non considérée dans les analyses)
Neuf mois à douze mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1<sup>ère</sup> dose du Vaccin contre la rougeole/rubéole (MR 1);</li> <li>- 1<sup>er</sup> vaccin contre l'encéphalite japonaise (JE-1)</li> </ul>	<p>L'encéphalite japonaise (JE) est endémique dans la division de Gorakhpur à Uttar Pradesh (53, 80).</p> <p>Les données disponibles ne laissent pas entendre que l'encéphalite japonaise est problématique dans la division de Lucknow (où se trouve le district d'Hardoi) mais plusieurs cas y ont été rapportés. (81)</p>
16 mois à moins de 24 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2<sup>e</sup> dose de vitamine A;</li> <li>- 2<sup>e</sup> dose du Vaccin contre la rougeole/rubéole (MR2);</li> <li>- 2<sup>e</sup> vaccin contre l'encéphalite japonaise (JE-1);</li> <li>- Dose de rappel du vaccin par voie orale contre le virus de la poliomyélite (OPV Booster);</li> </ul>	<p>La vitamine A doit être donnée à 16 mois puis à chaque 2 mois après.</p> <p>La dose de vitamine A n'est pas un vaccin (non considérée dans les analyses)</p> <p>Les données disponibles ne laissent pas entendre que l'encéphalite japonaise est problématique dans la division de Lucknow (où se trouve le district d'Hardoi) mais plusieurs cas y ont été rapportés. (81)</p>
<p>N.B. An eligible child from a specific age group who does not receive all the vaccines required for his or her age group or any of the vaccines required starting at an earlier stage of life (if missed) may be counted as a case of MOV depending on how the definition is operationalized for data analyses</p>		

Tableau 1: Doses de vaccins et de suppléments recommandés par groupe d'âge- Une adaptation de documents produits par la National Health Mission- Department of Health and Family Welfare, Government of India (78, 79)-

### 2.4.3- Opérationnalisation du contact avec les services de santé

Les données utilisées pour l'analyse sont issues de questions posées lors d'une enquête dont l'objectif n'était pas forcément d'aborder les OMV. Afin de pouvoir caractériser un contact avec les services de santé, une étude minutieuse des différentes questions posées a été effectuée et plusieurs questions ont été retenues.

Pour les analyses principales, le contact avec les services de santé comprenait au moins une visite de l'individu chez le médecin, à un centre de vaccination ou centre de santé depuis sa naissance. Il fallait donc que le parent ou le tuteur légal de l'enfant réponde « oui » à la question suivante :

« *Has your child ever been to vaccination day / health center / doctor since birth?* »

Quatre autres définitions ont été adoptées pour analyses de sensibilité. Ces définitions sont résumées dans le Tableau 2.

Type de contact avec les services de santé	Définitions	Questions posées
Récent	L'individu a visité un centre de santé et de nutrition (endroit ou a typiquement lieu la vaccination) le mercredi ou le samedi précédent l'entrevue et/ou; un professionnel de la santé est passé au domicile de l'individu le mercredi ou le samedi précédent le jour de l'entrevue pour informer les personnes concernées de sa vaccination	- « <i>Did your child visited VHND (VILLAGE HEALTH NUTRITION DAY) on last Wednesday/Saturday?</i> » - « <i>Did anyone come to your house last Wednesday / Saturday to inform you about vaccination?</i> »
Régulier	Lorsque les jours de santé et de nutrition au village ont lieu, une personne passe voir le parent ou le tuteur légal de l'enfant pour lui en informer.	- « <i>When VHND day held in your village, does anyone come to you to inform you about it?</i> »
Prénatal	Si la mère de l'individu a fait des consultations prénatales et/ou; si la mère de l'individu a reçu un vaccin contre le tétanos au cours de sa grossesse.	- « <i>Did you get any check-ups during pregnancy?</i> » - « <i>During the pregnancy, were you given an injection in the arm to prevent the baby from getting tetanus after birth?</i> »
Tous	Si au moins un contact récent, régulier, prénatal ou par visite d'un établissement de santé, bureau de médecin ou journée de vaccination a eu lieu	- « <i>Has your child ever been to vaccination day / health center / doctor since birth?</i> » - « <i>Did your child visited VHND (VILLAGE HEALTH NUTRITION DAY) on last Wednesday/Saturday?</i> » - « <i>Did anyone come to your house last Wednesday / Saturday to inform you about vaccination?</i> » - « <i>When VHND day held in your village, does anyone come to you to inform you about it?</i> » - « <i>Did you get any check-ups during pregnancy?</i> » - « <i>During the pregnancy, were you given an injection in the arm to prevent the baby from getting tetanus after birth?</i> »

Tableau 2: Définitions alternative de contact avec les services de santé pour les analyses de sensibilité

#### 2.4.4- Variables réponses d'intérêt

Deux variables réponses d'intérêt ont été définies selon des périodes clés d'administration des vaccins après avoir identifié et sélectionné les enfants ayant eu un contact avec le service de santé tel que défini précédemment:

La première variable réponse consiste en des occasions manquées de vaccination au cours de la première année de vie (OMV-1AV). Après avoir identifié les enfants ayant eu un contact avec le service de santé tel que défini précédemment, l'échantillon a été restreint aux enfants âgés de 12 mois à moins de 24 mois. Chez ces enfants, tous vaccins recommandés par le gouvernement pour les 0 à 12 mois devaient avoir été reçus. Si au moins un de ces vaccins n'avait pas été reçu, cela constituait une OMV-1AV chez les 12 mois à moins de 24 mois.

La deuxième variable réponse consiste en des occasions manquées de vaccination au cours de la période optimale (OMV-PO). L'échantillon des enfants âgés de 0 à moins de 24 mois a été utilisé pour identifier les cas d'OMV-PO. Il y a OMV-PO lorsque, pour un vaccin donné, un enfant a un âge supérieur à l'âge maximal recommandé pour recevoir ce vaccin mais ne l'a pas eu.

#### 2.5- Analyses statistiques

Les analyses ont été effectuées sur STATA statistical software (StataCorp. 2019. Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX: StataCorp LLC.) et sur SAS® OnDemand for Academics Software, 2021 SAS Institute Inc.

##### 2.5.1- Objectif 1 : Quantification de la prévalence des OMV

La prévalence des OMV pour les vaccins devant être offerts à la première année de vie, selon les recommandations émises par le Gouvernement de l'Inde, a été calculée en tenant compte de différentes sources d'information sur le statut vaccinal (souvenir/carnets ou carnet. La prévalence des OMV est présentée au total, par vaccin, par sexe de l'enfant et par bloc administratif. Les mesures de prévalence ont été comparées par sexe et par bloc administratif en utilisant le test de Khi de Pearson et les résultats ont été présentés en termes de différence de prévalence accompagnée de l'intervalle de confiance à 95%.

### 2.5.1.1- Occasions manquées de vaccination dans la première année de vie

La prévalence des OMV-A1V a été calculée en tenant compte du souvenir ou du carnet (souvenirs/carnets): les 16 vaccins suivants ont été considérés : BCG; RV1; RV2; RV3; DPT1; DTP2; DTP3; IPV1; IPV2; PCV1; PCV2; OPV1; OPV2; OPV3; MR1; et JE1 (voir tableau 1 pour les acronymes).

Pour les analyses de sensibilité, la prévalence des OMV-A1V a été calculée chez les détenteurs de carnet seulement : les mêmes 16 vaccins évalués lors de l'analyse principale ont aussi été considérés. Notons que même si un enfant a eu plusieurs contacts avec les services de santé sans avoir reçu un ou plusieurs vaccins qu'il ou qu'elle est censé(e) avoir reçu, le cas n'a été comptabilisé qu'une seule fois.

### 2.5.1.2- Occasions manquées de vaccination au cours de la période optimale

La prévalence des cas d'occasions manquées de vaccination au cours de la période optimale (OMV-PO) a été calculée pour tous enfants âgés de 0 à moins de 24 mois de l'étude en tenant compte d'un guide fondé sur plusieurs sources de [www.raah.global](http://www.raah.global) (65): l'algorithme a été développé dans le contexte d'une demande de subvention (Tableau 3):

- *DBT/IDIA0172/04/17 – “Image recognition-based data entry processes to ensure immunization completeness and auditing of reported data”*
- *Funding Sources:Biotechnology Industry Research Assistance Council (BIRAC) A Government of India Enterprise. Grand Challenges India Funding Opportunity: “Immunization Data: Innovating for Action (IDIA)”*
- *Funding awarded to OnionDevTechnologies Pvt Ltd*
- *Sub-contract to Raah Health & Social Development Foundation for the Tika Vaani project.*

Un enfant n'ayant pas reçu un vaccin X mais éligible pour le recevoir alors qu'il est entré en contact avec les services de santé (ce contact étant défini tel que mentionné plus haut)) et dont l'âge est supérieur à l'âge maximal de la période optimale de vaccination pour ce vaccin est un cas d'OMV-PO. Notons que même si un enfant a eu plusieurs contacts avec les services de santé sans avoir reçu un ou plusieurs vaccins qu'il ou qu'elle est censé(e) avoir reçu, le cas n'a été comptabilisé qu'une seule fois. Les 17 vaccins suivants ont été pris en compte: BCG; RV1; RV2; RV3; PENTA1; PENTA2; PENTA3; IPV1; IPV2; PCV1; PCV2; OPV1; OPV2; OPV3; MR2; JE1; et OPV Booster.

<b>Vaccins</b>	<b>Intervalle de temps de la période optimale de vaccination (âge en jour)</b>	<b>Notes</b>
BCG	0-30	Vaccin considéré pour OMV-1AV et OMV-PO
OPV0	0-15	Vaccin considéré pour OMV-1AV et OMV-PO
OPV1	42 – 72	Vaccin considéré pour OMV-1AV et OMV-PO
OPV2	70 – 100	Vaccin considéré pour OMV-1AV et OMV-PO
OPV3	98 – 128	Vaccin considéré pour OMV-1AV et OMV-PO
RV1	42-72	Vaccin considéré pour OMV-1AV et OMV-PO
RV2	70- 100	Vaccin considéré pour OMV-1AV et OMV-PO
RV3	98-128	Vaccin considéré pour OMV-1AV et OMV-PO
PENTA - 1	42 – 72	Vaccin considéré pour OMV-1AV et OMV-PO
PENTA - 2	70 – 100	Vaccin considéré pour OMV-1AV et OMV-PO
PENTA - 3	98 – 128	Vaccin considéré pour OMV-1AV et OMV-PO
PCV1	42 – 72	Vaccin considéré pour OMV-1AV et OMV-PO
PCV2	98 – 128	Vaccin considéré pour OMV-1AV et OMV-PO
PCV Booster	270 – 548	Vaccin considéré pour OMV-1AV et OMV-PO
IPV1	42 – 72	Vaccin considéré pour OMV-1AV et OMV-PO
IPV 2	98 – 128	Vaccin considéré pour OMV-1AV et OMV-PO
JE1	270 – 300	Vaccin considéré pour OMV-1AV et OMV-PO
MR1	270 – 300	Vaccin considéré pour OMV-1AV et OMV-PO
Vitamine A1	270 – 300	La vitamine A n'étant pas un vaccin, elle n'a pas été considérée dans les analyses.
OPV booster	487 – 729	Les enfants étant tous âgés de moins de 730 jours (i.e. 24 mois), ce vaccin n'a pas été considéré dans les analyses.
DPT booster – 1	487 – 729	Les enfants étant tous âgés de moins de 730 jours (i.e. 24 mois), ce vaccin n'a pas été considéré dans les analyses.
MR- 2	487 – 729	Les enfants étant tous âgés de moins de 730 jours (i.e. 24 mois), ce vaccin n'a pas été considéré dans les analyses.
JE – 2	487 – 729	Les enfants étant tous âgés de moins de 730 jours (i.e. 24 mois), ce vaccin n'a pas été considéré dans les analyses.
Vitamine A2	487 – 548	La vitamine A n'étant pas un vaccin, elle n'a pas été considérée dans les analyses.

Tableau 3: Période optimale de vaccination recommandée



En analyse de sensibilité, la prévalence des OMV-PO a été calculée chez les détenteurs de carnet de vaccination seulement. Au total, 17 vaccins ont été pris en compte: BCG; RV1; RV2; RV3; PENTA1; PENTA2; PENTA3; IPV1; IPV2; PCV1; PCV2; JE1; OPV1; OPV2; OPV3; MR1; et OPV Booster.

## 2.5.2- Objectif 2: Identification des déterminants des OMV et facteurs de prédiction

### 2.5.2.1- Variables indépendantes considérées et construction des modèles:

Les principales variables de classification sont les suivantes : Les blocs administratifs (Madhoganj; Mallawan); les 43 sous-centres (codés avec un identifiant unique non ordinal), les zones de micro-plan (codés avec un identifiant unique non ordinal) c'est-à-dire les centres, établissement ou espace dédié où ont typiquement lieu la vaccination. D'autres variables clés typiquement rapportées dans la littérature scientifique ont aussi été considérées (82, 83) à savoir le sexe et l'âge.

D'autres facteurs de stratification ont été pris en compte selon leur niveau hiérarchique. Par exemple, au niveau des sous-centres, il y a l'aspect non mesuré de la gestion des zones de micro-plan. Au niveau des sous-centres et des zones de micro-plan, nous avons évalué les variables liées à la logistique (disponibilité du vaccin, disponibilité du personnel, etc.) et l'attitude perçue des vacinateurs. Au niveau de l'unité d'analyse, c'est à dire des enfants chez qui nous avons quantifié les OMV, nous avons pris en compte l'accès à un téléphone cellulaire par les membres du ménage, l'ordre de naissance, le temps de marche entre le domicile et le centre de vaccination le plus proche et enfin la possession d'un carnet de vaccination accessible aux intervieweurs. Cette liste de variables a été dressée en tant que données secondaires.

En se basant sur ce qui est disponible dans la littérature scientifique et particulièrement l'étude clé de l'OMS publiée en 1993 (22), nous avons dressé une liste de facteurs pouvant potentiellement être des déterminants des OMV dans notre population. L'évaluation de la contribution de ces variables a été faite en utilisant des modèles hiérarchiques. Nous avons modélisé des cotes de prévalence des OMV aussi bien pour les occasions manquées de vaccination au cours de la première année de vie que pour les occasions manquées de vaccination au cours de la période optimale de vaccination. Pour ces deux variables réponses, des analyses de sensibilité ont été effectuées chez les détenteurs de carnet de vaccination seulement.

Les modèles statistiques (Tableau 4) ont été construits pour une réponse binaire (OMV OUI ou NON) et une fonction de lien logit a été utilisée. Pour l'aspect hiérarchique, trois niveaux ont été considérés : les enfants chez qui on cherche à estimer les OMV (ce niveau constitue le niveau d'analyse); les centres de vaccination (VHND) qui sont imbriqués dans le niveau 3 représentant les sous-centres. La pertinence des niveaux

hiérarchiques a été évaluée à l'aide des coefficients de corrélation intra-classe (ICC) selon la méthode de Tom A. B. Snijders and Roel J. Bosker (84, 85). Cinq niveaux hiérarchiques ont été identifiés initialement mais deux ont été écartés : les blocs administratifs et les ménages. Les blocs administratifs n'ont pas été retenus comme niveau hiérarchique étant donné le petit nombre de catégories ( $n = 2$ ). Bien qu'ils constituent un niveau de catégories distinctes potentiellement pertinent en théorie, en pratique avec les modèles et programmes statistiques, il serait difficile de construire des modèles stables pour obtenir des estimés vraisemblables (86). Pour ce qu'il en est du niveau hiérarchique du ménage, un seul enfant éligible a été sélectionné de manière aléatoire par ménage, rendant donc ce niveau non pertinent. Les estimés ont été calculés suivant la technique du maximum de vraisemblance selon la méthode d'approximation de Laplace. Toutes les variables disponibles en tant que données secondaires sélectionnées en fonction de la littérature scientifique (22, 23) ont été introduites dans le modèle initial (modèle complet) puis exclues par élimination descendante (*Backward elimination*) (87, 88) lorsque adéquat. Le seuil d'élimination fixé était une p-value de 0,6 choisie de manière arbitraire. À chaque étape, la variable ayant la plus petite corrélation partielle avec la variable dépendante, et donc avec la p-value la plus élevée et au-dessus de seuil d'élimination est celle qui a été écartée en premier. Nous avons mis fin à la procédure quand plus aucune variable de l'équation ne satisfaisait aux critères de suppression et/ou quand le critère d'information bayésien (BIC) cessait de diminuer. Finalement, le choix du modèle a été effectué en se basant sur le critère d'information BIC. La variable sexe de l'enfant a été réintroduite à la fin si elle a dû être retirée puis qu'il s'agit d'une variable classique de stratification. Si les associations entre les autres variables indépendantes et la variable réponse ne changeait pas qualitativement lorsque la variable sexe a été exclue par rapport à quand elle a été réintroduite, la variable demeurait dans le modèle. Dans le cas des variables catégorielles, si au moins une des catégories avaient une p-value sous le seuil critique, la variable demeurait dans le modèle. Les postulats ont été vérifiés avant d'adopter les résultats des modèles.

Étapes de l'analyse par modélisation pour chaque variable réponse (OMV-1AV et OMV-PO):

- a) Détermination du nombre de niveaux hiérarchiques: à l'aide des coefficients de corrélation intra-classe (ICC) selon la méthode de Tom A. B. Snijders and Roel J. Bosker (84, 85), la pertinence de l'inclusion des modèles hiérarchiques a été évaluée. Des modèles contenant seulement les variables réponses d'OMV et les variables des catégories de niveaux hiérarchiques (VHND et sous-centres) avec effet aléatoire ont été construits. Si l'ICC indiquait que la contribution d'un niveau hiérarchique donné était trop faible (moins de 1%), le niveau hiérarchique n'était pas retenu (mais la variable a pu être gardée dans le modèle comme effet fixe).

- b) Construction des modèles complets: À partir de la liste de variables de l'étude dont sont issues les données (puisqu'il s'agit de données secondaires), les variables à inclure dans le modèle complet ont été sélectionnées en se basant sur la littérature existante (22-24, 26) a priori dans le modèle de régression.
- c) Élimination de variables par élimination descendante: Le seuil d'élimination fixé était une p-value de 0,6. À chaque étape d'élimination, la variable ayant la p-value la plus élevée et au-dessus de seuil d'élimination est celle qui a été supprimée. Le processus a été répété jusqu'à ce qu'aucune variable de l'équation ne satisfasse aux critères de suppression et/ou quand le critère d'information bayésien (BIC) cessait de diminuer.
- d) Réintégration de la variable sexe: si la variable sexe a été éliminée pendant le processus d'élimination, elle a été réintégrée à la toute fin au modèle final
- e) Vérification des hypothèses et variables influentes: Les tests ont été effectués pour vérifier les postulats - Indépendance des observations : Les observations sont indépendantes); linéarité; multicollinéarité (facteur d'inflation de la variance) et pour tenir compte des valeurs extrêmes.
- f) Seconde vérification de la pertinence des niveaux hiérarchiques: Si un niveau hiérarchique avait été écarté, celui-ci a été réintégré au modèle final de l'étape précédente en tant qu'effet aléatoire. En cas de problème de convergence, ou si l'ICC demeurait toujours faible et que la BIC ne s'améliorait pas, le niveau hiérarchique était écarté à nouveau et le modèle final de l'étape initial était retenu.

#### 2.5.2.2- Prédiction

Des principes de l'apprentissage automatique (*Machine Learning*) ont été utilisés pour identifier des tendances qui se dessinent dans les données : *training-validation*. À la lumière des résultats obtenus lors des analyses précédentes sur les potentiels déterminants des OMV et en s'appuyant sur la littérature scientifique (22, 23, 26, 28), des modèles mathématiques prédictifs ont été construits pour déterminer dans quelle mesure il serait possible de cibler les enfants les plus à risque d'OMV afin d'élaborer des interventions appropriées pour réduire ce risque.

Des modèles prédictifs linéaires généralisés (Tableau 4) ont été construits pour les deux variables réponses d'intérêt (OMV-1AV et OMV-PO) et en fonction des sources d'information sur le statut vaccinal. Il ne s'agissait pas de modèle hiérarchique mais la structure hiérarchique des données a été considérée en incluant les niveaux hiérarchiques dans les modèles initiaux. Ces variables ont été conservées ou retirées en fonction de leur influence dans la prédiction des OMV. Pour chaque variable réponse, les données ont été divisées en deux jeux de données, soit le jeu de données d'entraînement (*training dataset*), constitué du 2/3 de la population et le jeu de données de validation (*validation dataset*) composé du tiers restant. La statistique C a servi

d'indicateur pour déterminer le pouvoir prédictif de nos modèles. Les modèles avec les statistiques C (89) (regroupant en une seule valeur, la spécificité et la sensibilité des outils de prédictions) les plus élevées ont été retenus et la sensibilité et la spécificité de ces modèles a été présentée.

Les postulats de validité des modèles ont été vérifiés et les étapes pour tenir compte des observations influentes ont été suivies.

<b>Déterminants potentiels</b>	
<b>Variables réponses</b>	OMV-1AV
<b>Forme de la variable réponse</b>	Binaire
<b>Modélisation</b>	Logit du risque d'OMV (en RC)
<b>Niveaux hiérarchiques</b>	Jusqu'à 3 : enfants. Centre de santé, sous-centres
<b>Évaluation de la pertinence du niveau hiérarchique</b>	Coefficient ICC
<b>Unité d'analyse</b>	Enfants
<b>Méthode de calcul des estimés</b>	Maximum de vraisemblance- méthode d'approximation de Laplace
<b>Méthode de sélection de variables</b>	Élimination descendante ( <i>Backward elimination</i> )
<b>Détermination de l'ajustement aux données</b>	Critère d'information bayésien (BIC)
<b>Prédicteurs potentiels</b>	
<b>Variable réponse</b>	OMV-1AV
<b>Forme de la variable réponse</b>	Binaire
<b>Modélisation</b>	Logit du risque d'OMV (en RC)
<b>Niveaux hiérarchiques</b>	Aucun : les variables de catégories hiérarchiques ont été inclus dans les modèles au même niveau hiérarchique que toutes les variables
<b>Division de jeux de données</b>	Deux jeux de données : entraînement (2/3 de l'échantillon) ; validation
<b>Indicateur du pouvoir prédictif</b>	Statistique C ; Sensibilité ; Spécificité

Tableau 4 : Résumé des analyses statistiques par modélisation

## 2.6- Considérations éthiques

Les données proviennent de données qui ont été collectées pour le projet « *Image recognition based data entry processes to ensure immunization completeness and auditing of reported data* » BT/IDIA0172/04/17, financé par le Biotechnology Industry Research Assistance Council of India dans le cadre du concours: *Grand Challenges India Funding Opportunity: "Immunization Data: Innovating for Action (IDIA)"* approuvé par un Comité d'éthique (Annexe 4).

L'information récoltée inclut des identifiants numériques uniques (propre à un enfant donné, un parent ou gardien et à un travailleur de la santé); l'âge des enfants à l'étude (en mois); le statut vaccinal des enfants pour l'ensemble des vaccins à recevoir selon l'âge (incluant données du carnet de vaccination et de rappel des parents ou gardiens); d'autres données socio-démographiques et socio-économiques (moyen de transports, disponibilité d'installation, emploi, etc.), date de visite ou forme de contact avec les services de santé; distance entre la résidence des enfants et le poste de vaccination le plus proche.

Les données ont été anonymisées. C'est-à-dire que tous les identificateurs directs ont été irrévocablement retirés et aucun code permettant une réidentification ultérieure n'a été conservé ([https://ethics.gc.ca/fra/tcps2-eptc2\\_2018\\_chapter5-chapitre5.html#a](https://ethics.gc.ca/fra/tcps2-eptc2_2018_chapter5-chapitre5.html#a)). L'anonymisation a été effectuée par l'équipe d'entrée de données avant de partager les données avec l'équipe de recherche.

Les données n'incluent aucun élément permettant d'identifier les participants de manière directe ou indirecte. Les chercheurs ont l'autorisation du Gouvernement de l'Inde pour la collecte des données. L'équipe de recherche a autorisé le partage des données anonymisées avec la directrice principale de ce mémoire.

Des garanties techniques, administratives et physiques étendues ont été utilisées pour protéger les informations collectées dans le cadre de l'évaluation de l'étude contre tout accès, utilisation, divulgation, modification, perte ou vol non autorisé. Les données ont été transférées des questionnaires en format papier vers une plateforme électronique de stockage des données répondant à des normes de cryptage des données de haute sécurité (128 bits) afin de garantir la confidentialité lors du transit sur Internet. Le stockage électronique des données comprend également la protection par mot de passe, l'utilisation de pare-feu et de logiciels anti-virus. Seul un personnel formé effectue la collecte et la transcription des données, et seuls les membres du comité d'éthique institutionnel et de l'équipe de recherche ont accès aux données pour les analyser. Seules les données totalement anonymes seront partagées avec les collaborateurs en dehors de l'Inde.

En plus des précautions prises et qui continueront d'être observées pendant toute la période pertinente, les principes de bienfaisance et de non-malfaisance seront respectés (90). Ces principes soutiennent la maximisation du bien-être des participants (c'est-à-dire à travers ce projet, on fait la promotion de la vaccination et on cherchera éventuellement à intervenir pour contribuer à faire augmenter la couverture vaccinale, ce qui est bénéfique non seulement à l'échelle individuelle mais encore plus à l'échelle populationnelle). Ils prônent aussi la minimisation du risque (les bienfaits de la vaccination surpassent les méfaits à l'échelle population). Une approbation éthique a ensuite été donnée par le Comité d'éthique de la recherche en sciences et en santé (CERSES) de l'Université de Montréal pour la réalisation de ce mémoire.

### III- RÉSULTATS

Les résultats sont présentés dans cette section sous forme d'article scientifique destiné à être soumis au journal Vaccine ([Vaccine - Journal - Elsevier](#)) pour publication.

#### 3.1- Article scientifique

Modelling the prevalence, determinants and predictors of missed opportunities for child vaccination in India: A cross-sectional study of children 0-23 months in Hardoi district, Uttar Pradesh

#### Authors

David Auguste<sup>1</sup>; Delphine Bosson-Rieutort<sup>2,3,4,5</sup> Mira Johri<sup>2,5</sup>

#### Affiliation

1. Université de Montréal, École de Santé publique, Département de Médecine sociale et préventive (DMSP)
2. Université de Montréal, École de Santé publique, Département de gestion, d'évaluation, et de politique de santé (DGEPS)
3. Centre interuniversitaire de recherche en analyse des organisations (CIRANO)
4. Centre de recherche en santé publique (CReSP)
5. Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM)

Corresponding author: Mira Johri (mira.johri@umontreal.ca)

#### Contribution- CRediT author statement

**David Auguste:** Conceptualization, Methodology, Investigation, Formal Analyses, Data Curation, Writing- Protocol, Writing- Original Draft, Writing- Review & Editing; **Delphine Bosson-Rieutort:** Conceptualization, Methodology, Resources (Documentation, Provision of study materials), Formal Analyses (Techniques to analyze and synthesize study data), Writing- Review & Editing; Validation, Supervision; **Mira Johri:** Conceptualization, Methodology, Resources (documentation, Provision of study materials, Access to Research Team), Formal Analyses (Techniques to analyze and synthesize study data), Writing- Review & Editing, Validation, Investigation, Supervision, Project administration, Funding Acquisition.

## ABSTRACT

**Introduction:** Missed opportunities for vaccination (MOV) lower coverage of vaccines and contribute to create considerable vaccination gradient between and within regions. In India, despite major vaccination accomplishments, vaccination remains below the national target of full immunization. MOV have been reported but determinants are not well understood, limiting the ability to intervene effectively.

**Aim:** To quantify MOV in children in rural Hardoi district and to identify potential determinants and predictive factors.

**Methods:** We defined MOV using the definition of the World Health Organization. Our outcomes were missed opportunities for vaccination in first year of life (MOV-FYL) and missed opportunities for on-time vaccination (MO-OTV). We used a cross-sectional design. Vaccination status was verified by mothers' recalls and children vaccination card. We calculated the prevalence of both outcomes in a clustered population of 0 to under 24-month-old children (n = 3,686) recruited in a census-like manner from rural area in Hardoi, India. We used multilevel binary logistic regression to identify potential determinants of MOV multivariable logistic regression to built prediction models.

**Results:** The prevalence was 19.30% and 14.39% for MOV-FYL and MO-OTV respectively. There were little variations across child sex and vaccines. Marked potential determinants were: logistics problems (MOV-FYL Odds Ratio (OR) = 3.38; MO-OTV OR = 2.59); child feeling unwell (MOV-FYL OR = 0.37; MO-OTV OR = 0.52); the refusal of health provider to vaccinate without the vaccination card (MOV-FYL OR = 5.66; MO-OTV OR = 5.23); side effects (MOV-FYL OR = 8.24; MO-OTV OR = 5.62); and family member not allowing vaccination (MOV-FYL OR = 4.03; MO-OTV OR = 4.61). Predictive models for MOV-FYL and MO-OTV yielded C statistics around 0.73 and 0.77 respectively and had the best sensitivity/specificity balance when used in a population with 15%-20% prevalence of MOV.



**Conclusion:** Our study revealed that the prevalence of MOV is difficult to determine and that our numbers are likely an underestimation of the true prevalence. The source of information about vaccination status is key to obtain the best estimates. Many potential modifiable determinants should be explored further. There is promising predictability capacity. Interventions should be developed to reduce risks of MOV in targeted individuals which will increase vaccination coverage and reduce vaccination disparities.

**Keywords: Vaccination:** Missed opportunity for vaccination; Child immunization; Prevalence; multilevel modeling; prediction.

**Competing interest:** The authors have no competing interest to declare.

## INTRODUCTION

### Background

In 2022, when we think about cost-effective prevention public health measures to protect populations from harmful pathogens, the word vaccination would very likely come to mind most of the time. Indeed, vaccination has three major functions: eliminating or reducing the risk to contract a disease; reducing the risk to develop the form of a disease; and prevent the transmission of a disease (1, 2). The fact that vaccination has played and is playing a major role to improve and preserve population health is well established (2, 3). In fact, vaccination is a prevention measure that help saving lives. For example, from 1980 to 2006, a 90% reduction in the number of deaths from neonatal tetanus in 194 countries coincided with a vaccination coverage increased from less than 15% to 90% (3).

Vaccination also helps to reduce economic loss, such as reduced productivity due to illnesses or healthcare costs from vaccine-preventable illnesses and/or related complications (5, 7, 91). For example, in 2019 a systematic review demonstrated the significant cost-effectiveness of vaccination in adults for vaccines against influenza virus, pneumococcal virus, human papillomavirus (HPV), shingles, diphtheria-tetanus-pertussis (DTP), hepatitis B and other multiple targets to other strategies (27). The authors reported between 23% and 56% of savings in favor of vaccination against influenza, pneumococcal and DTP. Another study from 2016 suggested significant returns in investments when taking the vaccination route for children (7).

For many, it is COVID-19 disease pandemic, caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), that highlighted the invaluable importance of vaccination: Its non unavailability demonstrated its worth worldwide. In that scenario, when facing a worldwide spreading dangerous pathogen, social and physical distancing is recommended or reinforced by authorities to limit the spread of the disease provoked by that pathogen (4, 5). That strategy is at first (on the short term) an effective way for individuals to protect themselves and to protect others (4). However, the course of life in society may be severely altered as the rhythm of “normal societal activity” slows down. The meaning of “normal” changes, and the changes that

define the new life in society have negative impacts on the economy and on the well-being of individuals (6, 7). Alternatively, when the vaccine became available, the favored strategy to adopt was and still is getting as many eligible people as possible to be vaccinated in order to protect themselves and to protect the most vulnerable ones. In this case, the “standard normal societal activity” can follow its course. In many cases, reaching and sustaining high vaccination coverage is one of the most effective and efficient option known to date (3, 8).

That said, there are many widespread pathogens that cause harmful diseases which are noncontagious yet, they may also be prevented by vaccination. For example, tetanus is a disease caused by long-living spores produced by the bacterium *Clostridium Tetani* which is found worldwide everywhere in the environment (9, 10). It is mainly present into the ground and can be transmitted through infected needles, dusty environments, a cut from rusty tools, etc. The toxins released from the pores may cause violent spasms that can be deadly. Given the fact that the responsible organism is ubiquitously found in the environment, it makes individuals of all age groups (especially children and the elderly (11)) vulnerable without proper immunization.

In either cases, infectious (contagious or non contagious) or non infectious diseases, barriers to vaccination constitute a major public health issue that may as well be considered as a global health priority (12). Barriers to vaccination can be at the system’s level (*e.g.*, political decisions to ban vaccines), at the healthcare provider’s level (*e.g.*, availability) or at the consumer’s level (*e.g.*, competing beliefs). These barriers may be at the origin of what are known as missed opportunities for vaccination (MOV) (13). According to the World Health Organization a missed opportunity for vaccination (MOV) “*refers to any contact with health services by an individual (child or person of any age) who is eligible for vaccination (e.g. unvaccinated or partially vaccinated and free of contraindications to vaccination), which does not result in the person receiving one or more of the vaccine doses for which he or she is eligible*” (13). MOV lower coverage of vaccines and may be contributors to important vaccination disparities between and within countries (14). Low vaccination coverage may translate to population vulnerability to potentially dangerous pathogens.

MOVs are observed worldwide, that is in high-, middle- and low-income countries (14-16). However, the determinants vary from a region to another and the severity of their impacts are not similar. In fact a systematic review published in 2014 conducted on MOV in low- and middle-income countries suggested that MOV may need to be addressed on a case-by-case basis because the extent of their burden seemed to be population-specific and there are no standardized interventions to control them for the time being (17). A more recent systematic review published in 2018 that focused on strategies for reducing MOVs indicated that investing on main features including (but not limited to) patient education, patient tracking and/or care providers' implication is a potential effective avenue to reduce MOV in low-income and middle-income countries (18). However, given the differences across countries in terms of healthcare structure, vaccination programmes, education strategies and cultural values, this owes to be further explored. Indeed, there are situations that are more complex than others.

In India, despite major accomplishments by the government from the creation of the *Universal Immunization Programme* (UIP) in 1985 which was implemented in all districts by 1990 (19), to the drastic drops in infant mortality from measles (observed between 2005 and 2013) or the elimination of maternal and neonatal tetanus in the territory reached in 2015 (20, 21), important vaccination challenges remain. For example, India is one of the five countries recording the highest numbers of children who did not receive at least one dose of diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in 2021 along with Nigeria, Indonesia, Ethiopia and Philippines (22). Furthermore, important vaccination coverage gradients persist. For instance, in children aged 12 to less than 24 months, the 2015-2016 overall Hepatitis B vaccination coverage was estimated at 63% and varied between 39% and 91% across the country (in Gujarat and Punjab respectively) (23). Data suggest that the vaccination coverage varies by vaccine, region and socioeconomic status and barriers to vaccination are multifactorial. Number of studies indicated that vaccination coverages are notably affected by MOV (24-28).

Searching on databases *PubMed*, *Embase* and *Global Health* from their inception to February 2020, twenty-two articles published on India about MOV including a narrative review and 21 primary studies have

been identified. Of those primary studies, most addressed MOV as one of their main foci (15, 24-36). Estimations of MOV prevalence varied from under 10% to close to 60% (24, 26, 29). Though there are a few published studies on India about MOV, there are some limitations. Not all studies used the same definition of MOV as five studies clearly stated that they used the definition of WHO (15, 24, 30, 31, 37), whereas six other studies stated using distinct definitions or the definition was unclear (27, 28, 33-35, 38, 39). The sample sizes used to estimate the prevalence of MOV were often small as most sample sizes varied between 100 and 300 individuals (30, 31, 40) and three studies included 634 (25), 840 (35) and 1384 individuals (32). Many of the studies focused only on one or two vaccines (30, 31, 35, 41). This allows to appreciate a very defined portion of MOV, but it does not give the opportunity to assess the bigger picture of the MOV burden.

The MOV situation in India can be considered as a priority in public health research (42). The Raah (meaning road, path or way in Hindi and Urdu) team (43, 44), whose goal is to help increase vaccination coverage in children in India through the Tika Vaani project (43), is currently operating in rural areas in Hardoi district, in the Division of Lucknow which is part of the state of Uttar Pradesh located in the northern portion of the country. The team conducted a population-based investigation to establish baseline parameters to measure the strengths and weaknesses of a novel digital health intervention. The intervention consists in the introduction of optical scanning application amongst other to functionalities to help health professionals to fulfill their roles in vaccination. Raah realized that there were gaps in the vaccination coverage of children aged from 0 to under 24 months but did not focus on MOV. Hence, we decided to investigate on potential cases of MOV amongst in that population using the baseline collected data. In fact, the burden of MOV is not well known there and determinants of the MOVs have yet to be identified. The data collected by the Raah team will help to better understand that situation in a region with important social needs. Once the situation depicted, an effective plan to increase vaccination coverage would include an efficient case/data tracking and appropriate interventions to rectify and prevent certain barriers to vaccination.

## Objectives

The aims of this study were to quantify MOV according to two key definitions in order to depict the extent of the burden in children aged from 0 to less than 24 months, and to identify the potential determinants of those MOV and highlight predictive factors to help prevent them.

## METHODS

### Study design

This study has been conducted using data from the project "Image recognition-based data entry processes to ensure immunization completeness and auditing of reported data" BT/IDIA0172/04/17, a pre-post study. Our study constitutes a part of the pre phase and is a cross-sectional study.

### Setting and Participants

The study took place in rural area in the district of Hardoi which is under the division of Lucknow in the state of Uttar Pradesh located in the Northern portion of India. The focus was on children aged from 0 to less than 24-month-old in regions overlooked by two administrative blocks, Madhoganj and Mallawan. Both administrative blocks regroup 43 subcentres (23 and 20 respectively). Each subcentre has 8 vaccination sites, in which village health and nutrition day (VHND) regularly take place, for a total of 344 sites. Three vaccination sites out of the eight were randomly selected for each subcentre. In total, 129 sites have been selected. The 129 sites are situated in or are close to villages in which households with at least one child aged from 0 to less than 24-month-old was visited. The recruitment took the form a census: all mothers who were present and who had at least an eligible child with have been approached to take part of the study. If there was more than one eligible child in a household, a random selection was conducted to keep only one child eligible child per household in the sample.

## Data sources

Data were collected using standardized questionnaires administered by trained field workers to the mothers, guardians or other family members of the children. The vaccination status of eligible children was verified by recalls of the mother and by consulting the vaccination card of children when available.

A child was considered vaccinated for a given vaccine if either the vaccination card or the mother's recall indicated that the child has received the vaccine. In case of discrepancy between both vaccination status source, the child was considered vaccinated. This method is based on the experience of the RAAH research members about the fields. In fact, research members observed that the vaccination card was not always systematically completed or asked for to be filled in subsequent appointments in health centres in the situation where a parent of the child forgot to bring the vaccination card at a previous appointment. Hence, equal weight was given to information received from recalls or from vaccination card.

## Variables and predictive factors

According to the WHO a missed opportunity for vaccination is defined as follow:

*“A missed opportunity for vaccination (MOV) refers to any contact with health services by an individual (child or person of any age) who is eligible for vaccination (e.g., unvaccinated or partially vaccinated and free of contraindications to vaccination), which does not result in the person receiving one or more of the vaccine doses for which he or she is eligible.” (13).*

Two outcomes were assessed: The prevalence children with at least one missed opportunity for vaccination in the first year of life (MOV-FYL) and the prevalence of children aged 0 to less than 24-month-old with at least one missed opportunity for on-time vaccination (MO-OTV).

MOV-FYL consisted of at least one missed recommended vaccine that was supposed to be administered in the first 12 months of life. This assessment is done among 12 to less than 24-month-old

children. All vaccines mentioned above except PCV Booster (which can be given after 12 month of age) have been included in the assessment.

MO-OTV consisted in not being vaccinated for at least one vaccine while being older than the maximal recommended age to receive that vaccine despite a contact with health services. This assessment was done among children aged from 0 to less than 24-month-old. All vaccines mentioned above, including PCV Booster, have been considered in the assessment.

When referring to both outcomes at the same time, we will use the expression MOV.

The vaccination status was verified for the following vaccines which are doses that are recommended by the government of India for children of this age group (45, 46): Bacille Calmette-Guérin (BCG); first oral polio vaccine (OPV1); second oral polio vaccine (OPV2); third oral polio vaccine (OPV3); first vaccine against rotavirus (RV1); second vaccine against rotavirus (RV2); third vaccine against rotavirus (RV3); first dose of pentavalent vaccine (PENTA1); second dose of pentavalent vaccine (PENTA2); third dose of pentavalent vaccine (PENTA3); first inactivated polio vaccines (IPV1); second inactivated polio vaccines (IPV2); first pneumococcal conjugate vaccine (PCV1); second pneumococcal conjugate vaccine (PCV2); first vaccine against measles and rubella (MR1); first Japanese encephalitis vaccine (JE1); and the pneumococcal conjugate booster vaccine (PCV Booster).

Individual level factors: The following individual-level factors were considered in the analyses based on the WHO guidelines by Hutchins & al. (47): child's age in days or months (continuous), child's sex (female; male), birth order (continuous), mother education (no formal education; less than 5 years; 5 to 12 years; more than 12 years) father education (no formal education; less than 5 years; 5 to 12 years; more than 12 years); mobile phone access (yes; no), sex of head of the house (female; male); child unwell at a vaccination day (yes; no); side effect (yes; no); household head not allowing vaccination (yes; no); child was out of town (yes; no); lack of time [to go to health centre] (yes; no); vaccination card available (yes; no); delivery place (government hospital; private hospital; home; on the way to hospital; other); caste (general; backward classes; scheduled



castes; schedules tribes); transportation (at least one car; tractor, motorcycle or tanga; no transportation); travel time from home to vaccination site on foot (5 minutes or less; over 5 to 10 minutes; over 10 to 30 minutes; over 30 minutes; unknown/unapplicable).

Vaccination site level factors: The following vaccination site level factors were considered: vaccinator negative attitude (yes; no); walking time to travel from home to site (continuous) that could also be included at the individual level.

Subcentre level factors: The following subcentre level factors administrative block (Madhoganj; Mallawan); logistic problems including vaccination shortage and unavailable vaccinator (yes; no). The later factor is put at the subcentre level rather than in the vaccination site because the vaccinator allocation is determined at the subcenter level.

#### Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using STATA statistical software (StataCorp. 2019. Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX: StataCorp LLC.) and on SAS® OnDemand for Academics Software, 2021 SAS Institute Inc.

#### *Prevalence of MOV*

The prevalence of MOV-FYL was calculated for children aged 12 to less than 24-month-old. The numerator included all eligible children in that age group that had at least one missed vaccine that was supposed to be given during their first 12 months of life. The denominator included all eligible children in that age group.

The prevalence of MO-OTV was calculated for all eligible children in our sample. The numerator included all children whose age was higher than the maximum recommended age to receive a given vaccine but did not receive it. Dates of vaccination for those who received the vaccine were not verified to see if the vaccine was received at the optimal period since it was not possible to obtain an exact date of vaccination from mother's

recall. Also, in some cases, the date was unreadable in vaccination cards. The denominator included all children in the dataset.

For both outcomes, prevalence measures are presented as percentages and difference between strata (child sex and administrative blocks) are presented as absolute differences with the standard error of means and the confidence interval (CI). Prevalence measures across administrative blocks and between sex were compared. Prevalence differences (PD) were calculated in terms of absolute difference. Statistical significance was determined using Pearson CHI Square test. Prevalence differences were presented with their 95% confidence intervals.

#### *Potential determinants of MOV*

Both outcomes, MOV-FYL and MO-OTV, were defined as binary variables that take the value of 1 if the child remained unvaccinated to any vaccine doses for which she/he is eligible. The outcome variables took the value of 0 if the eligible child was fully vaccinated.

To built both outcome variables, sub-variables consisting in specific MOV for each relevant vaccine was created. For each vaccine, a sub-variable defined as a binary variable took the value of 1 if a child (aged 12 to less than 24 months or 0 to less than 24 months) eligible to receive the vaccine had any contact with health services has defined earlier but remained unvaccinated to that vaccine, and 0 otherwise. The construction of MOV-FYL and MO-OTV was based on vaccine-specific MOV, but a child was only counted once in the equation even if she or he missed multiple vaccines.

To identify potential determinants of MOV, we built multilevel binary logistic regression models fitted by maximum likelihood using the Laplace method. Out of the possible 5 hierarchical level, we considered three-level models for binary response with child at level 1, vaccination site at level 2 and, subcentre at level 3. We did not consider the administrative blocks as a hierarchical level due to their low numbers (only 2) and based on preliminary assessments of crude prevalence (little to no variation across blocks). However, the variable as been considered as fixed effect. We also eliminated the household level or mother level since we

randomly selected only one eligible child per household. We first assessed the pertinence of the hierarchical structure of the data by building the empty model with only the variables subcentre and the vaccination site (clustered into the subcentre variable) as random effects to determine the percent of the variance in the odds of MOV that are attributable to the subcentre or the vaccination site. We evaluated the attributable variation using the intraclass correlation (ICC) to determine the number of levels that should be considered in the models according to the method of Tom A. B. Snijders and Roel J. Bosker (48, 49). If the ICC indicated that a level contributed to less than 1% of the variance in the estimations, the level was not considered in the model.

We proceeded with adding all variables from all three levels as fixed effects and eliminated the variable with an association that was not statistically significant with the outcomes with the greatest a p-value if that p-value was greater than 0.6. We repeated that step several times using the backward elimination method (50). The Bayesian Information Criterion (BIC) was used to assess the relative goodness of fit to select models. The removal of factors that were not statistically associated with the outcomes stopped once the goodness of fit of the model was not improving. We reported the measures of association for MOV-FYL and MO-OTV as odds ratio (OR) with their 95% confidence intervals (CI). All the postulates have been verified.

#### *Predictive factors of MOV*

For both outcomes, predictive models have been built with the support of the scientific literature to target children that are potentially more at risk to have a MOV. We used logistic regression models to explore our data for prediction. Since we are dealing with clustered data, the variables marking the hierarchy in the data were included in the equation of the models when relevant: this is equivalent to the strategy of interaction. To build our predictive models, we divided the datasets in two parts: the “training dataset” consisting of 2/3 of the sample selected randomly; and the “validation dataset” with the remaining one-third of the sample. After identifying the potential factors that will help predict MOV in our population using the “training dataset”, we tested its predictive power on the “validation dataset” set. The predictive power of our models was reported as the C statistics. In addition, sensitivity and specificity of the predictive models were provided.

### *Missing data*

Considering our sampling strategies, the purpose of the study that was likely of interest for most participants, and the very low risk of harm and high benefits to the participants, we expected little missing data due to declines or attrition. In that case, when there was a low percentage of missing data (less than 2%) we considered listwise deletion.

In the case of missing data by design (*e.g.*, because the question does not apply to the participant), we created a special category for missing data when pertinent to make sure as many participants as possible are included in the analyses. Sensitivity analysis consisting in building models with and without a variable with many missing variables was also conducted to assess if the associations would be qualitatively affected.

### *Sensitivity analyses sensitivity analyses*

The prevalence of missed opportunities for vaccination in the first year of life and the prevalence of missed opportunity of on-time vaccination were also calculated for vaccination card holders only. The denominator only included children whose mothers said they had a vaccination card and had that vaccination card available to the interviewer. Regression analysis and predictive models were also conducted and built for that reduced set of our sample.

The following vaccines were included in the analysis to define vaccination status: BCG; RV1; RV2; RV3; PENTA1; PENTA2; PENTA3; IPV1; IPV2; PCV1; PCV2; JE1; (OPV1); (OPV2); (OPV3); (MR1); and PCV Booster (only included to calculate the prevalence MO-OTV).

Moreover, four other definitions of contact with health services were explored as sensitivity analysis: a) Recent contact: The child has visited a vaccination site the Saturday or the Wednesday preceding the day of the interview for data collection; and/or a health professional came to the house of the child the Saturday or the Sunday preceding the interview to inform about vaccination; b) Regular contact: Someone comes to the house of the child to inform about VHND whenever they are being held; c) Pre-birth contact: The mother of the

eligible child got at least one check-up during pregnancy, and/or was given in injection to prevent the unborn child from getting tetanus; d) Any type of contact: At least one type of contacts previously mentioned happened, including the one for the main analysis.

### *Study size and power*

The selection of the participant was done in a census manner to better estimate the true denominator. It also maximizes participation rate (note that all participants were free to participate or decline participation). By getting close to 100% of participation rates, we assume that our sample gave us close to the maximum available statistical power for the regions studied, however it does not assume sufficient power for all parts of the analyses.

To estimate if we have sufficient power for our regression analyses, we relied on the rule on thumb of 10 events per variables included in the models (51). According to what was found in the literature and mentioned earlier, the prevalence of MOV in India varied mostly between 10% and 60%. As we expected to include around 4000 children in the study, we thus expected to have around 400 to 2,400 cases of MOV in our entire population. This means that 40 to 240 variables could be included in our models, and we still would have power needed to measure estimates with acceptable precision. Also, we expected that half of the children in our total sample would be aged 12 to less than 24-month-old, which is about 2,000. Hence, we would expect about 200 to 1,200 cases of MOV which allows us to have 20 to 120 variables in our models and maintain the ability to measure estimates with acceptable precision. This means that, if we had to include a large number of variables in the model, we would have sufficient power to detect any statistical significance if the association existed considering other factors. If we do not see any statistical significance, assuming everything else is done well, we could be confident there is either no association or it is not significant, considering other factors in the model.

## RESULTS

### Descriptive statistics

During the census-like recruitment, 3,914 eligible households were approached among which 49 declined to participate which left 3,865 eligible households. In those 3,865, 3,960 mothers had one child within the age group of interest. In 91 households, there was more than one eligible mother: a random selection was performed to keep one potentially eligible child per household. A total of 3,865 children were initially included in the study (including 2,027 aged under 12 months and 1,838 aged 12 months old and over (Figure 4). After eliminating observations that did not meet the requirement of contact with health services, 3,686 children were included in the analyses (1,829 aged 12 months old and up) which represent slightly more than 95% of children initially identified.

The descriptive statistics are presented in Table 1. The average age of participants was 11 months (mean 11.57 months; SD 6.41). Female represented 47.6% of the of the sample. The vaccination card was available for nearly 85% of the participants.

### Prevalence of missed opportunities for vaccination

#### *Missed opportunities for vaccination in first year of life (MOV-FYL)*

The overall prevalence of missed opportunities for vaccination in the first year of life (MOV-FYL) was 19.30% (Table 2) with 353 children out of the 1,829 who missed at least one vaccine they were supposed to receive before their first birthday despite a contact with health services. The prevalence of MOV-FYL was very similar in female and male participants (19.6% and 19.05% respectively). In Madhoganj, the prevalence of MOV-FYL was slightly higher than in Mallawan (20.10% vs 18.27%) but that difference was not statistically significant. The prevalence of MOV-FYL did not vary across vaccines with the lowest being at 19.08% which was the case for most vaccines, and the highest at 19.19% for JE1 and MR1.

### *Missed opportunity for on-time vaccination (MO-OTV)*

The overall prevalence of at least one missed opportunity for on-time vaccination was 14.39% (556 cases out of 3,686 children) (Table 2). The prevalence of MO-OTV was similar in females and males (14.71% vs 14.54%). MO-OTV in Madhoganj was slightly lower than in Mallawan (14.22% and 15.14% respectively). The prevalence of MO-OTV across vaccines uniform and varied mostly between 10.26% (JE1) and 14.49% (BCG). However, PCV Booster shown the lowest percentage of MO-OTV by far with only 2.85%.

### Potential determinants of missed opportunities for vaccination

#### *Determinants of missed opportunities for vaccination in first year of life*

We first assessed the pertinence of the hierarchical structure of the data. We built the empty model with only the variables subcentre and the vaccination site (clustered into the subcentre variable) as random effects. The Covariance Parameter Estimates indicated that about 5.83% of the variability in the outcome MOV-FYL was accounted for by the subcentre and 6.68% of the variability was accounted for by the vaccination site. This leaves up to 87.49% of the variability to be accounted for by actors at the combined household - caregiver - child levels. The Intra-class correlation assessment provides support for using a three-level hierarchical model. The mild to moderate proportion of the variability in MOV-FYL explained by the subcentre and the vaccination site indicated that we should consider the hierarchical structure of the data.

The results obtained from the regression models to identify potential determinants of MOV in our population are shown in Table 3. Apart from child sex, all factors were compatible with either an increase or a decrease in the odds of MOV-FYL. For every one-month increase in age, the odds of MOV-FYL decreased by less than 0.1% (OR = 0.998). Every increase in birth rank order increased the odds of MOV-FYL by 14% (OR = 1.14). A child living in a household with a mobile phone had 45% less odds of MOV-FYL (OR = 0.55) compared to living in a household without a mobile phone. Being born in a government hospital was associated with the lowest odds of MOV-FYL. Compared to children living in an area under the Mallawan administrative block, children living under the administration of Madhoganj were 11% less likely to have a MOV-FYL (OR = 0.89; CI: 0.85 –

0.94). When the head of a household was a male, children were 14% less likely to have a MOV-FYL compared to a household where the head was a female (OR = 0.86). Logistic problems increased the odds of MOV-FYL by more than 3 folds (OR = 3.38). An unwell child was much more likely to get vaccinated, hence, less likely to have a MOV-FYOL (OR = 0.37). When not having the card during vaccination day, a child was over 400% more likely to have a MOV-FYL (OR = 5.66). When a child was considered at risk of side effects because of a vaccine, the likelihood of remaining unvaccinated increased by 8 folds (OR = 8.24). When a family member would disagree about getting the child vaccinated, the child's odds of MOV-FYL would increase by 300% (OR = 4.03). Any level of mother education was associated with a decrease in the odds of MOV-FYL compared to a mother with no education. A father education level had to be at least 5 years for the odds of MOV-FYL to decrease. Interestingly, a longer travel time on foot from home to vaccination site was associated to a lower odd of MOV-FYL. A child in a household with a car has 1% decrease in the odds of MOV-FYL.

#### *Determinants of missed opportunities for on-time vaccination*

The ICC assessment revealed that over 2% of the variability in the outcome MO-OTV is accounted for by the Subcentre, and over 8% of the variability is accounted for by the vaccination site. This leaves about 89% of the variability to be accounted for by the children or other factors. This assessment provides some support for using a three-level model.

The following factors were compatible with either an increase or decrease in the odds of MO-OTV (Table 3): age, delivery place (to a certain extent); logistics problems; the refusal to vaccinate because of unavailable vaccination card during vaccination day; side effects; vaccination not allowed by a member of the family; and the fact that the child was out of town recently. In this case for every one-month increase in age, the odds of MO-OTV increased (OR = 1.06; CI: 1.04 – 1.07). Being born at a government hospital yielded the lowest odds of MO-OTV after being born on the way to hospital which was associated with a 33% decrease in the odd of MO-OTV compared to being born in a government hospital. Logistics problem increased the odds of MO-OTV 159% (OR = 2.59; CI: 1.30 to 5.17). Not getting vaccinated because the vaccination card was not



available increased the odds of MO-OTV by 5 folds (OR = 5.23; CI: 2.17 – 12.59). When a member of the family doesn't allow vaccination, the odds of MO-OTV increased more than 4-fold.

#### Predictive factors of missed opportunities for vaccination

##### *Predictive factors for MOV-FYL*

We explored the possibility to build predictive models that could help identify children who are more at risk of MOV. Data are summarized in Table 4. In our final model to predict MOV-FYL, we included the following factors: age; child sex; birth order; mobile phone availability in the household; delivery place; vaccination site; logistics problems; whether the child was unwell at recent vaccination days; the refusal of a health worker to vaccinate a child because the child didn't have the vaccination card; side effect; the fact that a member of the family does not allow vaccination; the fact that the child may have been away during the vaccination days; lack of them by parent; perceived bad attitude of the vaccinator (unfriendly); caste; mother education and father education; transportation; travel time from home to vaccination site on foot. The C statistics was at 0.7282. Different cut-points of probabilities to have a MOV-FYL: The best compromise to get a decent sensitivity and specificity was to use the model to predict MOV-FYL when the probability to have it was around 15%. A model with a better predictive power was built, with a c = 0.7889 when the subcentre was included (data not shown). However, there was a warning a possible quasi-complete separation of data point. The highest balance between sensitivity and specificity (i.e., where both indicators are at a highest possible level together) is observed when using the model in a population in which the prevalence of MOV-FYL is at 15% (sensitivity = 60%; specificity = 61.43%).

##### *Predictive factors for MO-OTV*

For MO-OTV, we built a predictive model including 19 of the potential determinants of MOV assessed earlier including: age; child sex, birth order; access to mobile phone; delivery place; subcentre; vaccination site; logistic problems; whether or no the child was unwell; whether or not vaccination was refused by healthcare provider because the vaccination card was not available; side effects; whether or not a family member would

be opposed to the child's vaccination; the fact that the child may have been out of town; parents availability; caste; mother and father education; having a way of transportation; and the travel time on foot from home to the vaccination site (Table 4). The c statistics = 0.7650. The model is considered as good to predict MO-OTV. Its highest balance between sensitivity and specificity when attempting to predict MO-OTV in a population where the prevalence is at either at around 15% (sensitivity = 58.87%; specificity = 69.32%) or at 20% (sensitivity = 54.05%; specificity = 79.22%).

Sensitivity analyses:

*Prevalence of MOV-FYL for vaccination card holders only*

The overall prevalence of MOV-FYL in children who had a vaccination card available to interviewers was 75.99% representing 1,130 children out of the 1,487 with a vaccination card (Table 2). The prevalence was similar among female and male participants but this time with a slightly higher prevalence among males compared to females. The prevalence varied a lot across vaccines from 3.63% (54 children) for DTP1 to up 56.96% (847 children) for RV3. All three RV vaccines were missed for about 50% of children. The prevalence of MOV-FYL for PCV1 and PCV2 were also high with 34.57% and 43.71% respectively. In contrast, all 3 OPV vaccines displayed a low prevalence of MOV in our population. Interestingly, the prevalence of MOV for OPV vaccines increased by 50% after each dose with a prevalence of 4.05% for OPV1, 6.05% for OPV2 and 9.62% for OPV3.

*Prevalence of MO-OTV for vaccination card holders only*

The global prevalence of MO-OTV amongst vaccination card holders was 65.73%, that is 2,056 children out of the 3,128 card holders (Table 2). The prevalence was just a little higher in females compared to their male counterparts (66.20% vs 65.31% respectively). The difference in prevalence of MO-OTV between administrative blocks was also marginal (Madhoganj: 65.04; Mallawan: 66.62). The vaccine-specific prevalence varied considerably across vaccine, from 4.38% for OPV1 to 41.30% for RV3 which was very comparable to RV2 with a prevalence of 40.51%.

### *Prevalence of MOV: Other definitions of contact with health services*

The prevalence of MOV-FYL and for MO-OTV did not vary much from one definition of contact with health services to another despite a noticeable difference in the size of the sample at times. In fact, the numbers were similar to those in the main analyses:

Recent contact with health service: The overall prevalence of MOV-FYL was 16.89% (140 cases out of 829 children), which was the lowest estimate compared to prevalence for other definitions of contacts. There is a discernible difference (35.69% with the lowest prevalence used as reference) between females (19.39%) and male (14.29%). That difference was not statistically significant: PD = -5.10; CI -10.18 - 0.022. A similar observation can be made when comparing administrative blocks (Madhoganj 18.07% vs Mallawan 15.30%) with a 18.10% difference though not statistically significant: PD = 2.77; IC -2.33 - 7.87 (Table 5). In vaccination card holders, the prevalence of MOV-FYOL was 74.82% with similar estimates between child sex. However, there was a notable difference between blocks: Madhoganj 72.47% compared to Mallawan 77.89% (Table 5). Among the 2,079 children aged 0 to less than 24-month-old who had a recent contact with health services, 245 had at least one MO-OTV, which represents 11.78% of those children. The prevalence was relatively stable from a child sex to another and between blocks. In vaccination card holders, for the 1,821 children, the prevalence of MO-OTV(?) was 62.88%. Similarities were observed across child sex but there was a statistically significant difference between blocks (PD = -4.92; IC: -9.92 – (-)0.456).

Regular contact with health services: The overall prevalence of MOV-FYOL was 19.13% with little to no variation across child sex and administrative blocks (Table 5). Among vaccination card holders, the prevalence of MOV-FYOL was 75.91% that prevalence barely differed between child sex or between blocks. For the prevalence of MO-OTV, we computed an overall prevalence of 13.96%. There was little variation between female and male or between blocks. In vaccination card holders, a prevalence of 63.45% was reported. There was very little difference between child sex and somewhat of a difference between blocks.

Pre-birth contact with health services: The prevalence of MOV-FYL was 18.65% and we calculated a prevalence of 75.99% among cardholders. The prevalence of MO-OTV was 13.42% and about 63.38% among cardholders. In both cases, the estimations did not vary between child sex and administrative blocks (Table 5).

Any type of contact with health services: The prevalence of MOV-FYL was 19.59%. A moderate difference was noticeable between blocks; in card holder, the prevalence was 76.02% and was uniform among strata. Finally, the prevalence of MO-OTV was 14.37% and remained stable between strata; that prevalence was estimated at 63.58% in card holders with a little perceptible difference between blocks (Table 5).

#### *Determinants of MOV among vaccination card holders*

MOV-FYL: The ICC for the subcentre-level variable and the vaccination site-le variable were equal to 0.0231 and 0.0424 respectively. This means that about 6.5% the variability in the outcome MOV-FYL is accounted for by the both the subcentre and the vaccination site. This provides very mild support to consider the hierarchical structure of the data. We chose to conduct our analysis 3-level models.

Among vaccination card holders, the majority of the potential determinants of MOV-FYL that we initially considered were significantly associated with the odds of MOV-FYL. The associations are summarized in Table 3: Potential determinants of Missed Opportunities for Vaccination Note that delivery at home or on the way to the hospital increases the risk of MOV (as one would expect) For travel time  $\geq 30$  minutes, what is the group size. An increase in one month of age increased a child's odds of MOV-FYL by 43%. Interestingly, children living in a household with a mobile phone had an increase odd of having a MOV-FYL. Children born at home had the lowest odds of MOV-FYL. They had 30% decrease in odds compared to those born in a government hospital (OR = 0.70). When the head of the house was a male, children had a 12% decrease in odds of MOV-FYL compared to a situation in which the head of the house was female. Logistics problems were an obstacle to vaccination for children in our sample as they increased odds of MOV-FYL by 11%. Higher levels of education of the mother and the father were mostly not associated with a decrease in the odd of MOV-FYL. The inverse

association was observed in general. An increase in the travel time from home to the nearest vaccination site was compatible with a consistent increase in the odds of MOV-FYL.

MO-OTV: The initial assessment of variability in the outcome MO-OTV revealed that the vaccination site-level had very little to none impact. The subcentre accounts for 4.16% of the variability. We thus used a two-level binary logistic regression model to identify potential determinants of MO-OTV among vaccination card holders.

Explanatory variables included in our final model were mostly compatible with an increase and decrease in the odds of MO-OTV except age and the absence of the child from the town while the vaccination days were happening. For every one-month increase in age, the odds of MO-OTV increased 1% (OR = 1.01). The fact that child would go out of town increased the odds of MO-OTV by 68% (OR = 1.68; CI: 1.005 - 2.81) (Table 3).

#### *Predictive factors of MOV among vaccination card holders*

We conducted sensitivity analysis for the prediction of MOV among card holders. First, we constructed models to explore the prediction capacity of factors in our dataset for MOV-FYL. We included 18 explicative factors summarized in Table 4 and obtain a C-statistic of 0.7968 for the model we retained. The optimal balance for sensitivity and specificity using this model is when we are attempting to predict MOV-FYL case with a probability of 70% to have it (sensitivity 73.35%; specificity 61.65%).

Finally, to predict MO-OTV, we built a model that yielded a C-statistic of 0.7965 (Table 4). The model included the following factor: age, child sex; birth order; mobile phone availability in the household; subcentre; logistics problems; whether the child was unwell at recent vaccination days; side effect; the fact that a member of the family does not allow vaccination; the fact that the child may have been away during the vaccination days; lack of time by parent; perceived bad attitude of the vaccinator (unfriendly); Caste; mother education and father education; transportation; travel time from home to vaccination site on foot. Sensitivity and specificity were most balanced when the model was used to predict MO-OTV when to probability to have one was around 70% (sensitivity 75%; specificity 64.84%). We initially constructed a model that had a c statistic of

0.8430 but it was dropped because of quasi-complete separation of data point because of the factors subcentre, vaccination site and delivery place.

## DISCUSSION

### Key results

In this study, we first quantified the prevalence of missed opportunities for vaccination in children aged less than 24-month-old before identifying potential determinants and predictive factors. Consistent with many studies conducted on India, missed opportunities for vaccinations were defined based on the definition of the WHO (25, 39, 43, 44, 47, 57). In our case, we assessed MOV under the form of two outcomes: missed opportunities for vaccination in the first year of life (MOV-FYL) and missed opportunities for on-time vaccination (MO-OTV).

The overall prevalence of MOV-FYL was estimated at 19.30% according to mothers' recalls OR vaccination cards. The prevalence had little to no variations between child sex, administrative blocks or across vaccines. In contrast, among vaccination card holders, the prevalence of MOV-FYL was estimated at 75.99% and varied across vaccines. In other studies, about MOV in India among children under two years of age, the prevalence of multi vaccine MOV varied between 9.7% and 59.1% (24-26). Money & al reported a prevalence of MOV of 14.3% for Measle vaccines among children aged 9 to 24month old which is similar to the prevalence estimated by Renu Deshpande & al for the same age group with 15.33%. In our case, MOV-FYL prevalence for the MR1 vaccine was 19.19% (recalls or card) and 13.38% (card holders only). A study published in 2014 assessed MOV-FYL in children in rural area of Jamnagar district. The authors examined MOV-FYL for (BCG), measles, the three doses of diphtheria-pertussis-tetanus (DPT), hepatitis-B and oral polio vaccines (except for dose zero) and found that about 48% of children had a MOV-FYL (28). We did not investigate MOV-FYL for hepatitis B and some of the vaccine doses in our study had more components (*e.g.*, vaccines against measles and rubella *versus* vaccines against measles only; pentavalent vaccines vs DPT vaccines), however, more

components do not limit the ability to compare our results. Some of these differences may be due to the variation in government recommendations.

The main potential determinants of increase MOV-FYL were logistic problems, the child not being unwell; the fact that a family member was opposed to vaccination of the child, side effects, the refusal from a health worker to vaccinate without the having the vaccination card, not having a mobile phone in the house, the fact that the child was out of time on vaccination day, and a perceived unfriendly attitude of the vaccinator. While other studies conducted on India reported some of those factors as main determinants of MOV (26, 28, 29, 35, 39), other authors have also reported the following main contributor: low income or financial constraints (37, 52), maternal level of education (27, 28, 37), being higher in birth order (28, 37), inadequate knowledge about vaccination and contraindications (vaccinator or child's parents) (26, 32, 33, 35, 37, 52), Muslim religion (37), older children (27), holding other health care workers responsible for vaccination (33), home delivery (32), true contraindications (which is not compatible with the eligibility criteria of the WHO definition) (24). Child sex was also examined as a contributing factor to vaccination: Ahuja & al (34) reported that females were less likely to receive all their eligible doses. However, in our studies, the child sex was not associated to the prevalence of MOV.

While other studies addressed timeliness in terms of simultaneous vaccine administration (35, 38), we assessed timeliness in terms of optimal timelapse to get a given vaccine with MO-OTV. The overall prevalence of MO-OTV was estimated at 14.56% in the main analysis. Once again, little variation was observed between child sex, administrative blocks. The prevalence of MO-OTV was uniform across vaccines except for JE1 with 10.26% and PCV BOOSTER with 2.82%. In vaccination card holders, where the overall prevalence of MO-OTV was estimated at 65.73%, there were notable variations across vaccines with a prevalence as low as 3.74% for PENTA1 to as high as 41.3% for RV3. A study also conducted in the division of Lucknow have found that 59.1% of children had a MOV (24). The authors restricted the populations to those in health facilities. Is it noteworthy that despite mentioning they were compliant with a protocol from the WHO, they could not have used the

same definition of MOV as us since the study was published in 2012 and the definition of MOV of the WHO was formally formulated the year after (47). A 2011 study estimated a prevalence of MOV of 19.2% which is very similar to our findings (32). However, the population studies included children that were up to 6 years old. We would expect that the risks of MOV would increase with age as the number of vaccines increases with the years of life which is consistent with most of our findings showing increased prevalence of MOV with an increase in age (except in the case of MOV-FYL in the main analysis). The main potential determinants were logistic problems, the fact that a family member was opposed to vaccination of the child, side effects, the refusal from a health worker to vaccinate without the having the vaccination card and fact that the child was out of time on vaccination day.

The differences in the prevalence of MOV across source of information about the vaccination status is substantial when comparing recalls or vaccination card to vaccination card only (for MOV-FYL 19.30% vs 75.99%, and for MO-OTV 14.56% vs 65.75% for recalls or vaccination card and vaccination card only respectively). Despite not conducting a formal analyse of concordance, it is noticeable that there are important discordances between information from recalls compared to information found in the vaccination card. A few studies that focused on validity of measures and source of information about vaccination status have reported similar significant discordances (53-56). Studies must be conducted to evaluate de validity of both measure and interventions must be implemented to increase the quality in the use of vaccination cards in terms of accuracy and consistency. The ability to measure vaccination status and by extension, MOV may be greater when using the vaccination card which is not subject to has many misclassifications bias than mothers' recalls.

When it comes to prediction, all four of our models had a good predictive power with c statistics of 0.7282 (MOV-FYL in the main analysis), 0.7968 (MOV-FYL among card holders), 0.765 (MO-OTV in the main analysis) and 0.7962 (for vaccination card holders). In the population of card holder only, the models tended to yield much better performance in sensitivity vs specificity. The opposite was observed when models included children with information obtained form vaccination card or mother's recall.



## Strengths and Limitations

Our study has several strengths. First, the cross-sectional nature of the study design used was adequate to generate relevant hypotheses that will guide research and decision-makers through the next steps in understanding why the prevalence of MOV is high in the population studied and how to eliminate or reduce them. Indeed, the research question can be addressed through the study design, the cross-section nature of our study was designed to collect relevant information to assess MOV and we were able to establish multiple associations between potential explicative variables and MOV.

Another strength of our study is that we were able to assess prevalence measures for almost all the vaccines that are recommended by the government. This allows comparisons with studies that assess only one or a few vaccines. Also, with a census-like selection of participants, we were able to include most of the eligible population which ensure a solid representativity and by design gave us almost the maximum available statistical power to conduct our analyses.

Furthermore, data collection was performed by trained interviewers who used standardized questionnaires. Those interviewers also speak the local languages and shared many cultural characteristics with participants allowing to potentially establish a bond of trust. That trust relationship favors a more accurate data collection.

The wide range of sensitivity analyses was another one of our strong assets. First, to operationalize a contact with health services which is a key element to the definition of MOV given by the WHO, the richness of the information in our dataset allowed us to consider multiple scenarios. Indeed, we were able to assess MOV according to multiple definitions of a contact with health services. Second, given that it is hard to quantify the reliability of the source of information about the participants' vaccination status (i.e., mothers' recall OR vaccination card VS vaccination card only) without a formal assessment, we estimated the prevalence of MOV, and we conducted multilevel regression and predictive analyses per source of information to limit the extent of information bias.

Our predictive models yielded acceptable predictive power with c statistics between 0.70 and 0.80. Despite having to deal with risk of quasi-complete separation of data point, some models did perform better with c statistics over 0.80. Since we were in a predictive context, we could argue that those models are worth to consider because in such analyse, we are not interested in the values of the estimates of the factors responsible of the of quasi-complete separation of data but are rather interested in the fact that those factors significantly contribute to an effective way to predict or identify children who may be at greater risk of MOV.

When it comes to generalizability, the sampling method that was used at the vaccination site level, where 3 out of 8 vaccination sites per subcentres (all in rural area) were randomly selected, offers the ability to potential transfer our findings to the other vaccination sites and other rural settings.

Our study also has some limitations. Though adequate to estimate prevalence measures, the cross-sectional nature of the study limits the ability to establish causality of MOV. We demonstrated associations, conditional to other factors that we have measured, but we are unable to guarantee temporal priority of the independent factors that we may just consider as potential determinants of MOV, despite being able to stipulate plausible processes creating causal connections between variation in those potential determinants and variation in MOV. Related to this point, to assessed vaccination timeliness, we used the age of the children on the day of the data collection and certain questions about recent contact with health services indicated that the contact happened a few days or weeks prior. Some children may have been a few days too young to receive vaccines for which they were eligible the day of the interview. This corresponds to a risk of overestimating MOV because their age has not been adjusted.

We faced a significant limitation with the definition of MO-OTV. For vaccinated children, we did not verify the date of their vaccination to verify if they received a given vaccine during the optimal period. This means that the prevalence of MO-OTV that we computed may be an underestimation of the real prevalence. That said, we did so because it was not possible to obtain exact vaccination dates from mothers' recall. On the other hand, we could have verified those dates among children with vaccination cards only. This implies that

we would have to exclude certain children because there are cases where the dates on the vaccination card were unclear.

When dealing with data collection about vaccination status, we faced two potential important bias. On one hand, since it could be seen as a delicate topic, response may have been subject to social desirability bias. Mothers may tend to report that their child received more vaccines than they did in reality, in fear of being judged by the interviewer (57). On the other hand, since there are many recommended vaccines, the validity of our data may have been affected by recall bias. These risks of bias may explain why MOV did not vary by much across vaccines in our main analyses. Those who forgot about receiving a given vaccine were mostly the same who forgot about receiving another vaccine. In that optic, we may stipulate that the mothers who indicated that their child received vaccine X1 because of social desirability were the same who consistently indicated that their children received vaccine x2 and so on whether it was true or not. This is an example of situation that illustrates why having multiple sources of information for the same indicator is key to reduce risks misclassifications. That source of information remains a key element to collect as much information from as many participants as possible since vaccination cards may get lost, may be damaged or hard to read at times. That said, it is noteworthy that at least one source of information is subject to a certain form of validation.

Moreover, the categorization of certain variables was not optimal. The categorization of the variable for travel time from home to closest vaccination site on foot was based on a combination of findings that may not be adequately transferable to our population. Also, the categorization of variable for transportation was somewhat arbitrary. We created a category for those who own a car, and those who have no mean of transportation, but we regrouped those who have no car but at least a tanga, a motorcycle or a tractor. We considered those three means of transportation as not optimal to go to vaccination day with children but regrouping them with the same category implies a certain equivalence that is difficult to assess.

Finally, there are limits to our predictive models. Predictive models with strong predictive power are effective tools to identify children that are most at risk of MOV to make sure they get the right attention or

that the adequate intervention is applied to limit their risks, however, predictive models will not identify potential solutions to apply either at the children level, the vaccination site level or the subcentre level. Furthermore, the optimal balance between sensitivity and specificity isn't necessarily the best indicator of the usefulness of a predictive tool. Indeed, the management of certain conditions may benefit more from a very high specificity and very low sensitivity than from an average specificity and sensitivity if falsely identifying an individual as having a given condition constitutes a much greater risk to health than falsely identifying that individual as not having the condition for instance if the treatment for the condition is highly toxic. However, we calculated sensitivity and specificity for many cut-off points which allows to appreciate better case scenarios to use the models considering risks and benefits.

## **CONCLUSIONS**

Quantifying MOV and identifying their potential determinants and predictive factors are key elements that that are compliant with the MOV strategy of the WHO. To identify with a higher level of certainty what can be modified or done differently to reduce MOV and to increase vaccination coverage, prospective studies should be conducted to implement appropriate interventions. These efforts will also help to optimize health service delivery.

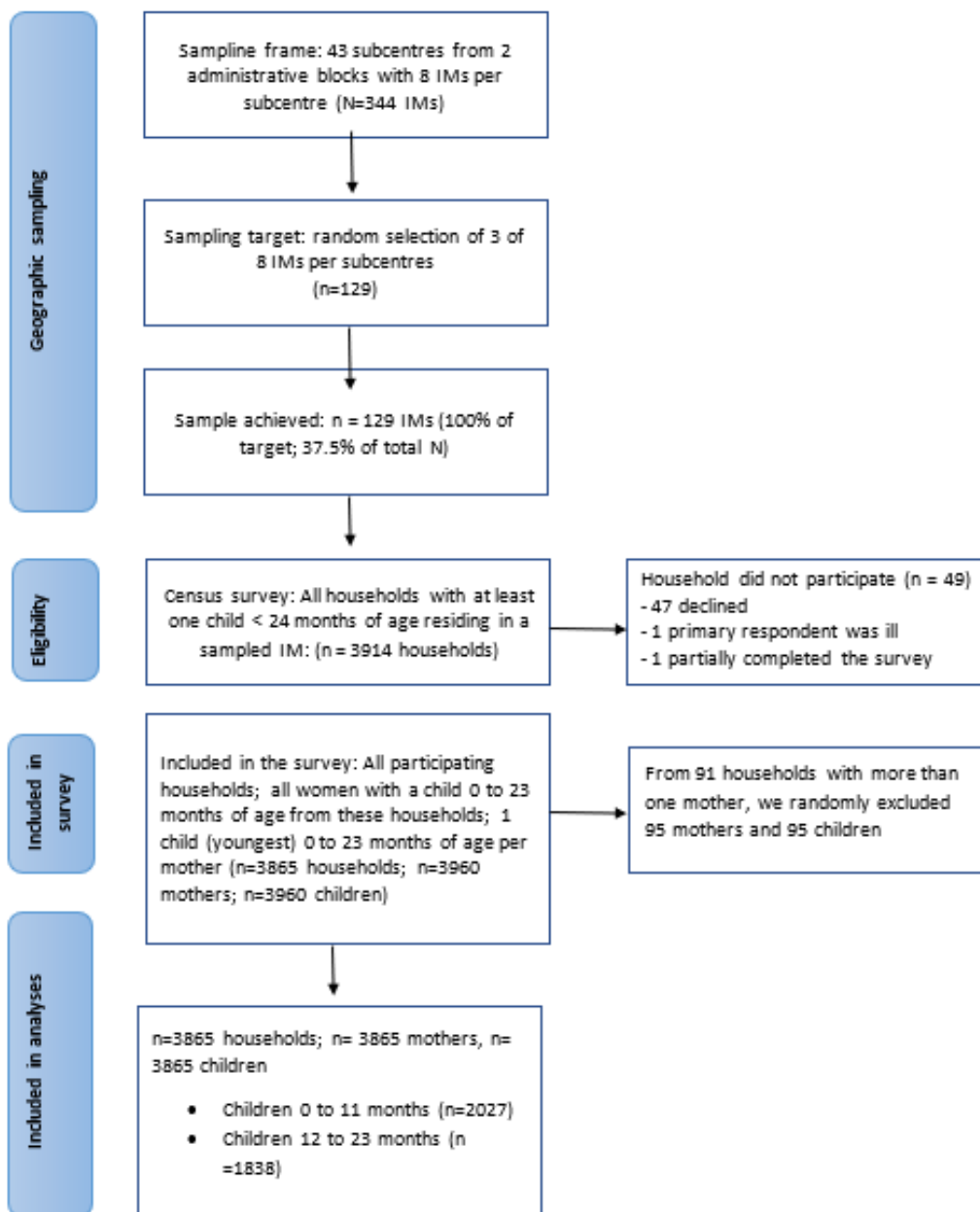


Figure 4: Flow Diagram

Factors		N (%)
Sex	Female	1,754 (47.59)
	Male	1,932 (52.41)
Age (month)	Mean (SD)	11.57 (6.66)
	0 to <12-month-old	2,027 (52.45)
	12 to <24-month-old	1,829 (47.55)
Children per block	Madhoganj	2,074 (56.27)
	Mallawan	1,612 (43.73)
Vaccination card available	Yes	3,128 (84.86)
	No	558 (15.14)
Household with working cellphone	Yes	3,582 (97.18)
	No	104 (2.82)
Birth Order	1st child	1,168 (31.69)
	2nd child	1,046 (28.30)
	3rd child	710 (19.26)
	4th Child	420 (11.39)
	5th Child	193 (5.24)
	6th to 10th	143 (4.04)
Walking distance to VHND (min.)	Mean (SD)	11.14 (10.26)
Logistics problems	Yes	168 (4.56)
	No	3518 (95.44)
Place of delivery	Government Hospital	2,511 (68.12)
	Private Hospital	515 (13.97)
	At home	647 (17.55)
	One the way to hospital	12 (0.33)
	Other	1 (0.03)
Sex of the head of Household	Female	438 (11.88)
	Male	3,248 (88.12)
Child unwell at vaccination day	Yes	294 (7.98)
	No	3094 (94.94)
Vaccination not allowed by family member	Yes (a member doesn't allow vaccination)	11 (0.30)
	No	3,675 (99.70)
Child out of town	Yes	463 (12.56)
	No	3,223 (87.44)
Parent lack of time	Yes	105 (2.85)
	No	3561 (97.15)
Vaccinator unfriendly	Yes	3 (0.08)
	No	3683 (99.92)
Social group	General	717 (19.45)
	Other Backward Classes (OBC)	2,122 (57.57)
	Scheduled Castes	819 (22.22)
	Schedules Tribes	28 (0.76)
Vaccinator did not vaccinate child because child did not present vaccination card	Yes	23 (0.62)
	No	3,663
Transportation	At least one automobile	136 (3.69)
	Tractor or motorcycle	1598 (43.35)
	No transportation	1952 (52.96)
Mother education	No schooling	1,121 (30.61)
	<5 years completed	202 (5.52)
	5-9 years completed	1,331 (36.35)
	10-11 years completed	282 (7.70)
	12 or more years completed	726 (19.83)
Father education	No schooling	599 (16.31)
	<5 years completed	131 (3.57)
	5-9 years completed	1,583 (43.11)
	10-11 years completed	561 (15.28)
	12 or more years completed	798 (21.73)

Table 1: Socio-demographic characteristics of study participants

	Missed Opportunities by First Birthday				Missed Opportunities For on time Vaccination			
Definition of contact with Health services:	AT LEAST ONE CONTACT WITH HEALTH SERVICES SINCE BIRTH							
	Recall OR Vaccination Card		Vaccination Card		Recall or Card		Vaccination Card	
<b>All Vaccines: (n/N); %</b>	353/1829	19.30	1130/1487	75.99	556/3686	14.56	2056/3128	65.73
All Vaccines- Girls: n; % [CI]	884	19.57 [16.95 - 22.19]	717	75.87 [72.74 - 79.00]	1754	14.71 [13.05 - 16.37]	1485	66.20 [63.79 - 68.60]
All Vaccines- Boys: n; % [CI]	945	19.05 [1.65 - 21.55]	770	76.10 [73.09 - 79.12]	1932	14.54 [12.97 - 16.12]	1643	65.31 [63.01 - 67.61]
<i>Difference Boys VS Girls: % [CI]; (S.E.)</i>	-0.523 [-4.14 - 3.10]; (1.85)		0.232 [-4.11 - 4.58]; (2.22)		-0.165 [-2.45 - 2.12]; (0.987)		-0.888 [-4.22 - 2.44]; (1.70)	
All Vaccines- Madhoganj: n; % [CI]	1030	20.10 [17.65 - 22.54]	830	76.02 [73.12 - 78.93]	2074	14.22 [12.72 - 16.12]	1762	65.04 [62.81 - 67.27]
All Vaccines- Mallawan: n; % [CI]	799	18.27 [15.59 - 20.95]	657	75.95 [72.68 - 79.22]	1612	15.14 [13.39 - 16.37]	1366	66.62 [64.12 - 69.12]
<i>Difference Madhoganj VS Mallawan: %; [CI]; (S.E.)</i>	1.82 [-1.80 - 5.45]; (1.87)		0.0728 [-4.30 - 4.44]; (2.23)		-0.913 [-3.22 - 1.39]; (0.989)		-1.58 [-4.93 - 1.77]; (1.71)	
Vaccines	Recall OR Vaccination Card		Vaccination Card		Recall OR Vaccination Card		Card	
	N = 1829		N = 1487		N = 3686		N = 3128	
BCG: % (n)	19.08 (349)		5.72 (85)		14.49 (534)		8.5	
RV1: % (n)	19.08 (349)		49.29 (733)		14.13 (521)		32.03	
RV2: % (n)	19.14 (350)		57.9 (861)		13.73 (506)		40.51	
RV3: % (n)	19.08 (349)		56.96 (847)		13.19 (486)		41.3	
Penta1: % (n)	19.08 (349)		3.63 (54)		14.13 (521)		3.74	
Penta2: % (n)	19.08 (349)		5.11 (76)		13.70 (505)		7.51	
Penta3: % (n)	19.08 (349)		8.34 (124)		13.19 (486)		11.38	
IPV1: % (n)	19.08 (349)		6.72 (100)		14.13 (521)		6.23	
IPV2: % (n)	19.08 (349)		10.96 (163)		13.19 (486)		13.55	
PCV1: % (n)	19.08 (349)		34.57 (514)		14.13 (521)		23.5	
PCV2: % (n)	19.08 (349)		43.71 (650)		13.21 (487)		32.58	
JE1: % (n)	19.19 (351)		18.7 (278)		10.26 (378)		12.95	
OPV1: % (n)	19.08 (349)		4.03 (60)		14.13 (521)		4.38	
OPV2: % (n)	19.08 (349)		6.05 (90)		13.70 (505)		8.12	
OPV3: % (n)	19.08 (349)		9.62 (143)		13.19 (486)		11.89	
MR1: % (n)	19.19 (351)		13.38 (199)		10.26 (378)		9.59	
PCV BOOSTER: % (n)	-		-		2.82 (104)		13.62	

Table 2: Overall prevalence of missed opportunities for vaccination and prevalence of missed opportunities for vaccination by groups (child sex; vaccines; block)

		MOV-FYL				MOV-FYL Vaccination Card Holders Only				MO-OTV				MO-OTV Vaccination Card Holders only			
		OR	P-Value	Cri-Low	Cri-Hi	OR	P-Value	Cri-Low	Cri-Hi	OR	P-Value	Cri-Low	Cri-Hi	OR	P-Value	Cri-Low	Cri-Hi
	<b>Intercept</b>	0.35	<.0001	.	.	0,01	<.0001	.	.	0,14	0,04	0,02	0,88	0,02	0,01	0,00	0,38
Age	<b>Age (months or days)</b>	,,00	<.0001	.	.	1,43	<.0001	.	.	1,06	<.0001	1,04	1,07	1,01	<.0001	.	.
Child Sex	<b>Male</b>	1.05	0.56	0.89	1,24	0.98	0.94	0.63	1,54	0,97	0,77	0,80	1,18	0,95	0,74	0,72	1,26
	<b>Female</b>	1.00	Reference	.	.	1.00	Reference	.	.	1,00	Reference	.	.	1,00	Reference	.	.
Birth Order	<b>Birth Order</b>	1.14	<.0001	.	.	1.00	0,94	0,89	1,11	1,06	0,13	0,98	1,14	0,98	0,72	0,88	1,10
Mobile Phone	<b>Yes</b>	0.55	<.0001	.	.	1.20	<.0001	.	.	0,69	0,18	0,41	1,18	1,13	0,80	0,44	2,92
	<b>No</b>	1.00	Reference	.	.	1.00	Reference	.	.	1,00	Reference	.	.	1,00	Reference	.	.
Delivery Place	<b>Private Hospital</b>	1.33	<.0001	.	.	1.23	0,88	0,08	18,78	1,34	0,06	0,99	1,81	1,14	0,57	0,72	1,80
	<b>At home</b>	1.28	<.0001	.	.	0.70	<.0001	.	.	1,41	0,01	1,10	1,82	0,69	0,07	0,46	1,03
	<b>On the way to hospital</b>	3.00	0.62	0.04	237.22	37.28	<.0001	.	.	0,67	0,72	0,08	5,72	29,50	0,88	0,00	(Big number)
	<b>Other</b>	.	.	.	.	.	.	.	.	1225,37	0,80	(Bing number)	.	.	.	.	.
	<b>Government Hospital</b>	1.00	Reference	.	.	1.00	Reference	.	.	1,00	Reference	.	.	1,00	Reference	.	.
Block	<b>Madhoganj</b>	0.89	<.0001	0,85	0,94	.	.	.	.	.	.	.	.	1,05	0,80	0,71	1,57
	<b>Mallawan</b>	1.00	Reference	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1,00	Reference	.	.
Sex of the head of household	<b>Male</b>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,25	.	.	.	0,96	.	.
	<b>Female</b>	0.86	<.0001	.	.	0,88	<.0001	.	.	0,84	.	0,62	1,13	1,01	.	0,65	1,58
Logistics Problems	<b>Yes</b>	3.38	<.0001	.	.	1,11	<.0001	.	.	2,59	0,01	1,30	5,17	1,05	0,90	0,52	2,09
	<b>No</b>	1.00	Reference	.	.	1.00	Reference	.	.	1,00	Reference	.	.	1,00	Reference	.	.
Child Unwell	<b>Yes</b>	0.37	<.0001	.	.	0,73	<.0001	.	.	0,52	<.0001	0,38	0,71	0,76	0,41	0,39	1,48
	<b>No</b>	1.00	Reference	.	.	1.00	Reference	.	.	1,00	Reference	.	.	1,00	Reference	.	.
Not vaccinated because no card	<b>Yes, not vaccinated because of missing card</b>	5.66	<.0001	.	.	.	.	.	.	5,23	0,00	2,17	12,59	.	.	.	.
	<b>No, did not happen</b>	1.00	Reference	.	.	.	.	.	.	1,00	Reference	.	.	.	.	.	.
Side effects	<b>Yes</b>	8.24	<.0001	.	.	1,02	<.0001	.	.	5,62	<.0001	3,57	8,86	0,99	0,98	0,27	3,53
	<b>No</b>	1.00	Reference	.	.	1,00	.	.	.	1,00	Reference	.	.	1,00	Reference	.	.
Vaccination not allowed by family member	<b>Not Allowed</b>	4.03	<.0001	.	.	0,44	<.0001	.	.	4,61	0,02	1,28	16,60	0,34	0,45	0,02	5,46
	<b>Allowed</b>	1.00	Reference	.	.	1.00	Reference	.	.	1,00	Reference	.	.	1,00	Reference	.	.



Out of town	Yes	1,80	<.0001	.	.	1,66	<.0001	.	.	1,53	0,00	1,17	2,00	1,68	0,048	1,005	2,81
	No	1,00	Reference	.	.	1,00	Reference	.	.	1,00	Reference	.	.	1,00	Reference	.	.
Lack of time	Yes	1,63	<.0001	.	.	.	.	.	.	1,46	0,16	0,87	2,47	1,11	0,83	0,43	2,85
	No	1,00	Reference	.	.	.	.	.	.	1,00	Reference	.	.	1,00	Reference	.	.
Vaccinator unfriendly	Yes	.	.	.	.	114,08	<.0001	.	.	.	.	.	.	108,33	0,69	0,00	(High number)
	No	.	.	.	.	1,00	Reference	.	.	.	.	.	.	1,00	Reference	.	.
Caste: Wealthiest to Poorest	General	0,68	<.0001	.	.	0,75	<.0001	.	.	0,64	0,40	0,23	1,80	0,69	0,76	0,06	7,67
	Backward Classes	0,58	<.0001	.	.	0,78	<.0001	.	.	0,51	0,19	0,19	1,40	0,73	0,80	0,07	8,07
	Scheduled Castes	0,56	<.0001	.	.	0,80	<.0001	.	.	0,52	0,21	0,19	1,45	0,71	0,78	0,06	7,91
	Scheduled Tribes	1,00	Reference	.	.	1,00	Reference	.	.	1,00	Reference	.	.	1,00	Reference	.	.
Mother Education	Less than 5 Years Completed	0,62	<.0001	.	.	1,29	<.0001	.	.	1,11	0,63	0,72	1,70	1,25	0,51	0,64	2,42
	5-9 Years Completed	0,99	<.0001	.	.	1,14	<.0001	.	.	0,99	0,96	0,77	1,28	1,11	0,55	0,78	1,59
	10-11 Years Completed	0,92	<.0001	.	.	1,14	<.0001	.	.	0,85	0,46	0,54	1,32	1,14	0,67	0,62	2,12
	>= 12 years Completed	0,85	<.0001	.	.	0,74	<.0001	.	.	0,96	0,82	0,67	1,38	0,81	0,40	0,49	1,33
	No education	1,00	Reference	.	.	1,00	Reference	.	.	1,00	Reference	.	.	1,00	Reference	.	.
Father Education	Less than 5 Years Completed	1,06	0,85	0,60	1,85	0,74	<.0001	.	.	0,92	0,75	0,55	1,55	0,81	0,63	0,36	1,86
	5-9 Years Completed	0,62	<.0001	.	.	1,02	<.0001	.	.	0,76	0,05	0,57	1,00	1,05	0,82	0,67	1,65
	10-11 Years Completed	0,51	<.0001	.	.	0,95	<.0001	.	.	0,74	0,11	0,51	1,07	0,93	0,79	0,54	1,58
	>= 12 years Completed	0,67	<.0001	.	.	1,42	<.0001	.	.	0,80	0,24	0,54	1,17	1,34	0,31	0,76	2,37
	No education	1,00	Reference	.	.	1,00	Reference	.	.	1,00	Reference	.	.	1,00	Reference	.	.
Transportation	At least a car	0,99	<.0001	.	.	0,71	0,22	0,41	1,23	0,73	0,32	0,39	1,36	0,70	0,38	0,32	1,56
	Tractor OR Motorcycle OR Tanga	1,05	<.0001	.	.	1,55	<.0001	.	.	1,02	0,86	0,82	1,27	1,50	0,01	1,10	2,06
	No transportation	1,00	Reference	.	.	1,00	Reference	.	.	1,00	Reference	.	.	1,00	Reference	.	.
Travel time from home to vaccination site by foot	0 to 5 minutes	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,42	.	.
	>5 to 10 minutes	1,16	<.0001	.	.	0,68	<.0001	.	.	0,94	0,89	0,42	2,10	0,58	0,15	2,19	
	10 to 30 minutes	1,25	<.0001	.	.	0,83	<.0001	.	.	0,95	0,91	0,42	2,14	0,66	0,54	0,17	2,52
	Unknown	1,47	<.0001	.	.	0,95	<.0001	.	.	1,16	0,72	0,52	2,60	0,80	0,75	0,21	3,07
	> 30 minutes	1,64	<.0001	.	.	2,01	<.0001	.	.	1,41	0,42	0,61	3,22	1,48	0,59	0,36	6,02
		1,00	Reference	.	.	1,00	Reference	.	.	1,00	Reference	.	.	1,00	Reference	.	.

Table 3: Potential determinants of Missed Opportunities for Vaccination Note that delivery at home or on the way to the hospital increases the risk of MOV (as one would expect) For travel time ≥ 30 minutes, what is the group size

Factors	Missed opportunities for vaccination in first year of life		Missed opportunities for on-time vaccination	
	Predictive Model: Main analysis	Predictive Model: Card holders only	Predictive Model: Main analysis	Predictive Model: Card holders only
Age	Included	Included	Included	Included
Child Sex	Included	Included	Included	Included
Birth Order	Included	Included	Included	Included
Mobile Phone	Included	Included	Included	Included
Delivery Place	Included	.	Included	.
Block	.	.	.	Included
Subcentre	.	.	Included	.
Vaccination Site	Included	Included	Included	.
Sex of the head of household	.	Included	.	Included
Logistic Problems	Included	Included	Included	Included
Child Unwell	Included	Included	Included	Included
Not vaccinated because no card	Included	.	Included	.
Side Effects	Included	Included	Included	Included
Vaccination not allowed by family member	Included	Included	Included	Included
Child out of town	Included	Included	Included	Included
Parent lack of time	Included	Included	Included	Included
Vaccinator unfriendly	Included	Included	.	Included
Caste	Included	Included	Included	Included
Mother Education	Included	Included	Included	Included
Father Education	Included	Included	Included	Included
Transportation	Included	Included	Included	Included
Travel time on foot from home to vaccination site	Included	Included	Included	Included
<b>C Statistics</b>	0,7282	0,7968	0,765	0,7962
	<b>Sensitivity; Specificity</b>	<b>Sensitivity; Specificity</b>	<b>Sensitivity; Specificity</b>	<b>Sensitivity; Specificity</b>
Cut point: 15% probability of MOV	60%; 61.43%	98.94%; 1.50%	58.87%; 69;32%	98.96%; 1.56%
Cut point: 20% probability of MOV	47.69%; 78;37%	98.94%; 1.50%	54.03%; 79.22	98.96%; 1.56%
Cut point: 50% probability of MOV	12.31%; 99.80%	92.08%; 24.06	14.52%; 98.23%	91.41%; 25.78%
Cut point: 70% probability of MOV	3.85%; 100%	73.35%; 61;65%	2.42%; 99.65%	75%; 64.84%

Table 4: Predictive Models

	MOV By First Birthday				MOV For on time Vaccination			
Other definition of contact with Health services:	RECENT CONTACT WITH HEALTH SERVICES							
Source of information	Recall or Card		Card Only		Recall or Card		Card Only	
	(N total)	% [CI]	(N total)	% [CI]	(N total)	% [CI]	(N total)	% [CI]
<b>All Vaccines n/N; %</b>	(140/829)	16.89	523/699	74.82	245/2079	11.78	1145/1821	62.88
All Vaccines: Girls	423	19.39 [15.62 - 23.15]	349	75.07 [70.53 - 79.61]	1006	12.86 [10.76 - 14.89]	872	63.65 [60.45 - 66.84]
All Vaccines: Boys	406	14.29 [10.88 - 17.69]	350	74.57 [70.01 - 79.13]	1073	10.81 [8.95 - 12.67]	949	61.17 [59.09 - 65.26]
<i>Difference Boys VS Girls: % [CI]</i>	-5.10 [-(-)10.18 - 0.022]		-0.50 [-6.94 - 5.93]		-2.01 [-4.79 - 0.766]		-1.48 [-5.92 - 2.96]	
All Vaccines: Madhoganj	476	18.07 [14.61-21.52]	396	72.47 [68.08 - 76.87]	1187	11.37 [9.57 - 13.18]	1040	60.77 [57.80 - 63.74]
All Vaccines: Mallawan	15.30353	15.30 [11.54 - 19.05]	303	77.89 [73.21 - 82.56]	892	12.33 [10.17 - 14.49]	781	65.69 [62.36 - 69.01]
<i>Difference Madhoganj VS Mallawan: % [CI]</i>	2.77 [-2.33 - 7.87]		-5.41 [-11.83 - 1.00]		-0.959 [-3.77 - 1.86]		-4.92 [-9.38 - (-)0.456]	
Other definition of contact with Health services:	REGULAR CONTACT WITH HEALTH SERVICES							
Source of information	Recall or Card		Card Only		Recall or Card		Card Only	
	(N total)	% [CI]	(N total)	% [CI]	(N total)	% [CI]	(N total)	% [CI]
<b>All Vaccines n/N; %</b>	343/1793	19.13	(1109/1461)	75.91	526/3768	13.96	2028/3196	63.45
All Vaccines: Girls	871	19.74 [17.10 - 22.39]	705	75.89 [72.73 - 79.04]	1800	14.28 [12.66 - 15.89]	1520	63.82 [61.40 - 66.23]
All Vaccines: Boys	922	18.44 [15.04 - 21.06]	756	75.93 [72.88 - 78.97]	1968	13.69 [12.15 - 15.19]	1676	63.12 [60.82 - 65.44]
<i>Difference Boys VS Girls: % [CI]</i>	-1.20; -4.85 - 2.44		0.39 [-4.35 - 4.43]		-0.609 [-2.83 - 1.61]		-0.69 [-4.03 - 2.65]	
All Vaccines: Madhoganj)	1011	19.88 [17.42 - 22.34]	817	75.89 [72.95 - 78.82]	2123	13.66 [12.20 - 15.12]	1799	62.81 [60.58 - 65.05]
All Vaccines: Mallawan	782	18.16 [15.46 - 20.86]	644	75.93 [72.63 - 79.23]	1645	14.35 [12.65 - 16.04]	1397	64.28 [61.77 - 66.79]
<i>Difference Madhoganj VS Mallawan: % [CI]</i>	1.72 [-1.93 - 5.38]		-0.44 [-4.46 - 4.37]		-0.687 [-2.92 - 1.55]		-1.47 [-4.83 - 1.89]	
Other definition of contact with Health services:	CONTACT WITH HEALTH SERVICES PRE-BIRTH							
Source of information	Recall or Card		Card Only		Recall or Card		Card Only	
	(N total)	% [CI]	(N total)	% [CI]	(N total)	% [CI]	(N total)	% [CI]
<b>All Vaccines n/N; %</b>	(333/1786)	18.65	1111/1462	75.99	503/3749	13.42	2028/3200	63.38
All Vaccines: Girls	866	19.05 [16.44 - 21.67]	705	75.74 [72.58 - 78.91]	1789	13.53 [11.94 - 15.11]	1522	63.47 [61.05 - 65.89]
All Vaccines: Boys	920	18.26 [15.76 - 20.76]	757	76.22 [73.19 - 79.25]	1960	13.32 [11.81 - 14.82]	1678	63.29 [60.96 - 65.58]
<i>Difference Boys VS Girls % [CI]</i>	(-)0.792; (-)4.44 - 2.82		0.477; (-)3.91 - 4.86		-0.21 [-2.40 - 1.97]		-0.18 [-3.52 - 3.16]	
All Vaccines: Madhoganj)	1000	19.40 [16.95 - 21.85]	812	75.99 [73.01 - 78.90]	2108	13.05 [11.61 - 14.48]	1799	65.53 [60.30 - 64.77]
All Vaccines: Mallawan	786	17.68 [15.02 - 20.35]	76.00 (650)	76.00 [72.72 - 79.28]	1641	13.89 [12.22 - 15.57]	1401	64.45 [62.36 - 69.01]
<i>Difference Madhoganj VS Mallawan % [CI]</i>	1.72 [-1.91 - 5.34]		-4.44 [-4.45 - 4.36]		-0.848 [-3.05 - 1.36]		-1.92 [-5.28 - 1.44]	
Other definition of contact with Health services:	ANY TYPE OF CONTACT WITH HEALTH SERVICES (Includes all the previous definitions of contact above)							
Source of information	Recall or Card		Card Only		Recall or Card		Card Only	
	(N total)	% [CI]	(N total)	% [CI]	(N total)	% [CI]	(N total)	% [CI]
<b>All Vaccines n/N; %</b>	360/1838	19.59	1132/1489	76.02	555/3863	14.37	2072/3259	63.58
All Vaccines: Girls	891	20.09 [17.46 - 22.72]	718	75.91 [72.78 - 79.03]	1843	14.54 [12.93 - 16.15]	1551	63.83 [61.44 - 66.22]
All Vaccines: Boys	947	19.11 [16.61 - 21.62]	771	76.13 [73.13 - 79.14]	2020	14.21 [12.69 - 15.73]	1708	63.35 [61.06-65.63]
<i>Difference Boys VS Girls % [CI]</i>	-0.977 [-4.61 - 2.66]		0.230; [-4.11 - 4.57]		0.334 [-2.55 - 1.88]		-0.481 [-3.79 - 2.83]	
All Vaccines: Madhoganj)	1035	20.48 [18.02 - 22.94]	830	76.02 [73.12 - 78.93]	2179	14.04 [12.58 - 15.50]	1837	62.87 [60.66 - 65.08]
All Vaccines: Mallawan	803	18.43 [15.75 - 21.11]	659	76.02 [72.76 - 79.28]	1684	14.79 [13.09 - 16.48]	1422	64.49 [62.00 - 66.97]
<i>Difference Madhoganj VS Mallawan % [CI]</i>	2.05 [-1.59 - 5.69]		-1.83e-06[- 4.37 - 4.37]		-0.743 [-2.98 - 1.49]		-1.61 [-4.94 - 1.71]	

Table 5: Missed Opportunity for vaccination based on multiple definitions of contact with health services

## REFERENCES

1. Plotkin SA. Vaccines, vaccination, and vaccinology. *J Infect Dis.* 2003;187(9):1349-59.
2. Gingles JG, Doyle MQ. Immunization. *StatPearls.* Treasure Island (FL)2019.
3. Greenwood B. The contribution of vaccination to global health: past, present and future. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2014;369(1645):20130433.
4. Glass RJ, Glass LM, Beyeler WE, Min HJ. Targeted social distancing design for pandemic influenza. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(11):1671-81.
5. Lewnard JA, Lo NC. Scientific and ethical basis for social-distancing interventions against COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020.
6. Venkatesh A, Edirappuli S. Social distancing in covid-19: what are the mental health implications? *BMJ.* 2020;369:m1379.
7. Nicola M, Alsaifi Z, Sohrabi C, Kerwan A, Al-Jabir A, Iosifidis C, et al. The Socio-Economic Implications of the Coronavirus and COVID-19 Pandemic: A Review. *Int J Surg.* 2020.
8. Black S. Recognizing the Importance of Vaccine Confidence. *EBioMedicine.* 2016;12:28-9.
9. Hassel B. Tetanus: pathophysiology, treatment, and the possibility of using botulinum toxin against tetanus-induced rigidity and spasms. *Toxins (Basel).* 2013;5(1):73-83.
10. The World Health Organization. Tetanus: WHO; 2018 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tetanus#:~:text=Tetanus%20is%20an%20acute%20infectious,needles%2C%20barbed%20wire%2C%20etc.>].
11. George EK, De Jesus O, Vivekanandan R. Clostridium Tetani. *StatPearls.* Treasure Island (FL)2020.
12. Voigt EA, Kennedy RB, Poland GA. Defending against smallpox: a focus on vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2016;15(9):1197-211.
13. The World Health Organization. Missed Opportunities for Vaccination (MOV) Strategy: WHO; [updated 2019, July 15. Available from: [https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/essential-programme-on-immunization/implementation/reducing-missed-opportunities-for-vaccination-\(mov\)](https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/essential-programme-on-immunization/implementation/reducing-missed-opportunities-for-vaccination-(mov))].
14. Perkins RB, Clark JA, Apte G, Vercruyse JL, Sumner JJ, Wall-Haas CL, et al. Missed opportunities for HPV vaccination in adolescent girls: a qualitative study. *Pediatrics.* 2014;134(3):e666-74.
15. Giduthuri JG, Purohit V, Maire N, Kudale A, Utzinger J, Schindler C, et al. Influenza vaccination of pregnant women: Engaging clinicians to reduce missed opportunities for vaccination. *Vaccine.* 2019;37(14):1910-7.
16. Uthman OA, Sambala EZ, Adamu AA, Ndwandwe D, Wiyeh AB, Olukade T, et al. Does it really matter where you live? A multilevel analysis of factors associated with missed opportunities for vaccination in sub-Saharan Africa. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(10):2397-404.
17. Sridhar S, Maleq N, Guillermet E, Colombini A, Gessner BD. A systematic literature review of missed opportunities for immunization in low- and middle-income countries. *Vaccine.* 2014;32(51):6870-9.
18. Jaca A, Mathebula L, Iweze A, Pienaar E, Wiysonge CS. A systematic review of strategies for reducing missed opportunities for vaccination. *Vaccine.* 2018;36(21):2921-7.
19. National Health Portal India. Universal Immunisation Programme: nhp.gov MoHFW, Government of India; 2016 [Available from: [https://www.nhp.gov.in/universal-immunisation-programme\\_pg](https://www.nhp.gov.in/universal-immunisation-programme_pg)].
20. Annadurai K, Danasekaran R, Mani G. Elimination of Maternal and Neonatal Tetanus in India: A Triumph Tale. *Int J Prev Med.* 2017;8:15.
21. The World Health Organization. Maternal and neonatal tetanus elimination in India: The WHO; [Available from: <https://www.who.int/life-course/news/regional-news/tetanus-elimination-in-India/en/>].
22. UNICEF. COVID-19 pandemic fuels largest continued backslide in vaccinations in three decades: UNICEF India; 2022 [updated 2022, July 15. Available from: <https://www.unicef.org/india/press-releases/covid-19-pandemic-fuels-largest-continued-backslide-vaccinations-three-decades>].

23. Khan J, Shil A, Mohanty SK. Hepatitis B vaccination coverage across India: exploring the spatial heterogeneity and contextual determinants. *BMC public health*. 2019;19(1):1263.
24. Nirupam S, Chandra R, Srivastava VK. A survey of missed opportunity for immunization in Lucknow. *Indian Pediatr*. 1992;29(1):29-32.
25. Deivanayagam N, Nedunchelian K, Mala N, Ashok TP, Rathnam SR, Ahmed SS. Missed opportunities for immunization in children under 2 years attending an urban teaching hospital. *Indian Pediatr*. 1995;32(1):51-7.
26. Mitra J, Manna A. An assessment of missed opportunities for immunization in children and pregnant women attending different health facilities of a state hospital. *Indian J Public Health*. 1997;41(1):31-2.
27. Bhattacharya SD, Bhattacharyya S, Chatterjee D, Niyogi SK, Chauhan N, Sudar A. Risk factors for incomplete immunization in children with HIV infection. *Indian J Pediatr*. 2014;81(9):850-5.
28. Dindod SM. Knowledge of caretakers about routine immunization and reasons for partial immunization in rural areas of Jamnagar District. *International Journal of Medicine and Public Health*. 2014;4(1):57-61.
29. Biswas AB, Mitra NK, Nandy S, Sinha RN, Kumar S. Missed opportunities for immunisation in children. *Indian J Public Health*. 2000;44(1):23-7.
30. Deshpande RN, S.; Banker, N.; Kapoor, A. Prevalence of missed opportunities for measles immunization in rural areas of Gujarat. *Vaccine*. 2001;19(32):4760-7. doi: 10.1016/s0264-410x(01)00223-7.
31. Money MKM, P. Measles immunisation coverage in urban slums. *Prim Care Update Ob Gyns*. 1998;5(4):149. doi: 10.1016/s68-607x(98)00029-8.
32. Muranjan MM, C.; Pakhare, A. An observational, health service based survey for missed opportunities for immunization. *Public Health Rep*. 2011;126(Suppl 2):78-86. doi: 10.1177/00333549111260S210.
33. Gargano LM, Thacker N, Choudhury P, Weiss PS, Pazol K, Bahl S, et al. Attitudes of pediatricians and primary health center physicians in India concerning routine immunization, barriers to vaccination, and missed opportunities to vaccinate. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(2):e37-42.
34. Ahuja R. Gender inequalities in immunization of children in a rural population of Barabanki, Uttar Pradesh. *Indian Journal of Community Health*. 2014;26(4):370-3.
35. Murhekar MV, Oak C, Ranjan P, Kanagasabai K, Shinde S, Pandey AK, et al. Coverage & missed opportunity for Japanese encephalitis vaccine, Gorakhpur division, Uttar Pradesh, India, 2015: Implications for Japanese encephalitis control. *Indian J Med Res*. 2017;145(1):63-9.
36. Missed opportunities for vaccination equity: Targeting children in healthcare facilities. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2019;Conference:68th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene.
37. Nujum ZT, Varghese S. Investigation of an outbreak of measles: failure to vaccinate or vaccine failure in a community of predominantly fishermen in Kerala. *J Infect Public Health*. 2015;8(1):11-9.
38. Wagner AL, Shenton LM, Gillespie BW, Mathew JL, Boulton ML. Assessing the timeliness of vaccine administration in children under five years in India, 2013. *Vaccine*. 2019;37(4):558-64.
39. Hagan JE, Gaonkar N, Doshi V, Patni A, Vyas S, Mazumdar V, et al. Knowledge, attitudes, and practices of private sector immunization service providers in Gujarat, India. *Vaccine*. 2018;36(1):36-42.
40. Mitra JM, A. An assessment of missed opportunities for immunization in children and pregnant women attending different health facilities of a state hospital. *Pediatrics*. 1997;100(6):E5. doi: 10.1542/peds.100.6.e5.
41. Gupta R, JC M, YD S. Tetanus booster - a missed opportunity. *Indian Journal of Community Health*. 2014;26(2):200-1.
42. Donabedian A. *Aspects of Medical Care Administration*: Harvard University Press; 1973.
43. Tika Vaani. WHO WE ARE 2019 [Available from: <https://tikavaani.org/>].
44. Raah. About Us: Raah Health & Social Development Foundation; [Available from: <https://raah.global/about/>].
45. Ministry of Health and Family Welfare- Government of India. *Immunization Handbook for Medical Officers*: National Health Mission; 2017. 346 p.
46. Ministry of Health and Family Welfare- Government of India. *Frequently Asked Questions on Immunization (For Health Workers and Other Front-line Functionaries)*: JSI India; 2017. 73 p.

47. Hutchins SS, Jansen HA, Robertson SE, Evans P, Kim-Farley RJ. Studies of missed opportunities for immunization in developing and industrialized countries. *Bull World Health Organ.* 1993;71(5):549-60.
48. Snijders TAB, Bosker RJ. *Multilevel Analysis: An Introduction to Basic and Advanced Multilevel Modeling*: SAGE Publications; 1999. 266 p.
49. Nakagawa S, Johnson PCD, Schielzeth H. The coefficient of determination  $R^2$  and intra-class correlation coefficient from generalized linear mixed-effects models revisited and expanded. *J R Soc Interface.* 2017;14(134).
50. Swartz MD, Yu RK, Shete S. Finding factors influencing risk: comparing Bayesian stochastic search and standard variable selection methods applied to logistic regression models of cases and controls. *Stat Med.* 2008;27(29):6158-74.
51. Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *Am J Epidemiol.* 2007;165(6):710-8.
52. Flora M, MBBS. Missed opportunities for immunization in children. *The American College of Chest Physicians.* 2012;142(4, Supplement):777A.
53. Valadez JJ, Weld LH. Maternal recall error of child vaccination status in a developing nation. *Am J Public Health.* 1992;82(1):120-2.
54. Hu Y, Liang H, Chen F, Shen L, Pan X, Wang Y, et al. Evaluating the vaccination coverage: validity of household-held vaccination booklet and caregiver's recall. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(9):3034-41.
55. Luman ET, Ryman TK, Sablan M. Estimating vaccination coverage: validity of household-retained vaccination cards and parental recall. *Vaccine.* 2009;27(19):2534-9.
56. Lyratzopoulos G, Aston R, Bailey K, Flitcroft J, Clarke H. Accuracy of routine data on MMR vaccination coverage and validity of parental recall of vaccination. *Commun Dis Public Health.* 2002;5(4):305-10.
57. Attanasio L, McAlpine D. Accuracy of parental reports of children's HPV vaccine status: implications for estimates of disparities, 2009-2010. *Public Health Rep.* 2014;129(3):237-44.

### 3.2- Résultats complémentaires

Dans la sous-section précédente des résultats, il a été mentionné que les membres de l'équipe de recherche sur le terrain ont observé que le carnet de vaccination n'était pas systématiquement rempli ou demandé par les fournisseurs de soins à ceux qui ont fait l'objet de vaccination, même lors de rendez-vous ultérieurs. C'est la raison pour laquelle autant de poids a été accordé à la mémoire des mères qu'à ce qui est contenu dans le carnet de vaccination pour déterminer le statut vaccinal des enfants. Cependant, l'équipe n'a pas fait d'études formelle pour savoir lequel du carnet ou de la mémoire des mères est le plus exacte. Bien que la littérature scientifique suggère qu'on peut parfois se baser avec un bon niveau de confiance sur la mémoire des individus ou de leurs parents pour connaître leur vrai statut vaccinal (96, 98, 99), il est souvent rapporté que cette source d'information n'est pas plus valide ni des plus fiable (95, 100, 101). Une autre pratique consiste en la combinaison des deux, utilisant le carnet de vaccination comme principale source d'information et en se basant sur la mémoire des parents pour compléter l'information (95, 102). Bien que l'on rapporte d'importante discordance entre les deux sources d'information (93, 94), n'ayant pas d'information disponible pour déterminer laquelle des deux sources fournit l'information la plus exacte, on se doit d'évaluer ce scénario.

La présente sous-section présente les résultats d'estimation de prévalence des OMV (OMV-1AV Et OMV-PO) en considérant les deux sources d'information sur le statut vaccinal des enfants mais en accordant plus de poids à l'information incluse dans le carnet de vaccination. Les données sont présentées dans le Tableau 5. Les détenteurs de carnet de vaccination représentant plus de 84% de notre échantillon, la prévalence des OMV chez eux a été inclus à titre de comparaison.

La prévalence globale des OMV-1AV a été estimée à 80.59%, soit environ 4,5 points de pourcentage de plus que celle estimée en ne considérant que les détenteurs de carnet de vaccination. Cette prévalence ne varie ni d'un sexe à l'autre (80.5% chez les filles vs 80.6% chez les garçons), ni d'un bloc administratif à l'autre (80.7% à Madhoganj vs 80.5% à Mallawan). La prévalence des MOV-FYL varie de manière importante d'un vaccin à l'autre. En effet, elle est plus faible pour Penta1, Penta2 et OPV1 avec 21,4%, 22,6% et 22,2% respectivement mais s'élève à plus de 60% pour les vaccins RV2 et RV3 avec 65,7% et 64.9% respectivement.

La prévalence globale des OMV-PO a été estimée à 90,1% étant nettement supérieure à celle estimée chez les détenteurs de carnet de vaccination pour lesquels elle est à 65,75%. Encore une fois, il n'y a pas de différence statistiquement significative ni entre les filles (90%) et les garçons (90.2%) ni entre les deux blocs administratif Madhoganj (89,8%) et Mallawan (90,5%). La prévalence des MO-OTV varie grandement d'un

vaccin à l'autre (avec pour plus fiable prévalence à 17 % pour PENTA1 vs la prévalence la plus élevée pour PV3 à 48,05%) mais avec une étendue mais grande que celle observée pour les MOV-FYL.



	OMV dans la première année de vie				OMV au cours de la période optimale de vaccination			
Définition du contact avec les services de santé	Au moins une visite dans un établissement							
	Mémoire ou carnet de vaccination		Carnet (N)		Mémoire ou carnet de vaccination		Carnet	
<b>Tous les vaccins (n/N); %</b>	1474/1829	80.59	1130/1487	75.99	3320/3686	90.07	2056/3128	65.73
Tous les vaccins: Filles : N; % [IC]	884	80.54 [77.93 – 83.15]	717	75.87 [72.74 - 79.00]	82.97 1754	89.97 [88.56 – 91.37]	1485	66.20 [63.79 - 68.60]
Tous les vaccins: Garçons N; % [IC]	/945	80.63 [78.12 – 83.15]	770	76.10 [73.09 - 79.12]	1932)	90.17 [88.84-	1643	65.31 [63.01 -67.61]
<i>Différence Garçons VS Filles: %; [CI]; (S.E.)</i>	0.0919 [-3.54 – 3.72]; (1.85)		0.232 [-4.11 - 4.58]		0.199 [-1.73 – 2.13]; (0.987)		-0.888 [-4.22 - 2.44]	
Tous les vaccins : Madhoganj N; % [IC]	1030	80.68 [78.27 – 83.09]	830	76.02 [73.12 - 78.93]	2074	89.78 [88.47 – 91.08]	1762	65.04 [62.81 - 67.27]
Tous les vaccins: Mallawan N; % [IC]	799	80.48 [77.73 – 83.22]	657	75.95 [72.68 - 79.22]	1612	90.54 [89.01 – 91.88]	1366	66.62 [64.12 - 69.12]
<i>Différence Madhoganj VS Mallawan: %; [CI]; (S.E.)</i>	0.204 [-3.45 – 3.86]; (1.87)		0.0728 [-4.30 - 4.44]		-0.668 [-2.61 – 1.27] (0.989)		-1.58 [-4.93 - 1.77]	
Vaccins	Mémoire ou carnet de vaccination		Carnet		Mémoire ou carnet de vaccination		Carnet	
	N = 1829		N = 1487		N = 3686		N = 3128	
BCG	23.13 (423/1829)		5,72		21.43 (790/3686)		8,5	
RV1	58.61 (1072/1829)		49,29		41.05 (1513/3686)		32,03	
RV2	65.66 (1201/1829)		57,9		47.88 (1765/3686)		40,51	
RV3	64.90 (1187)		56,96		48.05 (1771/3686)		41,3	
Penta1	21.43 (392)		3,63		17.01 (627/3686)		3,74	
Penta2	22.64 (414)		5,11		19.78 (729/3686)		7,51	
Penta3	25.26 (462)		8,34		22.57 (832/3686)		11,38	
IPV1	23.95 (438)		6,72		19.15 (706/3686)		6,23	
IPV2	27.39 (501)		10,96		24.42 (900/3686)		13,55	
PCV1	46.64 (853)		34,57		33.80 (1246/3686)		23,5	
PCV2	54.07 (989)		43,71		41.10 (1515/3686)		32,58	
JE1	33.68 (616)		18,7		20.92 (771/3686)		12,95	
OPV1	22.20 (406)		4,03		17.82 (657)		4,38	
OPV2	24.22 (443)		6,05		20.75 (765)		8,12	
OPV3	27.06 (495)		9,62		23.39 (862)		11,89	
MR1	29.63 (542)		13,38		18.18 (670)		9,59	
PCV BOOSTER	-		-		14.32 (528/3686)		13,62	

Tableau 5 : Prévalence globale et prévalence par strate des OMV- priorité au carnet vaccinal vs carnet vaccinal seulement

## IV- DISCUSSION

Bien que l'on fasse un retour sur les résultats clés, cette section ne fera pas l'objet d'une discussion proprement dite de l'article à la section 3.1 car celle-ci a déjà été faite. Il s'agira surtout de synthétiser les données de santé publique associées aux MOV et les éléments de réflexion issus de notre projet de recherche en utilisant un cadre d'analyse afin de comprendre les composantes et enjeux du système de santé dans le but d'établir un plan d'action (d'élaboration, d'implémentation) pour faire face aux problèmes (lié aux défi vaccinal) de ce système et de favoriser la santé populationnelle et d'un système de suivi ou de monitoring en continu des résultats

### 4.1- Retour sur les résultats

Les objectifs de ce projet étaient, dans un premier lieu, de quantifier la prévalence des OMV dans une zone rurale du district d'Hardoi à Uttar Pradesh en Inde chez des enfants âgés de 0 à moins de 24 mois, et en second lieu il s'agissait d'identifier les potentiels déterminants des OMV et d'explorer les tendances qui se dessinaient dans les données qui nous permettrait de prédire les OMV. Nous nous sommes fondés sur la définition des OMV fournie par l'OMS pour guider notre opérationnalisation des OMV. Cette définition implique une composante de contact avec les services de santé que nous avons défini comme au moins une visite médicale des enfants au bureau d'un médecin, à un centre de santé ou à une journée VHND depuis leur naissance. Nous avons défini et étudié deux variables réponses : les occasions manquées de vaccination au cours de la première année de vie (OMV-1AV) et les occasions manquées de vaccination au cours de la période optimale de vaccination recommandée (OMV-PO) qui sont des moyens d'opérationnalisation conformes à la définition de l'OMS (les éléments suivants étant inclus : éligibilité pour recevoir le vaccin; contact avec les services de santé; vaccin devant être reçu n'ayant pas été reçu malgré le contact avec les services de santé). Pour déterminer le statut vaccinal des enfants inclus dans l'étude, nous nous sommes basés sur l'information dans le carnet de vaccination et sur la mémoire des mères des enfants en y accordant autant de poids qu'au carnet dans notre analyse principale. La prévalence globale des OMV-1AV et des OMV-PO a été estimée à 19,3% et 14,6% respectivement. Pour les deux variables réponses, la prévalence ne variait ni en fonction du sexe de l'enfant, ni d'un bloc administratif à l'autre, ni d'un vaccin à l'autre. À titre de comparaison avec les études menées en Inde, des OMV variait généralement entre 10% et 60% te que mentionné plus tôt. Mais très peu d'études

identifiées qui se concentrent sur une région plutôt qu'un centre de santé ont tenu compte de plusieurs vaccins recommandés par l'état (48, 51). Dans ces études, la prévalence des OMV étant d'environ 19-21% mais pour une de ces études la population comprenait des enfants âgés de jusqu'à 6 ans (48), et pour l'autre études, il n'était pas clair si la définition des OMV étaient conforme à celle de l'OMS (51).

Nous avons effectué des analyses supplémentaires. Dans un premier temps, nous avons quantifié la prévalence des OMV-1AV et des OMV-PO en ne tenant compte que des enfants qui avaient un carnet de vaccination. La prévalence s'élevait à 76,0% et 65,7% respectivement. Tout comme pour l'analyse principale, la prévalence variait peu ou pas selon le sexe des enfants et de même pour le bloc administratif. Cependant, la prévalence variait grandement d'un vaccin à l'autre. Nous avons aussi estimé la prévalence des OMV-1AV et des OMV-PO selon des quatre autres définitions de contact avec les services de santé (contact récent; contact régulier; contact prénatal; tout type de contacts parmi ceux mentionnés avant). La prévalence est restée stable d'une définition à l'autre.

Deuxièmement, pour les analyses supplémentaires, nous avons quantifié la prévalence des OMV-1AV et des OMV-PO après avoir redéfini le statut vaccinal des participants en accordant plus de poids au carnet de vaccination cette fois. La prévalence globale s'élevait à 80,6% et à 90,1% pour les OMV-1AV et les OMV-PO respectivement. Tout comme dans l'analyse restreinte aux détenteurs de carnet de vaccination, la prévalence ne variait pas d'un sexe à l'autre, ni d'un bloc à l'autre mais variait d'un vaccin à l'autre.

Ensuite, nous avons cherché à identifier de potentiels déterminants des OMV. De nombreux facteurs étaient associés au changement dans la prévalence des OMV dans notre population. Les principaux déterminant potentiels des OMV sont : les problèmes logistiques; le fait que l'enfant ne se sente pas bien; le refus d'un vaccinateur de vacciner un enfant car il n'avait pas son carnet de vaccination lors de la séance de vaccination; les effets secondaires; le fait qu'un membre de la famille s'oppose à la vaccination de l'enfant; et le fait d'avoir un téléphone mobile dans le ménage. Ces éléments constituent généralement des facteurs sur lesquels on pourrait agir.

Enfin, nous avons utilisé un des principes de l'apprentissage automatique afin de construire un outil qui nous permettrait de prédire les OMV. En utilisant l'information dans la littérature scientifique et à la lumière de des résultats d'analyse dans l'identification de déterminants potentiels, des modèles prédictifs ont été construits et quatre de ces modèles ont été retenus, soit un pour les OMV-1AV pour l'analyse principale, un pour les OMV-1AV chez les détenteurs de carnet de vaccinations seulement, un pour les OMV-PO pour

l'analyse principale et un pour les OMV-PO chez les détenteurs de vaccination seulement. Nous avons estimé le pouvoir prédictif de nos modèles en se basant sur la statistique C et nous avons obtenu des scores de 0,7282, 0,7968, 0,765 et 0,7992 respectivement indiquant que nos modèles ont un bon pouvoir prédictif.

En résumé, par rapport aux autres études menées en Inde, notre étude considérait plus de vaccin pour le groupe d'âge d'intérêt, couvrait généralement une plus vaste partie de la région d'intérêt, avec un effectif bien plus important et potentiellement plus représentatif étant donné la méthode de sélection. De plus, nous avons utilisé deux sources d'information pour le statut vaccinal et avons étudié plusieurs scénarios pour tenir compte des potentielles erreurs humaines qui pourraient causer d'important risque de biais. Notre étude est aussi la seule (sans compter les études publiées après février 2020) à avoir fait usage des principes de l'apprentissage automatique (*training-validation*; génération de la statistique c) pour cibler les enfants potentiellement les plus à risque. Il est à noter qu'une mise à jour de la liste de publication n'a pas été effectuée car dès 2020, la priorité de publication a été accordée à la recherche sur la COVID-19. Il est donc peu probablement de trouver des articles sur les occasions manquées de vaccination chez les 0 à moins de 24 mois car le vaccin pour ce groupe d'âge a été approuvé dans certains pays que depuis la fin de 2021 au plus tôt.

#### 4.2- Évaluation des résultats selon un cadre conceptuel de santé publique et recommandations

Quoique qu'il soit important de se questionner et de tenter d'apporter des solutions aux facteurs personnels tels que l'opposition à la vaccination d'un membre de la famille, des mauvaises expériences en ce qui concerne l'attitude des fournisseurs de soin, la possession d'un téléphone mobile, ou encore l'ordre de naissance, nous allons surtout nous focaliser sur les problèmes au niveau du système des soins. Une analyse inspirée du cadre conceptuel de la stratégie des OMV de l'OMS (21) serait de mise si nous avions des intervention à évaluer. Étant dans un stade descriptif et d'analyses préliminaires, nous allons structurer notre discussion sur le système de vaccination selon le cadre conceptuel basé sur la triade classique de niveaux d'analyse d'un système de santé de Donabedian (structure, processus, résultats) (103). Ce cadre conceptuel s'adapte bien à de nombreux systèmes de soin, il constitue une approche facile à présenter et est adéquat pour des situations où l'on fait l'usage de données plus descriptives tout en permettant d'effectuer une analyse approfondie.

## Structure

Au niveau des structures, on aborde les enjeux en termes de caractéristiques organisationnelles, de ressources matérielles et de ressources humaines. Le programme de vaccination de l'Inde est universel et donc l'état assume l'approvisionnement, les frais et la distribution des vaccins recommandés à tous les états. Dans les différentes régions des états, il y a des sous-centres sous la responsabilité des blocs administratifs (Madhoganj et Mallawan dans notre cas). Les sous-centres fournissent les ressources matérielles et humaines aux centres de vaccinations. Selon Hutchins & al (22), les manquements au niveau des ressources matérielles constituent des problèmes de logistique qui peuvent contribuer aux OMV. Dans notre étude, les problèmes de logistiques regroupaient les problèmes d'absence de vaccinateurs et d'indisponibilité de vaccins et faisaient partie des potentiels déterminants qui contribuaient le plus aux OMV. Par exemple, la cote de prévalence des OMV-1AV étaient multipliée par 3.38 chez les enfants dont les mères ont rapporté avoir fait face à des problèmes logistiques dans les sites de vaccination par rapport à ceux dont la mère n'avait pas eu de tels problèmes. Les données auxquelles nous avons accès ne nous permettent pas de connaître les raisons derrière l'absence des vaccinateurs ou de l'indisponibilité de vaccins mais d'après la littérature, plusieurs raisons sont envisageables (22, 23, 26). Les cas d'absence de vaccinateurs qui ferait en sorte que des séances de vaccination seraient annulées pourraient être dus à une pénurie de mains d'œuvre, à des imprévues de dernières minutes, à un problème de transport ou à une gestion inadéquate des horaires de sites de vaccination. Les cas de pénurie de main d'œuvre peuvent être associés à un manque de formation de personnel, mais pourraient aussi être dus à des problèmes qui soulèvent des questions d'envergure qui s'inscrivent au-delà du cadre de notre étude et ne seront pas abordés. En ce qui concerne les autres problèmes susmentionnés, un système de rotation d'urgence de personnel plus soutenu pourrait être mis en œuvre et des horaires plus conciliants pour les membres du personnel pourraient aider à réduire le risque d'annulation de séance de vaccination due à l'absence de vaccinateurs. En ce qui concerne l'indisponibilité de vaccins, il pourrait s'agir d'une pénurie, ou d'une raison donnée aux parents par peur de gaspillage de vaccins lorsque le nombre d'enfants qui se présentent pour être vaccinés n'a pas atteint le seuil établi pour ouvrir des fioles à doses multiples (22). En effet, les fioles à doses multiples peuvent faire l'objet de gaspillage important car leur usage est soumis à des directives strictes sachant qu'une fois ouvertes, le nombre de jours pour administrer toutes les doses qu'elles contiennent est réduit de beaucoup avant de devoir les jeter (22, 104). De plus, le risque de contamination des doses est non négligeable (105, 106). Pour éviter ce gaspillage, il serait recommandé d'utiliser des fioles à dose unique ou des fioles multidoses avec un nombre plus restreint de doses. Il est aussi à noter que ce genre de fioles impliquent des coûts plus élevés, une plus grande production de déchets médicaux et une demande d'espace d'entreposage plus importante, néanmoins parfois, ces coûts sont moindres que ceux associés au gaspillage

(107, 108). Il reviendrait aux sous-centres de faire le monitoring des taux de gaspillage et des coûts associés au gaspillage par site de vaccination et de construire des modèles économiques qui permettraient de les comparer aux coûts associés à l'approvisionnement et la gestion de fioles à dose unique ou doses multiples retraits (107). Cette considération est multifactorielle et complexe mais devrait être explorée pour bâtir un système de vaccination optimal (109).

En ce qui concerne les caractéristiques organisationnelles, nous pouvons aussi faire état de l'usage du carnet de vaccination et de sa validité. Dans notre population, la grande majorité des enfants avaient leur carnet de vaccination (84,9%). Cependant, ces carnets peuvent comporter des erreurs, être incomplets, endommagés ou contenir de l'information difficile à lire (110). Pour ce qu'il en est des enfants sans carnet (soit parce qu'il a été perdu ou qu'il n'a jamais été produit), il a fallu se baser sur la mémoire de leur mère pour vérifier leur statut vaccinal. Cette source d'information comporte aussi d'important problème de validité tel qu'évoqué plus haut dans la section précédente. Il faudrait au moins fournir à ces enfants un nouveau carnet pour y noter les vaccins administrés récemment et ceux à venir, le cas échéant. Les travailleurs de la santé se doivent de faire un suivi plus étroit d'une visite à l'autre pour s'assurer que le carnet est disponible et que tous les vaccins ont été administrés. Une autre solution qui permettrait de réduire l'impact des pertes de carnet ou des problèmes de lisibilité serait de se tourner vers la numérisation des carnets (111). Cela permettrait un meilleur transfert d'information d'un professionnel de la santé à l'autre, de mieux exécuter leur rôle dans la vaccination et de quantifier avec plus d'exactitude le statut vaccinal et par extension la couverture vaccinale.

### Processus

Les processus font référence aux activités de soin de santé qui sont produites à partir des structures. Le processus central à notre projet est la vaccination. Les vaccinateurs peuvent être confrontés à de nombreux facteurs qui font en sorte qu'ils n'administrent pas les vaccins qu'ils devraient offrir aux enfants. Par exemple, dans nos analyses, nous avons constaté que le fait de ne pas avoir de carnet de vaccination au moment de la période de vaccination dissuadait les vaccinateurs d'offrir les vaccins demandés. Ce facteur a un impact considérable sur le risque d'OMV. Par exemple, la cote de prévalence d'OMV-PO était 5,2 fois plus élevée chez les enfants qui se sont vu refuser un vaccin car ils n'avaient pas leur carnet par rapport à ceux qui l'avaient.

Un autre processus clé que nous aborderons est le contact avec les services de santé qui représente une occasion cruciale d'informer les enfants et/ou leurs parents au sujet des campagnes, journées et offres de vaccination dans leur village. Des 3865 enfants qui ont initialement été identifiés pour prendre part à l'étude, 3686 (95.4%) ont eu au moins un contact avec les services de santé en allant à un centre de santé, à un bureau de médecin ou un hôpital ou en se présentant à une VHND depuis leur naissance. De plus, 2079 ont eu un

contact récent avec les services de santé (53,8%), 3768 ont un contact régulier (c'est-à-dire qu'on venait informer leurs parents à chaque fois qu'il y avait une journée de vaccination- VHND au village) (97.5%). Pour 3749 d'entre eux, leur mère est allée à au moins une visite médicale au cours de leur grossesse (97,0%) et 3863 ont eu au moins un de ces contacts avec les services de santé (99,9%). Il y a une forte proportion d'enfants ayant eu au moins un contact avec les services de santé. Cependant, on pourrait se demander si la fréquence et la nature de ces contacts étaient suffisantes. La prévalence des OMV n'a varié que très peu d'une définition de contact à l'autre et ce, indépendamment de la source d'information sur le statut vaccinal. Peut-être faudrait-il explorer d'autres moyens de contact, par exemple par correspondance par la poste, par téléphone : il faudrait néanmoins se questionner sur la pertinence de ces solutions en termes de compatibilité avec la région. Sensibiliser les parents et autres membres du ménage à l'importance de la vaccination est important car certains membres du ménage s'opposaient à la vaccination de l'enfant et cela affectait significativement les OMV, mais le niveau d'éducation ne semblait pas être un potentiel déterminant de OMV.

Finalement, le service de vaccination à domicile pourrait être offert à certaines familles. Avoir un moyen de transport, et le temps requis de déplacement à pied de la maison au centre de vaccination étaient des facteurs qui pouvait influencer la cote des OMV.

### Résultats

Le système de soin mobilise des structures servant à offrir des services orientés par des résultats qui constituent la finalité qui servira d'indicateur pouvant faire l'objet d'évaluation en vue d'une optimisation continue du ce système. Dans notre étude, les résultats sont les OMV. On a cherché à quantifier et comprendre les OMV dans le but de réduire leur occurrence et ainsi augmenter la couverture vaccinale de la population cible. La prévalence globale des OMV-1AV se situe potentiellement entre 19 et 80% et celle des OMV-PO entre 14% et 90%. Il est tout de même important de noter que la prévalence des OMV pour certains vaccins est relativement faible et que par extension, la couverture vaccinale être relativement élevée. Dans certains cas, il se pourrait que cette couverture vaccinale soit suffisamment importante pour permettre à notre population de bénéficier de l'immunité collective.

En somme, l'amélioration de la situation vaccinale bénéficierait de changements pouvant être apportés aussi bien au niveau des structures qu'au niveau des processus. L'impact de ces changements dépendra de la fraction attribuable des différents facteurs modifiables aux risque d'OMV.

Que la prévalence des OMV-1AV soit 19,30%, 75,99% ou 80,59%, et que celle des OMV-PO soit 14.56%, 65,73% ou 90.07%, les OMV ont un impact considérable sur la couverture vaccinale de la population étudiée et constituent un problème important de santé publique. Cependant, plus elle est élevée, plus elle présente des enjeux en termes de santé publique et donc une sous-estimation de la prévalence est d'autant plus problématique que l'on s'éloigne de sa vraie valeur. Les variations dans l'estimation de la prévalence selon la source d'information sur le statut vaccinale soulignent que des mesures doivent être mises en place pour s'assurer de pouvoir quantifier avec plus d'exactitude la fraction attribuable aux OMV au niveau des enjeux de couvertures vaccinales. Une quantification plus exacte nous permettrait ensuite de mieux cibler, avec un devis mieux adapté, les facteurs modifiables qui affectent le plus les OMV afin d'élaborer un plan d'intervention de santé publique adéquat. Le devis que nous avons utilisé est idéal pour déterminer la prévalence et émettre des hypothèses. Il est néanmoins limité lorsqu'il s'agit d'identifier des déterminants étant donné que la temporalité est difficilement établie. Voilà pourquoi nous parlons de déterminants potentiels. Le projet a permis de souligner qu'on fait face à un problème important avec une capacité d'intervention limitées, ce qui fait que nous avons abordé un enjeu qui constitue une priorité en recherche en santé publique (63).

#### *4.3- Forces et limites du projet*

Notre étude comporte des forces. Le devis transversal est peu coûteux, relativement rapide à mettre sur pied et permet de générer des hypothèses qui sauront guider les décideurs et les chercheurs pour élaborer leur plan d'action pour comprendre davantage les OMV. Il s'agit aussi d'un devis qui permet d'explorer des associations entre plusieurs facteurs. Le devis est bien adapté pour l'estimation de prévalence d'événement de santé et pour la description de population. De plus, nous avons pu estimer la prévalence des OMV pour la quasi-totalité des vaccins recommandés pour notre population cible. Ceci assure un grand potentiel de comparabilité avec d'autres études.

Une autre force de notre étude est le fait que les participants ont été sélectionnés à la manière d'un recensement, nous assurant ainsi d'avoir un estimé pour la quasi-entière de la population. En plus d'avoir la puissance quasi maximale pour obtenir des estimées avec une précision suffisante, le nombre de cas d'OMV nous donnait une puissance élevée qui nous permettait de considérer de nombreux facteurs et de détecter des associations significatives si elles existaient dans nos modèles de régression à variable réponse binaire.

Outre, la collecte de données a été effectuée par des enquêteurs formés utilisant des questionnaires standardisés. Les enquêteurs communiquaient dans la langue locale et partageaient la même culture que celle



des participants, permettant ainsi de tisser un lien de confiance avec eux favorisant une collecte de données plus exacte.

Parmi les autres forces, nous pouvons aussi énumérer le fait que nous avons effectué de nombreuses analyses de sensibilité pour tenir compte des possibles erreurs humaines et pour considérer plusieurs scénarios plausibles et assurer une bonne couverture de la réalité vécue par les participants. Grâce aux analyses de sensibilité, nous avons considéré plusieurs définitions possibles d'un contact avec les services de santé et plusieurs façons de déterminer le statut vaccinal des participants. Nous pouvons aussi évoquer la capacité à généraliser nos résultats grâce à la stratégie d'échantillonnage aléatoire qui couvre une grande partie du territoire. Enfin, nous pouvons aussi souligner le bon pouvoir prédictif de nos modèles prédictifs permettant de cibler les enfants les plus à risque d'OMV.

Notre étude comporte aussi des limites. Premièrement, bien qu'on ait cherché à identifier des potentiels déterminants des OMV, la nature transversale du devis d'étude ne nous permet pas d'établir des relations de cause à effet. Cependant, établir formellement une telle relation n'était pas toujours pertinent. En outre, dans la collecte de données, nous avons été confrontés à un risque de biais d'information non négligeable. Étant donné que la vaccination peut être un sujet délicat, les réponses obtenues concernant le statut vaccinal des enfants sont sujettes au biais de désirabilité sociale. Par conséquent, les mères pourraient rapporter que leur enfant est plus vacciné qu'il ne l'est réellement. Des erreurs de classification peuvent aussi être dues au biais de rappel. En effet, avec 16 ou 17 vaccins à considérer, il ne serait pas surprenant qu'il y ait des erreurs en ce qui concerne le statut vaccinal.

Nous avons été confrontés à une limite majeure. Il est probable que la prévalence des OMV-PO soit sous-estimée car, nous n'avons pas tenu compte des dates d'administration du vaccin. Il se pourrait que certains enfants aient reçu un vaccin donné après la fenêtre optimale de vaccination. Cependant, il aurait été difficile, voire impossible d'obtenir une date exacte basée sur la mémoire des mères. De plus, chez les détenteurs de carnet, même si on inscrit la date d'administration du vaccin, cette date est quelques fois illisible (données non fournies). Une analyse de sensibilité supplémentaire aurait pu être menée chez les enfants ayant carnet de vaccination avec des dates lisibles.

Une autre des limites de notre étude concerne la catégorisation non optimale de certaines variables, Le temps requis pour se rendre du ménage au centre de vaccination à pied a été catégorisé en se basant sur des données qui pourrait ne pas être transférable à notre population sans certaines considérations, Le moyen de transport aussi a été catégorisé de manière arbitraire lorsqu'on a regroupé les personnes qui ne possèdent pas de voiture mais possèdent des tangas, des moto et/ou des tracteurs. Même si on risque de perdre certaines

associations, nous avons tout de même pu tenir compte de la capacité à se déplacer sur une grande distance ou dans un lieu impraticable à pied, le cas échéant.

Finalement, soulignons les limites liées aux modèles prédictifs. Ces modèles sont adéquats pour cibler des individus les plus à risque d'OMV mais ne permettent pas d'identifier les solutions potentielles pour réduire les OMV. Nous avons aussi présenté la sensibilité et la spécificité de nos modèles et avons porté une attention particulière quant au meilleur équilibre entre ces deux indicateurs. Le meilleur équilibre n'est pas nécessairement le critère le plus pertinent pour choisir l'outil de prédiction le plus utile. Parfois la sensibilité prime, d'autres fois c'est la spécificité. Tout dépend des risques sur la santé qui sont associés aux faux négatifs par rapport à ceux associés aux faux positifs. Nous avons quand même fourni des mesures de sensibilité et de spécificité pour d'autres scénarios présentant l'un ou l'autre de ces indicateurs.

## V- CONCLUSION

Ce projet de recherche a permis de relever des enjeux critiques quant au fardeau des OMV dans la population étudiée. Nous avons pu identifier des cibles clés permettant de développer ou raffiner un plan d'optimisation d'interventions existantes qui permettraient de réduire les OMV. Les structures du système de soin défini par les caractéristiques du programme de vaccination génèrent des services, c'est-à-dire des processus (la vaccination et le contact avec les services de santé favorable à la vaccination) pour s'assurer de répondre aux besoins de la population, ici une réduction des cas d'OMV menant à une meilleure couverture vaccinale. D'après ce que révèlent nos données, il est important d'évaluer et d'améliorer la validité des sources d'information sur le statut vaccinal de la population et de mener des interventions qui permettront d'infléchir la trajectoire des problèmes de vaccination des usagers pour améliorer leur situation sanitaire. Ainsi, le projet aidera aussi à établir un programme d'évaluation systémique qui pourrait être utilisé de manière systématique pour développer et optimiser un programme de vaccination durable qui a le potentiel d'être transféré et adapté efficacement à des populations similaires.

# ANNEXES

## ANNEXE I- STRATÉGIE DE RECHERCHE

- PUBMED:

("MISSED OPPORTUNITY"[TIAB] OR "MISSED OPPORTUNITIES"[TIAB])

AND

("Vaccination"[Mesh] OR "Vaccines"[Mesh]) OR "Measles-Mumps-Rubella Vaccine"[Mesh] OR VACCINA\*[TIAB] OR IMMUNIZ\*[TIAB] OR VACCINE\*[TIAB] OR INOCULATION[TIAB] OR "MISSED OPPORTUNITIES FOR IMMUNIZATION"[TIAB] OR "MISSED OPPORTUNITY FOR IMMUNIZATION"[TIAB] OR "MISSED OPPORTUNITIES FOR VACCINATION"[TIAB] OR "MISSED OPPORTUNITY FOR VACCINATION"[TIAB] OR MOV[TIAB] OR M.O.V.[TIAB]

AND

Filter = (animals[Mesh] NOT Humans[Mesh])

- OVID (Embase + Global Health):

'MISSED OPPORTUNITY'.TI,AB OR 'MISSED OPPORTUNITIES'.TI,AB

NEAR/6

'Vaccination'[Mesh] OR 'Vaccines'.SH OR 'Measles-Mumps-Rubella Vaccine'.SH OR VACCINA\*.TI,AB OR IMMUNIZ\*.TI,AB OR VACCINE\*.TI,AB OR INOCULATION.TI,AB OR 'MISSED OPPORTUNITIES FOR IMMUNIZATION'.TI,AB OR 'MISSED OPPORTUNITY FOR IMMUNIZATION'.TI,AB OR 'MISSED OPPORTUNITIES FOR VACCINATION'.TI,AB OR 'MISSED OPPORTUNITY FOR VACCINATION'.TI,AB OR MOV.TI,AB OR M.O.V..TI,AB OR 'MISSED OPPORTUNITY TO VACCINATE'.TI,AB OR 'MISSED OPPORTUNITIES TO VACCINATE'.TI,AB

AND

Filter = (animals[Mesh] NOT Humans[Mesh])

*Annexe 1: Stratégie de recherche systématique sur PubMed*

ANNEXE II- EXEMPLE DE QUESTIONNAIRE STANDARDISÉ UTILISÉ

**Form No.-2**

**SURVEY FORM FOR MOTHER'S/ PRIMARY CAREGIVER'S QUESTIONNAIRE**



Survey start time: \_\_:\_\_:\_\_ (AM/PM)

Section A: Identification					
<b>Block Name</b>	Madhoganj-----	284	<b>Subcentre name and code</b>		
	Mallava -----	285			
<b>VHND name and code</b>			<b>Village name and code</b>		
<b>Household head name and household code</b>			<b>Gender of Household head(Only single response is valid )</b>	Male-----	1
				Female-----	2
<b>Eligible child name and code</b>			<b>Gender of Eligible child(Only single response is valid )</b>	Male-----	1
				Female-----	2
<b>Household phone no</b>	<b>Mobile No.</b>		<b>Survey was administered with (Only single response is valid )</b>	Eligible child's mother...	1
	<input type="text"/>			Eligible child's father...	2
	<b>Have mobile but don't remember the number----1</b>			Child's primary caregiver...	3
	<b>No one owns a mobile phone in the household ----- 2</b>				
<b>Name of mother or</b>			<b>Eligible child's</b>		

Annexe 2: Exemple de questionnaire standardisé utilisé par Tika Vaani

ANNEXE III- VACCINATION SCHEDULE FROM CDC RECOMMENDATIONS

Groupes d'âge	Vaccins (incluant les doses de rappel)	Notes
De la naissance à moins d'un mois	- Vaccin contre l'hépatite B- dose zéro (HepB0)	Si l'enfant est né à l'hôpital, la dose doit lui être administrée avant son départ
Un à 4 mois	- 1 <sup>er</sup> Vaccin contre l'hépatite B (HepB1); - 1 <sup>er</sup> Vaccin contre la : diphtérie, tétanos, coqueluche (DTaP1); - 1 <sup>er</sup> vaccin contre <i>Haemophilus influenzae</i> type b (Hib); - 1 <sup>er</sup> vaccin inactivé contre la poliomyélite (IPV 1); - 1 <sup>ère</sup> dose du vaccin conjugué contre le pneumocoque (PCV 1); - 1 <sup>er</sup> vaccin contre le Rotavirus (RV 1)	Il est recommandé d'administrer ces vaccins entre l'âge de 1 à 2 mois. La fenêtre de temps de 2 à 4 mois représente la période de rattrapage
Six à 12 mois	- 2 <sup>e</sup> Vaccin contre la : diphtérie, tétanos, coqueluche (DTaP2); - 2 <sup>e</sup> vaccin contre <i>Haemophilus influenzae</i> type b (Hib); - 2 <sup>e</sup> vaccin inactivé contre la poliomyélite (IPV 2); - 2 <sup>e</sup> dose du vaccin conjugué contre le pneumocoque (PCV 2); - 2 <sup>e</sup> vaccin contre le Rotavirus (RV 2) - Vaccin contre <i>Influenza</i> (grippe)	La fenêtre de temps recommandée pour administrer ces vaccins se trouve entre l'âge de 6 à 7 mois. La période de 7 à moins de 12 mois est considérée comme la période de rattrapage
Douze à 23 mois	- Vaccin contre la varicelle - 3 <sup>e</sup> Vaccin contre la : diphtérie, tétanos, coqueluche (DTaP3); - 3 <sup>e</sup> vaccin contre <i>Haemophilus influenzae</i> type b (Hib); - 3 <sup>e</sup> vaccin inactivé contre la poliomyélite (IPV 3); - 3 <sup>e</sup> dose du vaccin conjugué contre le pneumocoque (PCV 2); - 1 <sup>er</sup> vaccin contre rougeole- oreillons- rubéole (MMR1); - Vaccin contre l'hépatite A (HepA); - 2 <sup>e</sup> vaccin contre l'hépatite B (HepB2)	Selon les recommandations, IPV3 doit être administré entre l'âge de 6 à 18 mois

Annexe 3: Vaccins recommandés par CDC pour les enfants âgés moins de 24 mois (70)

ANNEXE IV- SAMPLE OF LETTER OF APPROVAL FROM ICER



**Approval Letter**

**Dated: 2<sup>nd</sup> Aug 2019**

To,  
OnionDev Technologies Pvt. Ltd.  
Udyog Vihar Phase 2, Gurugram.

Dear OnionDev Team,

The Institutional Committee for Ethics and Review of Research (ICER) held a meeting on 30<sup>th</sup> July 2019 to review the documents submitted by the Tika Vaani team of OnionDev Technologies. The following members of the ICER were present during the meeting.

S.N.	Name	Designation
1	Dr. Nalin Mehta	Chairperson
2	Rohit Singh	Member Secretary
3	Tangella Sriram Kaushal	Engineer
4	Dr. Jyoti Joshi	Clinician
5	Dr. Banusri Velpandian	Legal Expert
6	Ajit Solanki	Social Scientist
7	Aanchal Budhiraja	Lay person

The following documents for the study “Image recognition-based data entry processes to ensure immunization completeness and auditing of reported data” were reviewed during the ICER meeting held on 30<sup>th</sup> July 2019:

Rohit Singh, being a part of the OnionDev Technologies, left the room while the deliberations were held among the committee members and the decision was made. During this period, Tangella Sriram Kaushal took over as the Acting Member Secretary. The ICER decision on your study project/documents is as follows:

- Approval (valid from 2<sup>nd</sup> Aug 2019 until next amendment)
- Conditional Approval
- Disapproval
- Modification before approval
- Discontinuation of previously approved project

You are required to promptly report to ICER:

- i) Deviations from, or changes of, the protocol to eliminate immediate hazards to the subjects
- ii) Changes increasing the risk to subjects and/or affecting significantly the conduct of the study
- iii) Safety issues (if any)
- iv) New information that may affect adversely the safety of the subjects

You are also advised to submit the study report on completion/termination of the study.

If you have any queries, you can direct the same to the ICER office.

Warm regards,

**Chairperson:** Dr. Nalin Mehta  
ICER  
346, 1st Floor, Udyog Vihar Phase II,  
Near People Chowk, Gurgaon – 122016.

**Acting Member Secretary:** Tangella Sriram Kaushal  
ICER  
346, 1st Floor, Udyog Vihar Phase II,  
Near People Chowk, Gurgaon – 122016.

*Annexe 4: Extrait de la lettre d'approbation éthique par l'ICER du projet original de Tika Vaani*

## RÉFÉRENCES

1. Plotkin SA. Vaccines, vaccination, and vaccinology. *J Infect Dis.* 2003;187(9):1349-59.
2. Ginglen JG, Doyle MQ. Immunization. *StatPearls.* Treasure Island (FL)2019.
3. Black S. Recognizing the Importance of Vaccine Confidence. *EBioMedicine.* 2016;12:28-9.
4. Greenwood B. The contribution of vaccination to global health: past, present and future. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2014;369(1645):20130433.
5. Orenstein WA, Ahmed R. Simply put: Vaccination saves lives. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(16):4031-3.
6. Ramalingaswami V. Importance of vaccines in child survival. *Rev Infect Dis.* 1989;11 Suppl 3:S498-502.
7. Ozawa S, Clark S, Portnoy A, Grewal S, Brenzel L, Walker DG. Return On Investment From Childhood Immunization In Low- And Middle-Income Countries, 2011-20. *Health Aff (Millwood).* 2016;35(2):199-207.
8. Bloom DE. The value of vaccination. *Adv Exp Med Biol.* 2011;697:1-8.
9. Bloom DE, Cadarette D, Ferranna M. The Societal Value of Vaccination in the Age of COVID-19. *Am J Public Health.* 2021;111(6):1049-54.
10. Glass RJ, Glass LM, Beyeler WE, Min HJ. Targeted social distancing design for pandemic influenza. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(11):1671-81.
11. Lewnard JA, Lo NC. Scientific and ethical basis for social-distancing interventions against COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020.
12. Venkatesh A, Edirappuli S. Social distancing in covid-19: what are the mental health implications? *BMJ.* 2020;369:m1379.
13. Nicola M, Alsafi Z, Sohrabi C, Kerwan A, Al-Jabir A, Iosifidis C, et al. The Socio-Economic Implications of the Coronavirus and COVID-19 Pandemic: A Review. *Int J Surg.* 2020.
14. World Health Organization. Appellation de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) et du virus qui la cause: WHO/OMS; [Available from: [https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).
15. Voigt EA, Kennedy RB, Poland GA. Defending against smallpox: a focus on vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2016;15(9):1197-211.
16. Hassel B. Tetanus: pathophysiology, treatment, and the possibility of using botulinum toxin against tetanus-induced rigidity and spasms. *Toxins (Basel).* 2013;5(1):73-83.
17. The World Health Organization. Tetanus: WHO; 2018 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tetanus#:~:text=Tetanus%20is%20an%20acute%20infectious,needles%2C%20barbed%20wire%2C%20etc>.
18. George EK, De Jesus O, Vivekanandan R. Clostridium Tetani. *StatPearls.* Treasure Island (FL)2020.
19. The World Health Organization. Immunization coverage: WHO; 2019 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>.
20. Perkins RB, Clark JA, Apte G, Vercruyse JL, Sumner JJ, Wall-Haas CL, et al. Missed opportunities for HPV vaccination in adolescent girls: a qualitative study. *Pediatrics.* 2014;134(3):e666-74.
21. The World Health Organization. La stratégie des occasions manquées de vaccination (OMV) [Available from: [https://www.who.int/fr/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/essential-programme-on-immunization/implementation/reducing-missed-opportunities-for-vaccination-\(mov\)](https://www.who.int/fr/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/essential-programme-on-immunization/implementation/reducing-missed-opportunities-for-vaccination-(mov)).
22. Hutchins SS, Jansen HA, Robertson SE, Evans P, Kim-Farley RJ. Studies of missed opportunities for immunization in developing and industrialized countries. *Bull World Health Organ.* 1993;71(5):549-60.
23. Sridhar S, Maleq N, Guillermet E, Colombini A, Gessner BD. A systematic literature review of missed opportunities for immunization in low- and middle-income countries. *Vaccine.* 2014;32(51):6870-9.

24. Uthman OA, Sambala EZ, Adamu AA, Ndwandwe D, Wiyeh AB, Olukade T, et al. Does it really matter where you live? A multilevel analysis of factors associated with missed opportunities for vaccination in sub-Saharan Africa. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(10):2397-404.
25. Giduthuri JG, Purohit V, Maire N, Kudale A, Utzinger J, Schindler C, et al. Influenza vaccination of pregnant women: Engaging clinicians to reduce missed opportunities for vaccination. *Vaccine.* 2019;37(14):1910-7.
26. Jaca A, Mathebula L, Iweze A, Pienaar E, Wiysonge CS. A systematic review of strategies for reducing missed opportunities for vaccination. *Vaccine.* 2018;36(21):2921-7.
27. Leidner AJ, Murthy N, Chesson HW, Biggerstaff M, Stoecker C, Harris AM, et al. Cost-effectiveness of adult vaccinations: A systematic review. *Vaccine.* 2019;37(2):226-34.
28. Ogbuanu IU, Li AJ, Anya B-PM, Tamadji M, Chirwa G, Chiwaya KW, et al. Can vaccination coverage be improved by reducing missed opportunities for vaccination? Findings from assessments in Chad and Malawi using the new WHO methodology. *PLOS ONE.* 2019;14(1):e0210648.
29. The World Health Organization. Missed Opportunities for Vaccination (MOV) Strategy: WHO; [updated 2019, July 15. Available from: [https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/essential-programme-on-immunization/implementation/reducing-missed-opportunities-for-vaccination-\(mov\)](https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/essential-programme-on-immunization/implementation/reducing-missed-opportunities-for-vaccination-(mov))].
30. Bahl S, Kumar R, Menabde N, Thapa A, McFarland J, Swezy V, et al. Polio-free certification and lessons learned--South-East Asia region, March 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(42):941-6.
31. Global Polio Eradication Initiative - World Health Organization. HOW INDIA ERADICATED POLIO: Global Polio Eradication Initiative; 2018 [Available from: <http://polioeradication.org/news-post/how-india-eradicated-polio-challenges-and-lessons-learned/>].
32. Annadurai K, Danasekaran R, Mani G. Elimination of Maternal and Neonatal Tetanus in India: A Triumph Tale. *Int J Prev Med.* 2017;8:15.
33. The World Health Organization. Maternal and neonatal tetanus elimination in India: The WHO; [Available from: <https://www.who.int/life-course/news/regional-news/tetanus-elimination-in-India/en/>].
34. National Health Portal India. Universal Immunisation Programme: nhp.gov MoHFW, Government of India; 2016 [Available from: [https://www.nhp.gov.in/universal-immunisation-programme\\_pg](https://www.nhp.gov.in/universal-immunisation-programme_pg)].
35. Suri S. Reducing infectious diseases in children: Tracking India's progress and outlining the challenges. *ORF Special Report* [Internet]. 2019; (86). Available from: [https://www.orfonline.org/research/reducing-infectious-diseases-in-children-tracking-indias-progress-and-outlining-the-challenges-49488/#\\_edn4](https://www.orfonline.org/research/reducing-infectious-diseases-in-children-tracking-indias-progress-and-outlining-the-challenges-49488/#_edn4).
36. Wong BK, Fadel SA, Awasthi S, Khera A, Kumar R, Menon G, et al. The impact of measles immunization campaigns in India using a nationally representative sample of 27,000 child deaths. *Elife.* 2019;8.
37. Rudra S. Immunisation coverage: India far away from meeting targets. *HEALTH EXPRESS* [Internet]. 2017 2020, March 16. Available from: <https://www.orfonline.org/expert-speak/immunisation-coverage-india-far-away-from-meeting-targets/>.
38. Bose AS. Reducing measles mortality in India. *Elife.* 2019;8.
39. The World Health Organization. More than 140,000 die from measles as cases surge worldwide: The WHO; 2019 [Available from: <https://www.who.int/news/item/05-12-2019-more-than-140-000-die-from-measles-as-cases-surge-worldwide>].
40. Dabbagh A, Laws RL, Steulet C, Dumolard L, Mulders MN, Kretsinger K, et al. Progress Toward Regional Measles Elimination - Worldwide, 2000-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(47):1323-9.
41. Khan J, Shil A, Mohanty SK. Hepatitis B vaccination coverage across India: exploring the spatial heterogeneity and contextual determinants. *BMC public health.* 2019;19(1):1263.
42. Nirupam S, Chandra R, Srivastava VK. A survey of missed opportunity for immunization in Lucknow. *Indian Pediatr.* 1992;29(1):29-32.
43. Deivanayagam N, Nedunchelian K, Mala N, Ashok TP, Rathnam SR, Ahmed SS. Missed opportunities for immunization in children under 2 years attending an urban teaching hospital. *Indian Pediatr.* 1995;32(1):51-7.



44. Mitra J, Manna A. An assessment of missed opportunities for immunization in children and pregnant women attending different health facilities of a state hospital. *Indian J Public Health*. 1997;41(1):31-2.
45. Biswas AB, Mitra NK, Nandy S, Sinha RN, Kumar S. Missed opportunities for immunisation in children. *Indian J Public Health*. 2000;44(1):23-7.
46. Deshpande RN, S.; Banker, N.; Kapoor, A. Prevalence of missed opportunities for measles immunization in rural areas of Gujarat. *Vaccine*. 2001;19(32):4760-7. doi: 10.1016/s0264-410x(01)00223-7.
47. Money MKM, P. Measles immunisation coverage in urban slums. *Prim Care Update Ob Gyns*. 1998;5(4):149. doi: 10.1016/s68-607x(98)00029-8.
48. Muranjan MM, C.; Pakhare, A. An observational, health service based survey for missed opportunities for immunization. *Public Health Rep*. 2011;126(Suppl 2):78-86. doi: 10.1177/00333549111260S210.
49. Gargano LM, Thacker N, Choudhury P, Weiss PS, Pazol K, Bahl S, et al. Attitudes of pediatricians and primary health center physicians in India concerning routine immunization, barriers to vaccination, and missed opportunities to vaccinate. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(2):e37-42.
50. Bhattacharya SD, Bhattacharyya S, Chatterjee D, Niyogi SK, Chauhan N, Sudar A. Risk factors for incomplete immunization in children with HIV infection. *Indian J Pediatr*. 2014;81(9):850-5.
51. Ahuja R. Gender inequalities in immunization of children in a rural population of Barabanki, Uttar Pradesh. *Indian Journal of Community Health*. 2014;26(4):370-3.
52. Dindod SM. Knowledge of caretakers about routine immunization and reasons for partial immunization in rural areas of Jamnagar District. *International Journal of Medicine and Public Health*. 2014;4(1):57-61.
53. Murhekar MV, Oak C, Ranjan P, Kanagasabai K, Shinde S, Pandey AK, et al. Coverage & missed opportunity for Japanese encephalitis vaccine, Gorakhpur division, Uttar Pradesh, India, 2015: Implications for Japanese encephalitis control. *Indian J Med Res*. 2017;145(1):63-9.
54. Missed opportunities for vaccination equity: Targeting children in healthcare facilities. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2019;Conference:68th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene.
55. Flora M, MBBS. Missed opportunities for immunization in children. *The American College of Chest Physicians*. 2012;142(4, Supplement):777A.
56. Wagner AL, Shenton LM, Gillespie BW, Mathew JL, Boulton ML. Assessing the timeliness of vaccine administration in children under five years in India, 2013. *Vaccine*. 2019;37(4):558-64.
57. Gupta R, JC M, YD S. Tetanus booster - a missed opportunity. *Indian Journal of Community Health*. 2014;26(2):200-1.
58. Cohen MA, Gargano LM, Thacker N, Choudhury P, Weiss PS, Arora M, et al. Assessing providers' vaccination behaviors during routine immunization in India. *J Trop Pediatr*. 2015;61(4):244-9.
59. Johri M, Rodgers L, Chandra D, Abou-Rizk C, Nash E, Mathur AK. Implementation fidelity of village health and nutrition days in Hardoi District, Uttar Pradesh, India: a cross-sectional survey. *BMC Health Serv Res*. 2019;19(1):756.
60. Nujum ZT, Varghese S. Investigation of an outbreak of measles: failure to vaccinate or vaccine failure in a community of predominantly fishermen in Kerala. *J Infect Public Health*. 2015;8(1):11-9.
61. Mitra JM, A. An assessment of missed opportunities for immunization in children and pregnant women attending different health facilities of a state hospital. *Pediatrics*. 1997;100(6):E5. doi: 10.1542/peds.100.6.e5.
62. Hagan JE, Gaonkar N, Doshi V, Patni A, Vyas S, Mazumdar V, et al. Knowledge, attitudes, and practices of private sector immunization service providers in Gujarat, India. *Vaccine*. 2018;36(1):36-42.
63. Donabedian A. *Aspects of Medical Care Administration*: Harvard University Press; 1973.
64. Tika Vaani. WHO WE ARE 2019 [Available from: <https://tikavaani.org/>].
65. Raah. About Us: Raah Health & Social Development Foundation; [Available from: <https://raah.global/about/>].
66. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med*. 1994;331(12):778-84.

67. Conti G, Heckman JJ. The developmental approach to child and adult health. *Pediatrics*. 2013;131 Suppl 2:S133-41.
68. Delaney L, Smith JP. Childhood health: trends and consequences over the life course. *Future Child*. 2012;22(1):43-63.
69. Luo Y, Waite LJ. The impact of childhood and adult SES on physical, mental, and cognitive well-being in later life. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2005;60(2):S93-S101.
70. Center for Disease Control and Prevention. Vaccines by Age: U.S. Department of Health & Human Services, CDC; [updated 2019, May 10th. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/parents/by-age/index.html>].
71. Drutz JE. Patient education: Vaccines for infants and children age 0 to 6 years (Beyond the Basics): UpToDate; [updated 2022, July 14th. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/vaccines-for-infants-and-children-age-0-to-6-years-beyond-the-basics/print>].
72. Immunize.org. Vaccinations for Infants and Children, Age 0–10 Years: Immunize.org; 2022 [Available from: <https://www.immunize.org/catg.d/p4019.pdf>].
73. Davenport T, Kalakota R. The potential for artificial intelligence in healthcare. *Future Healthc J*. 2019;6(2):94-8.
74. The World Health Organization. Objectifs de développement durable des Nations Unies (ODD): WHO/OMS; [Available from: <https://www.who.int/topics/sustainable-development-goals/fr/>].
75. Wiemken TL, Kelley RR. Machine Learning in Epidemiology and Health Outcomes Research. *Annu Rev Public Health*. 2020;41:21-36.
76. Benke K, Benke G. Artificial Intelligence and Big Data in Public Health. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(12).
77. Beam AL, Manrai AK, Ghassemi M. Challenges to the Reproducibility of Machine Learning Models in Health Care. *JAMA*. 2020.
78. Ministry of Health and Family Welfare- Government of India. Immunization Handbook for Medical Officers: National Health Mission; 2017. 346 p.
79. Ministry of Health and Family Welfare- Government of India. Frequently Asked Questions on Immunization (For Health Workers and Other Front-line Functionaries): JSI India; 2017. 73 p.
80. Vashishtha VM, Ramachandran VG. Vaccination Policy for Japanese Encephalitis in India: Tread with Caution! *Indian Pediatr*. 2015;52(10):837-9.
81. Jain P, Singh AK, Khan DN, Pandey M, Kumar R, Garg R, et al. Trend of Japanese encephalitis in Uttar Pradesh, India from 2011 to 2013. *Epidemiol Infect*. 2016;144(2):363-70.
82. Tannenbaum C, Greaves L, Graham ID. Why sex and gender matter in implementation research. *BMC Med Res Methodol*. 2016;16(1):145.
83. Shapiro JR, Klein SL, Morgan R. Stop 'controlling' for sex and gender in global health research. *BMJ Glob Health*. 2021;6(4).
84. Snijders TAB, Bosker RJ. *Multilevel Analysis: An Introduction to Basic and Advanced Multilevel Modeling*: SAGE Publications; 1999. 266 p.
85. Nakagawa S, Johnson PCD, Schielzeth H. The coefficient of determination  $R^2$  and intra-class correlation coefficient from generalized linear mixed-effects models revisited and expanded. *J R Soc Interface*. 2017;14(134).
86. Browne WJ. Sample sizes for multilevel models: University of Bristol; 2022 [Available from: <http://www.bristol.ac.uk/cmm/learning/multilevel-models/samples.html>].
87. Swartz MD, Yu RK, Shete S. Finding factors influencing risk: comparing Bayesian stochastic search and standard variable selection methods applied to logistic regression models of cases and controls. *Stat Med*. 2008;27(29):6158-74.
88. Chowdhury MZI, Turin TC. Variable selection strategies and its importance in clinical prediction modelling. *Fam Med Community Health*. 2020;8(1):e000262.

89. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N, et al. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology*. 2010;21(1):128-38.
90. Schroder-Back P, Duncan P, Sherlaw W, Brall C, Czabanowska K. Teaching seven principles for public health ethics: towards a curriculum for a short course on ethics in public health programmes. *BMC Med Ethics*. 2014;15:73.
91. UNICEF. COVID-19 pandemic fuels largest continued backslide in vaccinations in three decades: UNICEF India; 2022 [updated 2022, July 15. Available from: <https://www.unicef.org/india/press-releases/covid-19-pandemic-fuels-largest-continued-backslide-vaccinations-three-decades>.
92. Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *Am J Epidemiol*. 2007;165(6):710-8.
93. Valadez JJ, Weld LH. Maternal recall error of child vaccination status in a developing nation. *Am J Public Health*. 1992;82(1):120-2.
94. Hu Y, Liang H, Chen F, Shen L, Pan X, Wang Y, et al. Evaluating the vaccination coverage: validity of household-held vaccination booklet and caregiver's recall. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(9):3034-41.
95. Luman ET, Ryman TK, Sablan M. Estimating vaccination coverage: validity of household-retained vaccination cards and parental recall. *Vaccine*. 2009;27(19):2534-9.
96. Lyratzopoulos G, Aston R, Bailey K, Flitcroft J, Clarke H. Accuracy of routine data on MMR vaccination coverage and validity of parental recall of vaccination. *Commun Dis Public Health*. 2002;5(4):305-10.
97. Attanasio L, McAlpine D. Accuracy of parental reports of children's HPV vaccine status: implications for estimates of disparities, 2009-2010. *Public Health Rep*. 2014;129(3):237-44.
98. Binyaruka P, Borghi J. Validity of parental recalls to estimate vaccination coverage: evidence from Tanzania. *BMC Health Serv Res*. 2018;18(1):440.
99. Eze P, Aniebo CL, Agu UJ, Agu SA, Acharya Y. Validity of maternal recall for estimating childhood vaccination coverage - Evidence from Nigeria. *Vaccine*. 2022;40(1):28-36.
100. Miles M, Ryman TK, Dietz V, Zell E, Luman ET. Validity of vaccination cards and parental recall to estimate vaccination coverage: a systematic review of the literature. *Vaccine*. 2013;31(12):1560-8.
101. Dorell CG, Jain N, Yankey D. Validity of parent-reported vaccination status for adolescents aged 13-17 years: National Immunization Survey-Teen, 2008. *Public Health Rep*. 2011;126 Suppl 2:60-9.
102. Bolton P, Holt E, Ross A, Hughart N, Guyer B. Estimating vaccination coverage using parental recall, vaccination cards, and medical records. *Public Health Rep*. 1998;113(6):521-6.
103. Donabedian A. An introduction to quality assurance in health care. 2003. 240 p.
104. Radwan NF, Abu-Sheasha GA, Bedwani RN, Yassine OG. Vaccine wastage and cost saving after multi-dose vial policy implementation in Egypt: A success story. *Vaccine*. 2021;39(51):7457-63.
105. Mattner F, Gastmeier P. Bacterial contamination of multiple-dose vials: a prevalence study. *Am J Infect Control*. 2004;32(1):12-6.
106. Longfield RN, Smith LP, Longfield JN, Coberly J, Cruess D. Multiple-dose vials: persistence of bacterial contaminants and infection control implications. *Infect Control*. 1985;6(5):194-9.
107. Parmar D, Baruwa EM, Zuber P, Kone S. Impact of wastage on single and multi-dose vaccine vials: Implications for introducing pneumococcal vaccines in developing countries. *Hum Vaccin*. 2010;6(3).
108. Yang W, Parisi M, Lahue BJ, Uddin M, Bishai D. The budget impact of controlling wastage with smaller vials: A data driven model of session sizes in Bangladesh, India (Uttar Pradesh), Mozambique, and Uganda. *Vaccine*. 2014;32(49):6643-8.
109. Basu S, Rustagi R. Multi-dose vials versus single-dose vials for vaccination: perspectives from lower-middle income countries. *Hum Vaccin Immunother*. 2022:1-4.
110. Wagner AL. The use and significance of vaccination cards. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(12):2844-6.

111. Lopes JP, Dias TMR, Carvalho DBF, Oliveira JF, Cavalcante RB, Oliveira VC. Evaluation of digital vaccine card in nursing practice in vaccination room. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2019;27:e3225.