



**Épidémiologie des réactions d'allure allergique au vaccin contre la grippe  
pandémique A(H1N1)pdm09**

**Thèse**

**Isabelle Rouleau**

**Doctorat en épidémiologie**  
*Philosophiae doctor (Ph.D.)*

Québec, Canada

© Isabelle Rouleau, 2014



## RÉSUMÉ

À l'automne 2010, le Québec a réalisé une campagne de vaccination de masse contre la grippe pandémique A(H1N1) en utilisant presque exclusivement un nouveau vaccin adjuvanté à l'AS03 (Arepanrix, GlaxoSmithKline). Les données de surveillance recueillies durant la campagne de vaccination ont montré que le taux de déclaration d'anaphylaxie, une réaction systémique sévère souvent attribuable à l'allergie, s'est avéré être supérieur à celui historiquement observé avec les vaccins contre la grippe saisonnière (8 contre < 1 cas par million de doses, respectivement). De plus, l'évaluation systématique des déclarations de manifestations cliniques inhabituelles (MCI) d'allure allergique a démontré que l'anaphylaxie avait été sous-diagnostiquée parmi les cas déclarés. Plus du deux tiers des MCI d'allure allergique observées durant la campagne de vaccination contre la grippe pandémique sont survenues chez des femmes. En tenant compte du nombre de doses administrées, les femmes avaient un risque deux fois plus élevé que les hommes. De plus, ce risque était plus important durant les années de vie reproductive, soit entre l'âge de 20 et 49 ans. Notre étude cas-témoin appariée a identifié certains facteurs de risque dont l'histoire personnelle et familiale d'allergie, la présence d'une infection respiratoire et la prise de médicaments pour l'asthme dans les jours précédant la vaccination, le statut de travailleur de la santé, et une vaccination dans les 4 premières semaines de campagne. Toutefois, aucun de ces facteurs n'expliquait une grande partie des anaphylaxies ou des MCI d'allure allergique. La présence d'une allergie aux œufs ou au poisson, deux composantes potentiellement allergènes du vaccin, ne s'est pas avéré être un facteur de risque significatif de MCI d'allure allergique. Nous avons aussi réalisé une étude clinique en allergie auprès d'une centaine de cas déclarés durant la campagne de vaccination contre la grippe pandémique qui a montré que peu de ces événements pouvaient être attribuables à une allergie IgE-dépendante au vaccin ou à ses composantes. Cette recherche a mis en évidence le risque plus élevé d'anaphylaxie et de MCI d'allure allergique chez les femmes en âge reproducteur mais n'a pas réussi à identifier d'autres facteurs de risque majeurs. Elle a toutefois démontré que le mécanisme habituellement évoqué pour les expliquer soit la présence d'IgE ciblant une des composantes du vaccin semble jouer un rôle très mineur.



# TABLE DES MATIÈRES

<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>iii</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>v</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>ix</b>
<b>LISTE DES ABBRÉVIATIONS ET SIGLES</b> .....	<b>xi</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>xiv</b>
<b>LISTE DES ANNEXES</b> .....	<b>xv</b>
<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>xix</b>
<b>AVANT PROPOS</b> .....	<b>xxi</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>CHAPITRE 1 : Vaccination antigrippale</b> .....	<b>5</b>
1.1 Le virus de l'influenza .....	5
1.2 Infection due à la grippe.....	5
1.3 Vaccins contre l'influenza saisonnière et pandémique .....	10
1.4 Pharmacovigilance de la vaccination au Québec .....	12
1.5 Vaccination contre la grippe pandémique A(H1N1)pdm09 au Québec .....	15
1.5.1 Populations particulières .....	16
1.5.2 Vaccination saisonnière 2010-2011 .....	17
1.5.3 Mesures supplémentaires de pharmacovigilance .....	17
<b>CHAPITRE 2 : Hypersensibilités et allergies</b> .....	<b>21</b>
2.1 Définitions et classification des hypersensibilités.....	21
2.2 Signes et symptômes de l'allergie.....	25
2.3 L'anaphylaxie.....	26
2.4 Facteurs de risque de l'anaphylaxie .....	27
2.5 Définitions cliniques de l'anaphylaxie.....	29
2.6 Diagnostic de l'allergie IgE-dépendante .....	34
2.7 Manifestations postvaccinales d'allure allergique .....	39
2.8 Chevauchement entre les définitions de cas dans la surveillance passive .....	42
2.9 Diagnostics différentiels fréquents.....	45
2.11 Sécurité des vaccins pandémiques utilisés au niveau international .....	46
2.12 Sécurité des vaccins contre la grippe pandémique utilisés au Québec .....	49

2.13 Conclusion.....	51
<b>CHAPITRE 3 : Méthodologie de recherche .....</b>	<b>53</b>
3.1 Objectifs de recherche .....	53
3.2 Volet 1 : Évaluation de la fréquence de l’anaphylaxie .....	53
3.2.1 Devis et population à l’étude .....	54
3.2.2 Sources des données .....	54
3.2.3 Plan d’analyse des données.....	55
3.3 Volet 2 : Facteurs de risque associés aux MCI allergiques .....	56
3.3.1 Devis et population à l’étude .....	57
3.3.2 Sources de données.....	58
3.3.3 Plan d’analyse des données.....	59
3.4 Volet 3 : Proportion de réactions IgE-dépendantes au vaccin pandémique .....	60
3.4.1 Devis et population à l’étude .....	60
3.4.2 Sources de données.....	61
3.4.3 Plan d’analyse des données.....	62
<b>CHAPITRE 4 : Increased risk of anaphylaxis following administration of 2009 AS03- adjuvanted monovalent pandemic A(H1N1)pdm09 vaccine.....</b>	<b>67</b>
4.1 Résumé .....	69
4.2 Introduction .....	71
4.3 Methods .....	72
4.3.1 Data Sources .....	72
4.3.2 Statistical Analyses .....	73
4.4 Results .....	73
4.4.1 Age and gender effect .....	74
4.4.2 Clinical presentation .....	74
4.5 Discussion.....	76
<b>CHAPITRE 5: Risk factors associated with anaphylaxis and other allergic-like events following receipt of 2009 monovalent AS03-adjuvanted pandemic influenza vaccine in Quebec, Canada.....</b>	<b>91</b>
5.1 Résumé .....	93
5.2 Introduction .....	95
5.3 Methods .....	96

5.3.1 Setting and study design.....	96
5.3.2 Data Collection and study variables.....	97
5.3.3 Case definitions.....	98
5.3.4 Statistical analyses.....	98
5.4 Results.....	99
5.4.1 Participation.....	99
5.4.2 Standardized clinical presentation.....	99
5.4.3 Risk factor assessment.....	100
5.5 Discussion.....	102
<b>CHAPITRE 6 : Allergic symptoms after pandemic influenza vaccination rarely mediated by vaccine-specific IgE.....</b>	<b>115</b>
6.1 Résumé.....	117
6.2 Introduction.....	118
6.3 Methods.....	118
6.3.1 Study population.....	118
6.3.2 Data collection.....	119
6.3.3 Vaccine, skin testing products and procedures.....	119
6.3.4 Study outcomes.....	120
6.4 Results.....	120
6.4.1 Study participants.....	120
6.4.2 Clinical presentation of cases.....	121
6.4.3 Skin testing results.....	122
6.4.5 Rechallenge.....	122
6.5 Discussion.....	123
<b>CHAPITRE 7 : Discussion.....</b>	<b>135</b>
7.1 Évaluation de la fréquence de l’anaphylaxie.....	136
7.2 Facteurs de risque associés à l’anaphylaxie et aux MCI d’allure allergique.....	144
7.3 Allergies IgE-dépendantes au vaccin.....	146
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>151</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>153</b>





## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1	Sommaire des principaux facteurs de risque d'hospitalisation, d'admission aux soins intensifs, et de mortalité toute cause associés à l'influenza saisonnière et pandémique A(H1N1)pdm09 .....	8
Tableau 2.1	Classification des hypersensibilités de Gell et Coombs, 1963. ....	21
Tableau 2.2	Définition clinique du National Institute of Allergy and Infectious Diseases et Food Allergy and Anaphylaxis Network (NIAID/FAAN) .....	30
Tableau 2.3a	Définition d'anaphylaxie de la Collaboration Brighton .....	31
Tableau 2.3b	Signes et symptômes majeurs et mineurs composant la définition clinique d'anaphylaxie de la Collaboration Brighton .....	32
Tableau 2.4	Définition clinique d'anaphylaxie ou de réaction IgE-dépendante systémique du Joint Task Force on Practice Parameters (JTFFP).....	33
Tableau 2.5	Fréquence de l'anaphylaxie postvaccinale observée en surveillance passive et dans des études rétrospectives, tous vaccins confondus.....	41
Tableau 2.6	Fréquence des manifestations d'allure allergique observées dans le programme de surveillance des Effets Secondaires Possiblement Reliés à l'Immunisation (ESPRI), Québec : 2003-2012.....	43
Tableau 2.7	Définition actuelles du syndrome oculorespiratoire (SOR).....	44
Tableau 2.8	Résumé des données de surveillance passive de la sécurité des vaccins contre la grippe pandémique A(H1N1) dans différents pays, selon le type de vaccin utilisé.....	48
Tableau 2.9	Fréquence de déclaration des MCI associées aux vaccins contre l'influenza saisonnière (2003-2008) et l'influenza pandémique A(H1N1) (2009-2010).....	49
Table 4.1	Characteristics of cases by type of diagnosis reported .....	81
Table 4.2	Cases meeting the Brighton Collaboration Case Definitions of Anaphylaxis, by type of diagnosis initially reported and interval between vaccination and symptom onset.....	83
Table 4.3	Clinical presentation of all cases with allergic symptoms with diagnosis as reported to public health or restricted to those with symptom onset <1 hour after vaccination and reclassified by standardized case definitions (Brighton case definition for anaphylaxis and NACI case definition for the oculorespiratory syndrome (ORS)).....	84
Table 5.1	Characteristics and clinical presentation of cases by reclassified diagnoses based on standardized case definitions .....	107

Table 5.2	Risk factors associated with diagnoses based on standard case definitions in univariate analysis meeting the significance threshold ( $P < .20$ ) for inclusion in multivariate analyses (in grey).....	109
Table 5.3	Risk factors associated with diagnoses based on standard case definitions in multivariate unconditional logistic regression analyses adjusted for age group and gender.....	112
Table 6.1	Characteristics of cases and controls.....	127
Table 6.2	Self-reported allergic symptoms described by cases in the 24 hours after the administration of the 2009 adjuvanted pandemic A/H1N1 vaccine.....	128
Table 6.3	Positivity of the combined prick and intradermal skin tests .....	130
Table 6.4	Initial reaction and medical history of the four cases with positive skin test to both the reconstituted pandemic vaccine (Arepanrix®) and one of its components.....	131

## LISTE DES ABBRÉVIATIONS ET SIGLES

A(H1N1)pdm09	Influenza A(H1N1) de la pandémie de 2009
ACE	Angiotensin-converting enzyme
AEFI	Adverse events following immunization
AINS	Anti-inflammatoires non-stéroïdiens
ALE	Allergic-like events
ARI	Acute respiratory illness
AS	Allergic symptoms
AS03	Adjuvant system 03
ASPC	Agence de Santé Publique du Canada
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
BCCD	Brighton Collaboration case definition
BP	Blood pressure
BSV	Bureau de surveillance et de vigie
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
CIHR	Canadian Institutes of Health Research
CI	Confidence interval
CISA	Clinical Immunization Safety Assessment Network
CIQ	Comité sur l'immunisation du Québec
CSL	CSL Biotherapies
D2T5	Vaccin contre la diphtérie (D) et le tétanos (T)
d-ALE	Delayed allergic-like events
dcaT-P	Vaccin contre la diphtérie (d), la coqueluche (acellulaire), le tétanos (T) et la poliomyélite (P)
DCaT-P	Vaccin contre la diphtérie (D), la coqueluche (acellulaire), le tétanos (T) et la poliomyélite (P)
DCaT-P-Hib	Vaccin contre la diphtérie (D), la coqueluche (acellulaire), le tétanos (T), la poliomyélite (P) et <i>l'Haemophilus influenzae</i> de type B

DCT	Vaccin contre la diphtérie (D), la coqueluche (entier) et le tétanos (T)
DSP	Directions de santé publique
DTP	Diphtheria, tetanus, pertussis vaccine
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
ESPRI	Effets secondaires possiblement reliés à l’immunisation
FAAN	Food Allergy & Anaphylaxis Network
FCεRI	Récepteur d’IgE de haute affinité de type I
GP	General practitioner
GSK	GlaxoSmithKline
HA	Vaccin contre l’hépatite A
HB	Vaccin contre l’hépatite B
HCW	Healthcare workers
Hep A/B	Hepatitis A and B vaccines
HPV	Human papilloma virus vaccine
i-ALE	Immediate allergic-like events
ID	Intradermoréaction
IDT	Intradermal tests
Ig	Immunoglobulines
IMC	Indice de masse corporelle
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
IRA	Infection respiratoire aiguë
IRSC	Instituts de Recherche en Santé du Canada
JACI	Journal of Allergy and Clinical Immunology
JTFPP	Joint Task Force on Practice Parameters
MCI	Manifestations cliniques inhabituelles
MF59	Adjuvant exclusif de Novartis
MPOC	Maladie pulmonaire obstructive chronique
MSSS	Ministère de la santé et des services sociaux du Québec
NACI	Canada’s National Advisory Committee on Immunization

NIAID	National Institute of Allergy & Infectious Diseases
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug
OMS	Organisation mondiale de la santé
ORS	Oculorespiratory syndrome
PCIRN	Réseau de Recherche sur l'Influenza
PIQ	Protocole d'immunisation du Québec
PIVR	Pandemic Influenza Vaccination Registry
RAMQ	Régie de l'assurance-maladie du Québec
RCM	Radiocontrast media
RRO	Vaccin contre la rougeole, la rubéole, et les oreillons
s.d.	Standard deviance
SOC	Classification par système organes
SOR	Syndrome oculorespiratoire
SPT	Skin prick tests
Th1	Lymphocytes T-helper 1
Th2	Lymphocytes T-helper 2
TIV	Trivalent inactivated influenza vaccine
US	United States
USI	Unités des soins intensifs
VAERS	Vaccine Adverse Events Reporting System
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VPC	Vaccin conjugué contre le pneumocoque
VPH	Vaccin contre les virus du papillome humain
VPP-23	Vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque, 23-valent
VTI	Vaccin antigrippal trivalent inactivé injectable

## LISTE DES FIGURES

Figure 2.1	Pathogénèse de l’anaphylaxie : mécanismes impliqués, déclencheurs, cellules effectrices, médiateurs et signes et symptômes de la réaction. ....	24
Figure 2.1	Algorithmes de prise en charge et d’évaluation des réactions d’allure allergique aux vaccins du Joint Task Force on Practice Parameters (JTFPP).....	38
Figure 2.2	Algorithmes de prise en charge et d’évaluation des réactions d’allure allergiques aux vaccins Clinical Immunization Safety Assessment Network (CISA). ....	39
Figure 4.1	Rates of allergic symptoms (AS) per 100,000 doses administered by age and gender, and dose-adjusted relative risk of AS in women/girls compared to men/boys .....	86
Figure 4.2	Worldwide reporting rates of anaphylaxis following the administration of unadjuvanted and adjuvanted H1N1pdm09 monovalent influenza vaccines, per million doses administered .....	87

## **LISTE DES ANNEXES**

ANNEXE A :Rapport des manifestations cliniques survenant après la vaccination.....	171
ANNEXE B : Outil complémentaire d'enquête (MCI) .....	175
ANNEXE C : Questionnaire d'enquête de santé publique .....	179





The greatest reward for doing  
is the opportunity to do more.

Jonas Salk, 1956



## REMERCIEMENTS

Cette thèse de doctorat représente plus de quatre années de travail et n'aurait pas pu voir le jour sans l'aide et le support de mes collègues, de mes amis, et de ma famille. J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur de recherche, Gaston De Serres, qui m'a encouragée à entreprendre mes études de doctorat et m'a supportée financièrement, scientifiquement, et émotionnellement tout au long de ce projet. Merci de partager ton expertise épidémiologique, scientifique et clinique, qui m'a appris à garder à l'esprit quel impact les données générées ont pour le clinicien et son patient.

J'aimerais remercier Manale Ouakki pour ses précieux conseils statistiques et pour avoir optimisé mes programmes SAS; merci à Geneviève Deceuninck d'être disponible pour résoudre des énigmes épidémiologiques avec moi; merci à Solange Jacques et Colette Couture d'avoir répondu à mes nombreuses questions sur l'acte vaccinal et sur la campagne de vaccination contre la grippe pandémique; et merci à tous ceux qui ont collaboré de près ou de loin à chacune des études : Sophie Auger, Dany Laverdière, Fannie Defay, Marie-Claude Gariépy, Mélanie Benoît, Ghislaine Hunter, France Bouchard et Jo-Ann Costa. J'aimerais aussi remercier plus particulièrement Nicole Boulianne, qui n'a cessé de m'encourager tout au long de ce processus et qui a su trouver les bons mots dans les moments les plus difficiles.

Je tiens également à remercier Eveline Toth et Monique Landry, du bureau de surveillance et de vigie du Ministère de la santé et des services sociaux avec qui il est toujours agréable de collaborer. Merci de m'avoir accueillie au sein du groupe central ESPRI, et de m'avoir permis de transmettre les connaissances acquises dans ce projet dans notre réseau provincial et ses partenaires. Un merci aussi aux docteurs Jean-Philippe Drolet et Danuta Skowronski pour leur expertise clinique et scientifique.

Merci à tous de votre confiance, de votre appui et de votre amitié, j'espère continuer de travailler longtemps avec vous.

En terminant, je tiens à remercier mon mari Frédéric qui a parfois dû se passer de moi et de ma bonne humeur durant ce projet (sans oublier le sapin de Noël de 2013). Merci de m'avoir encouragée et supportée pendant tout ce temps, même avec ce que la vie nous a mis dans les pattes. Merci d'avoir traversé les bons et les mauvais moments à mes côtés et d'être toujours là pour moi.

A nos enfants, Chloé et Justin, j'espère que mon expérience vous aura donné le goût de continuer à poser des questions, à chercher des réponses, à apprendre, quoi. Même si ça veut dire qu'il faudra faire vos devoirs (à tous les soirs) pendant très looonnngggtttemmmps.

## AVANT PROPOS

Cette thèse de doctorat comporte six chapitres dont trois constituent des manuscrits d'articles publiés en cours d'étude (Chapitres 4,5 et 6). Ces travaux de recherche ont été financés par le Ministère de la santé et des services sociaux du Québec (Chapitres 4 et 5) et par le Réseau de Recherche sur l'Influenza (PCIRN) de l'Agence de Santé Publique du Canada/Instituts de Recherche en Santé du Canada (CIHR) (Chapitre 6).

Pour chacun des articles qui constituent le corps de cette thèse, j'ai réalisé la revue de littérature, planifié et réalisé les analyses statistiques et rédigé la première version du manuscrit sous la direction de Dr De Serres. Le processus de révision de l'article par les autres coauteurs a été supervisé conjointement par Dr De Serres et moi-même.

Le premier article présenté au chapitre 4, s'intitule «Increased risk of anaphylaxis following administration of 2009 AS03-adjuvanted monovalent pandemic A(H1N1)pdm09 vaccine ». Cet article a été publié en décembre 2013 dans le journal *Vaccine*. Cet article présente les données issues de la surveillance passive des MCI recueillies durant la campagne de vaccination contre la grippe pandémique.

Le second article intitulé « Risk factors associated with anaphylaxis and other allergic-like events following receipt of 2009 monovalent AS03-adjuvanted pandemic influenza vaccine in Quebec, Canada» a été soumis pour publication au journal *Vaccine*. Cet article présente les résultats de l'enquête de santé publique réalisée sous mandat légal du directeur national de santé publique. Dans le cadre de cette enquête, j'ai aussi réalisé sous la direction de Dr De Serres une revue de littérature afin d'identifier les facteurs de risque potentiels d'anaphylaxie, rédigé la première version du protocole de recherche et du questionnaire d'enquête, supervisé le déroulement de l'enquête, la collecte et le traitement des données.

Le dernier article intitulé «Allergic symptoms after pandemic influenza vaccination rarely mediated by vaccine-specific IgE» a été publié en décembre 2012 dans le *Journal of*

Allergy and Clinical Immunology (JACI). Cet article a toutefois été publié en version abrégée sous forme de lettre à l'éditeur, à la demande du journal. Les résultats présentés dans cet article sont issus d'un projet de recherche clinique multicentrique auquel j'ai participé. J'ai participé à l'élaboration et à la rédaction du protocole, et supervisé la sélection et le recrutement des participants, ainsi que la collecte de données cliniques.

## INTRODUCTION

L'objectif des campagnes de vaccination contre la grippe saisonnière ou pandémique est de réduire la morbidité et la mortalité qui découlent d'une infection à influenza et de ses complications. Contrairement aux autres préparations de vaccins couramment utilisés, les vaccins contre l'influenza sont fréquemment modifiés afin de s'ajuster aux changements antigéniques du virus. Les personnes à risque de complications dues à la grippe doivent donc être revaccinées annuellement afin de maintenir une protection adéquate contre le virus. Même si les changements apportés à la composition annuelle des vaccins antigrippaux sont généralement mineurs, on a pu observer dans le passé des variations dans le profil de sécurité du vaccin. Par exemple, l'administration du vaccin antigrippal a déjà été associée à une augmentation de la fréquence du syndrome de Guillain-Barré (en 1976), de syndrome oculorespiratoire (en 2001), et de convulsions fébriles (en 2010).[1-3]

L'émergence d'une nouvelle souche d'influenza a mené au déploiement d'une campagne de vaccination massive contre l'influenza pandémique A(H1N1)pdm09. Suite aux recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le Canada a décidé d'utiliser principalement un vaccin monovalent adjuvanté avec l'Adjuvant system 03 (ou AS03) produit localement (Arepanrix®, GlaxoSmithKline, Canada). Au Québec, plus de 4 million de doses de vaccin ont été administrées entre le 25 octobre et le 31 décembre 2009. La vaste majorité de la population a été immunisée avec le vaccin adjuvanté produit par GSK au Canada (96%) ou avec un vaccin non-adjuvanté produit par GSK en Europe (3%). Un vaccin non-adjuvanté produit en Australie a aussi été distribué (Panvax®, CSL Limited, Australia) (< 1%). Les vaccins non adjuvantés étaient principalement destinés à la vaccination des femmes enceintes.

Depuis près de 20 ans, le Québec dispose d'un programme de surveillance passive des effets secondaires possiblement reliés à l'immunisation (ESPRI). Au terme de la campagne de vaccination contre la grippe pandémique, plus de 2000 MCI avaient été déclarées au programme ESPRI. [4] Globalement, le taux de déclaration des MCI était trois fois plus important que celui observé avec les vaccins contre la grippe saisonnière distribués entre

2003 et 2008. La hausse la plus importante des déclarations a été observée avec l'anaphylaxie, une réaction systémique sévère souvent attribuable à l'allergie. Au total, 33 cas d'anaphylaxie ont été déclarés dans les directions de santé publique du Québec dont un cas s'étant soldé par un décès.[4] Le taux de déclaration de l'anaphylaxie observé avec le vaccin antigrippal pandémique était environ 20 fois supérieur à ce qui était observé avec les vaccins saisonniers (0,7 c. 0,04 par 100 000 doses). De plus, plusieurs personnes ayant déclarées des MCI d'allure allergiques survenues peu après la vaccination présentaient des symptômes évoquant un diagnostic d'anaphylaxie (impliquant  $\geq 2$  systèmes ou ayant nécessité l'administration d'adrénaline). Ces observations suggéraient que la fréquence de l'anaphylaxie pouvait avoir été sous-estimée. Considérant le taux de déclaration élevé des anaphylaxies et l'inquiétude que l'administration subséquente du vaccin contre la grippe saisonnière puisse constituer une menace à la santé, le directeur national de santé publique du Québec a mandaté la tenue d'une enquête de santé publique.

C'est dans ce contexte que ce projet de recherche a été réalisé. L'objectif de ce projet de recherche consistait à mieux décrire les anaphylaxies et autres MCI d'allure allergique survenues après l'administration du vaccin contre la grippe pandémique A(H1N1) et d'identifier les facteurs de risque qui y étaient associés. Dans un premier temps, nous avons procédé à l'analyse de la série de cas déclarés au programme ESPRI durant la campagne de vaccination contre la grippe pandémique. Ensuite, nous avons réalisé, sous mandat légal, une étude cas-témoin appariée afin d'identifier les facteurs associés au développement des anaphylaxies et autres MCI d'allure allergique. Finalement, nous avons mené une étude clinique visant à déterminer à l'aide de tests diagnostiques d'allergie quelle proportion de ces événements apparaissaient être causés par des mécanismes allergiques IgE-dépendants.



**CHAPITRE 1**  
**VACCINATION ANTIGRIPPALE**



# **CHAPITRE 1 : Vaccination antigrippale**

## **1.1 Le virus de l'influenza**

Les virus influenza A et B sont responsables d'épidémies annuelles d'infections respiratoires survenant surtout durant la saison hivernale. Il existe plusieurs sous-types d'influenza A, qui sont identifiées par deux protéines de surface (antigènes): l'hémagglutinine (H) et la neuraminidase (N). Il existe 16 sous types d'hémagglutinine et 9 sous-types de neuraminidase qui permettent de distinguer les souches virales entre elles. Les sous-types responsables des épidémies humaines de la grippe sont généralement les hémagglutinine H1, H2, et H3, ainsi que les neuraminidases N1 et N2.[5]

Le virus de l'influenza subit régulièrement des modifications génétiques mineures de façon à échapper aux défenses immunitaires (i.e. dérives antigéniques).[6] Plus rarement, les virus de l'influenza A subissent des modifications antigéniques majeures issues d'un réassortiment entre plusieurs souches de virus (i.e. cassures antigéniques).[6] La plupart des personnes n'ont que peu ou pas d'immunité contre ce nouveau virus. L'ensemble de la population y est donc susceptible. Ce sont les cassures antigéniques qui sont responsables des phénomènes de pandémie. Historiquement, les souches virales pandémiques de 1957 (H2N2) et de 1968 (H3N2) ont remplacé les autres souches en circulation lors de leur émergence.[7] Les souches pandémiques deviennent donc les souches saisonnières des années subséquentes.

## **1.2 Infection due à la grippe**

La grippe est une infection respiratoire qui se transmet par l'inhalation de gouttelettes qui sont émises lorsqu'une personne infectée par le virus de l'influenza éternue, tousse ou parle.[8] Dans la majorité des cas, l'influenza est une infection respiratoire légère à modérée caractérisée par l'apparition soudaine d'une forte fièvre, de toux, de céphalées, de douleurs musculaires et articulaires, de malaise général, de maux de gorge et d'écoulement nasal.

La majorité des personnes infectées par la maladie récupèrent généralement dans les 7 à 10 jours suivant le début des symptômes. Toutefois, certaines personnes présentent un risque accru de complications. Les complications de l'influenza comprennent la pneumonie virale, la bronchite, la pneumonie bactérienne secondaire ou l'exacerbation de maladies chroniques cardiaques ou pulmonaires (*p. ex.* asthme, maladie pulmonaire obstructive chronique, insuffisance cardiaque).[9] On estime qu'à chaque année, 10% à 20% de la population contracte l'influenza.[10] Au Canada, cette infection serait responsable d'environ 20 000 hospitalisations et de près de 4 000 décès annuellement.[11-13]

Les personnes les plus à risque de complications dues à la grippe sont les personnes âgées de plus de 65 ans, les enfants de moins de 2 ans ainsi que les personnes présentant certaines maladies chroniques.(Tableau 1.1) Les personnes présentant au moins une maladie chronique sont trois fois plus à risque d'hospitalisation et deux fois plus à risque de décéder de l'influenza.[14] Les mesures de contrôle non-pharmacologique de l'infection, comme le lavage des mains et le port du masque chirurgical, peuvent contribuer à diminuer le risque d'acquisition et de transmission du virus mais ces mesures sont difficiles à mettre en place et leur efficacité n'est pas démontrée.[15, 16] Les médicaments antiviraux (inhibiteurs de la neuraminidase et de la protéine M2) peuvent s'avérer utile dans la prise en charge des patients atteints d'influenza s'ils sont administrés dans les 48 heures suivant le début des symptômes, mais leur efficacité a récemment été remise en question.[17] Les vaccins antigrippaux ont une efficacité variable qui dépend d'un bon appariement entre la souche circulante et celle contenue dans le vaccin. Les vaccins ont une efficacité variant de 50% à 80% chez l'enfant en bonne santé, alors qu'elle n'atteindrait que 60% chez l'adulte en bonne santé âgés de 18 à 64 ans.[18, 19] Chez les personnes âgées de 65 ans et plus, l'intensité et la durée de la réponse immunitaire au vaccin sont diminuées, ce qui entraîne une baisse de l'efficacité du vaccin.[20] La vaccination s'avère donc être la principale mesure de prévention de l'influenza et de ses complications.[21]

Depuis 1971, le Québec offre gratuitement la vaccination antigrippale aux personnes considérées à haut risque de morbidité et de mortalité due à l'influenza ou à ses complications.[22] Le programme québécois de vaccination contre l'influenza saisonnière

n'est donc pas à caractère universel. Toutefois, toute personne désirant être protégée contre l'influenza peut se procurer le vaccin sur le marché privé. À chaque année, on distribue au Québec entre 1,5 et 1,8 million de doses de vaccin antigrippal.[23, 24] Dans le cadre du programme, la vaccination est offerte aux enfants de 6 à 23 mois, aux personnes atteintes de certaines maladies chroniques, aux femmes enceintes atteintes de certaines maladies chroniques (peu importe leur stade de grossesse), aux femmes enceintes en bonne santé (durant les 2<sup>ième</sup> et 3<sup>ième</sup> trimestres de leur grossesse), et aux personnes âgées de 60 ans et plus.[22] Les maladies chroniques reconnues dans le cadre du volet gratuit sont les suivantes : Troubles cardiaques ou pulmonaires chroniques assez graves pour nécessiter un suivi médical régulier ou des soins hospitaliers (*p. ex.* dysplasie broncho-pulmonaire, fibrose kystique, maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), emphysème, asthme), les états chroniques tels que le diabète ou autres troubles métaboliques chroniques, les troubles hépatiques (y compris la cirrhose), les troubles rénaux, les troubles hématologiques (y compris l'hémoglobinopathie), le cancer, les déficits immunitaires(y compris l'infection au VIH), l'immunosuppression causée par la radiothérapie, la chimiothérapie ou des médicaments antirejet, les conditions médicales qui peuvent affecter la capacité d'expulser des sécrétions respiratoires et la capacité d'avaler (*p. ex.* les troubles cognitifs, les lésions médullaires, les troubles convulsifs, les troubles neuromusculaires, l'obésité morbide).

**Tableau 1.1 Sommaire des principaux facteurs de risque d'hospitalisation, d'admission aux soins intensifs, et de mortalité toute cause associés à l'influenza saisonnière et pandémique A(H1N1)pdm09<sup>1,2</sup>**

	Hospitalisation toute cause		Admission aux USI		Mortalité toute cause	
	Influenza	Influenza	Influenza	Influenza	Influenza	Influenza
	Saisonnière	Pandémique	Saisonnière	Pandémique	Saisonnière	Pandémique
Enfants < 2 ans <sup>3</sup>	0.59 (0.47 – 0.75) <sup>2</sup>	5.38 (0.45-64.52) <sup>1</sup>	0.62 (0.43 – 0.89) <sup>3</sup>	0.53 (0.37-0.75) <sup>4</sup>	0.76 (0.26 – 2.24) <sup>8</sup>	0.53 (0.17-1.64) <sup>6</sup>
Personnes ≥ 65 ans <sup>4</sup>	4.65 (1.74 – 12.41) <sup>2</sup>	2.84 (1.76-4.59) <sup>7</sup>	n/d	0.62 (0.39-1.00) <sup>6</sup>	2.95 (1.53 – 5.70) <sup>4</sup>	2.69 (1.53-4.71) <sup>29</sup>
Maladies cardiovasculaires	16.45 (9.89 – 27.37) <sup>1</sup>	3.54 (2.29-5.47) <sup>9</sup>	1.09 (0.30 – 4.01) <sup>1</sup>	1.70 (1.39-2.08) <sup>17</sup>	1.97 (1.06 – 3.67) <sup>8</sup>	2.92 (1.76-4.86) <sup>28</sup>
Maladies pulmonaires	2.38 (1.58 – 3.57) <sup>1</sup>	2.37 (1.56 – 3.61) <sup>9</sup>	4.46 (1.34 – 14.79) <sup>1</sup>	1.48 (1.19 – 1.83) <sup>2</sup>	1.80 (0.81 – 4.01) <sup>6</sup>	1.71 (1.17 – 2.51) <sup>27</sup>
Diabète	9.91 (5.46 – 17.99) <sup>1</sup>	4.26 (3.14 – 5.77) <sup>9</sup>	n/d	1.60 (1.32 – 1.94) <sup>18</sup>	0.59 (0.23 – 1.50) <sup>2</sup>	2.21 (1.37 – 3.57) <sup>32</sup>
Obésité (IMC >30)	n/d	3.44 (2.14 – 5.54) <sup>8</sup>	n/d	1.81 (1.48 – 2.22) <sup>16</sup>	30.10 (1.17 – 773.12) <sup>1</sup>	2.74 (1.56 – 4.80) <sup>33</sup>

(.../)

<sup>1</sup> Adapté d'une méta-analyse de Mertz, *et al.*[14] Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam PP, Science M, Kuster SP, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2013;347:f5061.

<sup>2</sup> Les valeurs représentées sont les rapports de cote (intervalle de confiance à 95%) nombre d'études

<sup>3</sup> Comparativement aux enfants de 2 à 18 ans

<sup>4</sup> Comparativement aux adultes de 18 à 64 ans

**Tableau 1.1 Sommaire des principaux facteurs de risque d'hospitalisation, d'admission aux soins intensifs, et de mortalité toute cause associés à l'influenza saisonnière et pandémique A(H1N1)pdm09 (suite)**

	Hospitalisation toute cause		Admission aux USI		Mortalité toute cause	
	Influenza Saisonnière	Influenza Pandémique	Influenza Saisonnière	Influenza Pandémique	Influenza Saisonnière	Influenza Pandémique
Troubles hépatiques	n/d	1.93 (0.29 – 12.72) <sup>2</sup>	n/d	2.65 (1.44 – 4.88) <sup>6</sup>	0.38 (0.04 – 3.98) <sup>1</sup>	2.00 (1.32 – 3.04) <sup>8</sup>
Troubles rénaux	n/d	5.11 (2.50 – 10.42) <sup>5</sup>	n/d	1.27 (0.88 – 1.84) <sup>11</sup>	2.16 (0.58 – 8.08) <sup>2</sup>	3.11 (1.54 – 6.28) <sup>16</sup>
Anémie/hémoglobinopathie	n/d	6.55 (2.32 – 18.52) <sup>3</sup>	0.12 (0.01 – 1.99) <sup>1</sup>	1.27 (0.54 – 3.08) <sup>3</sup>	--	2.28 (1.35 – 3.84) <sup>8</sup>
Cancer	19.35 (10.55 – 35.48) <sup>1</sup>	4.77 (2.10 – 10.83) <sup>3</sup>	n/d	1.37 (0.99 – 1.90) <sup>9</sup>	2.67 (0.22 – 32.23) <sup>1</sup>	3.10 (2.35 – 4.10) <sup>12</sup>
Déficits immunitaires	n/d	4.61 (2.41 – 8.82) <sup>11</sup>	0.25 (0.06 – 1.12) <sup>1</sup>	1.02 (0.78 – 1.33) <sup>16</sup>	3.81 (1.28 – 11.35) <sup>4</sup>	3.67 (1.78 – 7.58) <sup>23</sup>
Troubles neurocognitifs	n/d	14.69 (8.96 – 24.08) <sup>2</sup>	2.07 (0.75 – 5.72) <sup>1</sup>	2.26 (1.49 – 3.45) <sup>4</sup>	1.33 (0.33 – 5.33) <sup>2</sup>	5.01 (0.48 – 52.34) <sup>8</sup>
Grossesse, 3 <sup>e</sup> trimestre <sup>1</sup>	n/d	3.98 (0.65 – 9.57) <sup>2</sup>	n/d	1.48 (1.05 – 2.09) <sup>3</sup>	n/d	1.22 (1.01 – 1.48) <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Comparativement aux femmes enceintes du 1<sup>er</sup> et 2<sup>ieme</sup> trimestre

### **1.3 Vaccins contre l'influenza saisonnière et pandémique**

Les principaux vaccins contre l'influenza saisonnière sont des vaccins trivalents inactivés (VTI) injectables, bien que d'autres préparations soient disponibles au Canada.[9, 22] Ces vaccins contiennent 45 µg de protéine virale (hémagglutinine) provenant de trois souches de virus de l'influenza (15 µg chacune): une souche d'influenza A(H1N1), 1 souche d'influenza A(H3N2), et une souche d'influenza B.[22] Les dérives antigéniques obligent les fabricants à modifier annuellement la formulation du vaccin pour s'ajuster aux souches circulantes. Il est donc nécessaire de recevoir le vaccin annuellement pour maintenir une protection adéquate contre le virus.

Le choix des souches qui composent les vaccins antigrippaux est déterminé annuellement par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Cette sélection est faite en prévision des souches de virus qui devraient circuler au Canada et dans l'hémisphère nord au cours de l'automne et de l'hiver suivant.[25] Ces changements sont généralement mineurs, mais ceux-ci peuvent parfois affecter le profil de sécurité du vaccin. En 1976, la vaccination contre une nouvelle souche d'influenza A(H1N1) réalisée aux États-Unis a été associée à une incidence accrue du syndrome de Guillain-Barré.[1] En 2001, on a identifié le syndrome oculorespiratoire (SOR) comme manifestation clinique associée à la vaccination antigrippale au Canada.[2] En 2010, l'Australie a identifié un excès de convulsions fébriles chez le jeune enfant associé à un vaccin trivalent inactivé produit localement.[3] Plus récemment, un excès de cas de narcolepsie chez l'enfant et l'adolescent suivant l'administration d'un vaccin adjuvanté contre l'influenza pandémique a été mis en évidence dans les pays scandinaves (i.e., Finlande, Norvège et Suède).[26]

En avril 2009, un changement antigénique majeur issue d'un réassortiment entre trois souches d'influenza aviaire, porcine, et humaine a été détecté dans le virus de l'influenza A(H1N1).[27] Cinq semaines après le signalement des premiers cas, cette nouvelle souche d'influenza A(H1N1)pdm09 était déjà établie dans plus de 70 pays et l'OMS déclarait l'état de pandémie.[28] Afin d'obtenir rapidement un nombre suffisant de doses de vaccin contre l'influenza pandémique, le Canada a privilégié l'utilisation d'un vaccin adjuvanté produit localement.[27] Les adjuvants permettent principalement de diminuer la quantité d'antigène



nécessaire pour induire une protection contre le virus (3,75 µg contre 15 µg). De plus, ceux-ci permettent de produire une réponse immunitaire plus forte qui pourrait être de plus longue durée et induire une protection croisée avec d'autres souches du virus influenza.[29]

Les premiers vaccins contre l'influenza pandémique A(H1N1)pdm09 ont été autorisés au Canada le 21 octobre 2009, soit environ 6 mois après l'identification de la nouvelle souche virale.[29] Contrairement aux vaccins contre l'influenza saisonnière, les vaccins pandémiques étaient des vaccins monovalents ne contenant que la souche pandémique. La vaste majorité de la population canadienne (>95%) qui a été immunisée a reçu un vaccin monovalent adjuvanté (Arepanrix, GlaxoSmithKline).[29] Deux vaccins monovalents non-adjuvantés destinés principalement aux femmes enceintes ont aussi été utilisés au Québec. Le premier a été produit localement (Influenza A(H1N1) Monovalent, GSK Laval) et l'autre en Australie (Panvax, CSL Biotherapies).[29] Ces vaccins n'ont représenté respectivement que 2,7% et 0,8% des doses administrées dans la province.[30]

Le vaccin Arepanrix utilisé au Canada a été produit localement (GSK Laval, Québec), tandis que le même vaccin adjuvanté destiné au marché européen a été produit dans une usine allemande (Pandemrix, GSK Dresden).[31] Les vaccins étaient distribués dans des boîtes, appelées « shoebox », contenant un lot d'antigène et un lot d'adjuvant destinés à être mélangés pour produire le vaccin à injecter.[29]

Le vaccin pandémique adjuvanté (Arepanrix, GSK) n'a pas été homologué de la façon habituelle mais fut rendu disponible après l'obtention d'une autorisation de mise en marché provisoire émise par Santé Canada.[29] Avant la pandémie de 2009, l'AS03 n'avait pas été utilisé à grande échelle. Les données sur la sécurité du produit provenaient d'essais cliniques réalisés avec les vaccins prototypes contre l'influenza d'origine aviaire H5N1 et contre la malaria, ainsi que de vaccins adjuvantés contre la grippe saisonnière destinés aux personnes âgées. Ces essais totalisaient quelques dizaines de milliers de personnes.[32, 33] Les données de sécurité démontraient un profil de risque acceptable chez l'adulte. Toutefois, cet adjuvant n'avait jamais été testé chez le jeune enfant (< 3 ans) et la femme

enceinte. L'adjuvant AS03 (GlaxoSmithKline) présente des similitudes avec l'adjuvant MF59 (Novartis) déjà utilisé en Europe pour la vaccination saisonnière des personnes âgées (Fluad, Novartis). Ces deux adjuvants sont des émulsions d'huile-dans-l'eau à base de squalène et de polysorbate 80. Avant l'émergence de l'influenza A(H1N1)pdm09, le MF59 avait déjà été administré à large échelle chez les adultes âgées de 65 ans et plus (>40 million) et démontrait un profil de sécurité acceptable ce qui s'avérait rassurant.[34]

#### **1.4 Pharmacovigilance de la vaccination au Québec**

Avant sa mise en marché, un nouveau vaccin contre l'influenza doit être homologué par les autorités fédérales canadiennes.[35] Le processus d'homologation d'un vaccin comporte la réalisation de plusieurs essais cliniques visant à déterminer l'efficacité, la stabilité, et la sécurité (téatogénicité et réactogénicité) du vaccin. Ces essais cliniques sont souvent réalisés auprès de dizaines de milliers de personnes. Une fois l'homologation accordée, les changements annuels dans les souches d'influenza qui composent le vaccin sont soumis à un examen accéléré qui vise à évaluer l'immunogénicité du vaccin. Pour un vaccin déjà homologué, les essais cliniques soumis pour l'examen annuel sont généralement réalisés auprès d'environ 120 personnes en bonne santé (i.e., jeunes adultes et personnes âgées).[36, 37] La taille de ces essais cliniques n'est pas suffisante pour identifier des manifestations cliniques indésirables survenant à une fréquence de moins de 1%.[38] La surveillance après la mise en marché revêt donc une importance capitale afin d'identifier la survenue de manifestations cliniques rares ou inhabituelles.

Le programme québécois de vaccination contre la grippe, tant pandémique que saisonnière, est un programme de prévention. Il s'adresse aux personnes en bonne santé. Dans ce contexte, les exigences de sécurité sont plus strictes et la tolérance aux effets indésirables plus faible que pour les médicaments à visée thérapeutique. La pharmacovigilance des vaccins est donc d'une grande importance.[35] Le Québec dispose d'un programme de surveillance des effets secondaires possiblement reliés à l'immunisation (ESPRI). Ce programme est établi depuis 1990, mais depuis 2001, les MCI font partie des événements à déclaration obligatoire.[29] Selon la loi sur la santé publique, tout professionnel de la santé habilité à poser un diagnostic ou à évaluer la condition de santé d'une personne qui constate

une MCI associée temporellement à la vaccination et qui soupçonne un lien entre la vaccination et cette MCI est dans l'obligation de déclarer cet événement au directeur de santé publique de son territoire.[39] La surveillance des MCI est assurée par les 18 directions de santé publique (DSP) du Québec qui reçoivent, valident et enregistrent les déclarations dans un fichier provincial de surveillance nommé ESPRI. Les déclarations qui sont reçues sont révisées par le personnel des directions de santé publique (DSP) qui s'assure que la MCI déclarée répond aux critères du programme de surveillance et que la MCI n'est pas clairement attribuable à une autre cause.[29] Les événements qui sont temporellement liés à la vaccination, mais qui sont clairement attribuables à une autre étiologie ne doivent pas être signalés et, si elles le sont, ne seront pas retenues pour déclaration au fichier central.

Les déclarations sont faites à partir d'un formulaire standardisé intitulé « Rapport des manifestations cliniques survenant après la vaccination ».[40](Annexe A) Ce formulaire contient de l'information sommaire sur l'identification de la personne vaccinée, le(s) vaccin(s) potentiellement impliqué(s) dans la MCI, l'intervalle entre la vaccination et l'apparition des symptômes et la MCI principale ayant mené à la déclaration. Les MCI fréquentes ou d'intérêt particulier peuvent être indiquées à l'aide d'une case à cocher. Par contre, toute autre MCI susceptible d'être associée à la vaccination et nécessitant une consultation peut aussi être déclarée sous la rubrique « Autres manifestations cliniques graves ou inhabituelles ». Le formulaire contient aussi une zone de texte libre permettant d'inscrire une description clinique de l'événement et des renseignements complémentaires jugés pertinents (*p. ex.* antécédents médicaux du patient, comorbidités, ou médication concomitante). Les MCI déclarées sont revues et validées par les répondants régionaux qui peuvent communiquer avec le patient pour obtenir de l'information supplémentaire, au besoin. Le diagnostic, ou le motif de déclaration, est laissé à la discrétion du professionnel de la santé qui déclare la MCI. Celui-ci est fondé sur un jugement clinique qui est non-standardisé. Une brève description clinique de l'événement peut être ajoutée dans une zone de texte libre, mais celle-ci est généralement insuffisante pour confirmer ou infirmer de façon adéquate un diagnostic.

Bien que les MCI soient des événements à déclaration obligatoire, le programme ESPRI demeure un système de surveillance passive. La principale limite de cette surveillance est qu'elle est sujette à une sous-déclaration. Ceci peut s'avérer particulièrement important pour les événements qui sont peu sévères, ou qui ne nécessitent pas de consultation médicale. Toutefois, la plupart des effets indésirables de la vaccination sont bénins et ne sont pas visés par le programme québécois de surveillance des MCI. Ce programme vise d'abord les MCI graves ou inhabituelles, soit celles qui sont mortelles, qui menacent le pronostic vital, requièrent une hospitalisation ou entraînent une incapacité permanente/malformations congénitales.[22] La surveillance passive des MCI inclut aussi la déclaration d'événements associés temporellement avec la vaccination, mais attribuables à d'autres causes concomitantes. L'ampleur respective de la sous-déclaration des MCI et de l'inclusion de MCI qui ne sont pas causées par la vaccination n'est pas connue.

L'absence de données précises sur l'exposition, ou le nombre de doses de vaccins administrées annuellement, constitue une autre limite de l'analyse des données provenant de ce type de surveillance. À l'heure actuelle, le Québec ne dispose pas de registre d'immunisation pour les vaccins contre la grippe saisonnière et ceux utilisés dans le calendrier régulier. La fréquence historique des MCI de la vaccination contre la grippe saisonnière est estimée à partir du nombre de doses distribuées au programme public. Les taux de déclarations des MCI pour l'influenza saisonnière sont donc sous-estimés puisque le nombre de doses administrées est légèrement inférieur au nombre de doses distribuées.

Pour des raisons de faisabilité, les systèmes de surveillance passive comportent aussi des limites informationnelles. Les informations sociodémographiques et médicales inscrites au formulaire de déclaration de MCI sont limitées. La zone de texte libre comporte souvent de l'information supplémentaire, notamment en ce qui a trait aux antécédents médicaux ou à la prise de médication concomitante, et cette information est non-standardisée. On ne peut donc pas prétendre qu'une information qui n'y est pas inscrite est réellement absente, que ce soit un symptôme, un antécédent médical ou une médication concomitante.

Les informations issues de la surveillance passive permettent donc d'évaluer les tendances historiques dans la fréquence des MCI, mais ne fournissent qu'une information sommaire sur les caractéristiques des personnes atteintes. Cette surveillance vise à générer des signaux d'alerte concernant la sécurité du produit immunisant qui doivent alors être évalués par le biais d'enquêtes épidémiologiques formelles.

### **1.5 Vaccination contre la grippe pandémique A(H1N1)pdm09 au Québec**

À l'automne 2009, le Québec a mis en place un programme de vaccination de masse en vue d'une pandémie appréhendée d'influenza A(H1N1).[29] Au moment de mettre en place la campagne, les premiers bilans épidémiologiques de cette nouvelle souche d'influenza suggéraient la possibilité d'une pandémie sévère.[41] En effet, les données issues du Mexique suggéraient qu'une proportion importante des cas nécessitait une hospitalisation (6,5%) ou décédait de la maladie (41%), ce qui semblait aussi être reflété au Canada par une forte proportion de cas requérant une admission aux soins intensifs.[42, 43] De plus, la souche virale identifiée en 2009 s'avérait être antigéniquement similaire à celle responsable de la grippe espagnole de 1918 qui avait été particulièrement sévère.[41] Les femmes enceintes apparaissaient aussi présenter un risque accru de pneumonie, de détresse respiratoire aiguë et de mortalité due à l'influenza A(H1N1)pdm09.[44]

Pour la campagne de vaccination, le MSSS a privilégié le recours aux points de distribution établis dans 1 500 cliniques de vaccination de masse.[29] La vaccination contre la grippe pandémique a débuté le 26 octobre 2009, presque au pic de l'activité grippale pandémique. La vaccination a été offerte aux personnes vulnérables en priorité, soit : les femmes enceintes (peu importe le stade de la grossesse), les enfants âgés de 6 mois à 4 ans, les personnes âgées de moins de 65 ans atteintes d'une maladie chronique, les travailleurs de la santé (incluant les premiers répondants), les personnes résidant dans les communautés éloignées ou isolées, ainsi que celles qui habitent avec les nouveau-nés âgés de moins de six mois ainsi que les personnes immunosupprimées.[29] Contrairement à la vaccination contre la grippe saisonnière, les personnes âgées de 65 ans et plus en bonne santé ne faisaient pas partie des groupes prioritaires pour la vaccination pandémique puisque celles-ci présentaient un risque moins élevé d'être infecté par l'influenza A(H1N1)pdm09.[29]

La vaccination s'est déroulée sur une période de deux mois selon la séquence suivante : personnes vulnérables (à partir du 26 octobre), les enfants de 5 à 19 ans et les personnes de 65 ans et plus avec maladie chronique (à partir du 9 novembre), les personnes de 65 ans et plus en bonne santé (à partir du 20 novembre), puis l'ensemble de la population (à partir du 25 novembre). La campagne de vaccination de masse s'est terminée officiellement le 18 décembre 2010, bien que des doses aient été administrées jusqu'en janvier 2011.

### ***1.5.1 Populations particulières***

Les vaccins antigrippaux, tant saisonniers que pandémiques, sont fabriqués à partir d'œufs embryonnés de poulet. Ceux-ci peuvent contenir jusqu'à 1µg d'ovalbumine par dose.[45, 46] Jusqu'à tout récemment, la vaccination antigrippale était contre-indiquée chez les personnes allergiques aux œufs.[47] Afin de permettre aux personnes allergiques aux œufs de recevoir le vaccin pandémique dans un cadre sécuritaire, la vaccination des personnes allergiques aux œufs a d'abord été réalisée dans un corridor de service hospitalier établi en collaboration avec les allergologues et les pédiatres du Québec.[29] Durant cette intervention, aucune réaction anaphylactique n'a pu être observée, bien que certaines personnes aient présenté des symptômes légers qui se sont résolus soit spontanément, soit après utilisation d'antihistaminiques ou de salbutamol.[48]

Le recours à l'adjuvant AS03, dérivé d'huile de foie de requin, a soulevé des doutes similaires quant au risque d'administrer le vaccin chez les personnes allergiques aux poissons et aux fruits de mer.[49] Toutefois, le squalène qui entre dans la composition du vaccin est un lipide hautement purifié. Considérant que les lipides ne sont pas allergènes et que le produit est purifié pour éliminer toute trace de protéines résiduelles, l'utilisation du vaccin adjuvanté n'était pas contre-indiquée chez les personnes allergiques aux poissons ou aux fruits de mer.

### ***1.5.2 Vaccination saisonnière 2010-2011***

La vaccination contre la grippe saisonnière 2010-2011 normalement prévue pour l'automne 2010 a été repoussée en janvier 2011 selon les recommandations du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ).[50] Cette décision a été prise afin de prioriser la distribution et l'administration des vaccins pandémiques, mais aussi en raison de données scientifiques qui démontraient que la vaccination saisonnière pouvait accroître le risque de contracter l'influenza pandémique A(H1N1).[29] En vertu d'une entente conclue entre le MSSS et les trois fabricants de vaccins saisonniers (i.e. GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur et Solvay), les vaccins saisonniers 2010-2011 n'ont pas été distribués avant la fin de la campagne de masse contre l'influenza pandémique. Il n'y a donc pas eu de coadministration des vaccins pandémiques et saisonniers dans la population québécoise.

### ***1.5.3 Mesures supplémentaires de pharmacovigilance***

Afin d'effectuer le suivi en temps réel de la couverture vaccinale et de fournir des dénominateurs précis pour assurer une surveillance étroite de la sécurité du vaccin pandémique, un registre électronique provincial de vaccination a été mis sur pied par le ministère de la santé et des services sociaux du Québec. Les informations sociodémographiques des personnes assurées par la Régie de l'assurance-maladie du Québec (RAMQ) ont été obtenues et préchargées dans le registre pour améliorer la qualité des données saisies dans le registre. De fait, le dossier de 99,7% des personnes qui se sont présentées pour être vaccinées était disponible dans le registre. Par la suite, les informations sur l'acte vaccinal (vaccin administré, numéro de lot d'antigène et d'adjuvant) et certaines données médicales étaient inscrites par le vaccinateur et saisies dans le registre moins de 48 après l'administration du vaccin.

En prévision de la campagne de vaccination de masse contre l'influenza A(H1N1)pdm09, plusieurs mesures ont été mises en place afin d'améliorer les activités de surveillance passive des MCI.[29] D'une part, les personnes vaccinées ont reçu la consigne d'aviser les services d'Info-Santé si une MCI survenait, permettant ainsi à toute MCI observée par le biais d'Info-Santé (811) d'être acheminée à la direction de santé publique de l'utilisateur.

Durant la campagne de vaccination de masse, près de 70% des signalements reçus dans les DSP sont provenus d'Info-Santé.

De plus, le Bureau de surveillance et de vigie du MSSS a produit et distribué un outil complémentaire d'enquête à toutes les DSP afin de standardiser la collecte d'informations supplémentaires (*p. ex.* antécédents médicaux de maladie chronique, d'allergie, médication concomitante, et maladie/lésion aiguë) et ces variables ont été ajoutées dans la base de données provinciale.(Annexe B) En raison du nombre important de déclarations à traiter, les MCI non-sérieuses pouvaient être déclarées au niveau provincial, sans qu'il y ait eu d'enquête préalable au niveau régional.



**CHAPITRE 2**  
**HYPERSENSIBILITÉS ET ALLERGIES**



## CHAPITRE 2 : Hypersensibilités et allergies

### 2.1 Définitions et classification des hypersensibilités

Au sens commun, l'allergie est une réponse anormale et excessive du système immunitaire envers une substance, nommée allergène.[51] Ces réactions sont toutefois mieux définies sous le terme général d'hypersensibilité, puisque dans sa définition médicale actuelle, l'allergie réfère à un mécanisme immunologique à médiation cellulaire (i.e. Lymphocytes T) ou via des anticorps (i.e. IgE et IgG).[51]

La classification la plus répandue des réactions d'hypersensibilité est la classification mécanistique de Gell et Coombs, datant de 1963.[52] Cette classification distingue quatre grandes catégories d'hypersensibilité.(Tableau 2.1)

**Tableau 2.1 Classification des hypersensibilités de Gell et Coombs, 1963.[52]**

Type	Mécanisme effecteur	Présentation clinique	Délai d'apparition
<b>Type I</b> Immédiate	IgE	Anaphylaxie, urticaire, angioedème, bronchospasme	1-2 heures
<b>Type II</b> Cytotoxique	IgM, IgG, complément, phagocytes	Cytopénies, néphrites	Minutes à heures
<b>Type III</b> Complexes immuns	IgM, IgG, complément, précipitines	Maladie sérique, fièvre, urticaire, glomérulonéphrite	7-10 heures
<b>Types IV<sub>a</sub>-IV<sub>d</sub></b> Retardées	Lymphocytes T	Érythème et induration, dermatite de contact, granulomes	1-28 jours

La classification de Gell et Coombs est toujours largement utilisée, mais l'avancement des connaissances en immunologie a permis de démontrer que cette classification est trop restrictive et ne tient pas compte de la complexité des réactions immunitaires.[51]

À la fin des années 1990, l'European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) a mis sur pied un comité visant à standardiser les définitions et la nomenclature des termes couramment utilisés en allergie.[51] Selon cette nouvelle nomenclature, l'hypersensibilité se définit comme un ensemble de signes et symptômes reproductibles survenant après l'exposition à un stimulus toléré par un individu normal. Les hypersensibilités peuvent être causées par un mécanisme immunologique défini ou suspecté. On parle alors d'une « hypersensibilité allergique ». Les hypersensibilités pour lesquelles un mécanisme immunologique a pu être exclu devraient, quant à elles, être appelées « hypersensibilités non allergiques ».[53]

L'hypersensibilité allergique la plus fréquemment rencontrée en clinique est l'allergie IgE-dépendante. Cette catégorie correspond à l'hypersensibilité immédiate de type I dans la classification de Gell et Coombs. Les personnes qui souffrent d'allergies IgE-dépendantes ont des anticorps IgE spécifiques à des protéines étrangères (e.g, pollens, aliments, venins, piqûres/morsures d'insectes, médicaments). Ces anticorps sont développés lors d'un contact antérieur avec l'allergène par un processus appelé « sensibilisation ». Chez une personne sensibilisée à un allergène, les IgE spécifiques sont fixés aux récepteurs FCεRI exprimés à la surface des mastocytes et des basophiles situés au niveau de la peau et des muqueuses, mais aussi au niveau des intestins et des poumons.[54] Ces cellules sont donc activées rapidement lors d'une exposition subséquente à l'allergène.

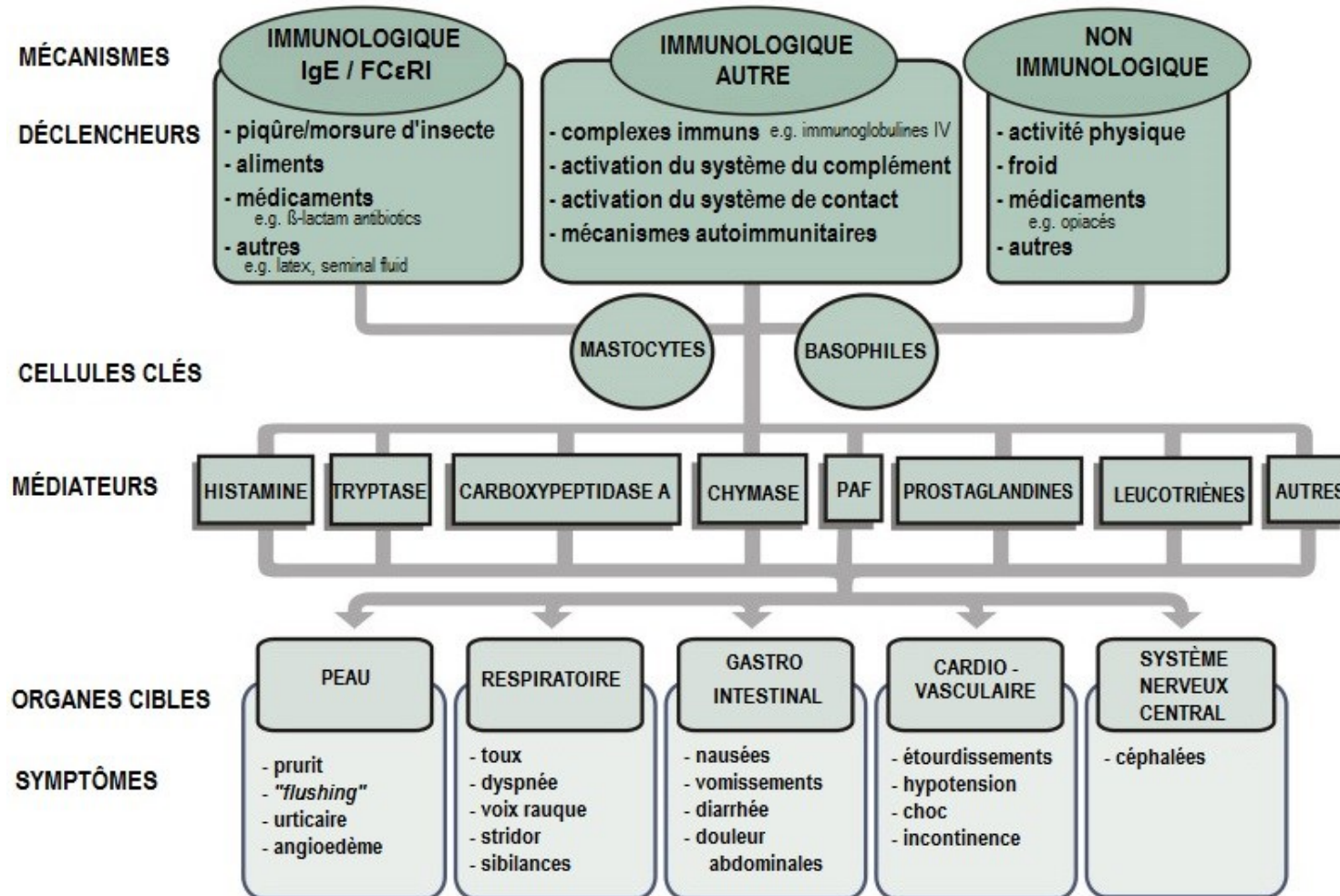
Toutefois, d'autres mécanismes peuvent aussi être impliqués dans la survenue de l'anaphylaxie et de manifestations allergiques. Ces mécanismes comprennent l'allergie de type III (à complexes immuns), l'activation de la cascade du complément, l'activation du système de contact, et des phénomènes autoimmunitaires.[55] Les mécanismes immunologiques IgE-indépendants interviennent dans l'allergie aux substances de contraste

radiologique, aux anti-inflammatoires non-séroïdiens (AINS), au dextran, et à certains agents biologiques (anticorps monoclonaux).[53] Dans certains cas, les manifestations allergiques sont le résultat d'une activation directe et non-immunologique des mastocytes (*p. ex.* le froid, la chaleur, l'exposition au soleil ou l'activité physique, l'alcool, les opiacés et la vancomycine).[53, 56, 57]

Peu importe l'élément ou le mécanisme ayant déclenché la réaction, l'activation des mastocytes et des basophiles entraîne leur dégranulation, la synthèse de médiateurs lipidiques (prostaglandines et leucotriènes) et de cytokines. Ce sont ces événements biochimiques qui entraînent les signes et symptômes typiques de l'allergie.(Figure 2.1) Les manifestations allergiques peuvent donc être dues à un mécanisme immunologique IgE-dépendant, IgE-indépendant ou à un mécanisme non-immunologique. Toutefois, il n'est pas possible de déterminer le mécanisme en cause à partir du tableau clinique de la réaction survenue chez le patient.

La plupart des signes et symptômes associés à l'allergie (i.e. urticaire, angioedème, et difficultés respiratoires) sont relativement bien reconnus du public et des professionnels de la santé.[58, 59] Bien que l'hypersensibilité IgE-médiée s'avère être le mécanisme le plus fréquemment évoqué pour expliquer l'apparition de ces symptômes, les mécanismes IgE-indépendants et non-immunologiques libèrent ultimement les mêmes substances entraînant une présentation clinique similaire. De plus, puisque l'allergie IgE-dépendante est la forme d'allergie la plus connue, l'apparition de symptômes pouvant y être associés mène souvent les patients et les cliniciens à évoquer un diagnostic d'allergie IgE-dépendant et ce, même si un mécanisme immunologique n'a pas encore été identifié.

Figure 2.1 Pathogénèse de l'anaphylaxie : mécanismes impliqués, déclencheurs, cellules effectrices, médiateurs et signes et symptômes de la réaction. [55]



## 2.2 Signes et symptômes de l'allergie

Les symptômes d'une réaction d'allure allergique sont causés par les substances vasoactives libérées soit par la dégranulation des mastocytes et des basophiles, dont l'histamine, les prostaglandines et les leucotriènes. La libération de ces substances entraîne plusieurs effets comme la vasodilatation, l'augmentation de la perméabilité vasculaire, la sécrétion de mucus et une contraction des muscles lisses (*p. ex.* voies respiratoires, tube digestif, utérus).[60, 61]

Les signes et symptômes les plus fréquents d'une réaction d'allure allergique surviennent au niveau cutané (urticaire, angioedème, bouffées vasomotrices ou « flushing »). L'urticaire est une éruption cutanée prurigineuse qui se présente sous forme de plaques rouges et boursoufflées qui sont souvent coalescentes et migratoires. L'absence de prurit devrait remettre en question le diagnostic d'urticaire. L'angioedème est un phénomène similaire à l'urticaire, mais qui survient au niveau du derme profond et dans les tissus sous-cutanés.[60] Il se manifeste comme une enflure non-prurigineuse, généralement plus visible au niveau du visage (lèvres, langues et paupières), mais il peut aussi atteindre les voies respiratoires (langue, luette, larynx). L'angioedème se présente rarement sans urticaire (< 10% des cas) et, lorsque c'est le cas, celui-ci est plus souvent associé à des mécanismes IgE-indépendants comme par exemple avec l'accumulation de bradykinine dans l'angioedème héréditaire.[62]

Lorsque l'angioedème survient au niveau des voies respiratoires (langue, luette, larynx), les fonctions vitales peuvent être compromises.[63] La contraction des muscles lisses peut entraîner des difficultés respiratoires et des sibilances dues à un bronchospasme.[64] Les symptômes associés sont le mal de gorge et une voix rauque (laryngospasme et/ou œdème laryngé), la sensation de gorge serrée, et l'oppression thoracique. Les symptômes de rhinoconjonctivite (*p. ex.* conjonctivite bilatérale, rhinorrhée, et congestion nasale) peuvent aussi être considérés comme des manifestations respiratoires de l'allergie, bien que la conjonctivite soit parfois classée comme une manifestation mucocutanée dans certaines définitions cliniques.[65]

Au niveau cardiovasculaire, la vasodilatation peut entraîner une diminution rapide de la tension artérielle qui s'accompagne parfois d'une augmentation du rythme cardiaque et de la présence de tachycardie.[64] Celle-ci peut se manifester sous forme de palpitations, d'une augmentation du temps de remplissage capillaire, d'une sensation de tête légère, d'une altération de l'état de conscience ou d'une perte de conscience.

Les réactions d'hypersensibilité peuvent aussi s'accompagner de douleurs abdominales, diarrhées, nausées et vomissements. Ces manifestations, sont causées par une contraction des muscles lisses tout comme le bronchospasme.[61] Les manifestations gastrointestinales sont plus rares affectant 25% à 30% des réactions.[64]

### **2.3 L'anaphylaxie**

La présentation clinique la plus sévère des réactions d'hypersensibilité est l'anaphylaxie. Cette réaction est généralement caractérisée par un début brusque et une progression rapide de symptômes affectant au moins deux systèmes (i.e. mucocutané, respiratoire, cardiovasculaire, ou gastrointestinal). Le délai d'apparition des symptômes d'anaphylaxie s'étend de quelques minutes à quelques heures, et peut varier selon la méthode d'exposition à l'antigène impliqué. Par exemple, les allergies alimentaires surviennent généralement dans les 2 heures suivant l'ingestion. Par contre, lorsque l'allergène est injecté, les symptômes surviennent généralement 5 à 30 minutes suivant l'injection mais peuvent parfois débiter dans l'heure ou plus. De façon générale, plus les symptômes apparaissent précocement après l'exposition, plus l'épisode sera sévère.[66]

Bien que les présentations cliniques puissent être variables d'une personne à l'autre, l'urticaire, l'angioedème et les difficultés respiratoires sont les manifestations les plus fréquentes de l'anaphylaxie. Celles-ci seraient présentes dans près de 90% des réactions anaphylactiques.[67] Les symptômes cutanés peuvent toutefois être absents dans les réactions sévères où l'atteinte respiratoire et/ou cardiovasculaire est le symptôme initial. Contrairement à la croyance populaire, l'anaphylaxie peut être spontanément résolutive et n'entraîne pas nécessairement le choc ou la mort si le patient n'est pas traité.[68] Les



anaphylaxies sévères constituent environ 7% des consultations pour anaphylaxies.[69] Lors d'une anaphylaxie, la libération compensatoire d'adrénaline et d'angiotensine II peut dans certains cas s'avérer suffisante pour freiner la réaction.[70] Lorsque cela s'avère insuffisant, l'anaphylaxie décompensée doit être traitée rapidement par l'administration d'adrénaline. L'adrénaline est un vasoconstricteur dont les effets touchent la plupart des organes : elle diminue l'obstruction des voies respiratoires, augmente la fréquence et la force des contractions du muscle cardiaque, et prévient l'hypotension et le choc.[53] Toutefois, l'adrénaline est souvent sous-utilisée dans le traitement de l'anaphylaxie et on estime qu'elle est administrée seulement dans 45% des réactions.[71-77] Même en cas de réaction sévère (i.e. difficultés respiratoires ou hypotension) chez une personne ayant une allergie IgE-dépendante connue, près de 25% des professionnels de la santé ne dispenseraient pas d'adrénaline.[78] La sous-utilisation d'adrénaline semble due, en grande partie, à la difficulté de reconnaître le diagnostic d'anaphylaxie particulièrement chez les sujets ne présentant pas d'atteinte circulatoire claire.[77] Toutefois, l'ampleur du sous-diagnostic n'est pas bien connue, mais pourrait toucher 50% à 75% de l'ensemble des cas.[64, 77]

#### **2.4 Facteurs de risque de l'anaphylaxie**

Le risque d'anaphylaxie est affecté par l'âge et le sexe. Avant la puberté, le risque d'anaphylaxie est relativement similaire pour les garçons et les fillettes, alors qu'après la puberté les femmes auraient un risque d'anaphylaxie supérieur à celui des hommes.[79] Ce risque pourrait être attribuable à un effet hormonal.[80] En effet, des études animales ont démontré que la testostérone entraîne une réponse immunitaire de type Th1 plus vigoureuse, alors que les œstrogènes et la progestérone entraîneraient une réponse de type Th2 plus vigoureuse. Les réponses de type Th2 constitueraient un élément-clé de la pathogénèse des maladies allergiques IgE-dépendantes.[81] De plus, les œstrogènes pourraient augmenter le seuil de dégranulation IgE-dépendante des mastocytes, et contribuer à l'inflammation des voies respiratoires, à la sensibilisation allergique et à la production des IgE.[82-85] La progestérone, quant à elle, a été associée à une augmentation des concentrations en IgE et de l'IL-4, une cytokine de type Th2 associée à la sévérité de l'épisode anaphylactique.[86]

L'histoire familiale ou personnelle d'allergie est un facteur de risque important d'anaphylaxie, bien que celle-ci ne semblerait pas être un facteur de risque d'hypersensibilité aux médicaments.[87] Plusieurs maladies sous-jacentes telles que l'asthme, les maladies cardiovasculaires, ou une mastocytose ont été associés à une augmentation du risque d'anaphylaxie.[88-91] Les personnes ayant une histoire personnelle ou familiale de maladies autoimmunitaires pourraient aussi être à risque accru d'anaphylaxie.[92] Plusieurs déficits congénitaux affectant les voies de dégradation de médiateurs impliqués dans la pathophysiologie de l'anaphylaxie peuvent aussi augmenter le risque d'anaphylaxie et la sévérité des épisodes. Par exemple, les patients ayant un déficit en C1-inhibiteur (i.e. angioedème héréditaire) ou en acétylhydrolase du facteur d'activation plaquettaire ont un risque accru d'anaphylaxie sévère. [53, 56, 57, 93] Certains médicaments utilisés pour traiter une maladie chronique peuvent aussi interférer avec les mécanismes physiologiques compensateurs ou la prise en charge clinique d'une réaction. Par exemple, la consommation de beta-bloquants, d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et les inhibiteurs de la monoamine oxydase sont des médicaments associés à un risque accru de réaction anaphylactique sévère.

Plusieurs autres facteurs peuvent amplifier la sévérité des épisodes anaphylactiques de façon singulière ou synergique, tels que l'activité physique, la consommation d'alcool, la présence d'une infection respiratoire ou un état prémenstruel. L'activité physique vigoureuse semble stimuler une réponse immunitaire de type Th2 au vaccin contre la grippe saisonnière et induire une plus grande réponse humorale à certaines souches vaccinales.[94, 95] La pratique d'activité physique peut aussi agir de façon synergique avec un allergène, comme c'est le cas pour les anaphylaxies induites à l'effort. Ceci se produit le plus souvent avec des allergies IgE-dépendantes aux aliments (*p. ex.* blé/gluten, céleri, ou fruits de mer) qui deviennent apparentes uniquement sous l'effet combiné des deux expositions.[96] La consommation d'alcool augmente aussi le risque d'anaphylaxie en augmentant l'absorption de l'allergène au niveau intestinal, un risque démontré pour l'allergie aux AINS et pour les allergènes alimentaires.[97] [53, 56, 57] La présence d'une infection concomitante pourrait

aussi augmenter le risque d'anaphylaxie, bien que ceci ne semble pas très bien démontré.[97]

## **2.5 Définitions cliniques de l'anaphylaxie**

L'anaphylaxie est un syndrome dont le diagnostic est essentiellement clinique. Il est difficile à poser avec certitude puisque ce syndrome peut avoir une intensité variable et un large spectre de signes et symptômes. De plus, il n'existe que peu de marqueurs biologiques permettant de poser avec certitude ce diagnostic.[67] Le dosage d'histamine urinaire et de la tryptase sérique, deux marqueurs de la dégranulation mastocytaire, peuvent être utiles dans le diagnostic. Toutefois, ces deux marqueurs atteignent un pic de concentration trop tôt après un épisode pour être facilement utilisés en milieu clinique (environ 60 et 90 minutes, respectivement). De plus, bien que ces marqueurs puissent s'avérer intéressants pour confirmer ou infirmer une dégranulation mastocytaire, ceux-ci ont peu d'impact sur la prise en charge clinique tant à court qu'à long terme et ne permettent pas de distinguer le mécanisme à l'origine de la dégranulation.

Il n'existe pas de définition clinique universelle de ce qu'est l'anaphylaxie, mais trois principales définitions standardisées ont récemment été proposées.[66] En 2005, le National Institute of Allergy & Infectious Diseases et le Food Allergy & Anaphylaxis Network (NIAID/FAAN) ont présenté une définition clinique dont l'objectif était de faciliter le diagnostic d'anaphylaxie et la prise en charge précoce des cas par les services d'urgence.(Tableau 2.2) Son utilité est avant tout clinique et cette définition s'avère plus sensible que spécifique. La définition NIAID/FAAN existe sous trois formes : générale (Voie 1), ou suivant un contact avec un allergène probable ou reconnu pour un patient (Voies 2 et 3, respectivement).[98] La plupart du temps, les anaphylaxies survenant après la vaccination ne peuvent être évaluées qu'avec la forme générale de la définition (Voie 1) qui ne nécessite pas l'exposition à un allergène reconnu chez le patient.

## Tableau 2.2 Définition clinique du National Institute of Allergy and Infectious Diseases et Food Allergy and Anaphylaxis Network (NIAID/FAAN) [98]

---

L'anaphylaxie est hautement probable<sup>1</sup> lorsque l'une des trois conditions suivantes est remplie:

**Voie 1.** Apparition soudaine d'une maladie (minutes à plusieurs heures), impliquant la peau, le tissu muqueux, ou les deux (*p. ex.* urticaire généralisée, prurit ou bouffées vasomotrices (i.e. flushing), œdème au niveau des lèvres, langue, luette) et au moins un de ce qui suit:

- A. Atteinte respiratoire (par exemple, dyspnée, sibilances, bronchospasme, stridor, réduction du débit maximal expiratoire, hypoxémie)
- B. Diminution de la tension artérielle ou symptômes associés (par ex. hypotonie (collapsus), syncope, incontinence) OU

**Voie 2.** Deux ou plusieurs des éléments suivants qui surviennent rapidement après l'exposition à un allergène<sup>2</sup> *probable pour ce patient* (minutes à plusieurs heures) :

- A. Atteinte mucocutanée (*p. ex.* urticaire généralisée, prurit ou bouffées vasomotrices (i.e. flushing), œdème au niveau des lèvres, langue, luette)
- B. Atteinte respiratoire (par exemple, dyspnée, sibilances, bronchospasme, stridor, réduction du débit maximal expiratoire, hypoxémie)
- C. Diminution de tension artérielle ou symptômes associés (e.g, hypotonie (collapsus), syncope, incontinence)
- D. Symptômes gastro-intestinaux persistants (par exemple, des crampes abdominales, des vomissements) OU

**Voie 3.** Diminution de tension artérielle après l'exposition à allergène<sup>3</sup> *connu* pour ce patient (quelques minutes à plusieurs heures) :

- A. Les nourrissons et les enfants: faible tension artérielle systolique (ajustée selon l'âge) ou diminution de plus de 30% de la tension artérielle systolique<sup>4</sup>
  - B. Adultes : tension artérielle systolique inférieure à 90 mmHg ou diminution de plus de 30% de la tension artérielle systolique de base pour cette personne
- 

<sup>1</sup> En anglais : « highly likely »

<sup>2</sup> Ou autre déclencheur, par exemple, activation immunologique mais IgE-indépendante ou non-immunologique (directe) activation des mastocytes

<sup>3</sup> Par exemple, après une piqûre d'insecte, une réduction de tension artérielle peut être la seule manifestation de l'anaphylaxie, ou, dans un exemple similaire, au cours de l'immunothérapie allergénique, après l'injection d'un allergène connu pour ce patient, une urticaire généralisée (atteinte d'un seul système) peut être initialement la seule manifestation de l'anaphylaxie

<sup>4</sup> Une tension artérielle systolique basse chez l'enfant se définit comme <70 mmHg entre 1 mois et 1 an, <(70 mmHg + [ 2 x âge ] ) chez les enfants de 1 à 10 ans, et de moins de <90 mmHg chez les enfants de 11 à 17 ans .

En 2007, un consortium international d'experts en sécurité vaccinale (Collaboration Brighton) a publié une définition clinique d'anaphylaxie en contexte vaccinal.[65](Tableau 2.3) Cette définition a été spécifiquement développée pour standardiser la surveillance des manifestations cliniques indésirables (MCI) de la vaccination à l'échelle internationale. Cette définition classe les cas en trois niveaux de certitude clinique déterminés en fonction de la sévérité des symptômes (i.e. mineurs ou majeurs) et du type de système atteint. Bien que la définition d'anaphylaxie de Brighton soit relativement complète d'un point de vue clinique, elle s'avère trop élaborée pour être utilisée dans la majorité des études rétrospectives.[99]

### **Tableau 2.3a Définition d'anaphylaxie de la Collaboration Brighton [65]**

---

Pour tous les niveaux de certitude diagnostique, l'anaphylaxie est un syndrome clinique caractérisé par :

- Un début soudain ET
- Une évolution rapide des symptômes ET
- L'implication de plusieurs ( $\geq 2$ ) systèmes organiques comme suit:

#### Niveau 1 de certitude diagnostique

- $\geq 1$  critère majeur dermatologique ET
- $\geq 1$  critère majeur cardiovasculaire ET/OU  $\geq 1$  critère majeur respiratoire

#### Niveau 2 de certitude diagnostique

- $\geq 1$  critère majeur cardiovasculaire ET  $\geq 1$  critère majeur respiratoire OU
- $\geq 1$  critère majeur cardiovasculaire OU respiratoire ET  $\geq 1$  critère mineur d'un autre système OU
- ( $\geq 1$  critère majeur dermatologique) ET ( $\geq 1$  critère mineur cardiovasculaire ET/OU critère mineur respiratoire)

#### Niveau 3 de certitude diagnostique

- $\geq 1$  critère mineur cardiovasculaire OU respiratoire ET  $\geq 1$  critère mineur d'un autre système
-

**Tableau 2.3b Signes et symptômes majeurs et mineurs composant la définition clinique d’anaphylaxie de la Collaboration Brighton [65]**

<b>Systèmes</b>	<b>Critères majeurs</b>	<b>Critères mineurs</b>
<b>Mucocutané</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Urticaire généralisée ou érythème généralisé</li> <li>• Angioedème, local ou généralisé</li> <li>• Prurit généralisé avec rash</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prurit généralisé sans rash</li> <li>• Picotements généralisés</li> <li>• Urticaire au site d’injection</li> <li>• Yeux rouges et prurigineux</li> </ul>
<b>Cardiovasculaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotension mesurée</li> <li>• Diagnostic clinique de choc non compensé indiqué par la combinaison d’au moins 3 des symptômes suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tachycardie</li> <li>○ Remplissage capillaire &gt; 3secondes</li> <li>○ Pouls central diminué</li> <li>○ Diminution ou perte de conscience</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Circulation périphérique diminuée, indiquée par une combinaison d’au moins 2 des symptômes suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tachycardie</li> <li>○ Remplissage capillaire &gt;3 secondes, sans hypotension</li> <li>○ Diminution de conscience</li> </ul> </li> </ul>
<b>Respiratoire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sifflement bilatéral (bronchospasme)</li> <li>• Œdème laryngé</li> <li>• Œdème des voies respiratoires supérieures (langue, gorge, luette, ou larynx)</li> <li>• Détresse respiratoire indiquée par au moins deux des symptômes suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tachypnée</li> <li>○ Utilisation des muscles accessoires de la respiration</li> </ul> </li> <li>• Rétraction</li> <li>• Cyanose</li> <li>• Gémissements (Grunting)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toux sèche persistante</li> <li>• Voix rauque</li> <li>• Respiration difficile sans sifflement ou œdème laryngé</li> <li>• Sensation de gorge serrée</li> <li>• Éternuements, écoulement nasal</li> </ul>
<b>Gastrointestinal</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhées</li> <li>• Douleurs abdominales</li> <li>• Nausées</li> <li>• Vomissements</li> </ul>
<b>Laboratoire</b>		Augmentation de la tryptase sérique

La troisième définition clinique d'intérêt est celle proposée par le Joint Task Force on Practice Parameters (JTFPP) de trois grandes associations américaine d'allergie<sup>1</sup>. [100, 101] (Tableau 2.4) Ces paramètres de pratique concernent l'évaluation et la prise en charge des effets indésirables de la vaccination. Une version similaire de ces paramètres de pratique figure aussi dans *Middleton's Allergy: Principles & Practice*. [102, 103] Cette classification comporte deux niveaux de probabilité diagnostique. Selon cette définition, le diagnostic d'anaphylaxie est « probable » lorsqu'au moins 2 systèmes sont atteints dans les 4 heures suivant la vaccination. Le diagnostic d'anaphylaxie demeure « possible » si les symptômes ne touchent qu'un système en moins de 4 heures, ou deux systèmes sont atteints, mais dans un délai supérieur à 4 heures suivant la vaccination sans toutefois imposer de limite supérieure de temps.

**Tableau 2.4 Définition clinique d'anaphylaxie ou de réaction IgE-dépendante systémique du Joint Task Force on Practice Parameters (JTFPP) [100, 102, 103]**

---

**Anaphylaxie / Réaction IgE-dépendante systémique probable :** réaction survenant dans les 4 heures suivant l'administration du vaccin et incluant des signes et symptômes de plus d'un des systèmes suivants :

- Dermatologique : urticaire, bouffées vasomotrices (flushing), angioedème, prurit
- Respiratoire : rhinoconjonctivite (yeux rouges, larmoyants, prurigineux, démangeaisons nasales, rhinorrhée, éternuements), œdème des voies respiratoires supérieures (changements dans la voix, difficulté à avaler, difficultés respiratoires, stridor), bronchospasme/asthme (toux, sibilances, souffle court, oppression thoracique)
- Cardiovasculaire : hypotension, tachycardie, palpitations, sensation de tête légère, perte de conscience (NOTE: l'hypotension ou perte de conscience avec pâleur et bradycardie a plus de chance d'être une réaction vasovagale)
- Gastrointestinal : crampes abdominales, nausées, vomissements, diarrhées.

**Anaphylaxie / Réaction IgE-dépendante systémique possible :**

- Signes et/ou symptômes impliquant un seul système (tel que mentionné précédemment)
  - Signes et/ou symptômes impliquant plus d'un système (tel que mentionné précédemment) mais survenant plus de 4 heures après la vaccination
- 

<sup>1</sup>Représentant l'American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI), l'American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI), et le Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology (JCAAI).

De façon générale, ces trois définitions cliniques sont relativement similaires quant aux types de symptômes qui entrent dans l'évaluation du cas. Toutefois, celle de la Collaboration Brighton a l'avantage de faire la distinction entre les symptômes mineurs subjectifs et moins spécifiques (*p. ex.* rhinorrhée, conjonctivite, ou sensation de gorge serrée) et les symptômes majeurs plus facilement objectivables comme l'urticaire généralisée. Par contre, ces trois définitions cliniques diffèrent quant au délai d'apparition des symptômes d'anaphylaxie. Les définitions du NIAID/FAAN et de Brighton nécessitent un début soudain des symptômes qui n'est pas nécessaire dans la définition du JTFPP. Cependant la notion de « début soudain » reste vague tant avec les définitions du NIAID/FAAN qu'avec celle de Brighton.

Le délai d'apparition des symptômes fait partie des définitions du NIAID/FAAN (minutes à plusieurs heures) et du JTFPP (dans les 4 heures suivant la vaccination), mais s'avère absent de la définition de la Collaboration Brighton. Bien que cet élément ne soit pas essentiel pour diagnostiquer le syndrome, il est particulièrement important pour déterminer la probabilité que le vaccin soit la cause de l'anaphylaxie. Finalement, l'utilisation précoce d'adrénaline dans le traitement de l'anaphylaxie influence la présentation clinique en limitant la progression et la sévérité des symptômes. En contexte vaccinal, l'administration d'adrénaline est recommandée dès les premiers signes évocateurs d'une réaction présumée anaphylactique. Dans ce contexte, les trois définitions cliniques standardisées d'anaphylaxie avec un haut degré de certitude diagnostique tendent à sous-estimer le risque d'anaphylaxie.

## **2.6 Diagnostic de l'allergie IgE-dépendante**

Le diagnostic de l'allergie IgE-dépendante s'appuie sur des tests cutanés réalisés sur la face antéro-interne de l'avant-bras ou au niveau du dos.[104] Deux types de techniques sont utilisées séquentiellement : les tests cutanés à la piqûre (i.e. « prick » test) et l'intradermoréaction. Le test à la piqûre est généralement plus spécifique, alors que l'intradermoréaction est plus sensible.[104] Les tests cutanés sont simples, faciles à réaliser, sécuritaires. Ils sont peu influencés par les caractéristiques du patient telles que l'âge, le sexe, ou l'origine ethnique.[105, 106] Toutefois, l'interprétation du résultat de test peut



s'avérer plus difficile chez les enfants de moins de 2 ans, chez les personnes de 65 ans ou plus, ou chez les personnes d'origine africaine.[104]

Le test à la piqûre consiste à introduire une aiguille à travers une goutte d'allergène déposée à la surface de la peau et à réaliser une petite entaille dans l'épiderme de façon à ce que l'allergène puisse y pénétrer. Lorsque ce test cutané est négatif, on peut procéder à l'intradermoréaction, qui consiste en une injection intradermique d'une petite quantité d'allergène. Dans les deux cas, la réponse est évaluée 10 à 15 minutes après l'application et consiste à déterminer la présence et la taille d'une papule érythémateuse au site d'application. Pour être interprétés, les résultats doivent être comparés à ceux obtenus avec un contrôle négatif (application/administration de solution saline) et ne sont valides que si le patient démontre une réponse à un contrôle positif (application/injection d'histamine). Il n'existe pas de consensus sur le seuil de positivité des tests cutanés. Dans certains cas, une papule d'un diamètre supérieur de 3 mm à celui induit par la solution saline est considérée comme une réponse positive au test à la piqûre, alors qu'une papule de plus de 5 mm sera nécessaire pour une intradermoréaction positive.[107, 108] Toutefois, les paramètres de pratique américains rapportent que 85% des allergologues utilisent un seuil de 3 mm tant pour le test à la piqûre et l'intradermoréaction.[104]

Il est important de préciser que la présence d'une papule érythémateuse démontre l'effet d'une dégranulation mastocytaire locale due à la présence d'anticorps spécifiques à l'antigène testé. Cela est donc le reflet d'un état de « sensibilisation » qui doit être interprété en fonction de l'histoire clinique du patient. Cependant, l'antigène testé peut causer une réaction simplement due à l'effet irritatif de la substance et on estime que 8% à 30% des personnes ne démontrant pas d'allergie clinique aux aéroallergènes fréquents ont des résultats faussement positifs aux tests cutanés.[109] Ainsi, on posera un diagnostic clinique d'allergie IgE-dépendante à l'allergène testé si les tests cutanés sont positifs et que l'exposition à l'allergène a entraîné des symptômes compatibles avec une allergie IgE-dépendante. Toutefois, la valeur prédictive négative des tests cutanés aux vaccins n'est pas connue et la fréquence de récurrence de l'événement chez les personnes ayant des tests cutanés négatifs n'est pas bien documentée.[101] La valeur prédictive négative serait

évidemment moindre pour les événements qui ne sont pas attribuables à un mécanisme IgE-dépendant, comme le SOR.[109]

La prise en charge et l'évaluation des réactions d'allure allergique aux vaccins est basée sur une revue soignée de l'histoire clinique et la réalisation de tests cutanés avec les vaccins impliqués dans la réaction. Il existe actuellement deux algorithmes, relativement similaires, d'évaluation des MCI allergiques : celui du Joint Task Force on Practice Parameters (JTFPP) et du Clinical Immunization Safety Assessment Network (CISA).( Figures 2.1 et 2.2)[101, 110]

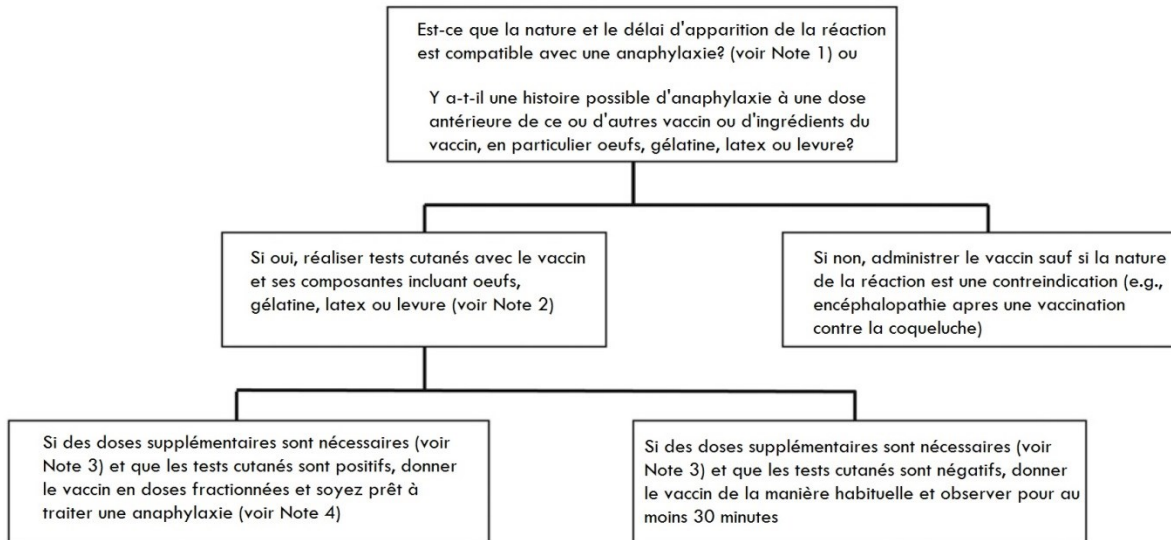
La première étape de l'évaluation consiste à déterminer si l'histoire de MCI est compatible avec une anaphylaxie (JTFPP) ou une hypersensibilité immédiate (CISA). Les personnes ayant rapporté un événement qui n'est pas compatible avec ce diagnostic peuvent être revaccinées de la manière habituelle comprenant une période d'observation de 15 minutes. Selon l'algorithme de CISA, les personnes ayant présenté une réaction d'hypersensibilité immédiate mais qui ne sont pas attribuables à la vaccination peuvent aussi être revaccinées. Pour ceux qui ont présenté une réaction immédiate ou anaphylactique, la seconde étape comprend l'évaluation sérologique des niveaux d'anticorps contre l'antigène vaccinal afin de déterminer si des doses de vaccin supplémentaires sont nécessaires. Cependant, la disponibilité des examens sérologiques disponibles est souvent limitée, les niveaux protecteurs d'anticorps et la durée anticipée de la protection ne sont pas bien déterminés pour plusieurs antigènes et finalement, le recours aux examens sérologiques nécessite souvent plus d'une visite. De plus, l'utilisation de la sérologie n'est pas utile dans l'évaluation des réactions aux vaccins contre la grippe, puisque le virus évolue constamment. Pour ces raisons, la sérologie est donc peu utilisée en clinique.

Pour le patient qui n'a pas des niveaux d'anticorps protecteurs ou si la sérologie ne peut pas être réalisée, la troisième étape consiste à réaliser des tests cutanés avec le vaccin impliqué ou avec ses composants. Les deux algorithmes recommandent d'abord un test à la piqûre avec le vaccin non dilué (ou 1 :10 si le patient a une histoire d'anaphylaxie lors d'une dose

antérieure). Puis, une intradermoréaction avec le vaccin dilué 1 :100 si le test à la piqûre est négatif. L'algorithme de CISA propose aussi d'ajouter une intradermoréaction avec le vaccin dilué 1 :10 si la dilution 1 :100 n'a pas produit de résultats positif, mais cette dilution s'avère souvent trop irritante.[110] En effet, les vaccins ne sont pas des réactifs standardisés pour les tests cutanés. Une étude réalisée par Wood *et al.* auprès de 20 volontaires sains a permis de démontrer que les intradermoréactions diluées 1 :10 produisent un résultat faussement positif dans 5% à 10% des cas. Pour les vaccins influenza, cette proportion atteint 55%.[111]

Finalement, lorsque les tests cutanés sont négatifs la revaccination en une dose selon la méthode habituelle est recommandée tant par le JTFPP que par le CISA, bien que le JTFPP recommande une période d'observation de 15 minutes supplémentaires (30 minutes au lieu de 15 minutes). Lorsque les tests cutanés sont positifs, les deux protocoles prévoient aussi l'administration du vaccin en doses fractionnées.

**Figure 2.1 Algorithmes de prise en charge et d'évaluation des réactions d'allergie aux vaccins du Joint Task Force on Practice Parameters (JTFPP) [101]**



**Note 1. Est-ce que la nature et le délai d'apparition de la réaction est compatible avec une anaphylaxie?**

Réaction anaphylactique probable : Réaction survenant dans les 4 heures suivant l'administration du vaccin et incluant des signes et/ou symptômes affectant plus d'un des systèmes suivants :

- Dermatologique : urticaire, bouffées vasomotrices (i.e. « flushing »), angioedème, prurit
- Respiratoire : rhinoconjonctivite (yeux rouges, larmoyant, prurigineux, rhinorrhée, congestion nasale, démangeaisons nasales, éternuements), œdème des voies respiratoires supérieures (changements dans la voix, difficulté à avaler, difficultés respiratoires), bronchospasme/asthme (toux, sibilances, souffle court, sensation de serrement au niveau de la poitrine)
- Cardiovasculaire : hypotension, tachycardie, palpitations, sensation de tête légère, perte de conscience (Note : l'hypotension ou la perte de conscience avec pâleur et bradycardie est plus probablement une réaction vasovagale).
- Gastrointestinal : crampes abdominales, nausées, vomissements, diarrhée

Réaction anaphylactique possible :

Signes et/ou symptômes affectant un seul des systèmes (tel que mentionné ci-dessus)

Signes et/ou symptômes affectant plus d'un système (tel que mentionné ci-dessus) mais survenant 4 heures ou plus après la vaccination

**Note 2. Les tests cutanés avec le vaccin et ses composants incluant œufs, gélatine, latex ou levure**

Tests cutanés avec le vaccin

- Test à la piqûre avec le vaccin non-dilué (considérer dilution si histoire de réaction portant atteinte à la vie)
- Si le test à la piqûre au vaccin non-dilué est négatif, intradermoréaction avec 0,02 cc de vaccin 1 :100
- Note : Les test cutanés avec le vaccin peuvent cause de faux (ou cliniquement non pertinents) positifs

Tests cutanés/in vitro avec les composants du vaccin

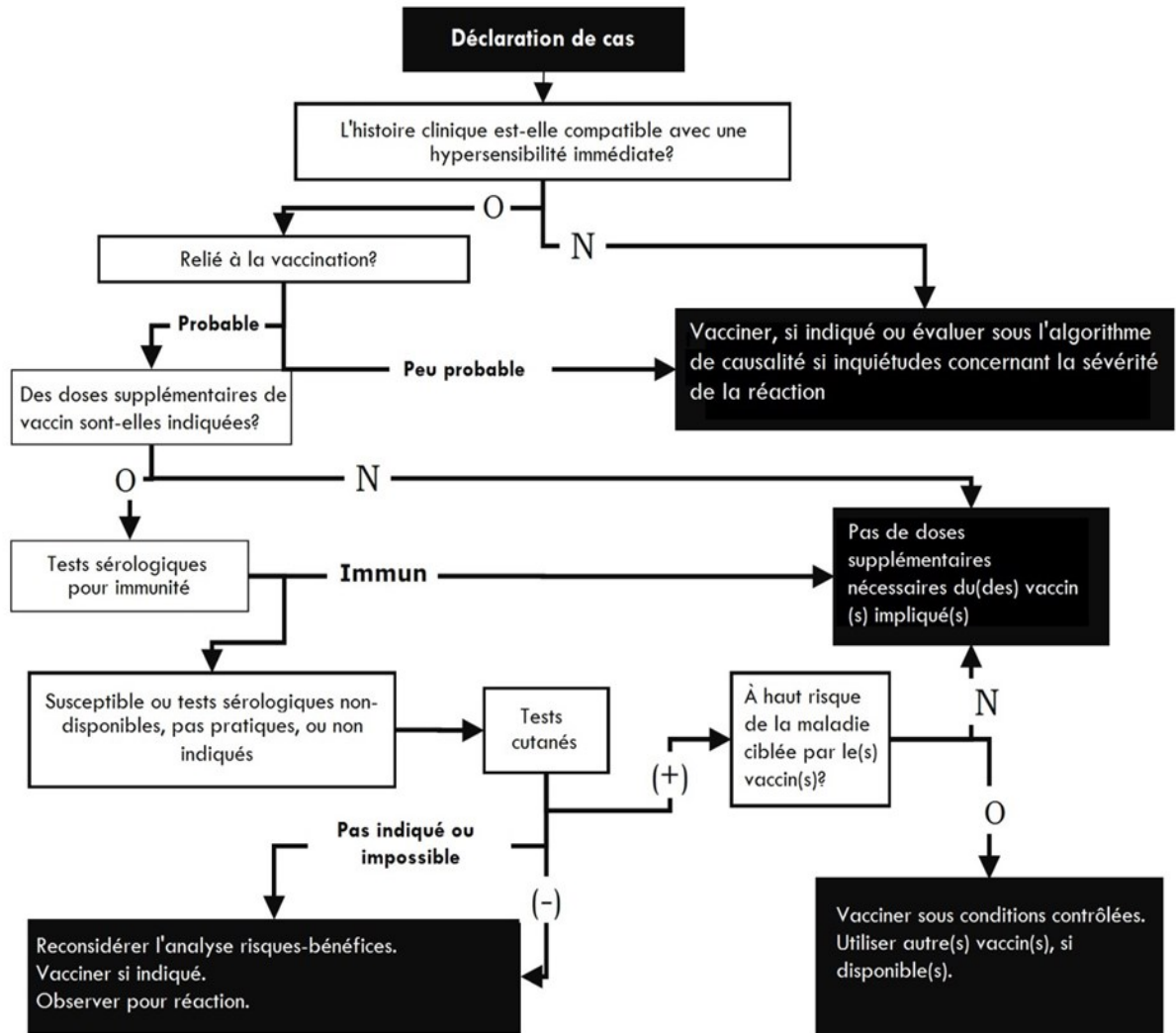
- Réaliser les tests à la piqûre avec des extraits d'allergènes commerciaux d'œuf (vaccins contre l'influenza et la fièvre jaune) ou de levure *Saccharomyces cerevisiae* (vaccins contre l'hépatite B et quadrivalent contre les virus du papillome humain)
- Réaliser les tests à la piqûre de la gélatine sucrée (e.g. Jell-O® : dissoudre une cuillère à thé (5 grammes) de poudre de gélatine dans 5cc de solution isotonique de chlorure de sodium) ou demander une épreuve in vitro pour les IgE spécifiques. Les vaccins qui contiennent de la gélatine : influenza (certaines marques), rougeole, rubéole, oreillons, rage (certaines marques), rubéole, varicelle, fièvre jaune et zoster.
- Demander une épreuve in vitro pour les IgE spécifiques au latex. Vaccins qui contiennent du latex dans l'emballage : <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/B/latex-table.pdf>

**Note 3. Si reçu moins de doses que le nombre recommandé, considérer évaluer les niveaux d'anticorps IgG contre l'agent immunisant.** Si ceux-ci sont à des niveaux protecteurs contre la maladie, considérez ne pas administrer de doses supplémentaires bien que la robustesse et la durée de l'immunité pourrait être moindre que si toutes les doses étaient administrées.

**Note 4. Administrer le vaccin en doses fractionnées :**

Pour un vaccin avec une dose habituelle de 0,5mL, administrer les doses fractionnées à 15 minutes d'intervalle : 0,05mL d'une dilution 1 : 10, 0,05mL de vaccin non dilué, 0,10 mL de vaccin non-dilué, 0,15 mL de vaccin non dilué, 0,2 mL de vaccin non-dilué.

**Figure 2.2 Algorithmes de prise en charge et d'évaluation des réactions d'allure allergiques aux vaccins Clinical Immunization Safety Assessment Network (CISA).[110]**



## 2.7 Manifestations postvaccinales d'allure allergique

Après les réactions au site d'injection et la fièvre, les manifestations postvaccinales d'allure allergique sont les MCI les plus fréquemment déclarées. Bien que les anaphylaxies soient généralement rares, les autres manifestations d'allure allergique comme l'urticaire, l'angioedème et les difficultés respiratoires sont quant à elles beaucoup plus fréquentes. Celles-ci représentent environ le tiers des déclarations reçues annuellement au Québec.[4]

Ces réactions sont particulièrement inquiétantes pour les patients et le personnel médical, parce qu'elles peuvent être causées par une allergie IgE-dépendante au vaccin qui pourrait mener à l'anaphylaxie lors d'une exposition subséquente. Selon le Protocole d'immunisation du Québec (PIQ), l'anaphylaxie (ou réaction allergique immédiate grave) suivant l'administration d'un vaccin ou d'un autre produit ayant un composant identique est une contre-indication à la vaccination. Ainsi, une présomption d'allergie au vaccin s'accompagne généralement d'une contre-indication temporaire à poursuivre la vaccination.

La fréquence des anaphylaxies postvaccinales est peu documentée, mais on estime qu'elle se situe entre 1 et 10 cas par million de doses administrées.[65, 112-115] Toutefois, la majorité des estimés issus des données de surveillance passive tendent plutôt à démontrer que l'anaphylaxie aurait une fréquence d'environ un cas par million de doses.(Tableau 2.5)

La fréquence des réactions d'hypersensibilité aux vaccins en général, quant à elle, n'est pas bien documentée, en partie due à l'hétérogénéité des définitions cliniques utilisées et des pratiques en matière de surveillance.[116] Au cours des dix dernières années, le programme québécois de surveillance des MCI (ESPRI) a observé en moyenne 10 MCI d'allure allergique par 100 000 doses de vaccin distribuées au programme public (tous vaccins confondus).[117](Tableau 2.6) Les taux les plus élevés sont observés avec les vaccins pédiatriques et varient de 13 à 50 par 100 000 visites vaccinales.

Le vaccin influenza saisonnier compte pour environ la moitié des doses distribuées au programme public québécois (43%). Celui-ci affiche le taux de MCI le plus faible, s'établissant à 4 cas de MCI d'allure allergique pour 100 000 doses de vaccin distribuées.

**Tableau 2.5 Fréquence de l’anaphylaxie postvaccinale observée en surveillance passive et dans des études rétrospectives, tous vaccins confondus**

	Nombre de Doses distribuées	Taux de déclaration Par 100 000 doses
<b>Surveillance passive</b>		
Québec: 2003-2012[4]	~ 41 million	0,14
Japon: 1994-2004[118]	~ 10,56 million	0,09
Angleterre : 1997-2003[119]	~ 117 million	0,11
États-Unis: 1991-2001[120]	~ 1,9 milliard	0,02
Suisse : 1991-2001[121]	~ 36,8 million	0,05
<b>Études rétrospectives</b>		
Bohlke et al., 2004[114]	197 964	0,07 – 1,53
Patja et al., 2001 <sup>1</sup> [122]	~ 2,9 million	1,00
Zent et al., 2002[123]	~ 80 million	0,21

Ces MCI se manifestent le plus souvent comme une urticaire ou un angioedème isolé, sans symptômes respiratoires déclarés. Au Québec, les manifestations multisystémiques évoquant un diagnostic d’anaphylaxie (mais non déclaré comme tel), sont déclarées à une fréquence de 0,16 cas par 100 000 doses de vaccin influenza distribuées alors que les anaphylaxies représentent un taux de 0,07 par 100 000 doses.[117] Ces valeurs sont compatibles avec les données de surveillance passive obtenues ailleurs dans le monde.(Tableau 2.5)

Les études sur les facteurs de risque associés aux MCI d’allure allergique suivant la vaccination sont rares et se sont surtout intéressées aux composants allergènes des vaccins. En effet, certains ingrédients impliqués dans la production de vaccins sont des allergènes reconnus. Les vaccins peuvent parfois contenir des antibiotiques, des protéines résiduelles d’oeuf (ovalbumine), de lait (caséine), de la gélatine ou du thimérosal. Ces produits, lorsqu’ils sont administrés par voie intramusculaire à des personnes qui y sont allergiques, sont susceptibles d’induire des réactions allergiques immédiates IgE-dépendantes.[122,

<sup>1</sup> Vaccin rougeole, rubéole, oreillons (RRO) uniquement

124-126] La fréquence exacte de l'hypersensibilité IgE-médiée aux vaccins n'est pas connue, mais peu d'études se sont appuyées sur des tests cutanés pour déterminer si les MCI d'allure allergique s'avéraient être IgE-dépendantes. Les estimés publiés suggèrent que moins de 5% des patients référés auraient un test cutané positif au vaccin ou à ses composantes.[127-130] L'allergie au thimérosal est, quant à elle, IgE-indépendante (i.e. lymphocytes T) et entraîne une réaction retardée au site d'injection ou une dermatite atopique.[103]

## **2.8 Chevauchement entre les définitions de cas dans la surveillance passive**

Dans le cadre du programme de surveillance des MCI, les manifestations d'allure allergique peuvent être déclarées au formulaire standardisé comme «*choc anaphylactique*» ou comme «*allergie*». La catégorie «*allergie*» comprend entre autre les manifestations cliniques suivantes : l'anaphylaxie (sans choc), les difficultés respiratoires dues à un bronchospasme, l'œdème au niveau de la bouche ou de la gorge, l'œdème du visage ou généralisé, les manifestations cutanées prurigineuses (*p. ex.* urticaire), ou autres manifestations allergiques. Au moment de la déclaration, les tests diagnostiques permettant de confirmer un diagnostic d'allergie IgE-dépendante au vaccin n'ont généralement pas été menés et le diagnostic rapporté d'allergie est seulement présomptif.



**Tableau 2.6 Fréquence des manifestations d'allure allergique observées dans le programme de surveillance des Effets Secondaires Possiblement Reliés à l'Immunisation (ESPRI), Québec : 2003-2012 [117]**

	Total	Urticaire et/ou Angioedème	Éruptions non prurigineuses	Symptômes respiratoires	Réactions ≥ 1 système (évoquant l'anaphylaxie)
<b>Tous vaccins</b>					
<b>Taux par 100 000 doses distribuées</b>	10,0	4,7	4,1	0,7	0,14 (0,12)
<b>Vaccins pédiatriques, Taux par 100 000 visites vaccinales</b>					
<i>DCaT-P-Hib<sup>1</sup>, VPC<sup>2</sup>, et rotavirus (Administrés à 2,4,et 6 mois)</i>	14,6	4,5	9,6	0,4	0,17 (0,17)
<i>RRO<sup>3</sup>, Varicelle, VPC, Men C<sup>4</sup> (Administrés à 12 mois)</i>	50,3	17,1	32,1	0,5	0,51 (0,38)
<i>RRO, DCaT-P-Hib (Administrés à 18 mois)</i>	19,7	9,8	8,6	0,7	0,56 (0,42)
<i>DCaT-P / dcaT-P (Administrés à 4-6 ans)</i>	17,3	9,5	5,2	1,3	1,26 (1,26)
<i>HA-HB<sup>5</sup>, VPH<sup>6</sup> (fillettes) (Administrés en 4<sup>e</sup> primaire)</i>	13,3	8,7	3,3	0,9	0,22 (0,11)
<i>DCaT, VPH (adolescentes) (Administrés en 3<sup>e</sup> secondaire)</i>	21,0	11,4	4,6	2,7	1,16 (0,81)
<b>Vaccins adultes, Taux par 100 000 doses distribuées</b>					
<i>Influenza saisonnier (Administré annuellement)</i>	4,0	2,2	0,8	0,7	0,16 (0,07)
<i>VPP-23<sup>7</sup> (Administré une fois)</i>	6,9	2,7	2,6	1,2	0,27 (0,18)
<i>DCT<sup>8</sup>, D2T5<sup>9</sup> (Administré aux 5 à 10 ans)</i>	6,0	3,1	1,6	0,9	0,29 (0,26)
<i>HA-HB (2-3 doses, une fois)</i>	14,7	8,1	3,0	2,6	0,58 (0,51)

<sup>1</sup> Diphthérie, coqueluche (acellulaire), tétanos, polio, et haemophilus influenza; <sup>2</sup> Vaccin conjugué contre le méningocoque; <sup>3</sup>Rougeole, rubéole, oreillons; <sup>4</sup>Méningocoque de type C; <sup>5</sup>Hépatite A, Hépatite B, <sup>6</sup>Virus du papillome humain; <sup>7</sup>Vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque; <sup>8</sup>Diphthérie, coqueluche,tétanos ; <sup>9</sup> Diphthérie tétanos

Pour l'anaphylaxie, la définition de cas de la Collaboration Brighton est privilégiée au Québec dans l'évaluation et la validation des cas déclarés, tant au niveau régional et qu'au niveau provincial.[65]

L'étude de la fréquence des manifestations allergiques suivant la vaccination contre l'influenza est compliquée par la présence du syndrome oculorespiratoire, un effet secondaire reconnu de la vaccination antigrippale. Le syndrome oculorespiratoire a été identifié pour la première fois lors de la campagne de vaccination contre l'influenza saisonnière de 2000-2001.[2] Ce syndrome est caractérisé par la présence d'une conjonctivite bilatérale et/ou d'oedème facial (paupières, lèvres, visage) et/ou de symptômes respiratoires (toux, mal de gorge, difficulté à avaler, respiration sifflante, difficulté à respirer ou oppression thoracique). Le syndrome oculorespiratoire présente plusieurs signes et symptômes évocateurs d'une allergie (à l'exception du prurit), mais des études ont pu démontrer que cette MCI n'est pas une hypersensibilité IgE-dépendante.[131]

Il existe deux principales définitions cliniques de SOR, celle du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) et celle de l'Agence de Santé Publique du Canada (ASPC).(Tableau 2.7) Ces deux définitions sont basées sur le même ensemble de signes et symptômes, mais la définition de l'ASPC exige la présence de la conjonctivite bilatérale :

**Tableau 2.7 Définition actuelles du syndrome oculorespiratoire (SOR)**

---

**Comité Consultatif National sur l'Immunisation (CCNI)[132] :**

- Apparition d'une conjonctivite bilatérale et/ou
- de symptômes respiratoires (toux, sibilances, oppression thoracique, difficultés respiratoires, difficultés à avaler, voix rauque, ou mal de gorge) et/ou
- d'oedème facial dans les 24 heures suivant la vaccination antigrippale

**Agence de Santé Publique du Canada (ASPC)[133] :**

- Apparition d'une conjonctivite bilatérale et
  - de symptômes respiratoires (toux, sibilances, oppression thoracique, difficultés respiratoires, difficultés à avaler, voix rauque, ou mal de gorge) et/ou
  - d'oedème facial dans les 24 heures suivant la vaccination antigrippale
-

Plusieurs des signes et symptômes qui caractérisent les réactions d'hypersensibilité IgE-dépendante sont aussi présents dans le SOR (angioedème, toux, difficulté à avaler, respiration sifflante, difficulté à respirer et oppression thoracique) ce qui rend leur distinction difficile sur le plan clinique. De plus, plusieurs cas de SOR présentent des symptômes impliquant à la fois les systèmes mucocutané et respiratoire et peuvent aussi remplir les critères diagnostiques de l'anaphylaxie.

La définition clinique de SOR privilégiée par l'ASPC exige la présence de conjonctivite, ce qui exclut un nombre important de cas correspondant à la définition privilégiée par le CCNI. Lors de son identification, en 2000, la conjonctivite était le symptôme le plus souvent rapporté et considéré à ce moment comme un signe distinctif du SOR.[134] Toutefois, la proportion de conjonctivite parmi les cas déclarés de SOR a chuté progressivement depuis. Alors qu'en 2000-2001, environ 55-58% des cas de SOR déclaraient une conjonctivite bilatérale, dans les deux années subséquentes celle-ci n'était que de 34-40%.[134-136]

## **2.9 Diagnostics différentiels fréquents**

L'apparition de signes et symptômes d'allure allergique survenant après la vaccination peut ne pas être attribuable au vaccin mais plutôt à une autre cause (*p. ex.* infection ou maladie chronique). Les réactions d'anxiété, les infections virales ou l'exposition à un autre allergène au moment de la vaccination font partie des diagnostics différentiels les plus fréquemment évoqués.

Les infections sont une cause fréquente d'éruption cutanée chez l'enfant, et peuvent aussi survenir chez l'adulte. Plusieurs virus (e.g. influenza, herpes, coxsackie) sont reconnus pouvoir causer de l'urticaire ou de l'angioedème.[137] La présence d'une infection dans les jours précédant la vaccination pourrait donc être responsable d'une part des manifestations cliniques d'allure allergique survenant après l'administration d'un vaccin.

Outre les vaccins, les médicaments les plus fréquemment impliqués dans les réactions d'hypersensibilité sont les antibiotiques et les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS).[138] Les antibiotiques administrés pour traiter une infection présente au moment de la vaccination (ou dans les jours précédents), la consommation d'AINS pour prévenir ou traiter les réactions fréquentes de la vaccination (ex. : douleur au site d'injection ou fièvre) ou l'utilisation d'autres médicaments ou produits de santé naturels pourraient être responsables d'une certaine partie des manifestations d'allure allergique attribuées au vaccin.

Plusieurs symptômes d'allure allergique peuvent aussi être causés par une réaction d'anxiété due au processus d'injection. Par exemple, les crises de panique peuvent entraîner une sensation serrement de gorge, des difficultés respiratoires et des palpitations qui peuvent parfois mener jusqu'à la perte de conscience. Puisque ces réactions sont souvent immédiates, elles peuvent parfois être confondues avec une anaphylaxie. La présence de troubles anxieux chez les personnes ayant présenté des réactions suggérant une anaphylaxie devrait soulever l'hypothèse d'une réaction d'anxiété ou d'une crise de panique.

### **2.11 Sécurité des vaccins pandémiques utilisés au niveau international**

L'Organisation Mondiale de la Santé estime que près de 150 million de doses de vaccin contre la grippe pandémique A(H1N1) ont été administrées à l'échelle mondiale et qu'environ le tiers de ceux-ci contenaient un adjuvant (AS03 ou MF59).[139] La majorité des événements déclarés étaient des effets indésirables attendus de la vaccination (*p. ex.* réactions au site d'injection, fièvre et symptômes systémiques).

De façon générale, les taux d'événements indésirables observés dans les pays utilisant des vaccins non-adjuvantés ont été moins élevés que ceux observés dans les pays ayant utilisé des vaccins adjuvantés pour vacciner en partie ou totalement leur population.(Tableau 2.8) Les taux de MCI observés en Chine, aux États-Unis et en Australie où les vaccins non-adjuvantés ont été utilisés de façon exclusive varient de 9 à 39 par 100 000 doses administrées.[140-144] Pour leur part, les pays ayant utilisé les vaccins avec adjuvant

(principalement l'AS03) comme l'Allemagne, la Suède, le Royaume-Uni, la Norvège, la France, l'Irlande et le Danemark ont quant à eux observé des taux plus élevés, variant de 30 à 180 MCI déclarées par 100 000 doses de vaccin administrés.[145-153]

La proportion de MCI d'allure allergique observée parmi l'ensemble des événements déclarés varie d'une juridiction à l'autre, passant de < 1% à près d'un tiers des événements déclarés. Cette différence pourrait être en partie explicable par une différence de classification des MCI, puisque certains pays utilisent une classification par système et organe (i.e. Classification SOC) répartissant ainsi les réactions systémiques sur plusieurs catégories de MCI. Les taux d'anaphylaxie déclarés à l'échelle internationale suivent une tendance similaire à celle observée pour les taux de déclarations de l'ensemble des MCI. Ainsi, les taux d'anaphylaxie déclarés dans les pays ayant utilisé majoritairement le vaccin adjuvanté à l'AS03 sont généralement similaires à ceux observés au Québec (5 à 18 par million de doses administrées) alors que les taux d'anaphylaxie déclarés en Chine, aux États-Unis et en Australie avec les vaccins non-adjuvantés se situent en dessous d'un cas par million de doses administrées.

**Tableau 2.8 Résumé des données de surveillance passive de la sécurité des vaccins contre la grippe pandémique A(H1N1) dans différents pays, selon le type de vaccin utilisé**

		Nombre de doses administrées	Nombre de MCI	Taux de déclaration Par 100 000 doses	Proportion de MCI Sérieuses	Proportion de MCI allergiques	Anaphylaxie Nombre (taux par million de doses)
<b>Non-adjuvanté</b>	<b>Chine [140]</b>	89,6 millions	8 067	9,0	8,8 %	13 %	79 (0,9)
	<b>États-Unis [141, 142]</b>	82,4 millions	10 085	12,2	7,2 %	13 %	117 (1,4)
	<b>Australie [143]</b>	3,5 millions	1 209	34,2	4,1 %	27 %	7 (1,9)
	<b>Singapour [144]</b>	0,4 million	171	38,9	12,8 %	4 %	1 (2,3)
<b>Mixte</b>	<b>Pays-Bas [154]</b>	8,9 millions	7 534	84,7	3,3 %	n/d	12 (1,3)
	<b>Italie [155]</b>	0,8 million	1 304	149,7	8 %	< 1 %	1 (1,2)
	<b>Espagne [156]</b>	1,8 million	1 239	68,8	n/d	4 %	2 (1,1)
	<b>Suisse [157]</b>	1,3 million	557	42,8	n/d	12%	5 (3,8)
<b>Adjuvanté (AS03/MF59)</b>	<b>Allemagne[145]</b>	4,6 millions	1382	30,0	37,8%	10%	39 (8,4)
	<b>Suède [146]</b>	6,1 millions	2 150	35,2	20,0 %	30%	53 (8,7)
	<b>Royaume-Uni [147]</b>	5,0 millions	3 310	66,2	n/d	n/d	28 (5,6)
	<b>Norvège [148, 149]</b>	2,2 millions	1 485	67,5	27,0 %	n/d	11 (5,0)
	<b>France [150, 151]</b>	5,7 millions	4 428	77,7	5,9 %	n/d	4 (0,7)
	<b>Irlande [152]</b>	1,1 million	1 633	148,5	n/d	7 %	15 (13,6)
	<b>Danemark [153]</b>	0,3 million	607	179,8	13 %	5,4 %	7 (18,0)

## 2.12 Sécurité des vaccins contre la grippe pandémique utilisés au Québec

Lors de la campagne de vaccination de masse contre l'influenza pandémique A(H1N1), près de 4,4 million de doses de vaccin contre l'influenza pandémique ont été administrées au Québec. Durant cette période, on a enregistré un taux de 50,4 MCI par 100 000 doses au fichier ESPRI, soit 2,7 fois plus qu'avec les vaccins saisonniers administrés dans les 6 années précédentes (entre 2003 et 2008). (Tableau 2.9) Cette tendance est relativement similaire entre les différents types de MCI fréquents comme les réactions locales importantes (ratio de 2,1) et la fièvre (ratio de 1,8). Toutefois, ce ratio s'avérait beaucoup plus élevé pour l'anaphylaxie, l'urticaire, et les MCI neurologiques de type anesthésies/paresthésies.

**Tableau 2.9 Fréquence de déclaration des MCI associées aux vaccins contre l'influenza saisonnière (2003-2008) et l'influenza pandémique A(H1N1) (2009-2010)[4]**

<b>Manifestation clinique indésirable (MCI)</b>	<b>Influenza saisonnière (IS)</b>	<b>Influenza pandémique (IP)</b>	<b>Ratio (IP/IS)</b>
	<i>Taux /100 000 doses administrées</i>	<i>Taux /100 000 doses administrées</i>	
<b>Total</b>	<b>18,9</b>	<b>50,4</b>	<b>2,7</b>
<b>Réaction locale</b>	<b>4,3</b>	<b>9,1</b>	<b>2,1</b>
Réaction locale importante	3,2	6,4	2,0
<b>Manifestations systémiques</b>	<b>12,4</b>	<b>28,6</b>	<b>2,3</b>
Fièvre	2,4	4,3	1,8
<b>Manifestations d'allure allergiques</b>	<b>11,0</b>	<b>27,9</b>	<b>2,5</b>
Anaphylaxie	0,04	0,70	17,5
Allergie	4,1	11,8	2,9
Urticaire	1,6	5,9	3,7
Éruption (non prurigineuse)	1,1	3,1	2,8
Syndrome oculorespiratoire	5,3	6,2	1,2
<b>Manifestations neurologiques</b>	<b>0,7</b>	<b>3,9</b>	<b>5,6</b>
Anesthésies/paresthésies	0,3	2,5	8,3
Convulsions	0,1	0,6	6,0
Syndrome de Guillain-Barré	0,1	0,5	5,0
<b>Autres MCI</b>	<b>2,6</b>	<b>12,2</b>	<b>4,7</b>

Au terme de la campagne de vaccination contre la grippe pandémique, 753 cas de MCI d'allure allergique avaient été dans la province (33 anaphylaxies, 457 allergies, et 263 SOR). Ces nombres représentent environ 3 fois la fréquence habituellement enregistrée pour les vaccins contre la grippe saisonnière (11,8 c. 4,1 par 100 000 doses de vaccin). Toutefois, la hausse la plus importante des déclarations a été observée avec l'anaphylaxie, pour laquelle on observe un taux près de 20 fois supérieur à ce qui était observé avec les vaccins saisonniers (0,7 c. 0,04 par 100 000 doses). Au total, les directions de santé publique du Québec ont comptabilisé 33 cas déclarés d'anaphylaxie dont un cas s'est soldé par un décès.[4] Bien que ce taux soit compatible avec la fréquence théorique de 1-10 cas par million, il s'avérait bien au-delà du taux observé historiquement qui est de < 1 cas par million. De plus, de nombreux patients présentant des symptômes allergiques déclarés en tant qu'allergie ou que SOR étaient apparus peu de temps après la vaccination, impliquaient  $\geq 2$  systèmes, ou avaient été traités avec de l'adrénaline ce qui laissait suggérer que la survenue d'anaphylaxie pourrait avoir été sous-déclarée.

La hausse dans la fréquence de déclaration de l'anaphylaxie a été décelée dans les premières semaines de campagne. Un lot d'antigène et d'adjuvant spécifique (i.e., shoebox), soit le lot 9A, avait un taux particulièrement élevé.[29] Une évaluation des risques et bénéfices liés à l'utilisation de ce lot a permis de conclure qu'il n'était toutefois pas nécessaire de retirer les doses restantes du marché compte tenu du faible nombre de doses restantes et du risque élevé d'acquérir la maladie qui était alors à son pic épidémique. Une des hypothèses émises à ce moment impliquait les procédés de préparation des doses dans les centres de vaccination qui préparaient parfois longtemps à l'avance les doses à administrer durant toute la journée. Des analyses de laboratoire réalisées conjointement par le MSSS, l'INSPQ et l'Université McGill ont donc évalué la stabilité du vaccin reconstitué.[29] Les analyses effectuées semblaient démontrer la présence d'agrégats dans les vaccins reconstitués depuis plusieurs heures, bien que ces résultats n'aient pas pu établir ceci avec certitude. Le MSSS a néanmoins recommandé, par précaution, d'administrer le vaccin dans l'heure suivant la reconstitution de la fiole. Cet avis a été distribué aux vacinateurs le 10 novembre 2010, soit dans la 4<sup>e</sup> semaine de vaccination. L'impact de cette mesure n'avait pas fait l'objet d'une évaluation formelle.



## 2.13 Conclusion

L'émergence d'une nouvelle souche d'influenza a mené le Québec à entreprendre une campagne massive de vaccination antigrippale afin d'offrir une protection contre l'infection à l'ensemble de sa population. La campagne de vaccination contre la grippe pandémique était exceptionnelle à plusieurs égards. D'une part, plus de 4,4 million de personnes ont été vaccinées, dont plusieurs pour la première fois, la vaccination a été réalisée avec un vaccin nouvellement homologué qui comportait un adjuvant jusqu'alors peu étudié, et les manifestations cliniques inhabituelles de la vaccination ont fait l'objet d'une surveillance accrue tant de la part des autorités de santé publique que de la population.

Lors de cette campagne de vaccination, un nombre anormalement élevé d'anaphylaxies et d'autres manifestations d'allure allergique a été déclaré au système de surveillance passive. Tel que l'a montré notre revue de littérature, de nombreux facteurs de risque sont associés à l'allergie IgE-dépendante en général. Cependant les manifestations d'allure allergique après la vaccination constituent une grande classe de syndromes diversifiés dont certains peuvent être attribuables à une allergie IgE-dépendante au vaccin, d'autres à une réaction au vaccin produite par un autre mécanisme, ou finalement être causés par une autre étiologie qui n'est pas liée mais qui est survenue par pure coïncidence au moment de la vaccination.

Les mécanismes et facteurs de risque liés aux manifestations cliniques d'allure allergique suivant la vaccination, particulièrement les événements de type anaphylactique, sont peu connus et une meilleure compréhension de cette problématique demeure malgré tout essentielle. Les travaux présentés dans cette thèse viseront à estimer la fréquence de l'anaphylaxie, la proportion de ces événements qui sont attribuables à une allergie IgE-dépendante au vaccin, et à identifier des facteurs de risque associés à leur survenue. En particulier, ces travaux tenteront de déterminer si ces éléments sont modulés selon le syndrome clinique d'allure allergique.

**CHAPITRE 3**  
**MÉTHODOLOGIE DE RECHERCHE**

## **CHAPITRE 3 : Méthodologie de recherche**

### **3.1 Objectifs de recherche**

L'objectif général de ce projet consistait à décrire l'épidémiologie des MCI d'allure allergique survenues après l'administration du vaccin contre l'influenza pandémique et à identifier les facteurs de risque associés à leur survenue. Plus spécifiquement, ce protocole présentait trois objectifs distincts qui ont été évalués par trois études ayant composé ce projet :

1. Évaluer la fréquence de l'anaphylaxie et décrire les caractéristiques cliniques et épidémiologiques des patients ayant présenté des signes et symptômes d'allure allergique suite à la vaccination vaccin pandémique et qui ont été rapportés au système de surveillance provincial (Volet 1).
2. Identifier des facteurs de risque associés au développement de signes et de symptômes d'allure allergique après le vaccin contre la grippe pandémique A(H1N1), selon le type de cas (Volet 2).
3. Déterminer la proportion de cas qui présentent une allergie IgE-dépendante au vaccin contre la grippe pandémique A(H1N1) et déterminer si cette allergie est associée à la portion antigénique du vaccin ou à l'adjuvant (Volet 3).

### **3.2 Volet 1 : Évaluation de la fréquence de l'anaphylaxie**

Le premier objectif du projet de recherche visait à évaluer la fréquence de l'anaphylaxie et à décrire les caractéristiques cliniques et épidémiologiques des patients ayant présenté des MCI d'allure allergiques après la vaccination contre la grippe pandémique.

A partir des déclarations de MCI reçues par la santé publique, nous avons estimé la fréquence de déclaration des MCI d'allure allergique survenues après l'administration du vaccin contre la grippe pandémique. De plus, nous avons tenté de déterminer si

l'augmentation observée s'avérait spécifique à un type de vaccin, à un fabricant, à un numéro de lot ou à un type de manifestations (anaphylaxie, SOR ou allergie). Nous avons aussi comparé les présentations cliniques des trois types de MCI pour évaluer le chevauchement des symptômes entre ces trois entités.

### ***3.2.1 Devis et population à l'étude***

Cette analyse rétrospective portait sur une série de cas ayant présenté des manifestations d'allure allergique après la vaccination contre la grippe pandémique A(H1N1) lors de la campagne de vaccination organisée par le Québec à l'automne 2009. Nous avons inclus dans cette analyse l'ensemble des cas d'anaphylaxie (N=33), de SOR (N=263) et d'allergie (N=457) observés parmi les personnes vaccinées entre le 26 octobre et le 31 décembre 2009 et déclarés dans le cadre du programme ESPRI (N total=753).

### ***3.2.2 Sources des données***

Les analyses ont été réalisées à partir de la base de données anonymisée des effets secondaires possiblement reliés à l'immunisation (ESPRI) fournie par le Bureau de surveillance et de vigie (BSV) du MSSS en mai 2010. Cette base de données contient l'information recueillie à partir des formulaires de déclaration « Rapport de manifestations cliniques pouvant survenir après la vaccination » et « Outil complémentaire ». (Annexes A et B). Ce formulaire comprend des informations concernant l'acte vaccinal (date de la vaccination, type de vaccin, nom du produit, numéro de lot, site de l'injection et le dosage des vaccins administrés), la date et l'heure d'apparition des symptômes et le type d'événement indésirable déclaré. Le choix d'événement indésirable est identifié à partir de cases à cocher pour plusieurs manifestations cliniques graves ou d'intérêt, dont l'anaphylaxie, les réactions allergiques (urticaire et angioedème) et le syndrome oculorespiratoire.

Dans tous les cas, les professionnels de santé qui déclarent une MCI peuvent également soumettre une description narrative de l'événement survenu après la vaccination. Les descriptions narratives de l'événement ont été examinées lorsqu'elles étaient disponibles.

Les données concernant les signes et les symptômes présents ainsi que les médicaments administrés pour le traitement (antihistaminiques, corticoïdes, adrénaline) ont été extraites du texte narratif.

Les données de dénominateur concernant le nombre de doses administrées selon le nom de marque, le lot et le « shoebox » de vaccin administré, ainsi que selon le sexe et l'âge des vaccinés ont été obtenues sous forme de données agrégées à partir du registre d'immunisation contre la grippe pandémique A(H1N1).

### ***3.2.3 Plan d'analyse des données***

Nous avons premièrement décrit les caractéristiques des cas d'anaphylaxie, de SOR et d'allergie, soit le sexe, l'âge, la présence d'antécédents d'allergies, de maladies chroniques ou de lésions aiguës, ainsi que la proportion de travailleurs de la santé au moment de la vaccination. Les caractéristiques des trois types d'événements déclarés ont été comparées à l'aide du test exact de Fisher pour les variables catégorielles. L'âge, le délai d'apparition et la durée des symptômes ont été comparés avec des tests non-paramétriques (analyses de variance et test de Kruskal-Wallis).

Nous avons ensuite appliqué la définition clinique d'anaphylaxie de Brighton à l'ensemble des cas qui présentaient une description et qui sont survenus dans l'heure suivant la vaccination. Les cas qui ne remplissaient pas la définition clinique d'anaphylaxie ont été classés selon le motif initial de déclaration, soit comme SOR ou comme « allergie ». La présentation clinique des cas d'anaphylaxie, de SOR et d'allergie a été comparée à l'aide du test exact de Fisher en utilisant un seuil critique de signification statistique bilatéral fixé à 5%. Le degré de chevauchement entre les différentes catégories de cas (anaphylaxie, SOR et allergie) a été évalué en comparant les proportions de cas qui répondent à la définition clinique de Brighton parmi les cas déclarés initialement comme anaphylaxie, SOR ou allergie.

La fréquence des MCI d'allure allergique (i.e. proportion de déclaration) a été calculée en divisant le nombre d'événements ou MCI par le nombre estimé de doses administrées. Cette proportion a été remise à l'échelle en multipliant par 100 000 doses. Les proportions de déclarations ont été estimées par type de vaccin, par fabricant, par numéro de lot, et par semaine de la campagne de vaccination. Les recommandations pratiques de vaccination (délai d'administration des doses reconstituées de vaccin et d'adjuvant) ont été changées le 12 novembre 2009. Ce changement visait à raccourcir le délai maximal entre la reconstitution du vaccin adjuvanté et son administration qui pouvait survenir parfois plus de 24 heures plus tard. Nous avons donc aussi comparé la fréquence des manifestations allergiques durant la période pré-recommandation (exposée) et post-recommandation (non-exposée). L'épidémiologie des maladies allergiques étant affectée par le genre et l'âge, la fréquence des réactions d'allure allergique sera présentée chez les hommes et les femmes selon le groupe d'âge au moment de la vaccination. Le taux de déclaration des MCI d'allure allergique ainsi que l'intervalle de confiance binomial à 95% a été calculé globalement, puis séparément pour les anaphylaxies, les SOR et les autres déclarations. Les rapports de taux et leurs intervalles à 95% ont été calculés par régression de Poisson.

Cette analyse a été approuvée par le comité d'éthique de l'Université Laval (Approbation # C11-11-118). Les résultats issus de ce volet ont été publiés et sont présentées en détail sous forme de manuscrit au chapitre 4.[30]

### **3.3 Volet 2 : Facteurs de risque associés aux MCI allergiques**

Le deuxième objectif de ce projet visait à identifier des facteurs de risque associés au développement des MCI d'allure allergique suivant la vaccination contre la grippe pandémique (A H1N1).

Étant donné le taux de déclaration élevé des anaphylaxies et les inquiétudes concernant la possibilité que la campagne de vaccination de 2009 ait pu entraîner des risques à la santé qui pourraient se manifester de nouveau lors de la campagne de vaccination contre l'influenza saisonnière prévue pour janvier 2011, le Directeur national de santé publique du

Québec a mandaté le Dr Gaston De Serres pour qu'il mène une enquête de santé publique. Les enquêtes de santé publique sont des événements exceptionnels pouvant être réalisés lorsqu'il y a menace appréhendée à la santé et sont encadrées par la loi sur la santé publique.[39] Ces enquêtes sont considérées comme partie intégrante de l'intervention de santé publique et sont exemptes de certaines des contraintes liées à la recherche et ne nécessitent pas l'autorisation de la Commission d'accès à l'information ou celle d'un comité d'éthique.

L'objectif général de cette enquête visait à déterminer les facteurs pouvant être à l'origine de la hausse des déclarations des symptômes d'allure allergique. Plus spécifiquement, ce mandat d'enquête consistait à caractériser les réactions d'allure allergique (i.e. anaphylaxie, SOR et allergie), à identifier les facteurs de risque qui y sont associés et à émettre des recommandations au Directeur national de santé publique en regard de la prochaine campagne de vaccination saisonnière.

### ***3.3.1 Devis et population à l'étude***

Cette étude cas-témoins a été réalisée entre mai et juillet 2010, soit 5 à 9 mois suivant la date de vaccination. Le recrutement a été effectué auprès des cas de MCI d'allure allergiques survenues  $\leq 24$  heures suivant la vaccination et déclarés au programme ESPRI, soit auprès de 591 des 753 cas déclarés dans la province. Les témoins ont été sélectionnés aléatoirement à partir du registre québécois de vaccination contre la grippe pandémique en respectant un appariement par fréquence pour le sexe et l'âge (0 à 13 ans / 14 à 64 ans). Pour les cas âgés de 0 à 13 ans, nous avons apparié les témoins en respectant un ratio homme-femme de 1:1. Pour les cas âgés de 14 à 64 ans, les témoins ont été sélectionnés en respectant un ratio homme-femme de 1:3, tel qu'observé parmi la série de cas déclarés en surveillance passive. Les témoins qui déclaraient avoir présenté des symptômes d'allure allergique dans les 24 heures suivant la vaccination ont été exclus. Pour les participants âgés de moins de 14 ans, une entrevue a été réalisée avec l'un des parents. Lorsqu'une entrevue avec les parents n'était pas possible, les participants ont été exclus.

Cette étude a été réalisée de façon concomitante avec une étude similaire sur les anesthésies/paresthésies. Ainsi, les témoins qui déclaraient avoir ressenti des symptômes neurologiques d'anesthésie/paresthésie dans les 72 heures suivant la vaccination étaient aussi exclus de l'étude.

### **3.3.2 Sources de données**

La collecte de données a été réalisée par entrevue téléphonique à l'aide d'un questionnaire standardisé. Ce questionnaire comprenait une description de l'événement (pour les cas) et, pour tous les participants, un ensemble de facteurs de risque potentiels de développer des manifestations allergiques.(Annexe C) Ce questionnaire comprenait les éléments suivants :

- **Description de l'événement** : présence d'une réaction locale, de problèmes oculaires, respiratoires, cardiovasculaires, mucocutanés et gastrointestinaux, délai d'apparition et durée des symptômes, sévérité perçue, soins et traitements obtenus.
- **Antécédents médicaux** : histoire personnelle et familiale de maladies allergiques et autres problèmes de santé, présence d'une infection dans les jours entourant la vaccination.
- **Utilisation de médicaments** : consommation de plusieurs classes spécifiques de produits pharmaceutiques, vitamines et minéraux dans les 48 heures précédant la vaccination (*p. ex.* antiinflammatoires, antibiotiques, psychotropes, et médicaments contre la douleur, la toux et le rhume, les allergies, l'asthme, l'hypertension artérielle, les troubles gastriques).
- **Déterminants psychologiques** : seuil de perception des symptômes (Échelle d'amplification somatosensorielle), style attributionnel des symptômes perçus (Questionnaire d'interprétation des symptômes), troubles anxieux (Échelle d'anxiété de Beck) et dépression (Patient Health Questionnaire 9) ont aussi été ajoutées pour répondre aux besoins de l'étude concomitante sur les anesthésies/paresthésies.[158-161].



Un questionnaire abrégé a été utilisé chez les moins de 14 ans et excluait les questions sur les comportements (i.e. consommation d'alcool et de tabac), l'histoire gestationnelle et gynécologique ainsi que les échelles psychométriques qui ne sont pas validées pour des populations pédiatriques. Toutes les entrevues ont été menées par des infirmières de recherche préalablement formées.

### ***3.3.3 Plan d'analyse des données***

Afin d'améliorer la spécificité de la classification des MCI déclarées, dont le diagnostic est laissé à la discrétion du déclarant, nous avons appliqué les définitions cliniques standardisées à l'ensemble des cas interrogés. En raison du chevauchement important entre les définitions cliniques d'anaphylaxie et de SOR, nous avons procédé de façon séquentielle. Nous avons d'abord appliqué la définition clinique d'anaphylaxie de Brighton à l'ensemble des cas.[65] Seuls les cas d'anaphylaxie dont les symptômes sont apparus moins d'une heure après la vaccination ont été considérés comme anaphylaxie possiblement associée au vaccin. Puis, nous avons appliqué la définition de SOR parmi les cas ne répondant pas à la définition clinique d'anaphylaxie.[9] Pour améliorer la spécificité de la définition du SOR, les patients qui présentaient une éruption prurigineuse, un symptôme généralement absent dans le SOR, ont été exclus et considérés sous « autres manifestations d'allure allergique ». [134-136] Les cas ne répondant ni à la définition clinique d'anaphylaxie ni à celle du SOR ont été considérés sous « autre manifestations d'allure allergique ». Cette classe comprend les autres manifestations d'allure allergique qu'on distingue selon le délai d'apparition des symptômes. On a donc considéré comme immédiates les réactions apparues moins de quatre heures suivant la vaccination et comme retardées celles survenues entre 4 et 24 heures suivant la vaccination.[101]

Les facteurs de risque potentiels ont été identifiés globalement pour l'ensemble des manifestations d'allure allergique et selon chacune des catégories de cas, soit l'anaphylaxie survenue dans l'heure, le SOR sans éruption cutanée, les autres manifestations allergiques immédiates et retardées.

En utilisant une régression logistique non-conditionnelle, les rapports de cote ont été estimés pour chacun des facteurs de risque potentiels en ajustant pour le sexe et la catégorie d'âge ayant servi à l'appariement par fréquence (moins de 14 ans, 14 ans et plus). Toutes les variables qui statistiquement associées à l'issue à un seuil significatif de  $P = 0,20$  ont été considérées pour l'inclusion dans le modèle multivarié.

Un modèle multivarié a été élaboré avec une stratégie ascendante en ajoutant successivement les variables considérées pour l'inclusion, en commençant par les variables les plus fortement associées à l'issue. À des fins de comparaison, un modèle multivarié a aussi été élaboré avec une stratégie descendante. Le modèle final ne contient que les variables qui sont statistiquement associées à l'issue à un seuil significatif de 5% lors de tests bilatéraux ou qui induisaient plus de 15% de confusion dans le modèle global.

Les données issues de ce volet ont été soumises pour publication et sont présentées en détail sous forme de manuscrit au chapitre 5.[162]

### **3.4 Volet 3 : Proportion de réactions IgE-dépendantes au vaccin pandémique**

Le dernier objectif du projet visait à déterminer quelle proportion de cas pouvait être attribuable à une allergie IgE-dépendante au vaccin contre la grippe pandémique A(H1N1). Cette étude a été soumise et approuvée par le comité d'éthique de la recherche clinique du CHUQ-CHUL à titre de projet multicentrique (Approbations # C10-09-064-21 / MP-CHUQ-CHUL-10-001).

#### ***3.4.1 Devis et population à l'étude***

Cette étude cas-témoins a été menée au Québec<sup>1</sup> et en Colombie-Britannique<sup>2</sup> entre janvier et mars 2011. Au Québec, les cas ayant participé à l'enquête de santé publique (Volet 2) ont

---

<sup>1</sup> Le Centre Hospitalier Universitaire de Québec (CHUQ-CHUL), le Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke (CHUS), le Centre Hospitalier Charles-Lemoyne (CHUS), le Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), le Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, le Montreal General Hospital et le Montreal Children's Hospital (MUHC).

<sup>2</sup> British Columbia Children's Hospital et University of British Columbia

été invités à prendre part à cette étude cas-témoins multicentrique s'ils avaient consenti à être contactés pour des tests diagnostiques d'allergie (N=358/435). Dans les deux provinces, les patients référés à un allergologue participant au projet étaient également invités à prendre part au projet. Les patients immunosupprimés (*p. ex.* ceux sous chimiothérapie) n'étaient pas éligibles à participer.

Les témoins ont été recrutés au Québec seulement. Ils ont été initialement identifiés à partir de la liste des témoins ayant participé à l'enquête de santé publique et étaient éligibles s'ils résidaient dans les 40 km de l'un des centres hospitaliers participants. Des témoins ont aussi été recrutés par le biais de messages publicitaires envoyés électroniquement aux employés de l'Agence de santé et des services sociaux de la capitale et de l'Institut National de Santé Publique du Québec (INSPQ) à Québec. Les témoins devaient avoir reçu le vaccin monovalent adjuvanté tel que documenté dans le registre provincial de vaccination et ne pas avoir présenté des symptômes d'allure allergique dans les 24 heures suivant la vaccination contre la grippe pandémique.

#### ***3.4.2 Sources de données***

Les données recueillies dans le cadre de l'enquête de santé publique (Volet 2) ont été versées au dossier de recherche lorsqu'elles étaient disponibles. Les données de cette étude ont aussi été recueillies à partir des informations issues de la consultation du patient avec l'allergologue. Celles-ci comprenaient les résultats de tests cutanés d'allergie au vaccin ainsi que des données de revaccination, le cas échéant. Toutes les données ont été recueillies à partir d'un questionnaire standardisé et qui reprenait l'histoire médicale du patient, une description de l'événement survenu après la vaccination et les résultats des tests cutanés réalisés avec le vaccin impliqué.

Un examen médical sommaire a été réalisé pour exclure la présence de manifestations allergiques avant de procéder aux tests cutanés. Les tests cutanés ont été réalisés avec le vaccin monovalent adjuvanté de 2009-2010 (Arepanrix ®, GlaxoSmithKline) et effectués avec les composants des vaccins séparés et reconstitués dans quatre conditions d'essai

différentes. Nous avons testé l'antigène A(H1N1)pdm09 seul, l'adjuvant AS03 seul, le vaccin reconstitué le même jour, et le vaccin reconstitué la veille. Les tests cutanés avec le vaccin saisonnier de 2010-2011 (Fluviral®, GlaxoSmithKline) ont aussi été réalisés chez un sous-groupe de patients.

Les tests à la piqûre ont été effectués en utilisant les composantes du vaccin non dilué, avec un contrôle positif (histamine) et négatif (sérum physiologique). Lorsque le test à la piqûre était négatif, il a été suivi par une injection intradermique (ID) de 0,02 ml d'une dilution 1:100 des composants du vaccin, et d'un second contrôle négatif (sérum physiologique). Les patients qui ne démontraient pas une réponse positive à l'histamine ont été exclus des analyses. Les tests à la piqûre et les intradermoréactions (ID) ont été observés 10 minutes après l'application ou l'injection. Les tailles de la papule (wheal) et de l'érythème (flare) ont été enregistrées séparément sur le formulaire standardisé.

### ***3.4.3 Plan d'analyse des données***

L'issue principale de cette analyse était la proportion de réactions compatibles avec une allergie IgE-dépendante au vaccin parmi les cas déclarés de manifestations allergiques survenues après la vaccination contre la grippe pandémique A(H1N1). L'analyse statistique principale consistait donc à comparer la proportion des cas et de témoins ayant des tests cutanés positifs au vaccin pandémique et/ou à ses composants. Les tests cutanés étaient considérés positif si (a) la papule du test à la piqûre était au moins 3 mm plus grande que celle de son contrôle négatif (salin) ou (b) la papule à l'intradermoréaction était au moins 5 mm plus grande que celle de son contrôle négatif. Une papule positive sans érythème était considérée comme un résultat négatif tout comme un test cutané positif pour le vaccin reconstitué, mais négatif pour l'antigène et l'adjuvant pris séparément.

Lorsque c'était indiqué, le vaccin trivalent saisonnier 2010-2011 contre l'influenza a été offert aux patients. La survenue de MCI suivant la revaccination constituait une issue secondaire de cette étude. Ces MCI étaient recherchées à la clinique lors de la période de 60

minutes suivant l'administration du vaccin et par appel téléphonique à la maison pour les 24 heures suivantes.

Les données issues de ce volet ont été publiées en version abrégée (à la demande de l'éditeur).[163] Dans cette thèse, la version complète du manuscrit qui fournit les résultats en détails, est présentée au chapitre 6.



## **CHAPITRE 4**





**CHAPITRE 4 : Increased risk of anaphylaxis following administration of 2009 AS03-adjuvanted monovalent pandemic A(H1N1)pdm09 vaccine.**

**Article publié, sous forme manuscrite :**

Rouleau I, De Serres G, Drolet JP, Skowronski DM, Ouakki M, Toth E, Landry M, Ménard S, Gagnon R. Increased risk of anaphylaxis following administration of 2009 AS03-adjuvanted monovalent pandemic A(H1N1)pdm0 vaccine. *Vaccine* 2013; 31(50):5989-96.



#### **4.1 Résumé**

Afin d'estimer la fréquence de l'anaphylaxie associée au vaccin adjuvanté contre l'influenza pandémique, tous les cas de MCI d'allure allergique déclarés au Québec durant la campagne de vaccination contre l'influenza pandémique ont été évalués à l'aide de la définition clinique d'anaphylaxie de la Collaboration Brighton. Au total, 58 cas rencontraient la définition d'anaphylaxie de la définition de Brighton. Ce nombre représente une augmentation de 75% par rapport aux 33 cas déclarés en surveillance passive et un taux de 13 cas par million de doses administrées. Un nombre substantiel de patients déclarés comme ayant eu des manifestations allergiques après la vaccination contre l'influenza pandémique rencontraient les critères diagnostiques d'anaphylaxie de la Collaboration Brighton. Le taux de survenue de l'anaphylaxie suivant la vaccination avec le vaccin monovalent adjuvanté utilisé au Québec dépasse substantiellement les taux généralement observés avec les vaccins contre la grippe saisonnière.



## 4.2 Introduction

The 2009 emergence of pandemic H1N1 (H1N1pdm09) influenza led health authorities worldwide to undertake mass immunization campaigns. In Quebec, Canada, 4.2 million doses of an AS03-adjuvanted monovalent vaccine (Arepanrix®, GSK) were administered in 2009. Two unadjuvanted vaccines were also available for use primarily in pregnant women (< 4% of doses).

One-third of adverse events following immunization (AEFI) with pandemic vaccines reported to the passive surveillance system concerned allergy, a broad category of AEFI characterized by the presence of any allergic symptoms (AS). These events were reported on a standardized form using tick-boxes for three broad clinical presentations (anaphylaxis, oculorespiratory syndrome (ORS), and allergy). For surveillance purposes, “allergy” refers to any symptom compatible with allergy and not with a confirmed, type I hypersensitivity. It includes bronchospasm, oedema of the mouth/throat, facial/generalized oedema, urticaria or pruritic rash, and any other suspected allergic reaction, but excludes non-pruritic rashes. ORS is a reaction to influenza vaccines which consists of a constellation of symptoms considerably overlapping those of allergy, and is reported in a distinct category of AEFI. ORS is defined by Canada’s National Advisory Committee on Immunization as the occurrence of bilateral red eyes, facial swelling, or respiratory symptoms (cough, wheeze, chest tightness, difficulty breathing, difficulty swallowing/throat tightness, hoarseness or sore throat) with onset within 24 hours of influenza immunization.[164] In addition to the three tick box reporting categories, details on the reactions can be added in a free text area.

The reported rate of all AEFI with the monovalent adjuvanted H1N1pdm09 vaccine was 50 per 100,000, which is 2.6 times that of the previous six years (19/100,000) with non-adjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine (TIV). Symptoms compatible with allergy, such as urticaria and skin rashes, followed the general trend with a reporting rate 3.3-fold greater after H1N1pdm09 vaccination than with previous seasonal TIV. Most noteworthy, anaphylaxis was reported 20 times more frequently than in the previous six years, during which 4 cases had been passively reported among >10.4million doses of TIV distributed (0.4/million doses).

Anaphylaxis typically presents as cutaneous and subcutaneous manifestations with cardiovascular or respiratory symptoms. It can be lethal if untreated but the compensatory release of endogenous epinephrine and angiotensin II will often lead to spontaneous recovery.[70] Underdiagnosis can occur in cases not exhibiting signs of uncompensated shock or in those with early administration of epinephrine, and an estimated 10-20% of anaphylaxis cases remain undiagnosed.[70, 77, 165, 166] In Quebec, many patients with allergic symptoms reported after H1N1pdm09 vaccination appeared shortly after vaccination, implicated  $\geq 2$  organ systems, or required the administration of epinephrine, all of which suggested that anaphylaxis may have been underreported.

The diagnosis of anaphylaxis, ORS, or allergy is at the discretion of the reporting clinician and based on clinical judgment that is non-standardized or inconsistently applied. The Brighton Collaboration case definition (BCCD) for anaphylaxis was developed for use in immunization settings, where anaphylaxis may be anticipated and treated promptly.[65](Table 2.3) However, this definition is meant to diagnose anaphylaxis without attributing causality, and stipulates no time-limit after vaccination although anaphylaxis almost always occurs within one hour of exposure to the triggering antigen.

In this study, we assess clinical features and estimates of anaphylaxis based on the Brighton collaboration case definition systematically applied to AS reports associated with AS03-  
adjuvanted H1N1pdm09 vaccine and notified to the Quebec passive AEFI surveillance system.

## **4.3 Methods**

### ***4.3.1 Data Sources***

In Quebec, clinician AEFI reporting to regional public health is mandatory. All cases reported as anaphylaxis, ORS, or allergy among patients immunized between October 25th and December 31st, 2009 were identified from the provincial AEFI database in May 2010.

Available narrative descriptions were reviewed to extract signs, symptoms, and medication used for treatment. Cases of anaphylaxis were evaluated based on the BCCD by combining signs and symptoms using a computer algorithm. The remaining cases were classified by reporting diagnosis, as ORS or allergy.[65, 164]

The number of doses administered by date of vaccination, proprietary name and lot number of the vaccine, gender and age of cases were extracted from the H1N1pdm09 immunization registry containing information on every vaccinated person in the province.[29]

#### ***4.3.2 Statistical Analyses***

Rates were estimated by dividing the number of reports by the number of doses administered, and rescaled by 100,000 or 1 million doses, as indicated. Exact binomial 95% confidence intervals (CI) were calculated for rates, and crude rate ratios and their 95% CI were computed by Poisson regression. Characteristics of cases were compared using Fisher's exact test for categorical variables and Kruskal–Wallis one-way analysis of variance for age, delay to onset, and duration of symptoms.

#### **4.4 Results**

Between October 25th and December 31st 2009, 4,199,866 doses (96.4% of all doses) of adjuvanted H1N1pdm09 vaccine (Arepanrix®; GlaxoSmithKline), 121,816 (2.7%) doses of unadjuvanted H1N1pdm09 vaccine (GlaxoSmithKline), and 35,937 (0.8%) doses of unadjuvanted H1N1pdm09 vaccine (Panvax®;CSL) were administered in Quebec. Twenty-two different lots of adjuvanted vaccine were distributed.

During the campaign, 752 (33%) of all AEFIs reported were for AS (17/100,000 doses).(Table 4.1) This rate was similar for both GSK adjuvanted and unadjuvanted vaccines (17 and 16 per 100,000 doses, respectively). It was higher for the CSL unadjuvanted vaccine, but with broad CI overlapping those of the two GSK products (30.6/100,000 doses, 95% CI: 15.2 – 54.7). Among these AEFI, 33 were reported as anaphylaxis (8/million doses), 263 as ORS (6/100,000 doses), and 456 as allergy

(10/100,000 doses). Thirty-two of 33 anaphylaxis reports were associated with AS03-  
adjuvanted vaccine, and 1 with the unadjuvanted CSL vaccine.

During the first 4 weeks of the immunization campaign compared to weeks 5-10, the  
overall rate of AS was 2.2-fold higher (95%CI:1.9-2.5) and was 2.3-fold higher for  
anaphylaxis (95%CI:1.1-4.7). One lot of adjuvanted vaccine administered predominantly to  
women and healthcare workers (HCW) in the first 2 weeks of the immunization campaign  
(Lot 9A) was associated with 8 reported cases of anaphylaxis and a significantly higher rate  
of AS than other lots of adjuvanted vaccines (32.3 versus 14.9 per 100,000 doses;  $P <$   
.0001) including lots also distributed in the first 4 weeks (21.6/100,000 doses)  
(135/418,483 vs. 264/1,209,233;  $P = .0002$ ).

#### ***4.4.1 Age and gender effect***

Women/girls comprised the greater proportion of AEFI reports (74%) and, after adjusting  
for doses administered, were represented 2.5-fold more often than men/boys (95%CI:2.1-  
2.9), 3.9-fold more among anaphylaxis reports (95%CI:1.6-9.4). Rates were similar for  
boys and girls before puberty (< 10years old), but rates in females appeared increased from  
10years of age until 40-49years before declining again after 50years, remaining only  
slightly higher in women over 60years.(Figure 4.1) This relationship was similar for  
anaphylaxis, ORS, and allergy. Self-reported HCW accounted for 15% of reports, of which  
90% were women. Rates of AS were twice as high for HCW than for other vaccinees (RR:  
2.0;95%CI:1.6-2.4) but this effect was only significant among women. Only 9 (1%) of all  
AS cases were pregnant: 7 had received the CSL unadjuvanted vaccine (64% of CSL AS  
reports), one (5%) had received the GSK unadjuvanted vaccine, and one received the  
adjuvanted vaccine ( $P < .0001$ ).

#### ***4.4.2 Clinical presentation***

A description of the event was available for 70% (530/752) of cases, including all those  
reported as anaphylaxis (n=33), 150 cases of ORS (57%), and 347 cases of allergy  
(77%).(Table 4.1) All but one case of anaphylaxis and 24% (171) of all other cases had



onset of symptoms < 1 hour after vaccination; 86 (12%) had onset between 1 and 4 hours, 14% between 4 and 11 hours, and 46% later than 12 hours postvaccination.

Overall, 152 (29%) cases met the BCCD for anaphylaxis.(Table 4.2) Among the 33 reported cases of anaphylaxis, 20 (61%) met the BCCD, whereas the 13 others experienced isolated respiratory symptoms for which 10 received epinephrine. For the other 132 cases meeting the BCCD, 38 (29%) experienced symptom onset <1 hour postvaccination, 13(10%) between 1-3 hours and 81 (61%) at  $\geq 4$  hours. In AS cases with onset >1 hour postvaccination, ORS cases were more likely than allergy cases to meet the BCCD (60/150=40% versus 72/347=21%;  $P < .0001$ ), although they were less likely to meet Level 1 diagnostic certainty (7/60=12% versus 33/72=46%;  $P < .0001$ ). Compared to reported anaphylaxis cases, BCCD-based anaphylaxis cases had more skin/mucosal changes, but fewer respiratory symptoms.(Table 4.3) Cases classified as ORS reported less conjunctivitis, hoarse voice and gastrointestinal symptoms, while cases re-classified as allergy had less pruritic rashes and conjunctivitis, but more sensations of throat closure, coughing and bronchospasm than those initially reported as such.

When considering only the 58 BCCD anaphylaxis cases with onset <1 hour postvaccination, the rate of anaphylaxis was 13 cases per million doses administered (95%CI:10-17 per million doses). Epinephrine was administered to only 45% (26/58) of the BCCD cases compared to 70% (23/33) of the patients initially reported as anaphylaxis. Among the 62 patients who received an injection of epinephrine within the hour postvaccination, 37% (23) were initially reported as anaphylaxis and 42% (26) met the BCCD. Most cases who received epinephrine and did not meet the BCCD had isolated respiratory symptoms (65%) or localized skin/mucosal involvement.

One fatal case of anaphylaxis was reported in an 80-year old male with underlying respiratory and vascular disease who presented dyspnea and wheezing 90 minutes postvaccination. On arrival at the hospital, he was hypertensive (BP:187/102) and experiencing oxygen desaturation (O<sub>2</sub> saturation: 60%). During intubation, he aspirated and

subsequently showed oedema of the airway, aspiration pneumonia, and died of renal failure approximately one week later. Because all symptoms were confined to the respiratory system, he did not meet the BCCD of anaphylaxis although he was reported as such.

#### **4.5 Discussion**

In the fall of 2009, numerous reports of AS following monovalent AS03-adjuvanted H1N1pdm09 vaccination were submitted to the passive AEFI surveillance system in Quebec. Anaphylaxis was initially reported at a rate of 8 per million doses administered (95%CI:5–11), 20-fold higher than reported in the previous six years and substantially exceeding the expected rate of <1 case per million cited in the literature.[4, 114, 115, 122]

Typically, anaphylaxis caused by an injected antigen occurs shortly (<30minutes) post-injection. While the BCCD identifies the clinical characteristics of anaphylaxis, it does not address causality and therefore includes no time criteria. Anaphylaxis occurring >1 hour postvaccination, and meeting BCCD diagnostic certainty level 1 criteria, is likely a real case but is unlikely to be caused by vaccination.[65] Using the BCCD to ascertain cases, and considering only those that occurred <1 hour postvaccination as causally-related, we estimated the incidence at 13 BCCD-defined cases of anaphylaxis per million doses administered, although including cases with later onset would have resulted in a rate 2-3-fold greater. The strict application of BCCD to all AS cases with symptom onset <1 hour after vaccination identified nearly 2-fold more cases than reported suggesting that even amid the highly informed and monitored setting of a mass immunization campaign, anaphylaxis was underdiagnosed. The underdiagnosis of anaphylaxis is not unique to immunization.[77, 165, 166]

Epinephrine is the main treatment for anaphylaxis and its early administration rapidly halts progression, but may contribute to an underestimation of anaphylaxis occurrence and risk.[77] In our series, many reported cases of anaphylaxis not meeting the BCCD only had respiratory symptoms and had received epinephrine. Without this treatment some may have progressed to fulfill BCCD criteria, suggesting that the rate of anaphylaxis may be even

higher than our BCCD-confirmed estimate of 13 cases per million. Conversely, lack of epinephrine use introduces another type of bias. The lower rate of epinephrine use in BCCD-confirmed cases compared to those initially reported as anaphylaxis (45% vs 70%) does not mean the former were not true anaphylaxis. The perception that anaphylaxis almost inexorably causes shock and death if left untreated is incorrect; anaphylaxis is often a self-resolving condition. Cases who spontaneously recovered may have been less likely to be reported as anaphylaxis, creating a reporting bias. Our findings on epinephrine use are consistent with the published literature suggesting that only 30-45% of true anaphylaxis cases with other triggering antigens, receive epinephrine.[167]

The underreporting of anaphylaxis does not appear to be specific to the pandemic vaccine, but may be more pronounced for influenza than for other vaccines. Between 2003 and 2008, the provincial passive surveillance system received 38 reports of AS implicating both skin/mucosal and respiratory systems. Among those, 4/19 (21%) cases following influenza vaccines were reported as anaphylaxis, while 13/19 (68%) cases following other vaccines were reported as such. This may be attributable, at least in part, to the overlap between case definitions of anaphylaxis and ORS which per definition is only defined in relation to influenza vaccine. In our series, 95% of ORS cases had the concomitant presence of mucocutaneous and respiratory symptoms (facial oedema/conjunctivitis and throat tightening, hoarse voice or dyspnea). Clinicians reporting AEFI for influenza vaccines are faced with choosing one diagnosis over another, and except for the notable absence of urticaria and pruritus in ORS, it is difficult to know what drives this decision.

The incidence of anaphylaxis, ORS and allergy was significantly affected by both gender and age. Cases were reported primarily by women (74%) who were, adjusting for doses administered, two-fold more likely than men to report any AS. Although it may reflect a greater female tendency to report, gender differences were greatest between 14 and 50 years of age, and may have a biological basis. Anaphylaxis and immediate hypersensitivity, but particularly drug allergy, also occur more frequently in women of childbearing age.[66, 80] Although the reasons for this increased susceptibility are largely unknown, sex hormones have been shown to modulate immune responses as well as favoring Th2

cytokine profiles.[80, 168] This sexual dimorphism in the risk of AS following immunization deserves more attention and may shed light on the causative mechanisms implicated in drug hypersensitivity reactions more generally.

The reporting rate of anaphylaxis following vaccination is not well quantified. Estimates vary from <1 to 10 per million doses of vaccine, but most are based on a small number of vaccinated individuals (relative to such a small rate), and are rarely specific to influenza vaccines.[4, 114, 122] The largest study was published by the US Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) which received, between 1991 and 2001, 452 reports of “anaphylactoid reaction” following the administration of >1.9 billion doses of vaccine (0.2cases/million doses distributed).[120] Although half of the administered doses were influenza vaccines, an influenza-vaccine specific rate was not presented but would not exceed 1 case per million doses. Universal vaccination with a novel adjuvanted vaccine in the pandemic context may have been associated with increased anxiety and public awareness, possibly contributing to enhanced AEFI reporting for both adjuvanted and unadjuvanted vaccines, particularly among HCW immunized during the first two weeks of the campaign. However, rates of anaphylaxis following pandemic immunization were 20-fold greater than previously reported with seasonal vaccines, and while enhanced awareness surely led to an increase, it is unlikely to be the sole or predominant explanation.[141, 169]

We found no differences in rates between adjuvanted and unadjuvanted vaccines or between lots of AS03 adjuvant except for lot 9A, which had a rate of 19 reported anaphylaxis cases per million doses administered (1 in 52,000 vaccinees). Early in the campaign, health authorities considered withdrawal of lot 9A, but with initially suboptimal supply of vaccine rolled out at the height of the pandemic, the risk of contracting and dying from pandemic influenza remained higher than the risk of developing anaphylaxis, leaving the balance of risks and benefits in favour of keeping this vaccine lot in circulation.[29] The CSL unadjuvanted vaccine (Panvax, CSL Biotherapies) also had a higher rate of AS, which was mostly attributable to a higher rate of ORS (17 vs 6 per 100,000 doses;  $P = .01$ ). However, given its selective administration in pregnant women, the small number of doses administered, and the broad confidence intervals, this estimate should be interpreted

cautiously. The Australian reporting rate of AEFI following pandemic immunization, where the CSL vaccine was administered to 3.5 million adults, was >10-fold higher than for seasonal TIV (34 vs 3 per 100,000 doses), suggesting this vaccine may have indeed been more reactogenic.[143]

Countries which used AS03-adjuvanted pandemic vaccines reported anaphylaxis rates between 5–14 cases per million doses, which is consistent with our estimates, but higher than that reported by the manufacturer. (Figure 4.2) [140, 141, 143-150, 152-157] In their analyses, Tavarès et al. could only confirm a quarter of cases using the BCCD, which led to a lower rate of 2 confirmed cases per million doses.[170] In our series, use of the BCCD similarly excluded 13 (39%) cases reported as anaphylaxis but when systematically applied to all AS reports, added 38 cases of anaphylaxis for a final rate of 13 per million doses. Rates of reported anaphylaxis following AS03-adjuvanted vaccines were similar in Quebec, Canada and throughout most of Europe, but are higher than those reported in Europe for the MF59-adjuvanted pandemic vaccine (3 per million doses) and for unadjuvanted pandemic vaccines used in the United States, China, and Australia (<1 per million).[140, 141, 143, 171] Rates of AEFI were 3-fold higher for AS03-adjuvanted than unadjuvanted pandemic vaccines administered in France (94 vs 34 per 100,000 doses), and 6-fold greater than for MF59 adjuvanted vaccines in the Netherlands (250 vs 40 per 100,000).[150, 154] Spontaneous reporting of AS in Canada, including anaphylaxis, returned to baseline levels the following season although the unadjuvanted seasonal TIV from the same manufacturer (GSK) included the same H1N1pdm09 strain. These observations suggest that the adjuvant, or characteristics associated with the monovalent adjuvanted formulation, may have contributed to the pandemic excess.

At this time, we cannot accurately estimate the proportion of reported AS cases which were biologically related to the AS03-adjuvant, or to the H1N1pdm09 antigen. Until now, adjuvanted vaccines have been mostly restricted to pandemic H5N1 and H1N1 vaccines or seasonal vaccines for the elderly. The squalene-based AS03 adjuvant is not currently used for seasonal TIV, although AS03-based formulations are still being developed.[172] A similar MF59-adjuvanted vaccine, previously used in the elderly, has recently demonstrated

better protection in children than current subunit unadjuvanted vaccines and may soon be marketed for use in children. This safety signal, emerging from the broad-scale use of an AS03-adjuvanted influenza vaccine in children and younger adults, highlights the need for increased surveillance when introducing new adjuvants or adjuvanted vaccines into immunization programs or into new subgroups of the population.

**Table 4.1 Characteristics of cases by type of diagnosis reported**

	<u>Anaphylaxis</u>	<u>Oculorespiratory Syndrome*</u>		<u>Allergy</u>		<u>All Cases</u>
	with description of events	without description of events	with description of events	without description of events	with description of events	
	N=33	N=113	N=150	N=109	N=347	N=752
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
<b>Gender</b>						
Female	27 (82)	74 (65)	113 (75)	83 (76)	262 (76)	559 (74)
<b>Age category, years</b>						
<20	11 (33)	31(27)	36 (24)	31(28)	128 (37)	237 (32)
30-39	7 (21)	30(27)	32 (21)	28(26)	87 (25)	184 (24)
40-59	10 (30)	33(29)	60 (40)	34(31)	98 (28)	235 (31)
≥ 60	5 (15)	19(17)	22 (15)	16(15)	34 (10)	96 (13)
Mean Age	34.1 ± 22.4	35.7 ± 21.5	38.0 ± 20.4	<b>36.0 ± 20.7</b>	<b>31.2 ± 21.8†</b>	34.1 ± 21.5
<b>Other</b>						
History of allergy	16 (48)	<b>21(19)</b>	<b>75 (50) †</b>	51(47)	181 (52)	344 (46)
Chronic disease	10 (30)	<b>16(14)</b>	<b>51 (34) †</b>	<b>39(36)</b>	<b>77 (22) †</b>	193 (26)
Prior AEFI	0 (0)	2(2)	7 (5)	4(4)	18 (5)	31 (4)
<b>Vaccine administered</b>						
GSK, AS03-Adjuvanted	32 (97)	107(95)	144 (96)	102(94)	336 (97)	721 (96)
GSK, Unadjuvanted	0 (0)	3(3)	3 (2)	5(5)	9 (3)	20 (3)
CSL, Unadjuvanted	1 (3)	3(3)	3 (2)	2(2)	2 (1)	11 (1)

(Table 4.1 Continues)

(Table 4.1 Continued)

	<b>Anaphylaxis</b>	<b>Oculo-respiratory Syndrome*</b>		<b>Allergy</b>		<b>All Cases</b>
	with description of events N=33 N (%)	without description of events N=113 N (%)	with description of events N=150 N (%)	without description of events N=109 N (%)	with description of events N=347 N (%)	N=752 N (%)
<b>Delay to onset, in hours</b>						
<1	32 (97)	7(6)	25 (17)	28(26)	111 (32)	203 (28)
1-3	1 (3)	10(9)	27 (18)	13(12)	35 (10)	86 (12)
4-11	0 (0)	10(10)	32 (21)	12(11)	47 (14)	101 (14)
≥ 12	0 (0)	71(63)	66 (44)	43(39)	154 (44)	334 (46)
Missing		15 (13)	-	13 (12)		28 (4)
Mean ± s.d.	0.2 ± 0.3	<b>21.1 ± 21.4</b>	<b>12.3 ± 20.0†</b>	16.3 ± 25.9	16.0 ± 21.0	15.2 ± 21.4
<b>Duration, in days</b>						
<1	16 (70)	10(9)	20 (13)	17(16)	85 (31)	148 (20)
1-2	3 (13)	14(12)	47 (31)	12(11)	73 (27)	148 (20)
3-7	3 (13)	6(5)	46 (31)	24(22)	73 (27)	152 (20)
≥ 7	1 (4)	4(4)	19 (13)	24(22)	43 (16)	90 (12)
Missing		<b>79 (70)</b>	<b>18 (12)</b>	<b>32 (29)</b>	<b>75 (22)</b>	214 (28)
Mean ± s.d.	1.1 ± 1.8	<b>5.7± 13.4</b>	<b>3.8±4.4†</b>	<b>6.2 ± 7.5</b>	<b>4.0 ± 7.9†</b>	4.2 ± 7.5
Median	0.1	1	3	4	2	2

\*Using the National Advisory Committee on Immunization (NACI) definition: bilateral red eyes, facial swelling, or respiratory symptoms (cough, wheeze, chest tightness, difficulty breathing, difficulty swallowing/throat tightness, hoarseness or sore throat) with onset within 24 hours of influenza immunization.: † P < .05 (in comparing characteristics of cases with and without supporting description of event)



**Table 4.2 Cases meeting the Brighton Collaboration Case Definitions of Anaphylaxis, by type of diagnosis initially reported and interval between vaccination and symptom onset**

Brighton case definition met	<i>Onset &lt;1 hour</i> <i>N=136</i>		<i>Onset 1-3 hours</i> <i>N=62</i>		<i>Onset ≥ 4 hours</i> <i>N=299</i>		<i>Total</i> <i>N=530</i>	
	<i>Anaphylaxis</i>	<i>ORS*</i>	<i>Allergy</i>	<i>ORS *</i>	<i>Allergy</i>	<i>ORS *</i>	<i>Allergy</i>	
	N=33	N=25	N=111	N=27	N=35	N=98	N=201	
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
<b>Total</b>	<b>20 (61)</b>	<b>8 (32)</b>	<b>30 (27)</b>	<b>9 (33)</b>	<b>4 (11)</b>	<b>43 (44)</b>	<b>38 (19)</b>	<b>152 (29)</b>
Certainty Level 1	8 (24)	1 (4)	11 (10)	1 (4)	2 (6)	5 (5)	20 (10)	48 (9)
Certainty Level 2	11 (33)	2 (8)	13 (12)	3 (11)	2 (6)	16 (16)	15 (7)	62 (12)
Certainty Level 3	1 (3)	5 (20)	6 (5)	5 (19)	0 (0)	22 (22)	3 (2)	42 (8)

\* *Oculo-respiratory Syndrome (ORS) Using the National Advisory Committee on Immunization (NACI) definition: bilateral red eyes, facial swelling, or respiratory symptoms (cough, wheeze, chest tightness, difficulty breathing, difficulty swallowing/throat tightness, hoarseness or sore throat) with onset within 24 hours of influenza immunization.*

**Table 4.3 Clinical presentation of all cases with allergic symptoms with diagnosis as reported to public health or restricted to those with symptom onset <1 hour after vaccination and reclassified by standardized case definitions (Brighton case definition for anaphylaxis and NACI case definition for the oculorespiratory syndrome (ORS))**

	All cases with allergic symptoms by diagnosis as reported to public health				Cases with symptom onset <1 hour after vaccination reclassified according to standardized case definitions			
	Anaphylaxis	ORS*	Allergy	Total	Brighton Anaphylaxis	Non- anaphylactic ORS*	Non- anaphylactic Allergy	Total
	N=33 n (%)	N=150 n (%)	N=347 n (%)	N=530 n (%)	N=58 n (%)	N=17 n (%)	N=93 n (%)	N=168
<b>Cardiovascular</b>	<b>8 (24)</b>	<b>3 (2)</b>	<b>16 (5)</b>	<b>27 (5)</b>	<b>8 (14)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>11 (12)</b>	<b>19 (11)</b>
Decreased /Loss consciousness	5 (15)	1 (1)	7 (2)	13 (2)	4 (7)	0 (0)	6 (6)	10 (6)
Tachycardia / Palpitations	3 (9)	2 (1)	9 (3)	14 (3)	4 (7)	0 (0)	5 (5)	9 (5)
Measured hypotension	1 (3)	0 (0)	1 (0)	2 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
<b>Gastrointestinal</b>	<b>7 (21)</b>	<b>27 (8)</b>	<b>28 (19)</b>	<b>62 (12)</b>	<b>19 (33)</b>	<b>2 (12)</b>	<b>2 (2)</b>	<b>23 (14)</b>
Abdominal pain/diarrhea	7 (21)	28 (19)	27 (8)	62 (12)	19 (33)	2 (12)	2 (2)	23 (14)
Nausea/vomiting	5 (15)	25 (17)	21 (6)	51 (10)	16 (28)	1 (6)	1 (1)	18 (11)
<b>Health services required</b>								
Received epinephrine	23 (70)	4 (3)	38 (11)	65 (12)	26 (45)	1 (6)	35 (38)	62 (37)
Medical consultation	30 (91)	63 (42)	209 (60)	302 (57)	44 (76)	7 (41)	69 (74)	120 (71)
Hospitalization	1 (3)	3 (2)	4 (1)	8 (2)	1 (2)	1 (6)	1 (1)	3 (2)

\*Oculorespiratory Syndrome (ORS) Using the National Advisory Committee on Immunization (NACI) definition: bilateral red eyes, facial swelling, or respiratory symptoms (cough, wheeze, chest tightness, difficulty breathing, difficulty swallowing/throat tightness, hoarseness or sore throat) with onset within 24 hours of influenza immunization.

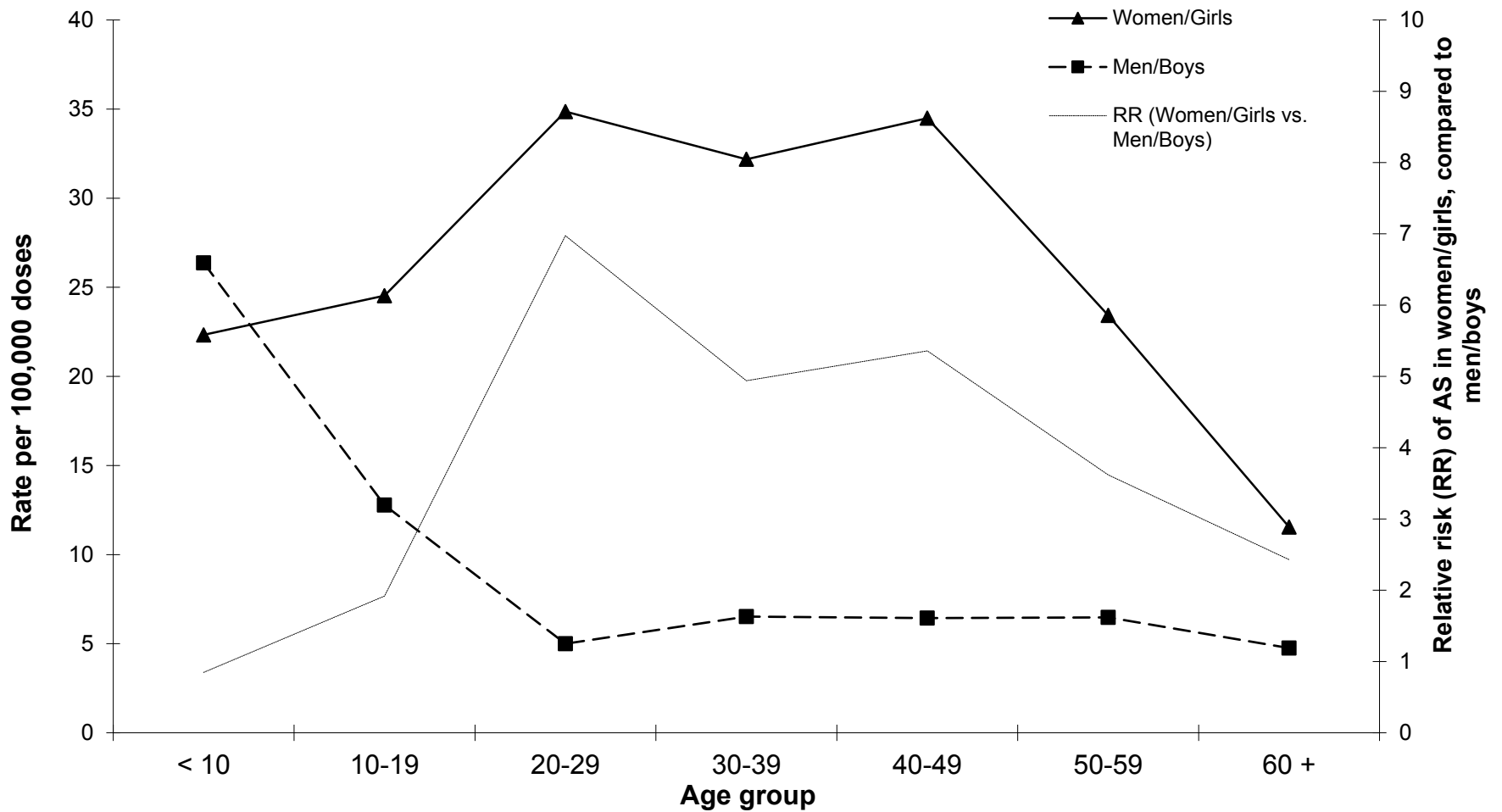
(Table 4.3 Continues)

(Table 4.3 Continued)

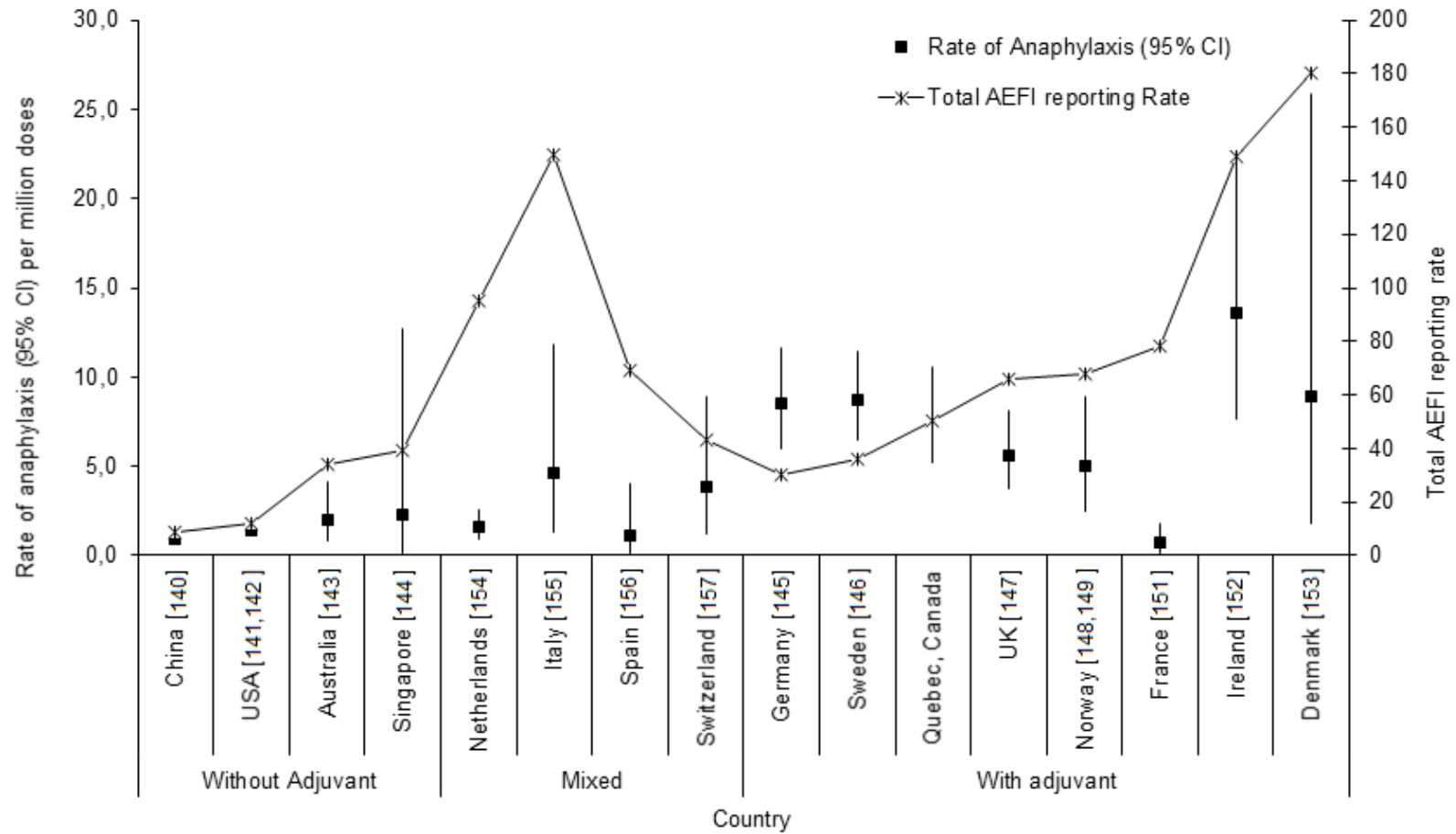
	All cases with allergic symptoms by diagnosis as reported to public health				Cases with symptom onset <1 hour after vaccination reclassified according to standardized case definitions			
	Anaphylaxis	ORS*	Allergy	Total	Brighton Anaphylaxis	Non- anaphylactic ORS*	Non- anaphylactic Allergy	Total
	N=33 n (%)	N=150 n (%)	N=347 n (%)	N=530 n (%)	N=58 n (%)	N=17 n (%)	N=93 n (%)	N=168
<b>Dermatologic/mucosal</b>	<b>16 (49)</b>	<b>105 (70)</b>	<b>265 (76)</b>	<b>386 (73)</b>	<b>45 (78)</b>	<b>9 (53)</b>	<b>28 (30)</b>	<b>82 (49)</b>
Any pruritic rash	8 (24)	1 (1)	195 (56)	204 (38)	17 (29)	0 (0)	18 (19)	35 (21)
Angioedema (excl. airway)	10 (30)	54 (36)	66 (19)	130 (25)	20 (34)	4 (24)	7 (8)	31 (18)
Red/itchy eyes	2 (6)	74 (49)	20 (6)	96 (18)	7 (12)	6 (35)	3 (3)	16 (10)
Pruritus, without rash	0 (0)	6 (4)	43 (12)	48 (9)	9 (16)	1 (6)	10 (11)	20 (13)
Injection site urticaria	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
<b>Respiratory</b>	<b>33 (100)</b>	<b>87 (58)</b>	<b>120 (35)</b>	<b>295 (55)</b>	<b>58 (100)</b>	<b>8 (47)</b>	<b>50 (54)</b>	<b>116 (69)</b>
Airway oedema	16 (49)	8 (5)	55 (16)	78 (14)	20 (34)	0 (0)	20 (22)	40 (24)
Bronchospasm/ wheezing	9 (27)	8 (5)	8 (2)	25 (5)	7 (12)	0 (0)	8 (9)	15 (9)
Dyspnea (w/o wheezing)	18 (55)	49 (32)	35 (10)	99 (19)	26 (45)	5 (29)	16 (17)	47 (28)
Coughing	13 (39)	33 (22)	17 (5)	63 (12)	10 (17)	4 (24)	12 (13)	26 (15)
Sensation of throat closure	18 (55)	12 (8)	29 (8)	59 (11)	22 (38)	1 (6)	25 (27)	48 (29)
Hoarse voice	5 (15)	18 (12)	11 (3)	34 (6)	7 (12)	1 (6)	7 (8)	15 (9)
Tachypnea	3 (9)	0 (0)	0 (0)	3 (1)	2 (3)	0 (0)	1 (1)	3 (2)
Cyanosis	2 (6)	0 (0)	9 (3)	11 (2)	5 (9)	0 (0)	5 (5)	10 (6)

\*Oculo-respiratory Syndrome (ORS) Using the National Advisory Committee on Immunization (NACI) definition: bilateral red eyes, facial swelling, or respiratory symptoms (cough, wheeze, chest tightness, difficulty breathing, difficulty swallowing/throat tightness, hoarseness or sore throat) with onset within 24 hours of influenza immunization.

**Figure 4.1 Rates of allergic symptoms (AS) per 100,000 doses administered by age and gender, and dose-adjusted relative risk of AS in women/girls compared to men/boys**



**Figure 4.2 Worldwide reporting rates of anaphylaxis following the administration of unadjuvanted and adjuvanted H1N1pdm09 monovalent influenza vaccines, per million doses administered**





## **CHAPITRE 5**





**CHAPITRE 5: Risk factors associated with anaphylaxis and other allergic-like events following receipt of 2009 monovalent AS03-  
adjuvanted pandemic influenza vaccine in Quebec, Canada**

**Article soumis, sous forme manuscrite :**

Rouleau I, De Serres G, Skowronski DM, Drolet JP, Toth E, Landry M. Risk factors associated with anaphylaxis and other allergic-like events following receipt of 2009 monovalent AS03-  
adjuvanted pandemic influenza vaccine in Quebec, Canada. *Vaccine* 32(28): 3480-3487



## 5.1 Résumé

Suite à l'observation d'un taux élevé d'anaphylaxie et d'autres MCI d'allure allergique après l'administration du vaccin contre la grippe pandémique, nous avons réalisé une étude cas-témoins pour identifier des facteurs de risque associés à ces événements. Un total de 435 cas, dont 50 anaphylaxies, ont été comparés à 849 témoins appariés pour le sexe et l'âge et choisis aléatoirement dans le registre québécois de vaccination contre la grippe pandémique. Les facteurs de risque potentiels suivants ont été évalués par entrevues téléphoniques: données sociodémographiques, antécédents médicaux personnels d'allergie, l'utilisation de médicaments ou la présence d'une infection respiratoire aiguë (IRA) dans les jours précédant la vaccination. Nos résultats démontrent que les allergies IgE-dépendantes aux allergènes potentiellement contenus dans le vaccin (*p. ex.* œufs, poisson, thimerosal) étaient rares, tant chez les cas que chez les témoins. Par contre, les personnes qui présentaient une IRA au moment de la vaccination, celles qui rapportent des allergies alimentaires (*p. ex.* fruits de mer), les travailleurs de la santé et les personnes vaccinées durant les quatre premières semaines de la campagne de vaccination présentaient un risque accru alors que celles qui consommaient de l'alcool ( $\geq 1$  consommation hebdomadaire) avaient un risque diminué. Malgré le nombre importants de facteurs de risque potentiels considérés, nos résultats suggèrent que les anaphylaxies et les autres MCI d'allure allergique demeurent, pour la plupart, des événements inexplicables. Toutefois, la prédominance des femmes en âge de procréer parmi les cas déclarés suggère que le risque pourrait être déterminé en partie par des influences hormonales.



## 5.2 Introduction

In 2009 in Quebec, Canada, the population was vaccinated in public health clinics mostly with an AS03-adjuvanted monovalent pandemic influenza A(H1N1)pdm09 vaccine (Arepanrix®, GlaxoSmithKline). By the end of the campaign, ~4.4 million doses of AS03-adjuvanted vaccine had been administered and overall AEFI reporting rates for pandemic vaccines were 2-3 times greater than usually seen with non-adjuvanted seasonal trivalent inactivated vaccines (TIV) (51 vs. 19 cases per 100 000 doses).[29] While general reporting was probably stimulated by the mass campaign and the use of a new adjuvanted product, there was a disproportionate reporting of allergic-like events (ALE). The rate of anaphylaxis alone reached 8 cases per million doses a 20-fold increase compared to the rate of 0.4 per million TIV doses reported during the previous 6 seasons.[30] This differential increase in reporting suggested that anaphylaxis and other allergic-like events could not be explained by stimulated reporting alone. Since 2010-2011, the reporting rates for anaphylaxis and other allergic-like events observed with seasonal vaccine have returned to baseline levels (0.1-0.2 and 1.7-2.7 per 100 000 doses, respectively), although seasonal trivalent vaccines used since 2010 contain no adjuvant but the same pandemic influenza strain and a greater amount of hemagglutinin (15 vs 3.75 µg).

Approximately 75% of ALE reports came from women (60% of which were of childbearing age) and dose-adjusted rates of anaphylaxis were four times higher in women than in men (11.5 vs. 3.0 per million doses, respectively). Reports also came disproportionately from healthcare workers, who were twice as likely as other vaccinees to report an allergic-like event following pandemic vaccination. While 41% of cases reported a history of allergy to either food, drugs or respiratory allergens, clinical investigations conducted among nearly 100 reported cases showed that few, if any, were IgE-mediated.[30, 163]

Research related to post-vaccination ALE has generally focused on vaccine constituents that may be associated with anaphylaxis (e.g., gelatin, egg proteins, latex, antibiotics) whereas host and environmental factors have rarely been studied.[173, 174] Immunological mechanisms involved in anaphylaxis may be IgE-dependent (e.g., foods, venoms,

medications, latex) or independent (e.g., radiocontrast media (RCM), NSAIDs, Dextran).[53, 56, 57] Direct, non-immunologic, mast cell activation has also been demonstrated with alcohol, opiates, and RCM. Risk of anaphylaxis is affected by age, gender, concomitant diseases (e.g., pulmonary and cardiovascular disease, atopy), concurrent medication, or alcohol use.[53, 56, 57, 173, 174] Several other factors can amplify the severity of anaphylactic episodes (e.g., physical activity, acute infection, premenstrual status,  $\beta$ -adrenergic blockers, and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors) and can interact synergistically.[175] Whether these risk factors influence the risk of postvaccination ALE is unknown.

The high reporting rate of anaphylaxis and other ALE following A(H1N1)pdm09 vaccination in Quebec led to concern for subsequent seasonal TIV containing the same pandemic viral antigen. An epidemiological investigation was mandated to better understand and quantify factors possibly contributing to vaccine-associated ALE. This matched case-control study assessed medical conditions, medications or other factors potentially associated with anaphylaxis and other ALE following monovalent AS03-adjuvanted influenza A(H1N1)pdm09 vaccine receipt.

## **5.3 Methods**

### ***5.3.1 Setting and study design***

This age-sex frequency matched case-control study was conducted between May 20 and July 20, 2010, approximately 5-8months after the pandemic vaccination campaign. The investigation was implemented through provisions of the Public Health Act and without requirement for ethics review.[39]

We identified allergic-like events following pandemic H1N1 vaccination reported to the Quebec Adverse Event Surveillance System database (known as ESPRI) under diagnoses of “anaphylaxis”, oculo-respiratory syndrome (ORS) or “allergy ” (e.g., bronchospasm, oedema of the mouth/throat, facial/generalized oedema, urticaria or pruritic rashes). Details pertaining to the passive AEFI surveillance in Quebec have been previously described.[30]

Deceased patients, those with symptom onset >24h after vaccination, and the elderly aged  $\geq 65$  years (who were not prioritized for pandemic vaccination owing to impressions of lower risk and pre-existing antibody protection) were excluded.

For each case, two controls were randomly selected from the Pandemic Influenza Vaccination Registry (PIVR) established to record every dose of pandemic vaccine administered in the province along with relevant patient identifiers and demographics, and additional key vaccine-related characteristics (lot number, etc).[29] As the female-to-male ratio among cases was 1:1 before 14 years of age and 3:1 between 14-64 years, controls were frequency-matched by gender respecting the female-to-male ratio observed in the two age groups (< 14 years or 14-64). We excluded controls who, upon recruitment, reported AS  $\leq 24$ h after vaccination or anesthesia/paresthesia  $\leq 72$  hours (due to another ongoing case-control study).[176] Cases or controls unable to speak French or English were also excluded.

### ***5.3.2 Data Collection and study variables***

Trained nurses conducted standardized phone questionnaires with all study participants or, for minors <14years old, the child's parents or legal guardians. Each sign and symptom required to apply the Brighton case definition of anaphylaxis and the ORS case definition of Canada's National Advisory Committee on Immunization (NACI) were systematically queried. For cases and controls, we also collected demographics, personal and family medical conditions, obstetrical history (para, gravida, aborta), use of medication within 48h of vaccination, the presence of an acute respiratory illness (ARI) at the time of vaccination (e.g. fever, respiratory infection, or influenza-like illness), reported allergy to potential allergenic components of the vaccine (i.e. eggs, fish, shellfish, thimerosal, latex), regular alcohol use and physical activity. Medications were classified according to first and second levels of the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system.[177] Alcohol exposure and obstetrical history were not assessed in children <14 years old.

### **5.3.3 Case definitions**

Because of the overlap in clinical criteria required to meet the BCCD of anaphylaxis and the NACI definition of ORS, clinical case definitions were applied sequentially. Cases were first classified for anaphylaxis then were assessed for ORS. Cases that did not meet either definitions were left categorized as ALE.

The Brighton Collaboration Case Definition (BCCD) was only applied to all reported ALE cases with symptom onset <1 hour after vaccination, as anaphylaxis caused by an injectable antigen is expected to occur rapidly after administration.[65] To classify remaining cases, we applied the NACI case definition of ORS, defined as bilateral red eyes, and/or facial swelling, and/or respiratory symptoms (cough, wheeze, chest tightness, difficulty breathing, difficulty swallowing/throat tightness, hoarseness or sore throat) with onset  $\leq 24$ h after influenza vaccination.[164] To improve specificity, patients who experienced pruritic rashes, a symptom typically absent with ORS, were not eligible as ORS cases.[134] All remaining allergic-like events (ALE) were sub-classified either as “immediate” (i-ALE) if symptom onset was < 4 hours, or as “delayed” (d-ALE) if symptom onset was  $\geq 4$  hours after vaccination.[102, 103]

### **5.3.4 Statistical analyses**

Separate unconditional regression models were built for BCCD-Anaphylaxis, NACI-ORS, i-ALE, d-ALE, and all allergic-like events. Respective odds ratios and 95% confidence intervals adjusted for sex and age group used for frequency-matching (<14years/14-64years) were estimated for potential risk factors. Variables associated with the outcome at a significance threshold of  $P = .20$  were considered for forward inclusion in multivariate models. The final models retained factors which were statistically associated with the outcome ( $P < .05$ ), and variables which induced >15% confounding in any of the previously included risk factors. The marginal contribution of each variable to the model was estimated with a logistic pseudo-partial correlation.[178]



## **5.4 Results**

### ***5.4.1 Participation***

Among 753 reported allergic-like events (33 anaphylaxis, 263 ORS, and 457 “allergy”), 144 (21%) were excluded due to age  $\geq 65$  years (n=58), symptom onset  $>24$ h after vaccination (n=95), or both (n=9). Among the 591 eligible cases, 471 were reached (80%) and 36 declined participation (6%) including 22 cases reported as ORS (8%) and 14 of those reported as allergy (3%). Successful interviews were available for analysis in 435 (74%) cases reported with pandemic vaccines.

Among the 1,014 potential controls selected from the vaccination registry, 849(84%) were reached: 136 (16%) declined participation, 12(2%) were excluded for anesthesia/paresthesia, and 12 (2%) were excluded because they reported an allergic-like event following pandemic vaccination (2% of women vs. 0.5% of men;  $P = .20$ ). Participation rate among controls was 70% overall and 83% among those reached. Cases overall were similar to controls with respect to mean age (31years,  $P = .40$ ), but there were more women than men among anaphylaxis cases (94% vs. 72%,  $P < .001$ ), and cases of d-ALE were younger than controls (26 vs. 31years,  $P < .001$ ).

### ***5.4.2 Standardized clinical presentation***

Among the 20 cases initially reported to public health as anaphylaxis, only 10 (50%) met the BCCD for anaphylaxis, but 40 other cases (4 initially reported as ORS and 36 as allergy) actually met the BCCD for a total of 50 BCCD-anaphylaxis cases.(Table 5.1) Among them, 45 (90%) were classified at BCCD certainty Level 1 with  $\geq 1$  major dermatologic/mucosal (urticaria 33%, angioedema 40% or both 27%) and  $\geq 1$  major respiratory manifestation (bronchospasm 40%, airway oedema 67%, or evidence of tachypnea and cyanosis 16%). The remaining 5 cases (10%) met BCCD certainty Level 2: all had major dermatologic/mucosal signs (urticaria 60%, angioedema 20% or both 20%) but minor respiratory symptoms. Epinephrine was administered to 20 (40%) anaphylaxis cases, all of which met certainty level 1, and 4 (9%) were hospitalized.

The standardized NACI ORS definition was met by 177 cases including 116 of the 156 patients initially reported as ORS cases (74%), 8/20 reported as anaphylaxis (40%) and 53/259 of those reported as allergy (20%). Among the 177 NACI-ORS cases, 12% (22) had all three components of ORS (bilateral conjunctivitis, facial oedema and respiratory symptoms), 23% had 2 components of the definition (11% respiratory/oedema, 8% respiratory/conjunctivitis, and 5% oedema/conjunctivitis). The majority of cases (65%) reported only one component (47% respiratory, 13% oedema, 5% conjunctivitis).

The remaining 208 cases were classified as i-ALE (n=97) or d-ALE (n=111) according on the delay to onset of symptoms. This includes 170 of the 259 (66%) cases initially reported as allergy, 36/156 (23%) as ORS, and 2/20 (10%) as anaphylaxis. Both i-ALE and d-ALE frequently included urticaria (54% and 68%, respectively) and i-ALE more frequently involved respiratory symptoms (47%) and use of epinephrine (34%) than did d-ALE (24% and 2%). Many i-ALE cases reported symptoms in  $\geq 2$  organ systems (45%), but only 7% fulfilled the BCCD. Mean delay to onset for i-ALE cases 46 minutes after vaccination, d-ALE cases was 20 hours.

Anaphylaxis and ORS cases more often included respiratory symptoms (98% and 78%, respectively), than cases of i-ALE (47%), and d-ALE (24%). The majority of AS cases reported skin/mucosal symptoms (67%), although angioedema was more frequent among anaphylaxis cases (64% vs. 15-32% for other categories.)

#### ***5.4.3 Risk factor assessment***

Univariate analyses included 63 potential risk factors, of which 42 met the statistical threshold ( $P < .20$ ) for inclusion in multivariate analyses.(Table 5.2) After multivariate logistic regression, 12 risk factors and 3 protective factors were retained in various models.(Table 5.3) Cases classified as anaphylaxis, ORS, and i-ALE shared common risk factors, while d-ALE cases exhibited a slightly different subset of risks.

Alcohol consumption (drinking  $\geq 1$  alcoholic beverage/week) comprised the largest proportion of explained deviance (12%), decreasing the risk of anaphylaxis (odds ratio, 0.26 [95% confidence interval 0.13-0.57]), ORS (0.48 [0.31-0.74]), i-ALE (0.45 [0.26-0.81]) or any event (0.46 [0.33-0.64]).(Table 5.3) There was no indication of a dose-response relationship and alcohol exposure on the day of immunization was not associated with AS. (Table 5.2) Patients who were physically active (i.e. 5h/week for 5-18 years old, 3h/week in adults) also had a reduced risk of ORS (0.49 [0.32-0.76]) and d-ALE (0.35 [0.21-0.59]).

An acute respiratory infection (ARI) at the time of vaccination or in the previous week was the second most important variable, representing 11% of explained deviance.(Table 5.3) It was significantly associated with an increased risk of anaphylaxis (7.67 [3.04-13.37]), ORS (3.24 [1.65-6.38]), i-ALE (2.66[1.19–5.94]), d-ALE (3.39[1.69–6.83]) and any event (3.14 [1.90–5.18]. Use of asthma inhalers (e.g., short-acting  $\beta$ -adrenergic agonists, glucocorticoids) was also associated with an increased risk of any event (2.71[1.37–5.38]), ORS (3.38[1.50-762]) and i-ALE (4.33[1.72–10.9]) but was not significant for anaphylaxis or d-ALE.

Overall, 208 participants reported drug allergies and 57 (27%) reported this to  $>1$  drug (34% of cases and 19% of controls,  $P = 0.02$ ). Reported drug allergy was not associated with anaphylaxis but significantly increased the risk of ORS (2.02 [1.26–3.24]), i-ALE (1.91 [1.06-3.44]) and any event (1.58 [1.10–2.30]). Drug allergy had been diagnosed by an allergist in 28% of cases and 15% of controls ( $P = .03$ ) who reported a drug allergy, and mostly implicated the following ATC classes: J01-Antibiotics (6% vs. 2%), N02-Opiates and acetylsalicylic acid derivative analgesics (5% vs. 1%), or R05D-Opiate-based cough and cold preparations (4% vs. 0.1%). Allergy to sulfonamides was also frequently reported (5% vs. 3%).

Patients reporting food allergies had a significantly increased risk of anaphylaxis (3.84 [1.51-9.74]), i-ALE (4.01 [1.89-8.51]) and any event (2.26 [1.31–3.91]). The most

frequently implicated food was shellfish (6% of AS cases and 1% of controls). Egg allergy was reported by 13 (3%) all cases and 4 (< 1%) controls and was only significant for i-ALE, although with wide confidence interval (10.87 [2.60 – 45.54]). Fish and latex allergy were reported by 2% of cases and < 1% of controls, and 3% of cases reported an allergy to thimerosal.

Vaccination in the first 4 weeks of the campaign increased the likelihood of anaphylaxis (2.16 [1.10-4.25]), ORS (2.71 [1.80-4.08]) and any event (1.58 [1.17–2.14]), but not i-ALE or d-ALE. A significant (16%) proportion of participants vaccinated in weeks 1-4 were healthcare workers, a status independently associated with risk of any event (1.77 [1.08-2.89]).

## **5.5 Discussion**

In Canada, passive AEFI surveillance during the 2009 monovalent AS03-adjuvanted pandemic A(H1N1)pdm09 vaccination campaign provided a signal of concern related to greater anaphylaxis and other allergic-like events reporting, disproportionately affecting women of childbearing age.[30] In this study, we followed-up on that passive signal through active case-control investigation in order to elucidate possible risk factors. Despite an extensive list of factors explored, most of the reported anaphylaxis or ALE remains unexplained. Apart from female gender, already identified by passive surveillance, the only risk factors identified in the current study were prior ARI, reported drug or food (excl. egg) allergy, early vaccination during the first 4 weeks of the campaign, and use of asthma inhalers (e.g., short-acting  $\beta$ -adrenergic agonists, glucocorticoids), whereas alcohol exposure and being physically active appeared protective. IgE-mediated allergies to vaccine components did not appear as a leading factor in the occurrence of these events, as cases were not more likely than controls to report allergy to trace amounts of allergenic components of the vaccine, such as eggs or fish, and few patients reported an allergy to thimerosal, also included in the vaccine.

Higher rates of allergic-like events among women were reported by passive surveillance and, as for other AEFI, are sometimes attributed to differences in health-seeking and reporting behaviours.[30, 179] Data from passive surveillance showed that rates remained statistically higher in women even after adjusting for doses administered to each gender, and could not be attributed to differences in vaccine uptake.[30] In our study, ALE were also more frequent in women than men randomly selected from the vaccination registry and contacted to be controls for this study (2% of women vs. 0.5% of men), suggesting that the predominance of women among ALE cases was not due to surveillance artefact. Biological sex differences may explain this risk difference. While speculative, the prevailing hypothesis is that sex hormones influence both innate and adaptative immune responses which results in both higher antibody response to influenza vaccination and a greater incidence of AEFI in postpubertal women.[180-187] Other hormonally-related conditions, such as being of reproductive age (post-menarchal and premenopausal), obstetrical history (gravida, para, aborta), hormonal contraception or hormone-replacement therapy or parity were associated with ALE in univariate analyses but none remained significantly associated in final adjusted models. However, the effect of cyclic changes of endogenous hormone levels on anaphylaxis or ALE risk could not be evaluated in this study, and may account for some of the increased risk observed among women.

Anaphylaxis and other allergic-like events were reported by healthcare workers at higher rates compared to the general population. Despite representing only 7% of all vaccinated individuals, 15% of cases were healthcare workers of which 13% were woman.[30] Healthcare workers were mostly (>90%) immunized during the first three weeks of the campaign with a limited number of vaccine lots, including lot 9A which was associated with a higher rate of anaphylaxis. Health care workers remained at higher risk despite adjustment for gender (matching), week of vaccination and vaccine lot. While there may be residual confounding, it is likely that healthcare workers report more adverse events than the general population given their greater awareness and better reporting practices.

An ARI preceding or concurrent with vaccination was the most important risk factor we identified. During a moderate-to-severe illness, vaccination is usually deferred to avoid

superimposing or reporting an AEFI attributable to the underlying illness. In Quebec as elsewhere in Canada, 2009 pandemic vaccination commenced just before or concurrent with the peak of the pandemic, when the risk of contracting influenza was relatively high.[29] Patients with ARI may have therefore decided to be immunized despite illness and thereafter separating infection- from vaccine-induced symptomatology (onset or exacerbation) would be challenging. ORS in particular shares features with allergy but also with viral infection, and ARI reporting was highest in association with that entity. Conversely, influenza and other viral or bacterial infections may induce urticaria and infections have been shown to potentiate anaphylaxis, although their impact in the initiation or amplification of AEFI is unknown.[97, 188, 189]

Alcohol exposure most explained the variability in all regression models but the direction of effect was protective rather than increasing the risk as expected. Alcohol is typically considered to increase anaphylaxis risk in food allergy as it increases the absorption of food allergens, but may also affect recognition of anaphylaxis triggers or directly activate mast cells.[53, 97] For other allergens, the impact of alcohol intake on risk has not been established. In this study, alcohol was associated with reduced rather than increased ALE risk, which may be explained by the immunosuppressive effects of alcohol, and the impairment it causes to the migration of neutrophils to the site of injury, as well as the altered function of lymphocytes and cytokine production.[190, 191] Excess alcohol consumption, which was uncommon in our population, has been associated with feminizing effects in men.[192] The relationship between alcohol intake, female reproductive hormone cycles, and other potential risk factors has not been established but may interplay to mediate this association. Because of social desirability biases, alcohol exposure is difficult to assess, especially through interviews.[193] However, social desirability mostly affects heavy drinkers (>7 drinks/week in women and >14/week in men) who represented only 4% of cases, a proportion similar to that observed in controls (3.5%), and in the Quebec population.[194]

Identifying risk factors for anaphylaxis or allergic-like events is difficult. These events may be caused by several mechanisms that may be triggered by the vaccine, or may be

coincidental and unrelated to vaccination. Pooling all cases is likely to obscure significant associations between a given risk factor and a specific disease. We used standardized syndromic case definitions with the hope of regrouping cases with similar disease, but found little to no differences in risk factors between our syndromic categories. Despite being more standardized, our syndromic case definitions overlapped and did not equate to a single pathophysiology or a specific confirmed diagnosis. In most cases, it is not possible to distinguish ALE due to vaccination versus other causes on clinical grounds, nor is it possible to identify IgE-mediated reactions from those which are not, although their risk factors are likely different. In the absence of biological markers confirming a diagnosis or a pathophysiological mechanism, pooling of cases by syndrome will limit our capacity to identify risk factors.

Our study has other limitations. Cases were identified through passive AEFI surveillance and subject to significant underreporting, either by omission or lack of familiarity with reporting practices. Reported cases likely represent the most severe or clinically-significant events, which may not be representative of all ALE, and factors associated with this risk could partly be associated with severity rather than occurrence. Also, interviews were conducted 5-8months following vaccination which may have hampered recall in both cases and controls resulting in bias towards the null. However, most of the risk factors assessed can be considered “stable or permanent” conditions (e.g., history of medically-diagnosed allergies, or asthma) which should be less affected by recall. Also, for most individuals, pandemic vaccination was a salient event reducing the impact of recall on our estimates. Differential recall bias could explain differences in transient risk factors, such as history of respiratory illness and use of medication in the days preceding vaccination, which would overestimate their respective effects. The biggest concern applied to any study of vaccine safety is the inability to discern contemporaneous from causally-related associations, particularly in this instance given the clinical overlap in viral- (e.g. ARI) versus vaccine-induced allergic presentations.

In summary, increased anaphylaxis and other allergic-like events observed in association with AS03-adjuvanted pandemic H1N1 vaccine remain mostly unexplained despite

extensive risk factor review. These findings do not alter the overall risk-benefit balance or lead to change in current immunization practices, but generated etiological hypotheses which should be tested in properly designed confirmatory studies. However, prior to mass vaccination with similar formulations, this safety signal warrants further consideration and better understanding.



**Table 5.1 Characteristics and clinical presentation of cases by reclassified diagnoses based on standardized case definitions**

	Diagnosis based on standardized case definitions				All allergic-like events N=435
	BCCD-Anaphylaxis* N=50	NACI-ORS** N=177	i-ALE† N=97	d-ALE‡ N=111	
<b>Diagnosis reported to public health</b>					
Anaphylaxis	10(20)	8(5)	2(2)	0(0)	20(5)
ORS	4(8)	116(66)	18(19)	18(16)	156(36)
Other ALE	36(72)	53(30)	77(79)	93(84)	259(59)
<4h	36(72)	37(21)	77(79)	0(0)	150(34)
≥4h	0(0)	16(9)	0(0)	93(84)	109(25)
<b>Age group, in years</b>					
<14	6(12)	39(22)	27(28)	48(43)	120(28)
14-29	12(24)	30(17)	19(20)	14(13)	75(17)
30-39	8(16)	27(15)	13(13)	20(18)	68(16)
40-49	15(30)	42(24)	18(19)	13(12)	88(20)
50 -64	9(18)	39(22)	20(21)	16(14)	84(19)
<b>Female gender</b>	47(94)	128(72)	76(78)	73(66)	324(75)
<b>Interval between vaccination and symptom onset</b>					
<1h	50(100)	66(37)	62(64)	--	178(41)
1-3h	--	32(18)	35(36)	--	67(15)
4-11h	--	37(21)	--	35(32)	72(17)
12-24h	--	42(24)	--	73(68)	118(27)
Mean	8 minutes	6.7 h	46 min	20.2 h	8.2 h
<b>Injection site reaction</b>					
Pain or swelling	34(68)	95(54)	54(56)	58(52)	241(55)
Injection site pruritic rash	6(12)	2(1)	20(21)	20(18)	48(11)
<b>Dermatologic/mucosal</b>	<b>50(100)</b>	<b>87(49)</b>	<b>64(66)</b>	<b>92(83)</b>	<b>293(67)</b>
Angioedema, non respiratory	32(64)	57(32)	19(20)	17(15)	125(29)
Any pruritic rash	31(62)	--	52(54)	75(68)	158(36)
Red and/or itchy eyes	18(36)	55(31)	21(22)	18(16)	112(26)
<b>Respiratory</b>	<b>49(98)</b>	<b>138(78)</b>	<b>46(47)</b>	<b>27(24)</b>	<b>260(60)</b>
Dyspnea	36(72)	105(59)	23(24)	18(16)	182(41))
Cough	17(36)	53(31)	6(6)	7(7)	83(20)
Bronchospasm, wheezing	18(36)	51(29)	10(10)	10(9)	89(20)

\* Cases meeting the Brighton Collaboration case definition of anaphylaxis, with onset of symptoms <1h after vaccination.[65]\*\* Cases without a pruritic rash meeting the ORS definition of the National Advisory Committee on Immunization(NACI) of Canada.[164] Cases reporting allergic symptoms not consistent with anaphylaxis or ORS with symptoms were subclassified as : †Cases with onset <4h after vaccination(i-ALE); and ‡ Cases with onset ≥4h after vaccination(d-ALE).

(Table 5.1 continues)

**(Table 5.1 continued)**

	Diagnosis based on standardized case definitions				
	BCCD- Anaphylaxis <sup>*</sup>	NACI- ORS <sup>**</sup>	i-ALE <sup>†</sup>	d-ALE <sup>‡</sup>	All allergic- like events
	N=50	N=177	N=97	N=111	N=435
Sensation of throat closure	39(78)	75(44)	18(19)	11(11)	143(34)
Airway oedema	30(60)	40(23)	20(21)	10(9)	100(23)
Hoarse voice	20(44)	50(30)	15(16)	11(10)	96(23)
Cyanosis	13(29)	18(10)	10(10)	5(5)	46(11)
Tachypnea	27(54)	62(36)	22(23)	14(13)	125(29)
<b>Cardiovascular</b>	<b>34(68)</b>	<b>75(42)</b>	<b>31(32)</b>	<b>15(14)</b>	<b>155(36)</b>
Tachycardia / Palpitations	27(56)	56(35)	18(20)	11(12)	112(28)
Decreased consciousness	27(54)	48(28)	25(27)	8(8)	108(26)
Loss of consciousness	7(14)	11(6)	2(2)	0(0)	20(5)
<b>Gastrointestinal</b>	<b>21(42)</b>	<b>45(25)</b>	<b>15(15)</b>	<b>9(8)</b>	<b>90(21)</b>
Abdominal pain or diarrhea	17(34)	25(14)	13(13)	8(7)	63(14)
Nausea or vomiting	21(42)	45(25)	15(15)	9(8)	90(21)
<b>Health services required</b>					
Received epinephrine	26(52)	26(15)	11(34)	2(2)	65(15)
Medical consultation	39(78)	103(58)	53(55)	54(49)	249(57)
Hospitalization	4(9)	9(6)	3(4)	2(2)	18(5)

*\* Cases meeting the Brighton Collaboration case definition of anaphylaxis, with onset of symptoms <1h after vaccination.[65]\*\* Cases without a pruritic rash meeting the ORS definition of the National Advisory Committee on Immunization(NACI) of Canada.[164] Cases reporting allergic symptoms not consistent with anaphylaxis or ORS with symptoms were subclassified as : †Cases with onset <4h after vaccination(i-ALE); and ‡ Cases with onset ≥4h after vaccination(d-ALE).*

**Table 5.2 Risk factors associated with diagnoses based on standard case definitions in univariate analysis meeting the significance threshold ( $P < .20$ ) for inclusion in multivariate analyses (in grey)**

	Controls	BCCD- Anaphylaxis*	NACI- ORS**	I-ALE <sup>†</sup>	D-ALE <sup>‡</sup>	All allergic-like events		
	N=689 n(%)	N=50 n(%)	N=177 n(%)	N=97 n(%)	N=111 n(%)	N=435 n(%)	OR(95% CI)	P value
<b>History of allergy</b>								
Aeroallergens	110(16)	22(44)	64(36)	27(28)	28(25)	141(32)	2.53 (1.89–3.39)	<.0001
Drug Allergy	91(13)	20(40)	53(30)	26(27)	18(16)	117(27)	4.03 (2.52–6.46)	<.0001
Food Allergy	27(4)	13(26)	25(14)	16(16)	8(7)	62(14)	2.43 (1.78–3.32)	<.0001
<b>Personal History</b>								
Rhinitis	74(11)	12(24)	36(20)	16(16)	19(17)	83(19)	1.93 (1.37–2.73)	.0002
Eczema	102(15)	9(18)	31(18)	24(25)	22(20)	86(20)	1.43 (1.04–1.97)	0.03
Dermographism	6(1)	1(2)	3(2)	5(5)	2(2)	11(3)	2.96 (1.08–8.07)	0.03
Asthma	53(8)	14(28)	43(25)	20(21)	15(14)	92(21)	3.19 (2.21–4.59)	<.0001
Other pulmonary diseases	16(2)	3(6)	11(6)	7(7)	2(2)	23(5)	2.29 (1.19–4.40)	.01
Hypothyroidism	31(5)	6(12)	13(7)	14(14)	5(5)	38(9)	1.96 (1.19–3.22)	.01
Autoimmune disease	12(2)	5(10)	3(2)	2(2)	1(1)	11(3)	1.39 (0.60–3.19)	.44
Depression	47(7)	5(10)	30(17)	10(10)	12(11)	57(13)	2.01 (1.32–3.04)	.001
Anxiety disorder	51(7)	10(20)	16(9)	8(8)	12(11)	46(11)	1.43 (0.94–2.18)	.10
Past history of AEFI	37(5)	6(12)	13(7)	11(11)	3(3)	33(8)	1.38 (0.84–2.25)	.21
<b>Family History</b>								
Asthma(F)	190(28)	20(40)	48(27)	38(39)	37(33)	143(33)	1.64 (1.29–2.10)	<.0001
Allergy(F)	282(41)	30(60)	83(47)	49(51)	66(59)	228(52)	1.30 (1.00–1.68)	.05
Hereditary diseases(F)	49(7)	8(16)	23(13)	11(11)	16(14)	58(13)	1.99 (1.33–2.99)	.0009
Other diseases(F)	277(40)	24(48)	67(38)	30(31)	34(31)	155(36)	0.79 (0.61–1.02)	.06

\* Cases meeting the Brighton Collaboration case definition of anaphylaxis, with onset of symptoms <1 h after vaccination. [65]\*\* Cases without a pruritic rash meeting the ORS definition of the National Advisory Committee on Immunization(NACI) of Canada.[164] Cases reporting allergic symptoms not consistent with anaphylaxis or ORS with symptoms were subclassified as : <sup>†</sup>Cases with onset <4h after vaccination(i-ALE); and <sup>‡</sup> Cases with onset ≥4h after vaccination(d-ALE).

§ Physically active was defined as being age <5, or 5 hours/week in children 5-17, or 3 hours/week in adults ≥ 18 years on average. **(Table 5.2 continues)**

(Table 5.2 continued)

	Controls	BCCD- Anaphylaxis*	NACI- ORS**	I-ALE†	D-ALE‡	All allergic-like events		
	N=689 n(%)	N=50 n(%)	N=177 n(%)	N=97 n(%)	N=111 n(%)	N=435 n(%)	OR(95% CI)	P value
<b>Medication use</b>								
Drugs for acid related disorders	35(5)	6(12)	20(11)	8(8)	6(5)	40(9)	1.82(1.13–2.93)	.01
Mineral supplements	76(11)	7(14)	16(9)	7(7)	2(2)	32(7)	0.58(0.37–0.90)	.01
Antianemic preparations	27(4)	2(4)	6(3)	2(2)	3(3)	10(2)	0.58(0.28–1.23)	.16
Lipid modifying agents	60(9)	2(4)	10(6)	6(6)	3(3)	21(5)	0.40(0.21–0.75)	.004
Antibiotics, systemic	4(1)	0(0)	1(1)	0(0)	3(3)	4(1)	3.46(0.63–19.06)	.15
Anti-inflammatory/antirheumatics	58(8)	5(10)	6(3)	5(5)	8(7)	24(6)	0.58(0.35–0.96)	.03
Psycholeptics	23(3)	5(10)	17(10)	2(2)	2(2)	26(6)	1.70(0.95–3.04)	.08
Psychoanaleptics	50(7)	8(16)	18(10)	6(6)	11(10)	43(10)	1.39(0.90–2.13)	.13
Drugs for obstructive airway disease	15(2)	6(12)	23(13)	12(12)	6(5)	47(11)	4.22(2.29–7.78)	<.0001
Antihistamines, systemic	5(1)	4(8)	3(2)	5(5)	0(0)	12(3)	3.79(1.32–10.82)	.01
<b>Women's Health</b>								
Reproductive status								
<i>Premenarchal girls / boys</i>	298(45)	6(12)	62(38)	347(37)	54(51)	454(42)	0.48(0.26 – 0.89)	.02
<i>Postmenopausal</i>	124(19)	8(16)	26(16)	11(12)	8(7)	177(16)	0.56(0.38 – 0.83)	.003
<i>Postmenarchal w/o horm. contraception</i>	186(28)	27(54)	57(35)	28(31)	30(28)	328(30)	REF	-
<i>Postmenarchal w/ horm. contraception</i>	56(8)	9(18)	20(12)	18(20)	15(14)	118(11)	1.45(0.95 – 2.21)	.08
Parity, mean	0.78	1.14	0.88	0.65	0.66	0.79	0.97(0.86–1.10)	.65
Aborta, mean	0.22	0.50	0.53	0.22	0.27	0.29	1.24(1.04–1.49)	.02
Ever been pregnant	281(41)	32(64)	85(48)	35(36)	39(35)	191(44)	1.02(0.74–1.41)	.90

\* Cases meeting the Brighton Collaboration case definition of anaphylaxis, with onset of symptoms <1 h after vaccination. [65]\*\* Cases without a pruritic rash meeting the ORS definition of the National Advisory Committee on Immunization(NACI) of Canada.[164] Cases reporting allergic symptoms not consistent with anaphylaxis or ORS with symptoms were subclassified as : †Cases with onset <4h after vaccination(i-ALE); and ‡ Cases with onset ≥4h after vaccination(d-ALE).

§ Physically active was defined as being age <5, or 5 hours/week in children 5-17, or 3 hours/week in adults ≥ 18 years on average. (Table 5.2 continues)

(Table 5.2 continued)

	Controls	BCCD- Anaphylaxis <sup>*</sup>	NACI- ORS <sup>**</sup>	I-ALE <sup>†</sup>	D-ALE <sup>‡</sup>	All allergic-like events		
	N=689 n(%)	N=50 n(%)	N=177 n(%)	N=97 n(%)	N=111 n(%)	N=435 n(%)	OR(95% CI)	p-value
<b>Other factors</b>								
Tobacco exposure(Yes/No)	84(12)	16(32)	29(16)	16(16)	15(14)	76(17)	1.48(1.05–2.11)	0.03
Alcohol exposure(≥1 drink/week)	288(42)	12(24)	55(31)	28(29)	31(28)	126(29)	0.43(0.32–0.58)	<.0001
<1 drink / week	401 (58)	38 (76)	122 (69)	69 (71)	80 (72)	309 (71)	REF	
1-2 drinks / week	143 (21)	3 (6)	24 (14)	15 (15)	14 (13)	56 (13)	0.39 (0.27 – 0.56)	
3-4drinks / week	57 (8)	4 (8)	8 (5)	7 (7)	7 (6)	26 (6)	0.45 (0.27 – 0.75)	
5-6 drinks / week	42 (6)	1 (2)	14 (8)	3 (3)	3 (3)	21 (5)	0.49 (0.28 – 0.87)	
≥ 7 drinks /week	46 (7)	9 (5)	9 (5)	3 (3)	7 (6)	23 (5)	0.49 (0.29 – 0.85)	
Physically active (usually)§	562(82)	31(62)	112(63)	72(74)	78(70)	293(67)	0.47(0.35–0.63)	<.0001
Healthcare worker	49(7)	10(20)	30(17)	10(10)	7(6)	57(13)		
Illness day of/week prior to immunization	30(4)	9(18)	20(11)	13(13)	16(14)	58(13)	3.50(2.21–5.55)	<.0001
Vaccinated in weeks 1-4 of campaign	341(50)	33(66)	126(71)	57(59)	65(59)	281(65)	2.04(1.57–2.64)	<.0001

\* Cases meeting the Brighton Collaboration case definition of anaphylaxis, with onset of symptoms <1 h after vaccination. [65]\*\* Cases without a pruritic rash meeting the ORS definition of the National Advisory Committee on Immunization(NACI) of Canada.[164] Cases reporting allergic symptoms not consistent with anaphylaxis or ORS with symptoms were subclassified as : <sup>†</sup>Cases with onset <4h after vaccination(i-ALE); and <sup>‡</sup> Cases with onset ≥4h after vaccination(d-ALE).  
§ Physically active was defined as being age <5, or 5 hours/week in children 5-17, or 3 hours/week in adults ≥ 18 years on average.

**Table 5.3 Risk factors associated with diagnoses based on standard case definitions in multivariate unconditional logistic regression analyses adjusted for age group and gender**

	<b>BCCD- Anaphylaxis* OR(95%CI)</b>	<b>NACI- ORS** OR(95%CI)</b>	<b>I-ALE† OR(95%CI)</b>	<b>D-ALE‡ OR(95%CI)</b>	<b>All allergic- like events OR(95%CI)</b>	<b>Semi- partial correlation</b>
<b>History of allergy</b>						
Aeroallergens	1.93(0.91–4.10) <sup>§</sup>	1.78(1.12–2.84)		2.01(1.19–3.37)	1.73(1.21–2.46)	0.07
Drug Allergy	2.06(0.97–4.38) <sup>§</sup>	2.02(1.26–3.24)	1.91(1.06–3.44)		1.58(1.10–2.30)	0.05
Food Allergy	3.84(1.51–9.74)	1.96(0.97–3.93) <sup>§</sup>	4.01(1.89–8.51)		2.26(1.31–3.91)	0.07
<b>Personal medical condition</b>						
Dermographism			5.81(1.52–22.21)			
Hypothyroidism			4.00(1.86–8.64)			
<b>Family History</b>						
Allergy				2.14(1.38–3.33)	1.47(1.12–1.93)	0.07
<b>Medication, by Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system</b>						
Anti-inflammatory		0.30(0.12–0.77)				
Drugs for obstructive airway disease		3.38(1.50–7.62)	4.33(1.72–10.9)		2.71(1.37–5.38)	0.07
Mineral supplements				0.14(0.03–0.62)		
<b>Women’s Health</b>						
Nulliparous			2.16(1.18–3.95)			
<b>Other</b>						
Consumption of alcohol	0.26(0.13–0.57)	0.48(0.31–0.74)	0.45(0.26–0.81)		0.46(0.33–0.64)	0.12
Physically active		0.49(0.32–0.76)		0.35(0.21–0.59)	0.48(0.35–0.37)	0.10
Healthcare worker					1.77(1.08 – 2.89)	0.05
Sick week prior or day of	7.67(3.04–13.37)	3.24(1.65–6.38)	2.66(1.19–5.94)	3.39(1.69–6.83)	3.14(1.90–5.18)	0.11
Vaccinated in weeks 1-4	2.16(1.10–4.25)	2.71(1.80–4.08)			1.58(1.17–2.14)	0.07

\* Cases meeting the Brighton Collaboration definition of anaphylaxis, with symptoms onset <1h after vaccination.[65] \*\* Cases without pruritic rash meeting the ORS definition of Canada’s National Advisory Committee on Immunization(NACI) .[164] Cases reporting allergic symptoms inconsistent with anaphylaxis or ORS with symptoms were subclassified as : †Cases with onset <4h (i-ALE); and ‡ Cases with onset ≥4h after vaccination(d-ALE). §P is greater than .05.

## CHAPITRE 6





**CHAPITRE 6 : Allergic symptoms after pandemic influenza vaccination rarely mediated by vaccine-specific IgE.**

**Article publié, sous forme manuscrite :**

Rouleau I, De Serres G, Drolet JP, Banerjee D, Lemire C, Moore A, Paradis L, Alizadhefar R, Des Roches A, Chan ES, Stark D, Benoit M, Skowronski DM; Public Health Agency of Canada–Canadian Institutes for Health Research Influenza Research Network. Allergic symptoms after pandemic influenza vaccination rarely mediated by vaccine-specific IgE. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Dec;130(6):1423-6.



## 6.1 Résumé

L'objectif de cette étude cas-témoin était d'estimer la proportion de la réaction IgE-dépendante parmi les cas déclarés de MCI d'allure allergique au vaccin adjuvanté contre la grippe pandémique A(H1N1). Des tests cutanés ont été effectués chez les participants (95 cas; 37 témoins) avec l'antigène, l'adjuvant, et le vaccin reconstitué. Le test cutané était positif lorsque, comparativement au salin, la papule érythémateuse à la piqûre était  $\geq 3$ mm plus grande et celle à l'intradermoréaction  $\geq 5$ mm plus grande. Les tests cutanés devaient être positifs à la fois pour le vaccin reconstitué et une de ses composantes. Quatre cas (4%) et un témoin (3%) avaient des tests cutanés positifs au vaccin. Vingt-cinq cas négatifs ont été vaccinés de nouveau et 5 (20 %) ont présenté des symptômes légers d'allergie plusieurs heures après la vaccination. Nos résultats démontrent que l'allergie IgE-dépendante apparaît rare. D'autres mécanismes ou maladies concomitantes ont probablement contribué à la majorité de ces événements.

## **6.2 Introduction**

During the pandemic influenza vaccination campaign, an increase in the frequency of anaphylaxis and other allergic-like reactions to the vaccine was reported in Canada and in Europe.[171, 195] In Quebec, where a strong passive surveillance system of adverse events following immunization (AEFI) has been in place for more than 20 years, anaphylaxis and allergic-like reactions were the most frequently reported AEFIs and accounted for 40% of all notifications.[4] Anaphylaxis was reported for 33 patients (4%), and suspected in several other cases where two or more systems were affected. During the pandemic vaccination campaign, the rate of anaphylaxis was nearly 20 times greater than the historical average, and resulted in one reported death.[4] Anaphylaxis and allergic-like reactions were reported primarily among women of childbearing age, and in persons without any history of allergy to possible residuals of the vaccine (egg, fish).

Allergic signs and symptoms following vaccination may be due to a type I (IgE-mediated) hypersensitivity to the vaccine or its components, to other immunological reactions to the vaccine, or may be unrelated events coincident with vaccination. The exact frequency of IgE-mediated hypersensitivity to influenza vaccines is not known, but there is some evidence suggesting that a significant proportion of allergic signs and symptoms following vaccination may not be due to type I hypersensitivity.[127, 128]

Our main objective was to estimate the proportion of IgE-mediated allergy to the AS03-adjuvanted pandemic H1N1 vaccine used in Canada among a group of patients who presented allergic symptoms after this vaccine.

## **6.3 Methods**

### ***6.3.1 Study population***

This case-control study was conducted between January and March 2011 in seven Canadian hospitals. Cases aged 10-64 years who presented signs or symptoms of allergy less than 24 hours after receiving a pandemic vaccine were eligible. They were recruited during an epidemiological investigation of allergic-like reactions reported through a surveillance

system for AEFIs, or when consulting one of the study allergists.[162] Controls were frequency-matched for age and recruited from the aforementioned epidemiological study, or through worksite advertisement at the Quebec City Public Health Unit.

### **6.3.2 Data collection**

A standardized description of the signs and symptoms was obtained from all cases and included : injection site reaction, ocular problems, mucocutaneous changes (rash, urticaria, angioedema), cardiovascular (palpitations, altered or loss of consciousness) or respiratory symptoms (cough, sneezing, sore throat, throat tightening, dysphagia, hoarseness, dyspnea, wheezing, tachypnea, cyanosis of lips or extremities, chest tightness or discomfort) and gastrointestinal symptoms (abdominal pain, diarrhea, nausea and vomiting). Self-reported symptoms were combined to establish a diagnosis of anaphylaxis using the Brighton Collaboration case definition (BCCD).[65]

All participants were systematically queried regarding their personal history of allergic diseases (anaphylaxis, asthma, rhinosinusitis, eczema, contact dermatitis), medically-diagnosed allergies (latex, metals, insect stings, drugs, colouring, egg, fish, shellfish, and other food allergies), and personal history of influenza immunization and adverse reactions to any vaccine.

### **6.3.3 Vaccine, skin testing products and procedures**

Skin prick (SPT) and intradermal tests (IDT) were sequentially conducted using a 2009-2010 H1N1 adjuvanted vaccine (Arepanrix®, GlaxoSmithKline). This vaccine comes in two separate 2.5 mL vials (antigen and adjuvant) which yield 10 individual 0.5 mL doses when mixed. Each dose contains 3.75µg hemagglutinin of A/California/7/2009(H1N1)-like strain (A(H1N1)pdm09), 5µg of thimerosal, and the AS03 adjuvant (11.86mg of vitamin E, 10.69 mg of squalene and 4.86mg of Polysorbate 80).[196] Tests were done on the pandemic H1N1 antigen alone, AS03 adjuvant alone, reconstituted vaccine, and appropriate positive (histamine) and negative (saline) controls. Patients with a negative SPT to histamine (positive control) were excluded from the study.

SPT was performed using full-strength (undiluted) vaccine, and when negative, IDT was performed by injecting 0.02 ml of a 1:100 dilution of the vaccine components. Reactions to both SPT and IDT were observed at 10 minutes, and were positive if the SPT wheal was 3 mm greater than saline, or if IDT wheal was 5 mm larger than saline. A skin test was considered negative in the absence of a flare (erythema).

#### ***6.3.4 Study outcomes***

Skin testing was considered positive when both the reconstituted vaccine and at least one component were also positive (antigen or adjuvant). Skin testing was considered indeterminate when tests were positive for the vaccine or one of its components, but not both. Skin testing was considered negative when all three skin tests (antigen, adjuvant and vaccine) were negative.

When indicated, vaccination with the 2011-2012 seasonal trivalent influenza vaccine (TIV) was offered to patients (Fluviral®, GlaxoSmithKline). Each 0.5 mL dose of the vaccine contains 15µg hemagglutinin of each of the three viral strains: A/California/7/2009 (H1N1)-like, A/Perth/16/2009 (H3N2)-like and B/Brisbane/60/2008-like. The choice of vaccination protocol (single or divided doses) left to the discretion of the consulting allergist. Revaccinated patients remained under observation for 60 minutes after vaccination and were examined for evidence of any allergic symptoms before being discharged. They were also contacted by telephone 24 hours later to collect information on solicited allergic-like adverse events that may have developed between 1 and 24 hours after vaccination.

### **6.4 Results**

#### ***6.4.1 Study participants***

A total of 100 cases and 38 controls were initially recruited. Six patients (4%) were excluded because they had no SPT response to histamine (4 cases and 1 control), or did not proceed to intradermal testing despite a negative SPT (1 case). Complete skin testing procedures were conducted on 132 participants (95 cases and 37 controls).

Characteristics and medical history of cases were similar to that of controls (Table 1). Most study participants were women (83%), and their mean age was 38 years. First-time vaccinees were more frequent among cases (54%) than controls (39%) but this difference was not statistically significant ( $P = .17$ ) and there was no difference in past history of adverse events to other vaccines. Approximately 50% of cases and controls had a history of physician-diagnosed allergies. Cases were significantly more likely than controls to report a prior history of anaphylaxis (22% vs. 0% ;  $P < .001$ ) and self-reported food intolerances (34% vs 14% ;  $P = .02$ ). Three cases were allergic to fish and 2 to eggs, while these allergies were absent among controls. Both patients with a clinical history of egg allergy had positive SPT with egg extracts.

#### ***6.4.2 Clinical presentation of cases***

The mean delay to onset of symptoms was 6 hours, but the median was 30 minutes; 52% of cases had developed symptoms less than one hour after vaccination and 65% by four hours (Table 6.2). According to self-reported symptoms, 22 cases met the Brighton Collaboration definition for anaphylaxis (4 of which were initially reported as anaphylaxis). On average, patients reported that symptoms lasted approximately 5 hours, 66% were prescribed antihistamines, 20% were given epinephrine and 4% were hospitalized.

Mucocutaneous symptoms were reported by 88% of cases; 44% reported urticaria, 39% had angioedema that most often affected the throat (31%), lips (29%), tongue (23%) or eyelids (20%) (Table 6.2). A sensation of throat closure was reported by 45% of cases, and 40% reported difficulty swallowing saliva. Approximately half of patients complained of dyspnea (48%), 18% of dry persistent coughing and 22% reported wheezing. A sensation of chest tightness was reported by 30% of patients, palpitations and feeling faint by 37% and 32%, respectively. Actual fainting was reported in 6% of cases. Injection site reactions of pain and swelling were frequently reported (63%), but pruritic rashes at the injection site were present in only 13% of cases.

### **6.4.3 Skin testing results**

Positive results were observed in four (4%) cases and one (3%) control.(Table 6.3) Among cases, one was positive to the antigen, two to the adjuvant, and one to both components; while the positive control had a positive IDT to the adjuvant. Two of these 4 cases were positive by SPT, while the remainder were identified with IDT. Seven cases (7%) and 1 control (5%) had indeterminate results. Four cases and 1 control were positive to the vaccine only, and 3 cases were positive only to its components. The remaining 84 cases (88%) and 35 controls (95%) had negative skin tests to the antigen, the adjuvant and the reconstituted vaccine. All participants who had reported an allergy to egg or fish had negative skin test results to the vaccine and its components. Among the 22 patients who met the Brighton Collaboration definition for anaphylaxis, only 1 (5%) had a positive skin test. Among the 19 patients who were initially treated with epinephrine, 3(15%) had indeterminate ( $n=1$ , 5%) or positive ( $n=2$ , 10%) skin test results.

One study participant developed an asthma exacerbation 3 to 4 minutes after the intradermal skin test. He had a negative SPT, and a negative IDT to the vaccine and its components (3-mm wheal and 6-mm flares). Wheezing was present at auscultation but he had no rash or angioedema. He was treated with diphenhydramine, salbutamol and cetirizine and was discharged an hour later.

### **6.4.5 Rechallenge**

Revaccination with the seasonal influenza vaccine was offered to 83 cases (87%) with negative (89%), indeterminate (71%) or positive skin tests results (75%). Among the 25 cases (27%) who accepted, 23 had negative results and two were indeterminate. Most (64%) received the vaccine as a single 0.5 mL dose of TIV but nine were vaccinated using a two-dose protocol (10% + 90%).

Seven of the 25 revaccinated cases reported symptoms after vaccination, two of which were injection site reactions. The five remaining patients developed allergic-like symptoms, despite negative ( $n=4$ ) or indeterminate ( $n=1$ ) skin tests. Two patients had symptoms within



an hour of vaccination, both of whom were vaccinated in two-dose protocols. The first patient reported nausea, dizziness and a headache after receiving a first dose of the vaccine (10%) which had resolved 50 minutes later when the remainder of the dose was uneventfully administered (90%). The patient reported pruritus of the neck, a hoarse voice and a persisting headache the following day. The other patient reported generalized urticaria, palpitations, and dyspnea without wheezing that started 6 hours post-vaccination and all symptoms were short-lived. In both cases, symptoms were not attributed to an IgE-mediated allergic reaction by the consulting allergist. A third patient presented with hoarseness and urticarial lesions 8 hours after vaccination; lesions were limited to the volar surface of the arm, where the skin tests were performed. The last two patients reported bilateral conjunctivitis with pruritus, one of whom had a sore throat and cough, while the other also had palpebral oedema. No adverse event was reported among the six controls who were revaccinated with the seasonal vaccine.

## **6.5 Discussion**

In this study, we performed diagnostic skin testing in 95 patients who reported signs and symptoms of allergy within 24 hours of receiving an AS03-adjuvanted pandemic influenza vaccine, and found that 4% had positive skin test results suggestive of an IgE-mediated hypersensitivity. This proportion is similar to what we observed among healthy controls (3%), which suggests that most reports of allergic symptoms after vaccination were not due to a true IgE-mediated allergy to the vaccine.

It has historically been assumed that, most often, allergic reactions to vaccination are due to the presence of allergenic components of vaccines such as egg, yeast, gelatin, latex, or antibiotics.[103] Before the pandemic influenza vaccination campaign, concerns were raised regarding the safety of administering the vaccine to egg-allergic recipients. The use of an oil-in-water vaccine adjuvant, derived from shark liver oil, raised further concerns regarding vaccine safety among individuals allergic to fish. In our study, known allergies to egg or fish were reported by only 3% of cases, all of whom had a negative skin test to the antigen, the adjuvant, and the reconstituted vaccine. These results confirm that these

background allergies are unlikely to have played a significant role in the occurrence of allergic-like symptoms to the pandemic vaccine.

Successive prick and intradermal testing with vaccines and their components is currently the recommended approach to investigate suspected IgE-mediated reactions to vaccines.[100, 103, 110] However, vaccines are not standardized for skin testing, which makes it difficult to correlate skin test results with a diagnosis of vaccine allergy. Skin prick tests with full-strength vaccines are unlikely to produce false positive results, but intradermal tests with the vaccine diluted 1:100 can produce 10% to 15% of false positive results caused by irritative rather than allergic processes.[110, 197] Adjuvants in vaccines are specifically designed to elicit local irritation to stimulate the immune system, and they may be expected to generate an even greater proportion of false positives. Because the two components (antigen and adjuvant) needed to be mixed to reconstitute the vaccine, skin testing with separate components and the mixed vaccine brought an added layer of complexity to the interpretation of skin tests by generating discordant results between the vaccine and its components, which is not seen with other vaccines. To account for this, only patients with positive skin tests to the reconstituted vaccine and one of its components (antigen or adjuvant) were considered positive and likely to have vaccine-specific IgE; all discordant results were considered indeterminate and likely represent false positive results, although we cannot rule out that mixing the antigen and the adjuvant to reconstitute the vaccine may lead to conformational changes that expose new allergenic epitopes. Overall, 11 of the 95 cases tested positive to either one component or the mixed vaccine and only 4 tested positive to both a component and the mixed vaccine. This suggests that 7 of the 11 cases with at least one positive skin test result were falsely positive. Even among patients positive to both a component and the mixed vaccine, some may also be falsely positive given that there was similar percentage of positive results observed in controls. Finally, positive skin test results may indicate the presence of specific IgE sensitization, but sensitization does not always correlate with clinical allergy and it is possible that fewer than four patients with positive skin tests to the reconstituted vaccine or one of its components were truly allergic to the vaccine.

Sensitivity and therefore false negative skin test results could be even more clinically important than specificity and false positive results. Skin prick tests are less sensitive than intradermal tests and this is why they are used sequentially. While the exact sensitivity of the intradermal skin tests with vaccines is unknown, it is believed to be high enough to properly identify patients with an IgE-mediated reaction to the vaccine.[100, 103] On that basis, our study results indicate that true IgE-mediated allergies to the pandemic vaccines were rare. On an individual basis, however, negative intradermal results cannot rule out an IgE-mediated allergy to the vaccine, as the reaction may have been triggered by an IgE-mediated reaction to vaccine metabolites. Furthermore, a negative skin test cannot exclude the possibility of recurrences upon revaccination if other non-IgE mechanisms are involved. A vaccine provocation test is a necessary step to exclude an allergy to the vaccine, as is currently the case for other drugs and biologicals. For the influenza vaccine, however, provocation tests are complicated by the ever changing composition of the vaccine, which is modified annually to match circulating strains of the virus. Patients who had suspected allergic reactions to a vaccine are likely to be tested and challenged the following season, with a vaccine that is slightly different from the product that initially triggered a reaction. Whether the annual changes in composition are sufficiently minor to recommend vaccination in the usual manner to patients who had a negative challenge is unknown and remains to be determined. In our study, 25 patients who sustained reactions to the 2009 pandemic monovalent vaccine were revaccinated with the 2010 seasonal TIV. This seasonal vaccine was similar to the pandemic vaccine for its A/H1N1 pandemic antigen, but differed by the presence of influenza A/H3 and B antigens and the lack of the AS03 adjuvant. Five of the 25 revaccinated patients had mild allergic signs or symptoms after receiving the 2010-11 seasonal TIV, despite negative or indeterminate skin test results. Two had early onset symptoms compatible with an immediate allergic reaction but allergists who examined them considered this unlikely.

Our results are in keeping with other studies which have also estimated that type I hypersensitivity rarely explains allergic reactions to vaccines, and that further doses of the vaccine may generally be safely administered.[127, 128] Few studies have relied on skin testing to determine if suspected adverse reactions to vaccines were allergic, or IgE-

mediated, in nature. Seitz *et al.* conducted undiluted prick tests in 38 patients with a history of anaphylaxis following vaccination (DTP, Hep A/B, Tick-borne encephalitis and influenza). None of the 38 patients tested were positive to the prick test and patients were subsequently administered doses of the implicated vaccine without any adverse event. More recently, Liew *et al.* skin tested 19 of 25 reported cases of anaphylaxis to a quadrivalent HPV vaccine in Australian schoolgirls.[128] In their sample, only 1 girl (5%) had a positive test result to an intradermal 1:100 injection of the vaccine. Eighteen girls were subsequently challenged with the HPV vaccine and only one girl reported limited urticaria to the limbs and trunk four hours after vaccination.

In conclusion, very few patients with allergic signs and symptoms following the AS03-adjuvanted pandemic vaccine used in Canada appear to have had an IgE-mediated allergy to the vaccine. Their reactions were either coincidental, or attributable to other immunological reactions to the vaccine that have yet to be determined.

**Table 6.1 Characteristics of cases and controls**

	<b>Cases</b> <b>N=95</b>	<b>Controls</b> <b>N=37</b>	<b>P value</b>
	<b>N(%)</b>	<b>N(%)</b>	
<b>Gender</b>			
Female	79 (83)	29 (79)	.62
<b>Age, in years</b>			
Mean $\pm$ s.d. / s.e.	37 $\pm$ 15 / 2	41 $\pm$ 12 / 2	.09
Median	38	40	
<b>Vaccine history</b>			
First dose of influenza vaccine ever	51 (54)	14 (39)	.17
Past history of AEFI (Influenza vaccine)	5 (12)	1 (5)	.66
Past history of AEFI (Any vaccine)	12 (13)	3 (8)	.55
<b>History of allergy (physician diagnosed)</b>			
<b>Any allergy</b>	<b>45 (48)</b>	<b>18 (49)</b>	<b>&gt;.99</b>
Pollen	19 (20)	10 (28)	.48
Animal hair / dander	17 (18)	6 (16)	>.99
Dust or dustmites	23 (24)	6 (16)	.36
Latex	1 (1)	0 (0)	>.99
Metals	1 (1)	0 (0)	>.99
Drugs	26 (28)	8 (22)	.51
<i>Drug allergy diagnosed by GP</i>	22 (25)	8 (22)	.82
<i>Drug allergy diagnosed by allergist</i>	7 (10)	0 (0)	.19
Eggs	2 (2)	0 (0)	>.99
Fish	3 (3)	0 (0)	.56
Shellfish	4 (4)	1 (3)	>.99
Other food allergy	6 (7)	3 (8)	.71
Other	34 (37)	8 (22)	.15
Anaphylaxis	20 (22)	0 (0)	<.001
<b>History of other allergic diseases</b>			
Allergic rhinitis	17 (18)	8 (22)	.63
Eczema	12 (13)	9 (24)	.12
Asthma	23 (25)	6 (16)	.36
<b>Other medical condition</b>			
Pulmonary disease (excluding asthma)	4 (4)	0 (0)	.58
Diabetes	5 (5)	1 (3)	> .99
Thyroid disorder	15 (16)	3 (8)	.28
History of depression	15 (16)	4 (11)	.59
History of anxiety disorder	11 (12)	2 (6)	.51
Autoimmune disease	2 (2)	1 (3)	> .99
Dermographism	4 (4)	1 (3)	> .99
Chronic urticaria	3 (3)	0 (0)	.56
Food intolerances	32 (34)	5 (14)	.02

**Table 6.2 Self-reported allergic symptoms described by cases in the 24 hours after the administration of the 2009 adjuvanted pandemic A/H1N1 vaccine**

	All Cases (N=95) N (%)
<b>Onset of symptoms, hours after vaccination</b>	
<1 h	49 (52)
1-3 h	12 (13)
4-11 h	14 (15)
≥ 12 h	19 (20)
Mean ±s.d. / s.e. (Median)	6 ± 13 / 1.3 (0.5)
<b>Local reaction<sup>a</sup></b>	<b>60 (63)</b>
Pain at the injection site	54 (57)
Swelling at the injection site	24 (26)
Pruritic rash at the injection site	12 (13)
<b>Ocular<sup>b</sup></b>	<b>30 (32)</b>
Red itchy eyes	13 (14)
Redness	25 (27)
Pruritus	14 (15)
Discharge	13 (14)
Pain / Burning	21 (23)
<b>Respiratory<sup>c</sup></b>	<b>55 (58)</b>
Cough	16 (18)
Difficulty breathing	46 (48)
Wheezing	20 (22)
Tachypnea	38 (42)
Cyanosis of extremities	12 (13)
Chest tightness	28 (30)
Sneezing	7 (8)
Nasal congestion	10 (12)
Rhinorrhea	11 (12)
Sore throat	18 (20)

<sup>a</sup> Local reaction is defined as any of the following symptoms at the injection site : pain, swelling, pruritus, non-Pruritic rash, redness and/or tingling. <sup>b</sup>Ocular symptoms also include palpebral oedema for which results are also included in mucocutaneous symptoms. <sup>c</sup>Respiratory symptoms include any of the following symptoms :dry persistent coughing, dyspnea, wheezing, tachypnea, cyanosis of the extremities and/or chest tightness, sneezing, nasal congestion, rhinorrhea and/or sore throat. <sup>d</sup>Mucocutaneous symptoms include : Angioedema or skin rash (pruritic or non-pruritic) <sup>e</sup>Angioedema includes : facial oedema (eyelid, lips, or head/neck), oedema of the tongue or throat, hoarseness, difficulty swallowing and/or a sensation of throat tightening.

(Table 6.2 Continues)

**(Table 6.2 Continued)**

	<b>All Cases (N=95)</b>
	<b>N (%)</b>
<b>Cardiovascular</b>	<b>43 (45)</b>
Palpitations	32 (37)
Feeling faint	30 (32)
Fainted	6 (6)
<b>Mucocutaneous<sup>d</sup></b>	<b>84 (88)</b>
Angioedema <sup>e</sup>	<b>37 (39)</b>
Eyelid swelling	18 (20)
Lip swelling	26 (29)
Tongue swelling	21 (23)
Throat swelling	27 (31)
Hoarseness	21 (24)
Difficulty swallowing	36 (40)
Sensation of throat tightening	41 (45)
Skin rash	55 (59)
Pruritic skin rash (urticaria)	41 (44)
<b>Gastrointestinal</b>	<b>27 (28)</b>
Abdominal pain or diarrhea	11 (12)
Nausea or vomiting	21 (22)

<sup>a</sup> Local reaction is defined as any of the following symptoms at the injection site : pain, swelling, pruritus, non-pruritic rash, redness and/or tingling. <sup>b</sup>Ocular symptoms also include palpebral oedema for which results are also included in mucocutaneous symptoms. <sup>c</sup>Respiratory symptoms include any of the following symptoms :dry persistent coughing, dyspnea, wheezing, tachypnea, cyanosis of the extremities and/or chest tightness, sneezing, nasal congestion, rhinorrhea and/or sore throat. <sup>d</sup>Mucocutaneous symptoms include : Angioedema or skin rash (pruritic or non-pruritic) <sup>e</sup>Angioedema includes : facial oedema (eyelid, lips, or head/neck), oedema of the tongue or throat, hoarseness, difficulty swallowing and/or a sensation of throat tightening.

**Table 6.3 Positivity of the combined prick and intradermal skin tests**

	3-mm Skin prick test (SPT)			5-mm Intradermal test (IDT)			3-mm SPT or 5-mm IDT		
	Cases (N =95)	Controls (N =37)	P value	Cases (N =95)	Controls (N =37)	P value	Cases (N =95)	Controls (N =37)	P value
<b>Positive Results</b>	<b>1 (1)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>&gt; .99</b>	<b>2 (2)</b>	<b>1 (3)</b>	<b>&gt; .99</b>	<b>4 (4)<sup>a</sup></b>	<b>1 (3)</b>	<b>&gt; .99</b>
<i>Antigen and Vaccine</i>	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)		1 (1) <sup>a</sup>	0 (0)	
<i>Adjuvant and Vaccine</i>	0 (0)	0 (0)		2 (2)	1 (3)		2 (2)	1 (3)	
<i>All</i>	1 (1)	0 (0)		0 (0)	0 (0)		1 (1)	0 (0)	
<b>Indeterminate Results</b>	<b>3 (3)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>.56</b>	<b>7 (7)</b>	<b>1 (3)</b>	<b>.44</b>	<b>7 (7)</b>	<b>1 (3)</b>	<b>.44</b>
<i>Mixed vaccine only</i>	1 (1) <sup>b</sup>	0 (0)		5 (5) <sup>a</sup>	1 (3)		4 (4) <sup>a,b</sup>	1 (3)	
<i>Components only</i>	2 (2) <sup>a</sup>	0 (0)		2 (2)	0 (0)		3 (3) <sup>a</sup>	0 (0)	

<sup>a</sup> One patient had an indeterminate result to SPT (positive to components only), and indeterminate IDT (positive to mixed vaccine only). When using combined SPT and IDT testing, patient is positive to overall skin test. <sup>b</sup>One patient had an indeterminate result to SPT (positive to mixed vaccine only), and negative IDT (to both components). When using combined SPT and IDT testing, patient is negative to overall skin test.



**Table 6.4 Initial reaction and medical history of the four cases with positive skin test to both the reconstituted pandemic vaccine (Arepanrix®) and one of its components**

<b>Pt</b>	<b>Initial diagnosis</b>	<b>Pre-Test impression of allergist</b>	<b>Description of the reaction to the pandemic vaccine</b>	<b>Skin testing results</b>	<b>Post-Test impression of allergist</b>
A	Oculorespiratory Syndrome	Flu-like illness	F 41 years old. 45 minutes after vaccination, felt numbness, prickling and weakness in both legs (difficulty in raising legs). Felt dyspneic, oppressed and felt pressure behind head. Arthralgia, non-pruritic rash. Rash at the injection site. Bilateral conjunctivitis, dry and persistent cough, sore throat, hoarseness and chest tightness.	<b>Reconstituted vaccine</b> IDT: 7 mm wheal / 8 mm flare  <b>Antigen</b> PT: 3mm wheal / 4 mm flare	Possibly IgE-Mediated
B	Anaphylaxis	Anaphylaxis	F 43 years old. Less than 2 minutes after vaccination, sensation of chest and throat tightness, dizziness and dyspnea. Patient reports urticaria and facial angioedema, tachycardia, lightheadedness, tachypnea, cyanosis, difficulty swallowing and abdominal pain. Epinephrine is administered. Four to five hours later, presents biphasic reaction. Epinephrine is administered again. Patient has a history of eczema. Allergist has the impression that the injection may have been intravascular.	<b>Reconstituted vaccine</b> IDT: 7 mm wheal / 8 mm flare  <b>Adjuvant</b> IDT: 6 mm wheal / 10 mm flare	Possibly IgE-Mediated

(Table 6.4 Continues)

(Table 6.4 Continued)

Pt	Initial diagnosis	Pre-Test impression of allergist	Description of the reaction to the pandemic vaccine	Skin testing results	Post-Test impression of allergist
C	Allergy	Vasovagal reaction	F 33 years old. Immediately, feeling of heat and facial oedema, feeling faint. 10 minutes later, redness, non-itchy plaques on the trunk, leg weakness, trembling and feeling faint. No adrenaline was administered. At the ER, antihistamines, solucortef and prednisone. Remained under observation for 3 hours. Patient refused revaccination, but allergist prepared to administer in two doses (10%/90%) if she had accepted.	<b>Reconstituted vaccine</b> IDT: 9 mm wheal / 10 mm flare  <b>Adjuvant</b> IDT: 8 mm wheal / 12 mm flare	Unlikely IgE-Mediated
D	Allergy	Anaphylaxis	F 6 years old. 3 minutes post-vaccination, patient reports a sensation of throat closure, dyspnea (w/o wheezing), tachypnea, chest tightness and difficulty swallowing. Patient is administered epinephrine and transferred to local ER where she is given antihistamines, epinephrine and cortisone. Patient has a history of food intolerances to peaches, gooseberry and penicillin, asthma, chronic bronchitis, depression. Cholinesterase atypical. History suggestive of IgE-mediated reaction like anaphylaxis. Vaccination contraindicated by allergist.	<b>Reconstituted vaccine</b> PT: 3 mm wheal / 25 mm flare  <b>Antigen</b> PT: 7 mm wheal / 6 mm flare  <b>Adjuvant</b> PT: 6 mm wheal / 25 mm flare	Probably IgE-Mediated

PT = Prick test; ID = Intradermal test

**CHAPITRE 7**  
**DISCUSSION**



## CHAPITRE 7 : Discussion

Les objectifs de ce projet de doctorat visaient à mieux décrire l'épidémiologie des manifestations allergiques survenues après l'administration du vaccin contre l'influenza pandémique. Pour répondre à cet objectif nous avons réalisé trois études successives à partir d'une cohorte de cas survenus durant la campagne de vaccination contre la grippe pandémique. Dans un premier temps, l'analyse des données de surveillance passive a démontré que comparativement aux vaccins saisonniers, le vaccin adjuvanté à l'AS03 a été associé à une hausse dans la fréquence de l'anaphylaxie et que parmi l'ensemble des MCI d'allure allergique, l'anaphylaxie semble avoir été sous-diagnostiquée. Les données de surveillance passive ont aussi démontré que les taux d'anaphylaxie ont été plus élevés chez les femmes en âge reproducteur, chez les travailleurs de la santé, ainsi que durant les premières semaines de la campagne de vaccination de masse. Toutefois, les personnes présentant une allergie IgE-dépendante aux composantes du vaccin (i.e., œufs, thimérosal et, possiblement, au poisson) n'apparaissaient pas être surreprésentées parmi les cas. L'étude cas-témoin réalisée 5 à 8 mois suivant la campagne de vaccination a permis de confirmer ces observations. En effet, parmi l'ensemble des témoins potentiels rejoints dans le cadre de cette étude, une proportion plus importante de femmes que d'hommes ont déclaré la présence de symptômes allergiques dans les 24 heures suivant la vaccination. De plus, les résultats de l'étude de santé publique ont démontré que les personnes vaccinées en début de campagne et les travailleurs de la santé ont été plus nombreux à déclarer des MCI d'allure allergique, ce qui s'avère compatible avec un biais de déclarations dû à l'administration d'un nouveau médicament. Les données issues de l'étude cas-témoins ainsi que de l'investigation clinique en allergie démontrent que très peu de ces réactions pourraient être attribuables à une allergie IgE-dépendante au vaccin ou à ses composantes, bien que l'histoire personnelle d'allergie aux allergènes environnementaux (i.e., aéroallergènes), aux aliments autres que les œufs et le poisson, et aux médicaments ait été associée à un risque accru de MCI d'allure allergique au vaccin pandémique dans l'étude cas-témoins.

Les résultats des trois études qui constituent cette thèse ont été présentés en détails et ont fait l'objet de discussion dans les chapitres précédents, nous présenterons les aspects méthodologiques qui encadrent l'interprétation de ces résultats et qui n'ont pu être tous discutés à l'intérieur des limites imposées par les éditeurs.

### **7.1 Évaluation de la fréquence de l'anaphylaxie**

Le premier objectif de cette thèse consistait à estimer la fréquence de l'anaphylaxie suivant l'administration du vaccin pandémique à partir d'une série de cas déclarés en surveillance passive. Cette étude a démontré que le vaccin utilisé pour la vaccination contre la grippe pandémique au Québec a été associé à une hausse dans la fréquence de l'anaphylaxie comparativement aux vaccins saisonniers. De plus, l'anaphylaxie apparaît avoir été sous-diagnostiquée, ce qui augmente encore plus le taux de cette MCI par rapport aux taux généralement attendus suite à la vaccination antigrippale saisonnière.

Au Québec, les vaccins contre l'influenza pandémique ont généré globalement des taux de MCI deux à trois fois plus élevés que ceux observés avec les vaccins saisonniers administrés dans les six années précédant la pandémie.[4, 29] Il est toutefois important de noter que la qualité des données d'exposition aux vaccins pandémiques et saisonniers utilisées dans le calcul des taux varie considérablement. Puisqu'il n'existe pas de registre de vaccination contre la grippe saisonnière, les taux historiques de MCI sont calculés en utilisant comme dénominateur le nombre de doses administrées estimés à partir d'études de couverture vaccinale réalisées au Québec.[198-200] Quant à eux, les taux de MCI associés aux vaccins pandémiques sont calculés à partir des doses administrées inscrites au registre québécois de vaccination contre la grippe pandémique.[29] Ces derniers s'avèrent donc beaucoup plus précis que ceux estimés durant la période pré-pandémique. Il est donc possible qu'une partie de la hausse soit due simplement aux différences dans le calcul du dénominateur. Toutefois, un tel biais aurait engendré un effet à la hausse ou à la baisse uniforme pour tous les types de MCI, et ne peut expliquer la très forte hausse observée pour l'anaphylaxie.

Même si au Québec les MCI font partie des événements à déclaration obligatoire, la surveillance passive demeure sujette à une sous-déclaration. En effet, on estime que la surveillance passive de la sécurité des médicaments en général ne permettrait d'observer qu'environ 6% des effets indésirables qui surviennent.[201] Bien que les événements sévères comme l'anaphylaxie tendent à être plus souvent déclarés, d'autres études estiment que seulement 15% des événements sévères sont déclarés ce qui demeure relativement faible.[201] Durant la campagne de vaccination contre la grippe pandémique, 752 déclarations de manifestations cliniques d'allure allergique ont été reçues dans les directions de santé publique régionales, ce qui correspond à un risque de 17 cas par 100 000 doses de vaccin administrées.[30] Les données issues de l'enquête de santé publique ont démontré que 2% des témoins potentiels sélectionnés aléatoirement dans le registre québécois de vaccination auraient ressenti des symptômes d'allure allergique dans les 24 heures suivant la vaccination.[162] Ceci suggère que ces événements ont été relativement fréquents au niveau populationnel et que la vaste majorité de ceux-ci n'ont pas été déclarés. Toutefois, il demeure improbable que ce soit le cas pour un événement sévère, tel que l'anaphylaxie.

Nous n'avons pas pu déterminer quelle proportion de la hausse des déclarations observée en surveillance passive correspond à une hausse réelle dans la fréquence des MCI postvaccinales ou quelle proportion est le résultat d'une meilleure déclaration. La campagne de vaccination contre la grippe pandémique a généré un fort intérêt médiatique qui a vraisemblablement entraîné une hausse des déclarations.[202, 203] De plus, l'introduction sur le marché de nouveaux médicaments s'accompagne habituellement d'une hausse des déclarations d'effets indésirables attribuable à une surveillance accrue (i.e. effet Weber).[204] Le rehaussement des activités de surveillance par le biais d'Info-Santé a aussi pu contribuer à la hausse des déclarations. Durant la campagne de vaccination contre la grippe pandémique, près de 70% des signalements soumis aux directions de santé publique régionales provenaient du service Info-Santé.[4] Après évaluation et validation au niveau régional, 55% des déclarations validées et retenues à l'échelle provinciale durant la campagne provenaient d'Info-Santé alors qu'en période non-pandémique, le service Info-Santé ne contribue qu'entre 3% et 9% des déclarations de MCI retenues au système ESPRI.

Il est donc probable que le recours à Info-Santé comme déclarant ait entraîné une hausse des déclarations de MCI.

Au moment de soumettre une déclaration, le professionnel de la santé ayant constaté une MCI émet un « diagnostic présomptif » concernant l'événement qui peut ainsi être déclaré comme anaphylaxie, comme allergie ou comme un syndrome oculorespiratoire. Toutefois, ce diagnostic est laissé au jugement clinique du déclarant et n'est donc pas standardisé. La définition clinique d'anaphylaxie de la Collaboration Brighton a été spécifiquement développée pour pallier cette limite des données de sécurité vaccinale et ainsi faciliter le diagnostic de l'anaphylaxie.[65] Cette définition clinique d'anaphylaxie ne tient pas compte du délai d'apparition des symptômes, une information qui s'avère primordiale puisque c'est sur celle-ci que repose la probabilité de la causalité entre la vaccination et l'événement survenu. On considère généralement que les anaphylaxies IgE-dépendantes causées par des allergènes injectés devraient survenir environ 5-30 minutes ou, tout au plus, dans l'heure suivant la vaccination.[65, 205] Bien que les réactions qui surviennent au-delà d'une heure demeurent compatibles avec un diagnostic d'anaphylaxie, celles-ci sont difficilement attribuables à la vaccination. Dans les trois études réalisées dans le cadre de ce projet, seules les déclarations compatibles avec un diagnostic d'anaphylaxie survenues dans l'heure suivant la vaccination ont été considérées comme des anaphylaxies possiblement attribuables à la vaccination. En incluant tous les cas d'anaphylaxie survenant dans les 24 heures suivant la vaccination, nos estimés dans la fréquence de l'anaphylaxie auraient été 2 à 3 fois supérieurs. D'autre part, en contexte vaccinal, l'administration d'adrénaline est recommandée dès les premiers signes évocateurs d'une anaphylaxie. Lors d'une vaccination, on recommande donc d'observer la personne durant une période de 15 minutes suivant l'injection du vaccin afin de pouvoir identifier et traiter rapidement toute réaction qui pourrait survenir. Chez les patients qui commencent une véritable anaphylaxie, l'utilisation précoce d'adrénaline, dès les premiers signes évoquant l'anaphylaxie, limite la progression et la sévérité des symptômes au point où plusieurs ne rencontreront pas les critères cliniques d'anaphylaxie.[65] L'utilisation des définitions standardisées d'anaphylaxie sous-estime donc le risque d'anaphylaxie liée à la vaccination chez les patients ayant reçu précocement de l'adrénaline.



L'application des définitions cliniques standardisées à des données de surveillance passive est souvent difficile en raison du manque d'information contenue dans la description clinique de l'événement. La définition clinique d'anaphylaxie de Brighton, en particulier, est relativement complète d'un point de vue clinique mais s'avère souvent trop élaborée pour être utilisée dans des études rétrospectives.[99] En dehors de la période pandémique, chaque déclaration soumise aux répondants régionaux est revue et validée après enquête auprès du médecin déclarant et/ou du patient. Toute information pertinente à l'évaluation de la MCI est généralement ajoutée au verbatim afin de permettre une évaluation adéquate du cas. Durant la campagne de vaccination contre la grippe pandémique, plusieurs régions n'ont pas été en mesure d'enquêter et de valider toutes les déclarations et ont dû prioriser les événements les plus sévères en raison du volume important de déclarations reçues.[29] Une description de l'événement était disponible pour 70% des cas déclarés durant la campagne, mais cette proportion s'avère variable d'une région à l'autre et selon la sévérité des symptômes. Ainsi tous les cas déclarés d'anaphylaxie comportaient une description clinique, mais celle-ci n'était disponible que pour 77% des cas d'allergie et 57% des cas de SOR. L'application de la définition clinique d'anaphylaxie n'a donc pu être appliquée qu'à 70% des cas, ce qui peut avoir contribué à sous-estimer la fréquence d'anaphylaxie. Cette sous-estimation ne peut toutefois qu'être minime, puisque seulement 7 déclarations de SOR et 28 déclarations d'allergie survenues dans l'heure suivant la vaccination ne comprenaient pas de description clinique. Assumant que les cas n'ayant pas de description clinique aient la même probabilité de rencontrer la définition d'anaphylaxie de Brighton (~30%), nos résultats sous-estimeraient la fréquence d'anaphylaxie d'au plus 15%. De plus, même lorsque la déclaration a été revue et validée au niveau régional, la majorité des déclarations ne fournissent qu'une information sommaire qui peut être insuffisante pour poser un jugement clinique post-hoc solide sur l'événement. Si on peut présumer que les signes et symptômes rapportés dans la déclaration étaient généralement présents et valides, par contre on ne peut pas présumer que ceux qui ne sont pas inscrits sont absents. Par exemple, peu de déclarations comportent certaines informations cliniques objectivées et/ou mesurées comme la tension artérielle, la saturation en oxygène ou la durée du remplissage capillaire qui sont des critères importants de la définition clinique d'anaphylaxie.

L'étude de la fréquence des manifestations allergiques suivant la vaccination contre l'influenza est compliquée par la présence du syndrome oculorespiratoire (SOR), un effet indésirable reconnu de la vaccination antigrippale.[2] Ce syndrome est caractérisé par la présence d'une conjonctivite bilatérale et/ou d'œdème facial (paupières, lèvres, visage) et/ou de symptômes respiratoires (toux, mal de gorge, difficulté à avaler, respiration sifflante, difficulté à respirer ou oppression thoracique).[206] La définition clinique de SOR comporte plusieurs signes et symptômes qui entrent dans la définition clinique d'anaphylaxie (*p. ex.* angioedème, toux, difficulté à avaler, respiration sifflante, difficulté à respirer et oppression thoracique). Ainsi, plusieurs cas de SOR qui présentent des symptômes impliquant deux systèmes (par exemple, une conjonctivite et des symptômes respiratoires) peuvent aussi remplir les critères diagnostiques de l'anaphylaxie lorsque l'apparition des symptômes est subite et la progression rapide. Il est donc difficile de bien distinguer les anaphylaxies, des SOR et de l'allergie. En raison du chevauchement qui existe entre les différentes issues considérées nous avons appliqué les définitions cliniques standardisées de façon séquentielle, soit l'anaphylaxie en premier lieu et le SOR en second. De cette façon, toutes les MCI qui ne rencontraient pas la définition clinique de l'anaphylaxie ou du SOR se retrouvent groupées sous « autres manifestations allergiques ». Cette méthode privilégie l'attribution d'un diagnostic d'anaphylaxie au dépend de celui du SOR ce qui a pu surestimer la fréquence de l'anaphylaxie sans que l'on puisse évaluer l'ampleur de ce biais.

L'analyse des données de surveillance passive a permis de démontrer que les MCI d'allure allergique ont été déclarées de façon prédominante par les femmes. Durant la campagne de vaccination, 74% des MCI déclarées sont survenues chez des femmes alors que celles-ci ne représentaient globalement que 54% des personnes vaccinées.[29] L'évaluation du taux de déclaration par 100 000 doses administrées selon le sexe nous a permis d'exclure que les taux élevés observés chez les femmes soient attribuables au fait que ces populations soient plus vaccinées. Parmi les témoins potentiels rejoints dans le cadre de l'enquête de santé publique qui ont déclaré des symptômes allergiques dans les 24 heures suivant la vaccination, la fréquence de ces symptômes s'avérait plus élevée chez les femmes (2%) que

chez les hommes (0,5%). Cette différence ne semblait donc pas non plus être attribuable à un biais de consultation. Les données de surveillance passive issues de la campagne de vaccination contre la grippe pandémique menée aux États-Unis démontrent une tendance similaire avec les vaccins non-adjuvés.[142] Dans l'enquête de santé publique, le choix d'un devis apparié pour le sexe et l'âge ne nous a pas permis d'étudier l'effet du sexe sur le risque de MCI allergique. De plus, l'appariement selon le sexe a limité l'identification de facteurs associés au sexe. Ceci ne semble toutefois pas avoir eu un impact majeur sur nos résultats, puisque l'analyse stratifiée chez les femmes a produit des résultats similaires à ceux obtenus sur l'ensemble de l'échantillon.[207] De plus, aucun des facteurs potentiels liés à l'histoire obstétricale (parité, nombre de grossesses ou d'avortements), à la consommation de contraceptifs hormonaux, ou d'hormonothérapie de remplacement ne s'est avéré associé au risque de MCI allergique. Certaines études démontrent que le risque de manifestations allergiques varie en fonction du cycle hormonal qui pourrait induire un effet transitoire tant pour les réactions IgE-dépendantes, que pour celles dues à d'autres mécanismes.[208, 209] Il ne nous a pas été possible d'évaluer l'effet du cycle hormonal sur le risque de MCI d'allure allergique au vaccin pandémique. Nous avons choisi de ne pas mesurer cette variable en raison de la faible validité attendue de cette information obtenue de façon rétrospective.[210, 211] Plusieurs études ont démontré que les femmes apparaissent être à risque accru non seulement de MCI d'allure allergique mais aussi d'autres types de MCI.[142, 212, 213] Les données de surveillance passive issues du Québec et des États-Unis démontrent que ce risque semble plus élevé chez les femmes qui sont dans leurs années de vie reproductive.[142, 162, 213] L'augmentation du risque de MCI d'allure allergique observé chez les femmes durant les années de vie reproductive ressemble à ce qui est observé pour l'asthme allergique, les réactions d'hypersensibilité aux médicaments, l'anaphylaxie idiopathique, et pour plusieurs maladies autoimmunitaires.[66, 91, 214-218] Les raisons qui expliquent ces différences entre les sexes ne sont toujours pas connues, mais ce risque serait déterminé en partie par l'effet des hormones sexuelles.

Les MCI d'allure allergique ont aussi été déclarées de façon significativement plus élevée par les travailleurs de la santé qui représentent 7% des personnes vaccinées mais 15% des déclarations de MCI soit un risque deux fois plus grand que chez les autres personnes

vaccinées.[30] Trois facteurs principaux peuvent avoir fait augmenter la fréquence déclarée de MCI chez ces travailleurs. Tout d'abord les travailleurs de la santé sont vraisemblablement plus familiers avec la problématique des effets secondaires des médicaments et des vaccins et leur meilleur accès à des ressources médicales peut avoir entraîné une plus grande propension à déclarer les MCI comparativement à la population générale. Par ailleurs, l'introduction de nouveaux produits pharmaceutiques s'accompagne généralement d'une hausse des déclarations d'effets indésirables et >90% des travailleurs de la santé ont été vaccinés durant les trois premières semaines de campagne car ils constituaient un groupe prioritaire pour la vaccination contre la grippe pandémique. Lorsque le profil de sécurité d'un produit est considéré comme établi par la communauté ou lorsqu'une MCI devient un effet indésirable « habituel et connu » de la vaccination, les taux de déclarations tendent généralement à diminuer.[23, 24] Il est possible que l'incitatif à soumettre des déclarations pour les MCI d'allure allergique ait diminué après quelques semaines de campagne de vaccination contre la grippe pandémique. Finalement, 63% des travailleurs de la santé ont été vaccinés avec le vaccin adjuvanté provenant du lot 9A qui a été administré presque exclusivement durant les trois premières semaines de campagne. Ce lot 9A a été associé à une hausse significative des anaphylaxies.[27] Considérant la forte corrélation entre la vaccination en début de campagne, le statut de travailleur de la santé et la vaccination avec un lot associé à un nombre accru d'anaphylaxie, il demeure difficile de distinguer la contribution de chacun de ces facteurs. Les données de l'enquête de santé publique n'ont pas permis d'identifier une association statistiquement significative entre l'administration du lot 9A et la survenue d'anaphylaxie ou d'autres MCI d'allure allergique. Par contre, le recours à un groupe témoin a permis de confirmer l'hypothèse que les travailleurs de la santé étaient effectivement surreprésentés parmi les cas. En effet, nos données ont pu démontrer que même après ajustement pour l'âge, le sexe, et la période de vaccination, les travailleurs de la santé avaient un risque accru de MCI d'allure allergique ce qui tendrait à croire qu'on pourrait attribuer une plus grande fréquence à un biais de déclaration. Toutefois, cet effet apparaît relativement modeste (RC 1,77) et ne saurait expliquer une grande partie des cas déclarés.

Nos travaux n'ont pas pu démontrer que l'adjuvant AS03 expliquait la hausse observée pour l'anaphylaxie. Les données de surveillance passive n'ont pas démontré de différence dans la fréquence d'anaphylaxie entre les vaccins adjuvantés et non-adjuvantés distribués au Québec. La fréquence des autres MCI d'allure allergique au vaccin adjuvanté (i.e. allergie et SOR) est aussi comparable à celle observée pour les vaccins non-adjuvantés. Comme le vaccin adjuvanté a été utilisé de façon presque exclusive au Québec, le seul cas d'anaphylaxie déclaré pour les vaccins non-adjuvantés s'applique à un très petit dénominateur et ce qui entraîne un taux aussi élevé que pour le vaccin adjuvanté. Cependant, les vaccins sans adjuvant ont non seulement été distribués à petite échelle mais ciblaient en majorité les femmes enceintes qui constituent une population spécifique pour laquelle il existe certainement un biais de surveillance ce qui tendrait à obscurcir une association, même si celle-ci était présente. Malgré tout, nos données s'avèrent comparables à celles observées à l'échelle internationale et semblent démontrer que les anaphylaxies ont été plus fréquemment déclarées avec les vaccins adjuvantés à l'AS03 qu'avec les vaccins non-adjuvantés ou ceux adjuvantés au MF59.[30] Au niveau européen, la surveillance des MCI au sein des pays membres de l'union européenne, de la Norvège, de l'Islande et du Liechtenstein sont intégrés dans un système de pharmacovigilance appelé EudraVigilance.[219] Trois principaux vaccins contre la grippe pandémique A(H1N1) ont été utilisés en Europe durant la saison 2009-2010, et la vaste majorité des doses administrées étaient des doses de vaccins adjuvantés. À l'échelle européenne, près de 30,1 million de doses de vaccin adjuvanté à l'AS03 (Pandemrix, GlaxoSmithKline) et 6,5 million de doses de vaccin adjuvanté au MF59 (Focetria, Novartis) ont été administrés.[171] Les taux d'anaphylaxie observés en Europe avec le vaccin adjuvanté à l'AS03 ont été estimés à 0,81 cas par million de doses, soit 1,5 fois les taux normalement attendus (IC 95% 1.31 – 1.70) alors que le taux observé pour le vaccin adjuvanté au MF59 était de 0,26 par million.[171] Quant à eux, les États-Unis ont eu recours uniquement aux vaccins non-adjuvantés pour immuniser leur population. On estime que plus de 82,4 millions de doses de vaccins sans adjuvant ont été administrées.[141] Durant la campagne américaine, 278 déclarations d'anaphylaxie ont été soumises au Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) pour un taux de déclaration de l'anaphylaxie de 3,4 cas par million de doses administrées.[141] Après validation des déclarations reçues, seulement

117 cas d'anaphylaxie rencontraient les critères diagnostiques de la collaboration Brighton ou avaient un diagnostic médical documenté dans la déclaration, ce qui correspond à un taux d'anaphylaxie de 1,6 cas par million de doses administrées. Les taux d'anaphylaxie observés avec les vaccins non-adjuvantés administrés en Chine ainsi qu'en Australie sont aussi demeurés autour d'un cas par million de doses administrées.[140] Toutefois, des différences importantes entre les systèmes de surveillance et le contexte d'administration des vaccins pandémiques dans ces pays limitent l'interprétation qu'on peut en faire.

L'impression que l'augmentation de fréquence a été associée à la formulation adjuvantée se base aussi sur le fait que les taux de déclaration pour l'anaphylaxie et les autres manifestations d'allure allergique observées avec la vaccination pandémique sont revenus à la normale dès la saison suivante (2010-11 et 2011-12). Les vaccins trivalents saisonniers utilisés depuis 2010 contiennent toujours la souche d'influenza pandémique et une plus grande quantité de son hémagglutinine (15 µg au lieu de 3,75µg) en plus de l'hémagglutinine d'une souche d'influenza A(H3N2) et d'influenza B. Ces observations suggèrent que l'antigène viral pandémique aurait eu peu d'impact sur la hausse des anaphylaxies et que l'adjuvant AS03, ou des caractéristiques inhérentes au procédé de fabrication du vaccin adjuvanté, sont probablement associées à un risque d'anaphylaxie plus important.

## **7.2 Facteurs de risque associés à l'anaphylaxie et aux MCI d'allure allergique**

Le deuxième objectif de ce projet visait à identifier des facteurs de risque associés au développement de l'anaphylaxie et des MCI d'allure allergique suivant la vaccination contre la grippe pandémique. Pour répondre à cet objectif, nous avons réalisé une étude cas-témoins appariés pour l'âge et le sexe. Nous avons évalué plus de 60 facteurs de risque potentiels mais peu étaient associés à ces événements. Plusieurs éléments pourraient expliquer nos résultats. D'une part, la collecte de données a été réalisée à l'été 2010, soit 5 à 8 mois suivant la campagne de vaccination ce qui a certainement entraîné un biais de mémoire non-différentiel. Cependant, cet effet qui réduirait les associations devrait être faible pour la majorité des facteurs de risque considérés qui constituaient des conditions ou des états de santé stables qui s'avèrent être moins sujets à ce type de biais (*p. ex.* des

antécédents d'allergie asthme, et autres comorbidités). De plus, la vaccination contre la grippe pandémique a été un événement largement médiatisé qui s'est avéré marquant pour la plupart des individus ce qui permet de réduire l'impact du biais de mémoire sur nos estimations. Par contre, les études cas-témoins sont sujettes au biais de rappel différentiel ce qui pourrait avoir entraîné une surestimation de l'effet si les cas déclarent des expositions plus fréquemment que les témoins. Ce biais s'avère plus important pour les facteurs de risque transitoires comme la présence d'une infection concomitante ou la consommation de médicaments dans les jours précédant la vaccination. En effet, plusieurs des variables d'intérêt recueillies dans cette étude portaient sur des expositions survenues dans les jours précédant la vaccination pour lesquelles le rappel pouvait être difficile après quelque mois (*p. ex.* consommation de médicaments, d'alcool ou de tabac, pratique d'activité physique). De plus, parmi les expositions survenues le jour de la vaccination (*p. ex.* consommation d'alcool, de tabac et pratique d'activité physique), nous n'avons pas été en mesure de dissocier les expositions survenues avant et après la vaccination ce qui nous a obligé à questionner les gens plutôt sur les comportements qu'ils posent « en général au cours d'une semaine » (i.e., en moyenne) ce qui diminue le biais de rappel, certes, mais ne permet pas d'identifier spécifiquement les expositions survenues dans les heures précédant la vaccination.

L'enquête de santé publique visait à générer des hypothèses concernant les facteurs associés à la survenue de MCI d'allure allergique après la vaccination contre la grippe pandémique. Le nombre de facteurs considérés pour l'inclusion dans les modèles était important et cinq modèles avec variable dépendante différente (i.e. anaphylaxie, SOR, allergies immédiates, allergies retardées et tous les cas) ont été élaborés ce qui augmente le risque d'erreur de type I. Les analyses n'ont pas été ajustées pour les comparaisons multiples comme il est généralement coutume dans les études à visée explicatives, de façon à générer le plus d'hypothèses qui devront être confirmées dans de futures études entreprises à cette fin.[220-222] Une autre problématique soulevée par les analyses tenait au contrôle de la confusion qui s'avérait compliqué dans un contexte exploratoire. Il n'y avait pas a priori une variable principale d'exposition et des variables de confusion pour lesquelles on devait faire des ajustements. Ultimement, les dix variables retenues du modèle

final global étaient statistiquement associées à la survenue de toute MCI d'allure allergique et aucune n'a été gardée à titre de variable confondante. Cependant, certaines variables qui ont été incluses dans le modèle global n'atteignaient pas le seuil de signification statistique dans les modèles secondaires où la variable d'issue était la survenue d'anaphylaxie ou de SOR. Considérant la faible puissance statistique de ces modèles secondaires, les variables statistiquement associées à la présence de toute MCI d'allure allergique ont été maintenues dans les modèles secondaires.

Dans l'enquête de santé publique, un risque accru de MCI d'allure allergique était associé à la présence d'une infection respiratoire ainsi qu'à l'utilisation de médicaments pour traiter l'asthme dans les jours précédant la vaccination contre la grippe pandémique. Les infections virales comme celles dues à l'influenza, peuvent entraîner une conjonctivite, des difficultés respiratoires ou, plus rarement, de l'urticaire. Ceci aurait contribué à surestimer la fréquence des MCI d'allure allergiques liées à la vaccination. De plus, la campagne de vaccination de masse contre la grippe pandémique a été réalisée en plein cœur de la seconde vague de la pandémie.[29] La présence d'une infection respiratoire due à l'influenza pandémique dans les jours précédant la vaccination pourrait être responsable d'une part des réactions d'allure allergique associées de façon temporelle à la vaccination. En l'absence d'un groupe témoin constitué de personnes non-vaccinées, il n'est pas possible de déterminer si les symptômes allergiques ont été causés de façon indépendante par l'infection ou à cause d'une interaction synergique entre l'infection et la vaccination.

### **7.3 Allergies IgE-dépendantes au vaccin**

Le dernier objectif du projet visait à déterminer quelle proportion de cas pouvait être attribuable à une allergie IgE-dépendante au vaccin contre la grippe pandémique A(H1N1). Pour répondre à cet objectif, nous avons invité une centaine de cas ayant présenté des manifestations d'allure allergique après la vaccination contre la grippe pandémique et un groupe témoin à rencontrer un allergologue qui a réalisé des tests cutanés pour le diagnostic de l'allergie IgE-dépendante.



L'apparition de symptômes d'allure allergique suivant la vaccination mène souvent les cliniciens à évoquer un diagnostic d'allergie IgE-dépendante au vaccin ou à ses composantes. Le vaccin pandémique, comme presque tous les vaccins contre l'influenza, a été produit à partir d'œufs embryonnés de poulet. Jusqu'à récemment, la vaccination des personnes allergiques aux œufs était donc contre-indiquée en raison du risque théorique d'anaphylaxie.[47] De plus, le recours à un adjuvant à base de squalène issu d'huile de foie de requin a aussi soulevé de nombreuses questions quant au risque lié à la vaccination des personnes allergiques au poisson ou aux fruits de mer.[49] En surveillance passive, peu des déclarations reçues faisaient mention d'une allergie aux œufs ou au poisson, deux composants allergènes potentiellement responsables des manifestations allergiques au vaccin antigrippal pandémique.[30] Les données de l'enquête de santé publique, où l'information a été recueillie de façon systématique, ont pu démontrer que ces allergies étaient effectivement rares parmi les cas survenus. En effet, seulement treize cas (3%) ont déclaré une allergie aux œufs, dont six personnes qui pouvaient consommer des œufs cuits en recettes ce qui soulève des doutes sérieux sur la validité du diagnostic. Ces données laissent supposer que la proportion de cas avec une réelle allergie aux œufs serait faible (1,5%) et similaire à celle observée parmi les témoins (1%). L'allergie au poisson s'avérait tout aussi rare (2% des cas et 1% des témoins). Les résultats de l'enquête de santé publique ont confirmé que ces deux allergènes ont eu très peu d'impact sur la survenue des MCI d'allure allergique. Les données de l'enquête de santé publique ont toutefois démontré une association entre la présence d'allergies IgE-dépendantes aux aéroallergènes, à certains médicaments, et à certains aliments (*p. ex.* fruits de mer).

L'investigation clinique s'est basée largement sur les résultats des tests cutanés. Les vaccins ne sont pas des réactifs standardisés pour être utilisés dans le diagnostic de l'allergie. Ils peuvent produire des résultats faussement positifs en raison de l'effet irritant du vaccin. Bien que les tests cutanés à la piqûre soient rarement faussés par un effet irritant du vaccin, l'injection intradermique du vaccin antigrippal dilué 1 :100 peut, quant à elle, induire entre 10% et 15% de faux positifs.[111] Afin de pallier à cette limite, nous n'avons considéré comme positif que les tests cutanés qui étaient positifs pour le vaccin reconstitué et pour l'une ou l'autre de ses composantes (i.e. antigène ou adjuvant AS03). De plus, un

test cutané réellement positif peut indiquer une sensibilisation au vaccin sans pour autant être corrélée avec une allergie qui s'exprime au point de vue clinique.

Les résultats supportent aussi l'hypothèse que les allergies IgE-dépendantes au vaccin ou à ses composantes ont peu contribué à la survenue des manifestations d'allure allergique au vaccin pandémique. En effet, moins de 4% des cas ont eu un test cutané positif au vaccin pandémique soit une proportion similaire à celle observée dans le groupe témoin. La sensibilité des tests cutanés est généralement considérée comme étant suffisante pour identifier adéquatement les patients ayant une réelle allergie IgE-dépendante au vaccin.[101, 103] Toutefois, la valeur prédictive négative de ces tests demeure inconnue. D'une part, un test cutané négatif ne peut pas éliminer un diagnostic d'allergie IgE-dépendante au vaccin si cette réaction est causée par un métabolite plutôt qu'à la substance injectée. Considérant la faible proportion de cas ayant eu un résultat de test cutané positif, il apparaît peu probable que ces événements puissent être attribuables à une allergie IgE-dépendante au vaccin pandémique.

Le développement de symptômes d'allure allergique après la vaccination amène souvent les cliniciens à suspendre la vaccination jusqu'à ce qu'un diagnostic d'allergie IgE-dépendante au vaccin ou à ses composantes ait pu être exclu. Nos travaux démontrent que très peu de ces événements ont été dus à des réactions d'hypersensibilité IgE-dépendante au vaccin pandémique, ce qui a aussi été démontré dans plusieurs autres études avec divers types de vaccins.[127, 128, 163, 223-226] Considérant la faible proportion de réactions d'allure allergique aux vaccins qui semblent être attribuables à une allergie IgE-dépendante et le potentiel irritant des vaccins qui ne sont pas standardisés pour les tests cutanés, ces tests semblent avoir peu de place chez les patients dont l'histoire clinique est peu compatible avec une réaction IgE-dépendante au vaccin. En particulier, les événements survenus plus de quatre heures après vaccination ne sont vraisemblablement pas dus à une allergie IgE-dépendante. Ces patients pourraient être revaccinés sous supervision sans tests cutanés ou investigation supplémentaires, tel qu'il est actuellement recommandé dans les algorithmes de prise en charge du réseau CISA ou du NIAID/FAAN.

Les manifestations d'allure allergique, bien que généralement causées par un mécanisme IgE-dépendant, peuvent tout aussi bien être initiées par d'autres mécanismes qui ne peuvent pas être mis en évidence par des tests diagnostiques. Le syndrome oculorespiratoire (SOR) est un exemple de ce type de réaction d'hypersensibilité qui peut survenir suite à la vaccination, mais qui n'est pas dû à un mécanisme IgE-dépendant.[131] La revaccination, couramment considérée comme « un challenge », demeure le test clinique le plus précis pour exclure la présence d'une hypersensibilité au vaccin qu'elle soit IgE-dépendante ou non. La revaccination intrahospitalière par un allergologue a été offerte à la majorité des cas rencontrés (87%) mais seulement 25 (27%) accepté. Les raisons qui motivent cette décision n'ont pas fait l'objet d'une évaluation particulière, mais puisque les investigations cliniques ont été réalisées en fin de saison grippale (février à avril) le bénéfice d'administrer le vaccin saisonnier s'avérait probablement faible pour les patients. Cette faible proportion de revaccination, particulièrement parmi les personnes ayant eu des tests cutanés positifs, ne permet pas de tirer des conclusions solides concernant le risque encouru lors d'une revaccination.

Le risque de récurrence d'une anaphylaxie ou d'autres MCI d'allure allergique varie en fonction du mécanisme à l'origine de la MCI. Il y a probablement plusieurs mécanismes pathophysiologiques en cause mais celui lié à une allergie IgE-dépendante au vaccin ou à ses composantes semble survenir peu fréquemment. Une revue systématique de la littérature réalisée en cours de projet a permis d'identifier seulement six études ayant évalué ce risque parmi environ 500 patients vaccinés avec divers vaccins.[127, 128, 163, 223-226] Parmi l'ensemble des cas revaccinés, 2% à 4% des personnes revaccinées ont déclaré des symptômes allergiques légers ou modérés lors de la revaccination mais aucun épisode d'anaphylaxie n'a été identifié. Bien que ces résultats soient rassurants, en raison de l'hétérogénéité des populations étudiées, des définitions cliniques ou des procédures diagnostiques utilisées pour déterminer l'éligibilité à la revaccination, et du fait que les personnes les plus souvent revaccinées sont souvent celles ayant eu un événement peu sévère et des test cutanés négatifs, les données issues de ces études ne permettent pas d'émettre des recommandations solides pour les MCI d'allure allergique en général. Par contre, les données scientifiques accumulées au cours de dix années d'expérience sur le

syndrome oculorespiratoire ont permis de conclure que la revaccination des personnes ayant été atteintes d'un SOR léger ou modéré n'est pas contre-indiquée. Bien que 30% à 40% des personnes ayant présenté un SOR risquent une récurrence lors d'une revaccination antigrippale, celle-ci est généralement d'intensité moindre ou égale à l'épisode initial.[227, 228] Considérant que la prise en charge et les recommandations de revaccination diffèrent entre le syndrome oculorespiratoire et les autres manifestations possiblement allergiques, la distinction entre les deux, sur un plan clinique est primordiale. Or, il n'est généralement pas possible de distinguer un SOR d'une autre manifestation allergique ou d'une anaphylaxie. Les résultats obtenus dans le cadre des trois études réalisées pour cette thèse confirment bien cette difficulté, même pour des allergologues. Lorsqu'on évalue systématiquement la présence ou l'absence de chacun des symptômes allergiques, comme nous l'avons fait dans l'enquête de santé publique, la présentation clinique des cas déclarés comme anaphylaxie ou allergie diffère peu de celle des cas de syndrome oculorespiratoire sauf pour l'urticaire qui est généralement absente du SOR. D'autre part, nous n'avons pas pu identifier de différences majeures entre les facteurs de risque associés aux anaphylaxies, au syndrome oculorespiratoire, ou aux autres manifestations immédiates d'allure allergique.

Historiquement, le syndrome oculorespiratoire a été mis en opposition aux autres MCI allergiques sur la base des connaissances qui démontraient que celui-ci n'était pas dû à un mécanisme IgE-dépendant. Or, nos travaux ont démontré que les autres MCI d'allure allergique survenues après la vaccination pandémique n'étaient probablement pas non plus attribuables à ce mécanisme. Les connaissances acquises par les différents volets de ce projet de doctorat n'ont pas pu identifier le ou les mécanisme(s) impliqués dans ces événements. D'autres analyses de laboratoire réalisées dans l'investigation clinique devraient pouvoir permettre d'évaluer si d'autres composantes de la réponse immunitaire (*p. ex.* activation des basophiles et autres lignées cellulaires, du complément, ou du système de contact) pourraient être impliquées dans le développement des MCI d'allure allergique au vaccin contre la grippe pandémique.

## CONCLUSION

Ce projet de doctorat visait à mieux décrire l'épidémiologie des réactions d'allure allergique survenues après la vaccination contre l'influenza pandémique A(H1N1)pdm09. Ce projet de recherche a permis de déterminer que le vaccin antigrippal utilisé au Québec durant la pandémie a été associé à une hausse des déclarations d'anaphylaxie comparativement aux années antérieures et subséquentes. La vaste majorité de ces réactions ne semblent pas être attribuable à une allergie IgE-dépendante au vaccin ou à ses composantes. Les données recueillies auprès d'un petit nombre de patients revaccinés semblent démontrer que le risque de récurrence est faible, mais les facteurs ayant influencé la décision de revacciner ne sont pas bien connus. Toutefois, nos résultats ne peuvent pas être généralisés aux vaccins antigrippaux saisonniers, ou à d'autres vaccins.

Les femmes en âge reproducteur apparaissent les personnes les plus à risque de développer une MCI d'allure allergique, et ce risque pourrait être attribuable à des effets hormonaux que nous n'avons pas pu étudier dans le cadre de ce projet. Les autres facteurs de risque identifiés dans le cadre de ce projet constituent des hypothèses de recherche qui devront être confirmées dans de futures études épidémiologiques. Nos travaux ont démontré que peu d'événements d'allure allergique survenus après la vaccination contre la grippe pandémique pouvaient être attribuables à une allergie IgE-dépendante au vaccin ou à ses composants (i.e. œufs, poisson, thimérosal). À ce jour, les données suggèrent que les manifestations d'allure allergique aux vaccins contre la grippe pandémique, la grippe saisonnière et les autres maladies évitables par la vaccination sont majoritairement attribuables à d'autres mécanismes immunologiques ou à des causes concomitantes. Ceci devrait se refléter dans la démarche diagnostique appliquée dans l'évaluation de ces patients et en particulier auprès de ceux dont le délai d'apparition des symptômes n'est pas compatible avec une hypersensibilité immédiate. Ces patients pourraient bénéficier d'une revaccination, tel qu'il est actuellement recommandé dans les algorithmes de prise en charge. Il demeure nécessaire de poursuivre les recherches visant à identifier les autres mécanismes impliqués dans le développement de ces événements et à mieux définir les risques associés à la revaccination de ces patients.



## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, Keenlyside RA, Ziegler DW, Retailiau HF, et al. Guillain-Barre syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976--1977. *American Journal of Epidemiology*. 1979;110:105-23.
- [2] Skowronski DM, Strauss B, De Serres G, MacDonald D, Marion SA, Naus M, et al. Oculo-respiratory syndrome: a new influenza vaccine-associated adverse event? *Clinical Infectious Diseases*. 2003;36:705-13.
- [3] Blyth CC, Currie AJ, Wiertsema SP, Conway N, Kirkham LA, Fuery A, et al. Trivalent influenza vaccine and febrile adverse events in Australia, 2010: clinical features and potential mechanisms. *Vaccine*. 2011;29:5107-13.
- [4] Groupe central ESPRI. Surveillance des manifestations cliniques inhabituelles survenues après la vaccination contre la grippe pandémique A(H1N1) lors de la campagne de masse de l'automne 2009 au Québec. Ministère de la santé et des services sociaux du Québec,. 2010.
- [5] Russell RJ, Gamblin SJ, Skehel JJ. Influenza glycoproteins: Hemagglutinin and neuraminidase. In: Webster RG, Monto AS, Braciale TJ, Lamb RA, editors. *Textbook of Influenza*. West Sussex, UK: Wiley; 2013. p. 522.
- [6] Doherty PC, Turner SJ, Webby RG, Thomas PG. Influenza and the challenge for immunology. *Nature Immunology*. 2006;7:449-55.
- [7] Blyth CC, Kelso A, McPhie KA, Ratnamohan VM, Catton M, Druce JD, et al. The impact of the pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus on seasonal influenza A viruses in the southern hemisphere, 2009. *Euro Surveill*. 2010;15.
- [8] Hayden F, de Jong MD. Human influenza: Pathogenesis, clinical features, and management. In: Webster RG, Monto AS, Braciale TJ, Lamb RA, editors. *Textbook of Influenza*: Wiley; 2013. p. 522.
- [9] National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on seasonal influenza vaccine for 2013-2014. *Canada communicable disease report = Relevé des maladies transmissibles au Canada*. 2013;39.
- [10] Monto AS, Koopman JS, Longini IM, Jr. Tecumseh study of illness. XIII. Influenza infection and disease, 1976-1981. *American Journal of Epidemiology*. 1985;121:811-22.
- [11] Schanzer DL, Langley JM, Tam TW. Hospitalization attributable to influenza and other viral respiratory illnesses in Canadian children. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2006;25:795-800.

- [12] Schanzer DL, Langley JM, Tam TW. Role of influenza and other respiratory viruses in admissions of adults to Canadian hospitals. *Influenza Other Respi Viruses*. 2008;2:1-8.
- [13] Schanzer DL, Tam TW, Langley JM, Winchester BT. Influenza-attributable deaths, Canada 1990-1999. *Epidemiology and Infection*. 2007;135:1109-16.
- [14] Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam PP, Science M, Kuster SP, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5061.
- [15] Aledort JE, Lurie N, Wasserman J, Bozzette SA. Non-pharmaceutical public health interventions for pandemic influenza: an evaluation of the evidence base. *BMC Public Health*. 2007;7:208.
- [16] Cowling BJ, Zhou Y, Ip DK, Leung GM, Aiello AE. Face masks to prevent transmission of influenza virus: a systematic review. *Epidemiol Infect*. 2010;138:449-56.
- [17] Michiels B, Van Puyenbroeck K, Verhoeven V, Vermeire E, Coenen S. The value of neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of seasonal influenza: a systematic review of systematic reviews. *PLoS One*. 2013;8:e60348.
- [18] Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD004879.
- [19] Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A, Bawazeer GA, Al-Ansary LA, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;3:CD001269.
- [20] Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD004876.
- [21] Bridges CB, Peasah SK, Meltzer MI. The control of influenza and cost-effectiveness of interventions. In: Webster RG, Monto AS, Braciale TJ, Lamb RA, editors. *Textbook of Influenza*. West Sussex, UK: Wiley; 2013. p. 5202.
- [22] Protocole d'immunisation du Québec (PIQ) - Édition 6. Ministère de la santé et des services sociaux du Québec; 2013.
- [23] Ministère de la santé et des services sociaux du Québec, Direction de la protection de la santé publique, Bureau de surveillance et de vigie. Vaccination grippe saisonnière. Flash Vigie - Bulletin québécois de vigie et d'intervention des maladies infectieuses 2010.
- [24] Ministère de la santé et des services sociaux du Québec, Direction de la protection de la santé publique, Bureau de surveillance et de vigie. Vaccination contre la grippe. Flash Vigie - Bulletin québécois de vigie et d'intervention des maladies infectieuses 2013.



- [25] Fiore AE, Bridges CB, Katz JM, Cox NJ. Inactivated influenza vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein W, Offit PA, editors. *Vaccines*, 6th Edition. Philadelphia, PA: Saunders; 2013. p. 1392.
- [26] Kilpi T, Nohynek H, Vaarala O. Association between Pandemrix and narcolepsy confirmed among Finnish children and adolescents. National Institute for Health and Welfare (Finland),. 2011.
- [27] Public Health Agency of Canada. Lessons learned review: Public Health Agency of Canada and Health Canada Response to the 2009 H1N1 pandemic. Ottawa: Health Canada; 2010.
- [28] Evolution of a pandemic : A(H1N1) 2009, April 2009 - August 2010, Second Edition. In: Rashford A, editor. Geneva, Switzerland.: World Health Organization (WHO); 2013.
- [29] Auger D, Bourdages J, Dubuque J, Hudon N, Markowski F, Toth E. Bilan de la direction générale de la santé publique de la vaccination contre la grippe pandémique A(H1N1) 2009 - Du 22 octobre au 18 décembre 2009. Ministère de la santé et des services sociaux du Québec; 2011.
- [30] Rouleau I, De Serres G, Drolet JP, Skowronski DM, Ouakki M, Toth E, et al. Increased risk of anaphylaxis following administration of 2009 AS03-adjuvanted monovalent pandemic A/H1N1 (H1N1pdm09) vaccine. *Vaccine*. 2013;31:5989-96.
- [31] Launay O, Duval X, Fitoussi S, Jilg W, Kerdpanich A, Montellano M, et al. Extended antigen sparing potential of AS03-adjuvanted pandemic H1N1 vaccines in children, and immunological equivalence of two formulations of AS03-adjuvanted H1N1 vaccines: results from two randomised trials. *BMC Infectious Diseases*. 2013;13:435.
- [32] Comité sur l'immunisation du Québec. Avis du Comité sur l'immunisation du Québec sur la vaccination contre le virus pandémique influenza A (H1N1) 2009. Institut national de santé publique du Québec; 2009.
- [33] McElhaney JE, Beran J, Devaster JM, Esen M, Launay O, Leroux-Roels G, et al. AS03-adjuvanted versus non-adjuvanted inactivated trivalent influenza vaccine against seasonal influenza in elderly people: a phase 3 randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:485-96.
- [34] Durando P, Icardi G, Ansaldi F. MF59-adjuvanted vaccine: a safe and useful tool to enhance and broaden protection against seasonal influenza viruses in subjects at risk. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2010;10:639-51.
- [35] Public Health Agency of Canada. Vaccine Safety and Adverse Events Following Immunization. Canadian immunization guide, 7th Edition. Ottawa 2013. p. 387.
- [36] ClinicalTrials.gov (Internet), (US). BMNLoM. NCT01893177: Re-licensing Study to Assess Inflexal V Formulated With WHO Recommended Influenza Strains (2013-14). 2013.

[37] ClinicalTrials.gov (Internet), (US). BMNLoM. NCT01878825: Immunogenicity and Safety Study of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' Trivalent Split Virion Influenza Vaccine Fluviral™ (2013-2014 Season) in Adults Aged 18 Years and Older. 2013.

[38] Fritzell B. Detection of adverse events: what are the current sensitivity limits during clinical development? *Vaccine*. 2001;20 Suppl 1:S47-8.

[39] Gouvernement du Québec. Loi sur la santé publique: L.R.Q., Chapitre VII: Vaccination, Section II : Déclaration des manifestations cliniques inhabituelles.

[40] Déclaration de manifestations cliniques après une vaccination. Protocole d'immunisation du Québec (PIQ) - Édition 6: Ministère de la santé et des services sociaux du Québec.

[41] Monto AS, Webster RG. Influenza pandemics: History and lessons learned. In: Webster RG, Monto AS, Braciale TJ, Lamb RA, editors. *Textbook of influenza*. West Sussex, UK: Wiley; 2013. p. 522.

[42] Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA*. 2009;302:1872-9.

[43] Dominguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, Pinto R, Espinosa-Perez L, de la Torre A, et al. Critically Ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA*. 2009;302:1880-7.

[44] Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*. 2009;374:451-8.

[45] Mark C. Large variations in the ovalbumin content in six European influenza vaccines. *Pharmeur Sci Notes*. 2006;2006:27-9.

[46] Li JT, Rank MA, Squillace DL, Kita H. Ovalbumin content of influenza vaccines. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;125:1412-3; author reply 3-4.

[47] Hui CP, Macdonald NE. Use of influenza vaccines in children with an egg allergy. *Paediatrics & Child Health*. 2011;16:491-2.

[48] Gagnon R, Primeau MN, Des Roches A, Lemire C, Kagan R, Carr S, et al. Safe vaccination of patients with egg allergy with an adjuvanted pandemic H1N1 vaccine. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;126:317-23.

[49] Gagné C. H1N1 (Swine Flu) and Food Allergy. *Allergic Living magazine: AGW Publishing Inc*; 2009.

[50] Comité sur l'immunisation du Québec. Avis du Comité sur l'immunisation du Québec sur l'utilisation du vaccin influenza saisonnier 2009-2010. Institut national de santé publique du Québec; 2009.

- [51] Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001;56:813-24.
- [52] Gell PGH, Coombs RRA. The classification of allergic reactions underlying disease. In: Gell PGH, Coombs RRA, editors. *Clinical Aspects of Immunology*. Oxford, England: Blackwell Science; 1963. p. 693.
- [53] Simons FE, Arduzzo LR, Bilo MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organization Journal*. 2011;4:13-37.
- [54] L'hypersensibilité immédiate (Type I). In: Male D, Brostoff J, Roth DB, Roitt I, editors. *Immunologie*, 7ième édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier; 2007. p. 600.
- [55] Simons FE. 9. Anaphylaxis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;121:S402-7; quiz S20.
- [56] Simons FE, Arduzzo LR, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Lockey RF, et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2013;162:193-204.
- [57] Simons FE, Arduzzo LR, Bilo MB, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2012;12:389-99.
- [58] Gupta RS, Kim JS, Springston EE, Smith B, Pongracic JA, Wang X, et al. Food allergy knowledge, attitudes, and beliefs in the United States. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2009;103:43-50.
- [59] Gupta RS, Springston EE, Kim JS, Smith B, Pongracic JA, Wang X, et al. Food allergy knowledge, attitudes, and beliefs of primary care physicians. *Pediatrics*. 2010;125:126-32.
- [60] Kaplan AP. Urticaria and Angioedema. In: Adkinson N, Bochner B, Busse W, Holgate S, Lemanske R, Simons FE, editors. *Middleton's Allergy : Principles and Practice*, 8th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2014. p. 1924.
- [61] Volckeck GW. Clinical Allergy: Diagnosis and Management. In: Volckeck GW, editor. *Clinical Allergy: Diagnosis and Management*. Rochester, MN: Springer; 2009. p. 491.
- [62] Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005;53:373-88; quiz 89-92.
- [63] Ferdman RM. Urticaria and angioedema. *Clinical Pediatric Emergency Medicine*. 2007;8:72-80.

- [64] Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;126:477-80 e1-42.
- [65] Ruggeberg JU, Gold MS, Bayas JM, Blum MD, Bonhoeffer J, Friedlander S, et al. Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2007;25:5675-84.
- [66] Lieberman P. Anaphylaxis. In: Adkinson N, Bochner B, Busse W, Holgate S, Lemanske R, Simons FE, editors. *Middleton's Allergy : Principles and Practice*, 8th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2014. p. 1924.
- [67] Lieberman P. Definition and Criteria for the Diagnoses of Anaphylaxis. In: Castells MC, editor. *Anaphylaxis and Hypersensitivity Reactions*. New York, NY: Humana Press; 2011. p. 362.
- [68] Bjornsson HM, Graffeo CS. Improving diagnostic accuracy of anaphylaxis in the acute care setting. *The western journal of emergency medicine*. 2010;11:456-61.
- [69] Ben-Shoshan M, La Vieille S, Eisman H, Alizadehfar R, Mill C, Perkins E, et al. Anaphylaxis treated in a Canadian pediatric hospital: Incidence, clinical characteristics, triggers, and management. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;132:739-41 e3.
- [70] van der Linden PW, Struyvenberg A, Kraaijenhagen RJ, Hack CE, van der Zwan JK. Anaphylactic shock after insect-sting challenge in 138 persons with a previous insect-sting reaction. *Annals of Internal Medicine*. 1993;118:161-8.
- [71] Simons FE, Clark S, Camargo CA, Jr. Anaphylaxis in the community: learning from the survivors. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009;124:301-6.
- [72] Gaeta TJ, Clark S, Pelletier AJ, Camargo CA. National study of US emergency department visits for acute allergic reactions, 1993 to 2004. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2007;98:360-5.
- [73] Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clinical & Experimental Allergy*. 2000;30:1144-50.
- [74] Greenberger PA, Rotskoff BD, Lifschultz B. Fatal anaphylaxis: postmortem findings and associated comorbid diseases. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2007;98:252-7.
- [75] Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;119:1018-9.
- [76] Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;119:1016-8.

- [77] Lieberman P, Camargo CA, Jr., Bohlke K, Jick H, Miller RL, Sheikh A, et al. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2006;97:596-602.
- [78] Desjardins M, Clarke A, Alizadehfar R, Grenier D, Eisman H, Carr S, et al. Canadian Allergists' and Nonallergists' Perception of Epinephrine Use and Vaccination of Persons with Egg Allergy. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2013;1:289-94.
- [79] DunnGalvin A, Hourihane JO, Frewer L, Knibb RC, Oude Elberink JN, Klinge I. Incorporating a gender dimension in food allergy research: a review. *Allergy*. 2006;61:1336-43.
- [80] Chen W, Mempel M, Schober W, Behrendt H, Ring J. Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions. *Allergy*. 2008;63:1418-27.
- [81] Berger A. Th1 and Th2 responses: what are they? *BMJ*. 2000;321:424.
- [82] Yamamoto T, Okano M, Ono T, Nakayama E, Yoshino T, Satoskar AR, et al. Sex-related differences in the initiation of allergic rhinitis in mice. *Allergy*. 2001;56:525-31.
- [83] Melgert BN, Postma DS, Kuipers I, Geerlings M, Luinge MA, van der Strate BW, et al. Female mice are more susceptible to the development of allergic airway inflammation than male mice. *Clinical & Experimental Allergy*. 2005;35:1496-503.
- [84] Zaitseva M, Narita S, Lambert KC, Grady JJ, Estes DM, Curran EM, et al. Estradiol activates mast cells via a non-genomic estrogen receptor-alpha and calcium influx. *Molecular Immunology*. 2007;44:1977-85.
- [85] Narita S, Goldblum RM, Watson CS, Brooks EG, Estes DM, Curran EM, et al. Environmental estrogens induce mast cell degranulation and enhance IgE-mediated release of allergic mediators. *Environmental Health Perspectives*. 2007;115:48-52.
- [86] Mitchell VL, Gershwin LJ. Progesterone and environmental tobacco smoke act synergistically to exacerbate the development of allergic asthma in a mouse model. *Clinical & Experimental Allergy*. 2007;37:276-86.
- [87] Haddi E, Charpin D, Tafforeau M, Kulling G, Lanteaume A, Kleisbauer JP, et al. Atopy and systemic reactions to drugs. *Allergy*. 1990;45:236-9.
- [88] Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*. 2008;63:226-32.
- [89] Mueller UR. Cardiovascular disease and anaphylaxis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2007;7:337-41.

- [90] Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK, Eisner MD. Asthma and the prospective risk of anaphylactic shock and other allergy diagnoses in a large integrated health care delivery system. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2010;104:371-7.
- [91] Gonzalez-Perez A, Aponte Z, Vidaurre CF, Rodriguez LA. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;125:1098-104 e1.
- [92] Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, Agnello V, Kaplan AP. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *Journal of Investigative Dermatology*. 1988;90:213-7.
- [93] Vadas P, Gold M, Perelman B, Liss GM, Lack G, Blyth T, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *New England Journal of Medicine*. 2008;358:28-35.
- [94] Edwards KM, Campbell JP, Ring C, Drayson MT, Bosch JA, Downes C, et al. Exercise intensity does not influence the efficacy of eccentric exercise as a behavioural adjuvant to vaccination. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2010;24:623-30.
- [95] Campbell JP, Edwards KM, Ring C, Drayson MT, Bosch JA, Inskip A, et al. The effects of vaccine timing on the efficacy of an acute eccentric exercise intervention on the immune response to an influenza vaccine in young adults. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2010;24:236-42.
- [96] Chong SU, Worm M, Zuberbier T. Role of adverse reactions to food in urticaria and exercise-induced anaphylaxis. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2002;129:19-26.
- [97] Wolbing F, Fischer J, Koberle M, Kaesler S, Biedermann T. About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. *Allergy*. 2013;68:1085-92.
- [98] Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Jr., Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;117:391-7.
- [99] Pumphrey RS. An Epidemiological Approach to Reducing the Risk of Fatal Anaphylaxis. In: Castells MC, editor. *Anaphylaxis and Hypersensitivity Reactions*. New York, NY: Humana Press; 2011. p. 362.
- [100] Kelso JM, Li JT, Nicklas RA, Blessing-Moore J, Cox L, Lang DM, et al. Adverse reactions to vaccines. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2009;103:S1-14.
- [101] Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, Nicklas RA, Bernstein DI, Blessing-Moore J, et al. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;130:25-43.

- [102] Kelso JM. Adverse Reactions to Vaccines for Infectious Disease. In: Adkinson N, Bochner B, Busse W, Holgate S, Lemanske R, Simons FE, editors. *Middleton's Allergy : Principles and Practice*, 7th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2009. p. 1924.
- [103] Kelso JM. Adverse Reactions to Vaccines for Infectious Disease. In: Adkinson N, Bochner B, Busse W, Holgate S, Lemanske R, Simons FE, editors. *Middleton's Allergy : Principles and Practice*, 8th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2014. p. 1924.
- [104] Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2008;100:S1-148.
- [105] Masse MS, Granger Vallee A, Chiriac A, Dhivert-Donnadieu H, Bousquet-Rouanet L, Bousquet PJ, et al. Comparison of five techniques of skin prick tests used routinely in Europe. *Allergy*. 2011;66:1415-9.
- [106] Norrman G, Falth-Magnusson K. Adverse reactions to skin prick testing in children - prevalence and possible risk factors. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2009;20:273-8.
- [107] Rakoski J. Skin Prick and Intradermal Test: Critical evaluation. In: Ring J, Behrendt H, Vieluf D, editors. *New Trends in Allergy IV*. Berlin, Germany: Springer Berlin Heidelberg; 1997. p. 376.
- [108] Rueff F, Bergmann KC, Brockow K, Fuchs T, Grubl A, Jung K, et al. [Skin tests for diagnostics of allergic immediate-type reactions. Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology]. *Pneumologie*. 2011;65:484-95.
- [109] Chiriac A, Bousquet J, Demoly P. In Vivo Methods for the Study and Diagnosis of Allergy. In: Adkinson N, Bochner B, Busse W, Holgate S, Lemanske R, Simons FE, editors. *Middleton's Allergy : Principles and Practice*, 8th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2014. p. 1924.
- [110] Wood RA, Berger M, Dreskin SC, Setse R, Engler RJ, Dekker CL, et al. An algorithm for treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines. *Pediatrics*. 2008;122:e771-7.
- [111] Wood RA, Setse R, Halsey N, Clinical Immunization Safety Assessment Network Hypersensitivity Working G. Irritant skin test reactions to common vaccines. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;120:478-81.
- [112] Peng MM, Jick H. A population-based study of the incidence, cause, and severity of anaphylaxis in the United Kingdom. *Archives of internal medicine*. 2004;164:317-9.
- [113] Nokleby H. Vaccination and anaphylaxis. *Current allergy and asthma reports*. 2006;6:9-13.
- [114] Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, Braun MM, DeStefano F, Black SB, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics*. 2003;112:815-20.

- [115] Erlewyn-Lajeunesse M, Bonhoeffer J, Ruggeberg JU, Heath PT. Anaphylaxis as an adverse event following immunisation. *Journal of Clinical Pathology*. 2007;60:737-9.
- [116] Fritsche PJ, Helbling A, Ballmer-Weber BK. Vaccine hypersensitivity--update and overview. *Swiss Medical Weekly*. 2010;140:238-46.
- [117] Groupe central ESPRI. La Surveillance des manifestations cliniques inhabituelles survenant après la vaccination au Québec: Rapport de surveillance 2003-2012. Ministère de la santé et des services sociaux du Québec,. (En révision).
- [118] Nakayama T, Onoda K. Vaccine adverse events reported in post-marketing study of the Kitasato Institute from 1994 to 2004. *Vaccine*. 2007;25:570-6.
- [119] Vaccine safety and adverse events following immunisation: chapter 8. In: Public Health England, editor. *Immunisation against infectious disease: the green book 2013*.
- [120] Zhou W, Pool V, Iskander JK, English-Bullard R, Ball R, Wise RP, et al. Surveillance for safety after immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)--United States, 1991-2001. *MMWR Surveill Summ*. 2003;52:1-24.
- [121] Schumacher Z, Bourquin C, Heininger U. Surveillance for adverse events following immunization (AEFI) in Switzerland--1991-2001. *Vaccine*. 2010;28:4059-64.
- [122] Patja A, Makinen-Kiljunen S, Davidkin I, Paunio M, Peltola H. Allergic reactions to measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics*. 2001;107:E27.
- [123] Zent O, Arras-Reiter C, Broecker M, Hennig R. Immediate allergic reactions after vaccinations--a post-marketing surveillance review. *European Journal of Pediatrics* 2002;161:21-5.
- [124] Pool V, Braun MM, Kelso JM, Mootrey G, Chen RT, Yunginger JW, et al. Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps rubella vaccine in the United States. *Pediatrics*. 2002;110:e71.
- [125] Forsdahl BA. Reactions of Norwegian children with severe egg allergy to an egg-containing influenza A (H1N1) vaccine: a retrospective audit. *BMJ Open*. 2012;2:e000186.
- [126] Badiu I, Geuna M, Heffler E, Rolla G. Hypersensitivity reaction to human papillomavirus vaccine due to polysorbate 80. *BMJ Case Reports*. 2012;2012.
- [127] Seitz CS, Brocker EB, Trautmann A. Vaccination-associated anaphylaxis in adults: diagnostic testing ruling out IgE-mediated vaccine allergy. *Vaccine*. 2009;27:3885-9.
- [128] Kang LW, Crawford N, Tang ML, BATTERY J, Royle J, Gold M, et al. Hypersensitivity reactions to human papillomavirus vaccine in Australian schoolgirls: retrospective cohort study. *BMJ*. 2008;337:a2642.



- [129] Ponvert C, Ardelean-Jaby D, Colin-Gorski AM, Soufflet B, Hamberger C, de Blic J, et al. Anaphylaxis to the 23-valent pneumococcal vaccine in child: a case-control study based on immediate responses in skin tests and specific IgE determination. *Vaccine*. 2001;19:4588-91.
- [130] Ponvert C, Scheinmann P, de Blic J. Anaphylaxis to the 23-valent pneumococcal vaccine: a second explored case by means of immediate-reading skin tests with pneumococcal vaccines. *Vaccine*. 2010;28:8256-7.
- [131] Skowronski DM, De Serres G, Hebert J, Stark D, Warrington R, Macnabb J, et al. Skin testing to evaluate oculo-respiratory syndrome (ORS) associated with influenza vaccination during the 2000-2001 season. *Vaccine*. 2002;20:2713-9.
- [132] Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Déclaration supplémentaire pour la saison grippale 2002-2003 : Le point sur le syndrome oculo-respiratoire associé au vaccin antigrippal. *Relevé des maladies transmissibles au Canada*. 2002;28:1-8.
- [133] Agence canadienne de santé publique du Canada (ASPC). Guide de l'utilisateur pour remplir et soumettre les rapports de déclaration de MCI 2011.
- [134] De Serres G, Grenier JL, Toth E, Menard S, Roussel R, Tremblay M, et al. The clinical spectrum of the oculo-respiratory syndrome after influenza vaccination. *Vaccine*. 2003;21:2354-61.
- [135] De Serres G, Toth E, Menard S, Grenier JL, Roussel R, Tremblay M, et al. Oculo-respiratory syndrome after influenza vaccination: trends over four influenza seasons. *Vaccine*. 2005;23:3726-32.
- [136] Boulianne N, De Serres G, Duval B, Shadmani R, Rochette L. Clinical manifestations and incidence of oculo-respiratory syndrome following influenza vaccination--Quebec, 2000. *Canada communicable disease report = Relevé des maladies transmissibles au Canada*. 2001;27:85-90.
- [137] Wedi B, Raap U, Wiczorek D, Kapp A. Urticaria and infections. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2009;5:10.
- [138] Tan EK, Grattan CE. Drug-induced urticaria. *Expert opinion on drug safety*. 2004;3:471-84.
- [139] World Health Organization. Safety of pandemic A (H1N1) influenza vaccines: Extract from report of GACVS meeting of 3-4 December 2009. *WHO Weekly Epidemiological Record* 2010.
- [140] Liang XF, Li L, Liu DW, Li KL, Wu WD, Zhu BP, et al. Safety of influenza A (H1N1) vaccine in postmarketing surveillance in China. *New England Journal of Medicine*. 2011;364:638-47.

- [141] Vellozzi C, Broder KR, Haber P, Guh A, Nguyen M, Cano M, et al. Adverse events following influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System, United States, October 1, 2009-January 31, 2010. *Vaccine*. 2010;28:7248-55.
- [142] Halsey NA, Griffioen M, Dreskin SC, Dekker CL, Wood R, Sharma D, et al. Immediate hypersensitivity reactions following monovalent 2009 pandemic influenza A (H1N1) vaccines: reports to VAERS. *Vaccine*. 2013;31:6107-12.
- [143] Mahajan D, Cook J, Dey A, Macartney K, Menzies RI. Annual report: Surveillance of adverse events following immunisation in Australia, 2011. *Communicable diseases intelligence quarterly report*. 2012;36:E315-32.
- [144] Health Sciences Authority. Summary on Safety Monitoring of H1N1 Vaccines from 3 November 2009 to 31 July 2010 [On line] [http://www.hsa.gov.sg/publish/content/hsaportal/en/for\\_public/influenza\\_a\\_h1n1/h1n1\\_vaccines/update\\_on\\_safety\\_monitoring0.html](http://www.hsa.gov.sg/publish/content/hsaportal/en/for_public/influenza_a_h1n1/h1n1_vaccines/update_on_safety_monitoring0.html) (Accessed August 26, 2013).
- [145] Paul Ehrlich-Institut. Information zu Verdachtsfallberichten von Nebenwirkungen und Impfkowplikationen nach Anwendung der in Deutschland zugelassenen Schweinegrippe (H1N1)-Impfstoffe. Paul Ehrlich-Institut; 2010. p. 21 p.
- [146] Lakemedelsverket Medical Product Agency. Final summary of adverse drug reaction reports in Sweden with Pandemrix through October 2009 - mid April 2010.
- [147] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Final public summary - UK Suspected Adverse Reaction Analysis / Swine Flu (H1N1) Vaccines - Celvapan and Pandemrix. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA); 2010. p. 53 p.
- [148] Madsen S, S.R. A, Bergsaker MA, Buajordet I, Ege MS, Harg P, et al. Meldte bivirkninger av pandemivaksinen Pandemrix i Norge. 2010:31-5.
- [149] Statens legemiddelverk Norwegian Medicines Agency. Bivirkningsrapport 2010. Seksjon for legemiddelovervaking; 2010. p. 27 p.
- [150] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Suivi de Pharmacovigilance des vaccins grippaux A (H1N1). Bulletin no 17:1-12.
- [151] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bilan actualisé de Pharmacovigilance des vaccins grippaux A (H1N1). In: pharmacovigilance Dd, editor. 2010. p. 10.
- [152] Irish Medicines Board. Suspected Adverse Reactions to Pandemic (H1N1) 2009 Vaccines occurring in Ireland. 2009:5 p.

- [153] Folkenberg M, Callreus T, Svanstrom H, Valentiner-Branth P, Hviid A. Spontaneous reporting of adverse events following immunisation against pandemic influenza in Denmark November 2009-March 2010. *Vaccine*. 2011;29:1180-4.
- [154] van Puijenbroek EP, Broos N, van Grootheest K. Monitoring adverse events of the vaccination campaign against influenza A (H1N1) in the Netherlands. *Drug Safety*. 2010;33:1097-108.
- [155] Agenzia Italiana del Farmaco. Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia 2009-2010. Agenzia Italiana del Farmaco; 2010. p. 50-2.
- [156] Ministerio de Sanidad y politica social. Informe final sobre seguridad de las vacunas frente a la gripe A H1N1 pandémica en Espana - Resultados del Plan de Farmacovigilancia de las vacunas pandémicas 16 de noviembre de 2009 a 15 de marzo de 2010. 2010:5 p.
- [157] Swissmedic. Final Report - Analysis of the PaniFlow® database on suspected adverse events following pandemic influenza (H1N1) 2009 vaccination in Switzerland. Swiss Agency for Therapeutic Products; 2010. p. 12 p.
- [158] Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56:893-7.
- [159] Robbins JM, Kirmayer LJ. Attributions of common somatic symptoms. *Psychol Med*. 1991;21:1029-45.
- [160] Barsky AJ, Wyshak G, Klerman GL. The somatosensory amplification scale and its relationship to hypochondriasis. *J Psychiatr Res*. 1990;24:323-34.
- [161] Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *Journal of general internal medicine*. 2001;16:606-13.
- [162] Rouleau I, De Serres G, Skowronski DM, Drolet JP, Toth E, M. L. Risk factors associated with the occurrence of allergic symptoms following pandemic influenza A(H1N1)pdm09 vaccination. *Vaccine*. 2014;32:3480-7.
- [163] Rouleau I, De Serres G, Drolet JP, Banerjee D, Lemire C, Moore A, et al. Allergic symptoms after pandemic influenza vaccination rarely mediated by vaccine-specific IgE. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;130:1423-6.
- [164] Canadian Immunization Guide, 7th Edition. In: National Advisory Committee on Immunization (NACI), editor.: Public Health Agency of Canada; 2006.
- [165] Ross MP, Ferguson M, Street D, Klontz K, Schroeder T, Luccioli S. Analysis of food-allergic and anaphylactic events in the National Electronic Injury Surveillance System. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;121:166-71.

- [166] Erlewyn-Lajeunesse M, Dymond S, Slade I, Mansfield HL, Fish R, Jones O, et al. Diagnostic utility of two case definitions for anaphylaxis: a comparison using a retrospective case notes analysis in the UK. *Drug Safety*. 2010;33:57-64.
- [167] Lieberman P. Use of epinephrine in the treatment of anaphylaxis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2003;3:313-8.
- [168] Spellberg B, Edwards JE, Jr. Type 1/Type 2 immunity in infectious diseases. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;32:76-102.
- [169] Cano M, Lewis P, Ou AC, Sharma D, Vellozz iC, Broder KR. Bell's Palsy Cases Following Administration of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine Reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccines & Vaccination*. 2012;3.
- [170] Tavares F, Delaigle A, Slavin D, Bauchau V, Fries L, Seifert H. Anaphylaxis following H1N1 pandemic vaccines: safety data in perspective. *Vaccine*. 2011;29:6402-7.
- [171] Kurz X, Domergue F, Slattery J, Segec A, Szmigiel A, Hidalgo-Simon A. Safety monitoring of Influenza A/H1N1 pandemic vaccines in EudraVigilance. *Vaccine*. 2011;29:4378-87.
- [172] Rumke HC, Richardus JH, Rombo L, Pauksens K, Plassmann G, Durand C, et al. Selection of an adjuvant for seasonal influenza vaccine in elderly people: modelling immunogenicity from a randomized trial. *BMC Infectious Diseases*. 2013;13:348.
- [173] Freitas DR, Moura E, Araujo G, Cardoso A, Scheidt P, Ferraz E, et al. Investigation of an outbreak of hypersensitivity-type reactions during the 2004 national measles-mumps-rubella vaccination campaign in Brazil. *Vaccine*. 2013;31:950-4.
- [174] Hwang SM, Choe KW, Cho SH, Yoon SJ, Park DE, Kang JS, et al. The adverse events of influenza A (H1N1) vaccination and its risk factors in healthcare personnel in 18 military healthcare units in Korea. *Japanese journal of infectious diseases* 2011;64:183-9.
- [175] Lee S, Hess EP, Nestler DM, Bellamkonda Athmaram VR, Bellolio MF, Decker WW, et al. Antihypertensive medication use is associated with increased organ system involvement and hospitalization in emergency department patients with anaphylaxis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;131:1103-8.
- [176] Lacroix K, Rouleau I, Dupré N, Benoît M, Ouakki M, Skowronski D, et al. Anesthesia/Paresthesia Following Immunization with an adjuvanted monovalent pandemic influenza vaccine: results of an epidemiological investigation in Quebec, Canada. *American Academy of Neurology 2011 Annual Meeting, Honolulu, Hawaii, 9-16 april, 2011*.
- [177] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013*. Oslo, 2012.
- [178] Thompson D. Ranking predictors in logistic regression, MWSUG 2009, Proceedings, Midwest SAS Users Group, Inc., Paper D10-2009. 2009.

- [179] Robb H, Fausone CA, Rudy DR, McArthur S. Side effects from influenza vaccination: differences between returned and random surveys. *Military Medicine*. 1996;161:29-32.
- [180] Cook IF. Sexual dimorphism of humoral immunity with human vaccines. *Vaccine*. 2008;26:3551-5.
- [181] Engler RJ, Nelson MR, Klote MM, VanRaden MJ, Huang CY, Cox NJ, et al. Half- vs full-dose trivalent inactivated influenza vaccine (2004-2005): age, dose, and sex effects on immune responses. *Archives of Internal Medicine*. 2008;168:2405-14.
- [182] Edwards KM, Burns VE, Reynolds T, Carroll D, Drayson M, Ring C. Acute stress exposure prior to influenza vaccination enhances antibody response in women. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2006;20:159-68.
- [183] Edwards KM, Burns VE, Allen LM, McPhee JS, Bosch JA, Carroll D, et al. Eccentric exercise as an adjuvant to influenza vaccination in humans. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2007;21:209-17.
- [184] Hui SL, Chu LW, Peiris JS, Chan KH, Chu D, Tsui W. Immune response to influenza vaccination in community-dwelling Chinese elderly persons. *Vaccine*. 2006;24:5371-80.
- [185] Couch RB, Winokur P, Brady R, Belshe R, Chen WH, Cate TR, et al. Safety and immunogenicity of a high dosage trivalent influenza vaccine among elderly subjects. *Vaccine*. 2007;25:7656-63.
- [186] Goronzy JJ, Fulbright JW, Crowson CS, Poland GA, O'Fallon WM, Weyand CM. Value of immunological markers in predicting responsiveness to influenza vaccination in elderly individuals. *Journal of Virology*. 2001;75:12182-7.
- [187] Cook IF, Barr I, Hartel G, Pond D, Hampson AW. Reactogenicity and immunogenicity of an inactivated influenza vaccine administered by intramuscular or subcutaneous injection in elderly adults. *Vaccine*. 2006;24:2395-402.
- [188] Rosenberg M, Tram C, Kuper A, Daneman N. Rash associated with pandemic (H1N1) influenza. *CMAJ*. 2010;182:E146.
- [189] Fretzayas A, Moustaki M, Kotzia D, Nicolaidou P. Rash, an uncommon but existing feature of H1N1 influenza among children. *Influenza Other Respi Viruses*. 2011;5:223-4.
- [190] Romeo J, Warnberg J, Nova E, Diaz LE, Gomez-Martinez S, Marcos A. Moderate alcohol consumption and the immune system: a review. *The British Journal of Nutrition*. 2007;98 Suppl 1:S111-5.
- [191] Kovacs EJ, Messingham KA. Influence of alcohol and gender on immune response. *Alcohol Research & Health : the Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*. 2002;26:257-63.

- [192] Deepinder F, Braunstein GD. Drug-induced gynecomastia: an evidence-based review. *Expert opinion on drug safety*. 2012;11:779-95.
- [193] Davis CG, Thake J, Vilhena N. Social desirability biases in self-reported alcohol consumption and harms. *Addictive Behaviors*. 2010;35:302-11.
- [194] Éduc Alcool. *Les Québécois et l'alcool 2012*. Québec: Éduc Alcool; 2012. p. 70 p.
- [195] Laflèche J, Ahmandipour N, Anyoti H, Pless R, Law B. The safety profile of pandemic H1N1 vaccines: Reports of adverse events following immunization (AEFI) received by the Public Health Agency of Canada (PHAC), October 2009 through March 2010. *Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology*. 2010;21:223.
- [196] Santé Canada. *Feuille de renseignements sur le produit Arepanrix<sup>MC</sup> H1N1 - Vaccin contre la grippe pandémique (H1N1) contenant l'adjuvant AS03 - Version 4, approuvée le 20 avril 2010*. 2010.
- [197] Sugai K, Shiga A, Okada K, Iwata T, Ogura H, Maekawa K, et al. Dermal testing of vaccines for children at high risk of allergies. *Vaccine*. 2007;25:3454-63.
- [198] Guay M, Côté L, Boulianne N, Landry M, Markowski F. *Enquête québécoise sur les couvertures vaccinales contre l'influenza et le pneumocoque*. Québec: Institut de la statistique du Québec; 2008. p. 57 p.
- [199] Guay M, Côté L. *Enquête québécoise sur les couvertures vaccinales contre l'influenza et le pneumocoque 2005-2006*. Montréal: Institut de la statistique et Institut national de la santé publique du Québec; 2006. p. 46 p.
- [200] Guay M, Dubé G, Côté L, Valiquette L, Boulianne N, Douville Fradet M, et al. *Enquête québécoise sur les couvertures vaccinales contre l'influenza et le pneumocoque 2003-2004*. Québec: Institut de la statistique du Québec; 2004. p. 39 p.
- [201] Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Safety*. 2006;29:385-96.
- [202] Eberth JM, Kline KN, Moskowitz DA, Montealegre JR, Scheurer ME. The Role of Media and the Internet on Vaccine Adverse Event Reporting: A Case Study of Human Papillomavirus Vaccination. *Journal of Adolescent Health*. 2013.
- [203] Rachul CM, Ries NM, Caulfield T. Canadian newspaper coverage of the A/H1N1 vaccine program. *Canadian Journal of Public Health*. 2011;102:200-3.
- [204] Weber JCP. Epidemiology of Adverse Reactions to Nonsteroidal Antiinflammatory Drug. In: Rainsford KD, Velo GP, editors. *Advances in Inflammation Research*. New York, NY: Raven Press Books; 1984. p. 306.
- [205] Arnold JJ, Williams PM. Anaphylaxis: recognition and management. *American Family Physician*. 2011;84:1111-8.

- [206] Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2013-2014. Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC). 2013;39.
- [207] Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Modern Epidemiology Third edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2008.
- [208] Jensen-Jarolim E, Untersmayr E. Gender-medicine aspects in allergology. *Allergy*. 2008;63:610-5.
- [209] Fischer J, Schuck E, Biedermann T. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis exclusively during menstruation. *Allergy*. 2010;65:1347-8.
- [210] Jukic AM, Weinberg CR, Wilcox AJ, McConaughy DR, Hornsby P, Baird DD. Accuracy of reporting of menstrual cycle length. *American Journal of Epidemiology*. 2008;167:25-33.
- [211] Small CM, Manatunga AK, Marcus M. Validity of self-reported menstrual cycle length. *Annals of Epidemiology*. 2007;17:163-70.
- [212] Cook IF. Sex differences in injection site reactions with human vaccines. *Human Vaccines*. 2009;5:441-9.
- [213] Griffioen M, Halsey N. Gender differences in immediate hypersensitivity reactions to vaccines: A review of the literature. *Public Health Nursing*. 2013;31:206-14.
- [214] Webb LM, Lieberman P. Anaphylaxis: a review of 601 cases. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2006;97:39-43.
- [215] Demoly P, Viola M, Gomes ER, Romano A. Epidemiology and causes of drug hypersensitivity. In: Pichler W, J., editor. *Drug hypersensitivity*. Basel, Switzerland: Karger; 2007. p. 438.
- [216] Fairweather D, Frisancho-Kiss S, Rose NR. Sex differences in autoimmune disease from a pathological perspective. *American Journal of Pathology*. 2008;173:600-9.
- [217] Mandhane PJ, Greene JM, Cowan JO, Taylor DR, Sears MR. Sex differences in factors associated with childhood- and adolescent-onset wheeze. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005;172:45-54.
- [218] King ME, Mannino DM, Holguin F. Risk factors for asthma incidence. A review of recent prospective evidence. *Panminerva Med*. 2004;46:97-110.
- [219] Borg JJ, Aislaitner G, Pirozynski M, Mifsud S. Strengthening and rationalizing pharmacovigilance in the EU: where is Europe heading to? A review of the new EU legislation on pharmacovigilance. *Drug safety* 2011;34:187-97.

[220] Bender R, Lange S. Adjusting for multiple testing--when and how? *Journal of clinical epidemiology*. 2001;54:343-9.

[221] Rothman KJ. Six Persistent Research Misconceptions. *Journal of general internal medicine*. 2014.

[222] Rothman KJ. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology*. 1990;1:43-6.

[223] Gold M, Goodwin H, Botham S, Burgess M, Nash M, Kempe A. Re-vaccination of 421 children with a past history of an adverse vaccine reaction in a special immunisation service. *Archives of disease in childhood*. 2000;83:128-31.

[224] Cronin J, Scorr A, Russell S, McCoy S, Walsh S, O'Sullivan R. A review of a paediatric emergency department vaccination programme for patients at risk of allergy/anaphylaxis. *Acta paediatrica*. 2012;101:941-5.

[225] Micheletti F, Peroni D, Piacentini G, Schweiger V, Mirandola R, Chiesa E, et al. Vaccine allergy evaluation and management at the specialized Green Channel Consultation Clinic. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2012;42:1088-96.

[226] Jacobs RL, Lowe RS, Lanier BQ. Adverse reactions to tetanus toxoid. *JAMA*. 1982;247:40-2.

[227] De Serres G, Skowronski DM, Guay M, Rochette L, Jacobsen K, Fuller T, et al. Recurrence risk of oculorespiratory syndrome after influenza vaccination: randomized controlled trial of previously affected persons. *Archives of internal medicine*. 2004;164:2266-72.

[228] Skowronski DM, De Serres G, Scheifele D, Russell ML, Warrington R, Davies HD, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the rate of recurrence of oculorespiratory syndrome following influenza vaccination among persons previously affected. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003;37:1059-66.



**ANNEXE A :Rapport des manifestations cliniques survenant après la vaccination**



RAPPORT DE MANIFESTATIONS CLINIQUES  
SURVENUES APRÈS UNE VACCINATION

À L'USAGE DE LA DSP : NO « ESPRI »

IDENTIFICATION DE LA PERSONNE VACCINÉE				No Assurance maladie :	
NOM	PRENOM	AAAA-MM-JJ	DATE DE NAISS.	SEXE	AAAA-MM-JJ
TELEPHONE	( ) - # #			<input type="checkbox"/> 1 Masculin <input type="checkbox"/> 2 Féminin	DATE DE VACCINATION
<b>VACCINS</b>					
VACCIN(S) ADMINISTRÉS	DOSE (1 <sup>e</sup> , 2 <sup>e</sup> , 3 <sup>e</sup> ...)	SITE	VOIE (IM, SC, ID)	QUANTITE	FABRICANT
INTERVALLE ENTRE LA VACCINATION ET LE DEBUT DE LA MANIFESTATION CLINIQUE PRINCIPALE MOTIVANT LA DECLARATION :					MINUTES
					HEURES
					JOURS
<b>MANIFESTATIONS CLINIQUES</b>					
Ne pas signaler les manifestations cliniques qui sont clairement attribuables à une infection ou à une autre étiologie concomitante. Les manifestations cliniques marquées d'un astérisque (*) doivent être diagnostiquées par un médecin. Fournir tout autre renseignement, dont la durée et la sévérité, au verso (RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES)					
<b>FIÈVRE</b> (Température la plus élevée enregistrée)			<b>SIGNES NEUROLOGIQUES</b>		
<input type="checkbox"/> 1 ≥ 40,5° C (105° F)			<input type="checkbox"/> 2 CONVULSIONS *		
<input type="checkbox"/> 2 39,0-40,4° C (102,2-104,9° F)			Fébriles <input type="checkbox"/> 1 Afébriles <input type="checkbox"/> 2 Ne sait pas <input type="checkbox"/> 3		
<input type="checkbox"/> 3 Température jugée très élevée mais non mesurée (doit être accompagnée d'autres symptômes)			Ne pas tenir compte des évanouissements, convulsions qui surviennent en dedans des 30 minutes qui suivent l'immunisation, ni des convulsions qui entrent dans le cadre d'une encéphalopathie ou d'une méningite/encéphalite		
<b>REACTIONS LOCALES AU SITE D'ADMINISTRATION</b>			Antécédents personnels de convulsions :		
<input type="checkbox"/> 1 ABCES INFECTÉ (cocher un ou deux des éléments ci-dessous)			Non <input type="checkbox"/> 1 Antécédents inconnus <input type="checkbox"/> 2		
Coloration de gram ou culture positive <input type="checkbox"/> 1			Fébriles <input type="checkbox"/> 3 Afébriles <input type="checkbox"/> 4 Type inconnu <input type="checkbox"/> 5		
Écoulement purulent avec signes d'inflammation <input type="checkbox"/> 2			<input type="checkbox"/> 3 ENCEPHALOPATHIE *		
Sans écoulement, avec signes d'inflammation <input type="checkbox"/> 3			Apparition rapide d'une condition neurologique grave caractérisée par au moins deux des signes suivants :		
<input type="checkbox"/> 2 ABCES STERILE/NODULE (aucun signe d'infection)			i : Convulsions		
Durant plus d'un mois et mesurant plus de 2,5 cm de diamètre			ii : Changement marqué dans le niveau de conscience ou l'état mental (comportement et/ou personnalité) qui dure 24 heures ou plus		
Culture non faite <input type="checkbox"/> 1 Culture négative <input type="checkbox"/> 2			iii : Signes neurologiques en foyer qui persistent pendant plus de 24 heures		
<input type="checkbox"/> 3 REACTION LOCALE IMPORTANTE (cocher un ou plusieurs éléments ci-dessous)			<input type="checkbox"/> 4 MENINGITE ET/OU ENCEPHALITE *		
Qui dure 4 jours ou plus <input type="checkbox"/> 1			Résultats anormaux du LCR et installation rapide de :		
Qui s'étend au-delà de l'articulation la plus proche <input type="checkbox"/> 2			i : Fièvre avec raideur de la nuque ou signes d'atteinte méningée OU		
Autre (décrire dans la case « renseignements complémentaires ») <input type="checkbox"/> 3			ii : Signes et symptômes d'encéphalopathie (voir ENCEPHALOPATHIE ci-dessus) (inscrire le résultat de l'analyse du LCR dans la case « renseignements complémentaires ») (VERSO)		
<input type="checkbox"/> 4 CELLULITE * Infection cutanée avec prescription d'antibiotiques			<input type="checkbox"/> 5 ANESTHESIE/PARESTHESIE * Qui dure plus de 24 heures (décrire dans la case « renseignements complémentaires ») (VERSO) Généralisée <input type="checkbox"/> 1 Localisée <input type="checkbox"/> 2		
<b>MANIFESTATIONS CLINIQUES SYSTEMIQUES</b>			<input type="checkbox"/> 6 PARALYSIE * (Ne pas cocher si syndrome de Guillain-Barré déjà coché) Paralyse des membres <input type="checkbox"/> 1 Paralyse faciale ou des nerfs crâniens <input type="checkbox"/> 2 (décrire dans la case « renseignements complémentaires ») (VERSO)		
<input type="checkbox"/> 1 ADENOPATHIE GRAVE (cocher l'un des éléments ci-dessous)			<input type="checkbox"/> 7 SYNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ * Diminution progressive et subaiguë de la force musculaire de plus d'un membre (habituellement symétrique) avec hyporéflexie/aréflexie		
Tuméfication ganglionnaire sans écoulement <input type="checkbox"/> 1					
Tuméfication ganglionnaire avec écoulement (s.v.p. décrire dans la case « renseignements complémentaires ») (VERSO) <input type="checkbox"/> 2					
<input type="checkbox"/> 2 ALLERGIE (cocher un ou plusieurs éléments ci-dessous)					
Anaphylaxie (décrire dans « renseignements complémentaires ») (VERSO) <input type="checkbox"/> 7					
Difficulté respiratoire due à un bronchospasme <input type="checkbox"/> 1					
Oedème au niveau de la bouche ou de la gorge <input type="checkbox"/> 2					
Oedème au visage ou généralisé <input type="checkbox"/> 3					
Manifestations cutanées prurigineuses (décrire « renseignements complémentaires ») <input type="checkbox"/> 4					
Urticaire <input type="checkbox"/> 4					
Autre manifestation cutanée avec prurit <input type="checkbox"/> 5					
Autre allergie (décrire dans « renseignements complémentaires ») (VERSO) <input type="checkbox"/> 6					
<input type="checkbox"/> 3 ERUPTION CUTANÉE (sans prurit marqué) Qui dure 4 jours ou plus (décrire dans la case « renseignements complémentaires ») Généralisée <input type="checkbox"/> 1 Localisée <input type="checkbox"/> 2 Qui dure < 4 jours (décrire dans la case « renseignements complémentaires ») Généralisée <input type="checkbox"/> 3 Localisée <input type="checkbox"/> 4					
<input type="checkbox"/> 4 CHOC ANAPHYLACTIQUE * Dans les 30 minutes suivant l'immunisation, associé habituellement à une réaction allergique et évoluant rapidement vers un collapsus cardio-vasculaire. Requiert l'administration d'adrénaline					
<input type="checkbox"/> 5 EPISODE D'HYPOTONIE-HYPOREACTIVITE (enfant < 2 ans seulement) Présence de toutes les caractéristiques suivantes : i : Diminution/perde généralisée du tonus musculaire ET ii : baisse du niveau de conscience ou perte de conscience ET iii : pâleur ou cyanose. Ne devrait pas être confondu avec un évanouissement, un choc vagal, un état post-convulsif, une anaphylaxie ou un état léthargique dû à la fièvre					
<input type="checkbox"/> 6 ARTHRALGIE/ARTHRITE Douleur ou inflammation articulaire qui dure au moins 24 heures S'il s'agit d'une poussée évolutive d'une maladie pré-existante, fournir les détails dans la case « renseignements complémentaires » (VERSO)					
<input type="checkbox"/> 7 VOMISSEMENTS ET/OU DIARRHÉES SEVERES Doivent être assez sévères pour nuire aux activités quotidiennes					
<input type="checkbox"/> 8 EPISODE DE CRIS OU PLEURS PERSISTANTS Inconsolable pendant 3 heures ou plus OU type de pleurs vraiment anormal pour l'enfant					
			<b>DIVERS</b>		
			<input type="checkbox"/> 1 PAROTIDITE Glande(s) parotide(s) tuméfié(es) douloureuse(s) ou sensible(s)		
			<input type="checkbox"/> 3 THROMBOCYTOPENIE * (Inscrire le résultat de l'analyse dans la case « renseignements complémentaires »)		
			<input type="checkbox"/> 4 SYNDROME OCULO-RESPIRATOIRE (SOR) (Selon les définitions de surveillance)		
			<input type="checkbox"/> 5 INVAGINATION INTESTINALE * (Selon les définitions de surveillance)		
			<b>AUTRES MANIFESTATIONS CLINIQUES GRAVES OU INHABITUELLES</b>		
			<input type="checkbox"/> Inclure toute manifestation clinique susceptible d'être associée à l'immunisation, qui ne peut être classée dans aucune des catégories énumérées ci-dessus ni être clairement reliée à une autre cause. Signaler les manifestations cliniques présentant un intérêt clinique et pour lesquelles il faut consulter un médecin, en particulier celles qui (une seule est suffisante) : i : sont mortelles ii : menacent le pronostic vital iii : requièrent une hospitalisation iv : entraînent une incapacité permanente		
			formuler sous forme de diagnostic : _____ _____		
			NOM DU PARENT : _____		
			NO. TÉL. TRAVAIL : ( ) - # #		

**ÉVOLUTION DES MANIFESTATIONS CLINIQUES AU MOMENT DU RAPPORT (Veuillez transmettre toute information subséquente)**

RECUPERATION <input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	SEQUELLES (Décire) <input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	NE SAIT PAS <input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	DECES <input type="checkbox"/> <sup>5</sup>	PAS ENCORE RETABLI <input type="checkbox"/> <sup>6</sup>	DATE DE DECES	AAAA-MM-JJ
--	--	---	---	--	---------------	------------

**CONSULTATION MÉDICALE (Urgence, Clinique externe, Clinique médicale, etc.)**

OUI <sup>1</sup> NON <sup>2</sup> NE SAIT PAS <sup>3</sup> (SI OUI, INSCRIRE LES DETAILS PERTINENTS DU TRAITEMENT DANS LA CASE « RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES » CI-DESSOUS)

**HOSPITALISATION SUITE À L'APPARITION DES MANIFESTATIONS CLINIQUES**

OUI <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> NON <input type="checkbox"/> <sup>2</sup> NE SAIT PAS <input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	DATE D'ADMISSION	AAAA-MM-JJ	DATE DE SORTIE	AAAA-MM-JJ
---	------------------	------------	----------------	------------

Un séjour de moins de 24 heures n'est pas une hospitalisation

**RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES**

Indiquer toute information pertinente dans cette section, en particulier la durée de l'incident et sa sévérité, médications pertinentes, antécédents etc. en précisant la date de mise à jour (An/Mois/Jour)

<b>DUREE TOTALE DES MANIFESTATIONS :</b>	MIN <input type="checkbox"/> HRS <input type="checkbox"/> JRS <input type="checkbox"/>	<b>SEVERITE DU CAS :</b>	LEGER <input type="checkbox"/>	MODERE <input type="checkbox"/>	SEVERE <input type="checkbox"/>
--	--	--------------------------	--------------------------------	---------------------------------	---------------------------------

**CONSIGNES POUR REMPLIR LE RAPPORT DE MANIFESTATIONS CLINIQUES**

- 1 Signaler uniquement les manifestations cliniques survenues après l'administration d'un vaccin et qui ne peuvent être clairement attribuées à une ou des conditions co-existantes et tenir compte des définitions proposées. **Il n'est pas nécessaire d'établir une relation de cause à effet entre l'immunisation et les manifestations cliniques. La soumission d'un rapport ne met pas nécessairement en cause le vaccin.**  
Inscrire **tous les vaccins** administrés lors de la séance de vaccination, sauf dans le cas de réaction locale clairement attribuable à 1 seul vaccin.
- 2 Les manifestations cliniques marquées d'un astérisque (\*) doivent être diagnostiquées par un médecin.
- 3 Inscrire l'intervalle entre l'administration du ou des vaccins et l'apparition de la manifestation clinique principale motivant la déclaration (en minutes, heures ou jours). Noter la DURÉE de la manifestation clinique principale dans la case RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES.
- 4 Fournir au besoin tous les renseignements pertinents dans la case RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES, notamment : diagnostics du médecin, résultats des tests diagnostiques ou de laboratoire, traitements à l'hôpital et diagnostics au moment du congé lorsque la personne vaccinée a été hospitalisée à cause des manifestations cliniques rapportées. Si on le juge indiqué, des photocopies des dossiers originaux peuvent être soumises. On précisera la sévérité des manifestations (LÉGER : ne nuit pas aux occupations régulières, MODÉRÉ : nuit aux occupations régulières, SÉVÈRE : empêche les occupations régulières).
- 5 Fournir des renseignements pertinents sur les antécédents médicaux qui se rapportent aux manifestations cliniques signalées, par exemple : antécédents d'allergie, épisodes antérieurs ou maladies concomitantes.

**REMPLE PAR (S.V.P. compléter en lettres moulées)**

NOM, PRENOM		# TELEPHONE	
		( ) - # #	
ETABLISSEMENT, ADRESSE (Établissement, n°. rue, etc.)		VILLE	PROVINCE QC
PROFESSION	SIGNATURE	DATE	AAAA-MM-JJ

PERSONNE VACCINEE INFORMEE D'UN APPEL POSSIBLE DE LA DSP : OUI  NON

**NOTES (Réservé à la Direction de santé publique)**

SUIVI : OUI <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> TERMINE <input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	REGISTRE DECISIONNEL : <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> OUI <input type="checkbox"/> <sup>2</sup> NON <input type="checkbox"/> <sup>3</sup> INACTIVE				
NOM DE LA PERSONNE RESSOURCE A LA DSP	SIGNATURE	DATE	ANNEE	MOIS	JOUR

**ANNEXE B : Outil complémentaire d'enquête (MCI)**



## Outil complémentaire d'enquête ESPRI

Date :

# ESPRI :

### IDENTIFICATION

Nom : \_\_\_\_\_ Âge : \_\_\_\_\_  Grossesse DPA: \_\_\_\_\_

Personne rejointe : \_\_\_\_\_  Vacciné  Mère  Père  Autre : \_\_\_\_\_

La personne vaccinée est un travailleur de la santé :  Oui  Non  inconnu

Si oui, en CH :  Oui  Non  inconnu

### ANTECEDENTS

- Médication concomitante  aucune ou :
- Problème de santé/allergie connue  aucune ou :
- Maladie chronique  aucune ou :
- Maladie/lésion aiguë  aucune ou :

### VACCINS reçus :

Date de vaccination : \_\_\_\_\_ Heure : \_\_\_\_\_  am  pm

Description de la réaction :

DURÉE : min hres jours | SEVÉRITÉ :  Léger  Modéré  Sévère

Traitement reçu incluant les auto-soins :  Aucun ou : \_\_\_\_\_

Évolution : \_\_\_\_\_

MCI fait suite à erreur d'immunisation?  Oui  Non Laquelle : \_\_\_\_\_

MCI ANTÉRIEURE suite à un de ces vaccins  Oui  Non  Ne sait pas  Ne s'applique pas

Décrire :

### CONDUITE

Signalement retenu et déclaration au fichier ESPRI  Signalement non retenu

### RECOMMANDATION POUR IMMUNISATION FUTURE

- Aucune recommandation
- Prochaine immunisation en milieu contrôlé\*
- Pas d'autre immunisation avec les vaccins
- Pas de modification au calendrier, poursuivre comme prévu\*
- suivants : \_\_\_\_\_  Déterminer titre d'anticorps protecteur
- Référence en spécialité. Préciser : \_\_\_\_\_ Résultat : \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_

\* Suivi actif de récurrence après prochaine dose :  Non  Oui : Date prévue \*\* : \_\_\_\_\_

Signature : \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

### RELANCE

\*\* Suivi fait. Résultat :

- Vaccin administré sans MCI
- Vaccin non administré
- Vaccin administré avec récurrence de la MCI
- Aucune autre dose requise
- Vaccin administré avec autre MCI observée
- Perdu au suivi
- Vaccin administré sans informations sur MCI

Signature : \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_





**ANNEXE C : Questionnaire d'enquête de santé publique**  
*(Destiné aux cas)*



## ÉTAT DE SANTÉ LORS DE LA VACCINATION

1. **Quelle est votre grandeur?**

\_\_\_\_\_ pieds \_\_\_\_\_ pouces ou \_\_\_\_\_ centimètres

---

2. **Quelle est votre poids?**

\_\_\_\_\_ livres ou \_\_\_\_\_ kilogrammes

---

3. **À quelle heure de la journée, approximativement, avez-vous été vacciné(e)?**

\_\_\_\_\_ heure (en période de 24 heures)

---

4. **Sur quel bras avez-vous été vacciné(e)?**

Bras gauche .....1

Bras droit .....2

Autre .....8

NSP/NRP.....9

→ Précisez : \_\_\_\_\_

## INFORMATIONS SUR L'INCIDENT

5. **Combien de temps après avoir reçu le vaccin contre l'influenza H1N1 vos symptômes sont-ils apparus? (si immédiat, mettre « 0 »)**

\_\_\_\_\_ minutes ou \_\_\_\_\_ heures ou \_\_\_\_\_ jours

---

6. **Vos symptômes sont-ils apparus brusquement (tout d'un coup)?**

Oui .....1

Non .....2

NSP/NRP.....9

---

7. **Quel symptôme est apparu en premier?**

\_\_\_\_\_

---

8. **Vos symptômes ont-ils progressés rapidement (détérioré vite)?**

Oui .....1

Non .....2

NSP/NRP.....9

---

9. Est-ce que le personnel du centre de vaccination (infirmière, médecin, ambulanciers) vous ont administré des médicaments?

Oui ..... 1 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Non ..... 2  
NSP/NRP ..... 9 → Avez-vous reçu une injection? \_\_\_\_\_

<b>SOINS ET TRAITEMENTS</b>
-----------------------------

*Dans les 24 heures qui ont suivi la vaccination, avez-vous eu :*

	Oui	Non	NSP/NRP
10. ... une douleur au site d'injection?	1	2	9
11. ... une enflure?	1	2	9
12. ... une éruption cutanée au site d'injection?	1	2	9
13. ... des démangeaisons?	1	2	9
14. ... des picotements/fourmillements?	1	2	9

15. Combien de temps après avoir reçu le vaccin la réaction locale est-elle apparue?

\_\_\_\_\_ minutes ou \_\_\_\_\_ heures ou \_\_\_\_\_ jours

---

*Dans les 24 heures qui ont suivi la vaccination, avez-vous eu :*

	Oui	Non	NSP/NRP
16. ... une rougeur aux yeux?	1	2	9
17. ... de la démangeaison?	1	2	9
18. ... un écoulement des yeux?	1	2	9
19. ... les yeux qui chauffent ou sont douloureux?	1	2	9
20. ... une enflure au niveau des paupières?	1	2	9

21. Combien de temps après avoir reçu le vaccin les problèmes oculaires sont-ils apparus?

\_\_\_\_\_ minutes ou \_\_\_\_\_ heures ou \_\_\_\_\_ jours

---

*Dans les 24 heures qui ont suivi la vaccination, avez-vous eu:*

	Oui	Non	NSP/NRP
22. ... des palpitations (tachycardie)?	1	2	9
23. ... l'impression que vous alliez perdre conscience?	1	2	9
24. ... une perte de conscience?	1	2	9

25. Combien de temps après avoir reçu le vaccin les problèmes cardiovasculaires sont-ils apparus?

\_\_\_\_\_ minutes ou \_\_\_\_\_ heures ou \_\_\_\_\_ jours

**Dans les 24 heures qui ont suivi la vaccination, avez-vous eu:**

	Oui	Non	NSP/NRP
26. ... une toux sèche et persistante?	1	2	9
27. ... une crise d'asthme?	1	2	9
28. ... la voix rauque ou enrouée?	1	2	9
29. ... de la difficulté à respirer?	1	2	9
30. ... une respiration sifflante (bronchospasme)?	1	2	9
31. ... des éternuements?	1	2	9
32. ... une congestion nasale?	1	2	9
33. ... le nez qui coule?	1	2	9
34. ... une respiration rapide ?	1	2	9
35. ... les lèvres ou les doigts bleutés?	1	2	9
36. ... une sensation de serrement à la poitrine?	1	2	9

37. Combien de temps après avoir reçu le vaccin les problèmes respiratoires sont-ils apparus?

\_\_\_\_\_ minutes ou \_\_\_\_\_ heures ou \_\_\_\_\_ jours

**Dans les 24 heures qui ont suivi la vaccination, avez-vous eu:**

	Oui	Non	NSP/NRP
38. ... de l'enflure au niveau lèvres?	1	2	9
39. ... de la langue?	1	2	9
40. ... de la gorge?	1	2	9
41. ... l'impression que les lèvres, la langue, le palais ou la gorge étaient enflés?	1	2	9
42. ... des démangeaisons aux lèvres, à la langue, au palais ou à la gorge?	1	2	9
43. ... des picotements ou fourmillements aux lèvres, à la langue, au palais ou à la gorge?	1	2	9
44. ... un goût métallique dans la bouche?	1	2	9
45. ... une sensation de gorge serrée?	1	2	9
46. ... de la difficulté à avaler votre salive?	1	2	9
47. ... une douleur à la gorge?	1	2	9

48. Combien de temps après avoir reçu le vaccin ces sensations sont-elles apparues?

\_\_\_\_\_ minutes ou \_\_\_\_\_ heures ou \_\_\_\_\_ jours

**Dans les 24 heures qui ont suivi la vaccination, avez-vous eu:**

	Oui	Non	NSP/NRP
49. ... des douleurs/crampes abdominales?	1	2	9

<b>50.</b>	<b>... de la diarrhée?</b>	1	2	9
<b>51.</b>	<b>... des nausées ou maux de coeur?</b>	1	2	9
<b>52.</b>	<b>... des vomissements?</b>	1	2	9

53. Combien de temps après avoir reçu le vaccin les troubles gastro-intestinaux sont-ils apparus?

\_\_\_\_\_ minutes ou \_\_\_\_\_ heures ou \_\_\_\_\_ jours

---

54. Avez-vous eu une éruption cutanée (ailleurs qu'au site d'injection)?

Oui .....1  
Non .....2 → Passer à la question 64  
NSP/NRP.....9 → Passer à la question 64

---

55. Combien de temps après la vaccination l'éruption est-elle apparue?

\_\_\_\_\_ minutes ou \_\_\_\_\_ heures ou \_\_\_\_\_ jours

---

56. Sur quelle(s) partie(s)quel(s) du corps aviez-vous une éruption cutanée?

*(Encerclez toutes celles qui s'appliquent – Note de saisie : si pas encerclé, valeur = « 2 »)*

Bras gauche .....1  
Bras droit .....1  
Jambe gauche .....1  
Jambe droite .....1  
Visage / Tête / Cou .....1  
Tronc / Dos .....1  
Autre .....1 → Précisez : \_\_\_\_\_  
NSP/NRP .....1

---

57. L'éruption cutanée avait-elle l'air de :

Boutons .....1  
Plaques surélevées .....2  
Plaques non-surélevées .....3  
Autre .....8 → Décrire : \_\_\_\_\_  
NSP/NRP .....9

---

58. ... était-elle accompagnée de rougeur:

Oui .....1  
Non .....2  
NSP/NRP .....9

---

59. ... de démangeaisons :

Oui ..... 1  
Non ..... 2  
NSP/NRP ..... 9

---

60. ... de picotements ou fourmillements :

Oui ..... 1  
Non ..... 2  
NSP/NRP ..... 9

---

61. Combien de temps l'éruption cutanée a-t-elle duré?

\_\_\_\_\_ minutes ou \_\_\_\_\_ heures ou \_\_\_\_\_ jours

---

62. Un professionnel de la santé (médecin, infirmière ou pharmacien) vous a-t-il dit qu'il s'agissait d'urticaire?

Oui ..... 1  
Non ..... 2  
NSP/NRP ..... 9

---

63. Y a-t-il d'autres détails concernant l'éruption cutanée ?

---

---

---

---

---

---

---

---

64. Avez-vous eu de l'enflure à un endroit où il n'y avait pas d'éruption cutanée?

*Note : ne pas inclure l'oedème au site d'injection, aux paupières, aux lèvres ou à la langue*

Oui ..... 1  
Non ..... 2 → Passer à la question 66  
NSP/NRP ..... 9 → Passer à la question 66



---

65. À quel(s) endroit(s) sur votre corps aviez-vous de l'enflure?

(Encerclez toutes celles qui s'appliquent – Note de saisie : si pas encerclé, valeur = « 2 »)

Bras gauche .....1  
Bras droit .....1  
Jambe gauche .....1  
Jambe droite .....1  
Visage / Tête / Cou .....1  
Tronc / Dos .....1  
Autre .....1  
NSP/NRP .....1

→ Précisez : \_\_\_\_\_

---

66. Avez-vous eu des picotements ou fourmillements à un endroit où il n'y avait pas d'éruption cutanée ou d'enflure?

Note : ne pas inclure les fourmillements qui accompagne un œdème ou un rash

Oui .....1  
Non .....2  
NSP/NRP .....9

→ Passer à la question 68

→ Passer à la question 68

---

67. À quel(s) endroit(s) sur votre corps aviez-vous des picotements ou fourmillements?

(Encerclez toutes celles qui s'appliquent – Note de saisie : si pas encerclé, valeur = « 2 »)

Bras gauche .....1  
Bras droit .....1  
Jambe gauche .....1  
Jambe droite .....1  
Visage / Tête / Cou .....1  
Tronc / Dos .....1  
Autre .....1  
NSP/NRP .....1

→ Précisez : \_\_\_\_\_

---

<b>SOINS ET TRAITEMENTS</b>
-----------------------------

68. Avez-vous dû consulter un médecin pour traiter les symptômes de la réaction que vous avez eu après la vaccination?

Oui .....1  
Non .....2  
NSP/NRP .....9

→ Passer à la question 70

→ Passer à la question 70

69. Nom de la clinique/hôpital : \_\_\_\_\_  
Date de visite : \_\_\_\_\_ jour / mois / année  
Diagnostic posé : \_\_\_\_\_  
Prescription(s) : \_\_\_\_\_  
Autre(s) Traitement(s) : \_\_\_\_\_

---

70. **Avez-vous été gardé en observation?**

Oui ..... 1 → Où : \_\_\_\_\_  
Non ..... 2 → **Passer à la question 72**  
NSP/NRP ..... 9 → **Passer à la question 72**

---

71. **Combien de temps avez-vous été gardé en observation?**

\_\_\_\_\_ minutes ou \_\_\_\_\_ heures ou \_\_\_\_\_ jours

---

72. **Avez-vous dû être hospitalisé pour traiter les symptômes de la réaction que vous avez eu après la vaccination?**

Oui ..... 1  
Non ..... 2 → **Passer à la question 74**  
NSP/NRP ..... 9 → **Passer à la question 74**

73. Nom de la clinique/hôpital : \_\_\_\_\_  
Date d'admission: \_\_\_\_\_ jour / mois / année  
Date de sortie : \_\_\_\_\_ jour / mois / année  
Diagnostic posé : \_\_\_\_\_  
Prescription(s) : \_\_\_\_\_  
Autre(s) Traitement(s) : \_\_\_\_\_

---

74. **Pour traiter la réaction, avez-vous pris des antihistaminiques (ex. : Bénadryl, Réactine, Atarax, ou Aérius)?**

Oui ..... 1 → **Lesquels : \_\_\_\_\_**  
Non ..... 2 → **Passer à la question 76**  
NSP/NRP ..... 9 → **Passer à la question 76**

---

**75. Ces médicaments ont-ils soulagé vos symptômes?**

Oui, totalement .....1  
Oui, partiellement .....2  
Non .....3  
NSP/NRP .....9

---

**76. Avez-vous pris d'autres médicaments (prescrits ou non par un médecin) pour traiter les symptômes de la réaction?**

Oui .....1 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Non .....2 → Passer à la question 78  
NSP/NRP .....9 → Passer à la question 78

---

**77. Ces médicaments ont-ils soulagé vos symptômes?**

Oui, totalement .....1  
Oui, partiellement .....2  
Non .....3  
NSP/NRP .....9

---

**78. Combien de temps, au total, vos symptômes ont-ils été présents?**

\_\_\_\_\_ minutes ou \_\_\_\_\_ heures ou \_\_\_\_\_ jours  Toujours présents

*Sur toute cette période, combien de temps vos symptômes ont-ils été*

**79. ... Sévères : Assez importants pour vous empêcher de réaliser vos activités régulières :**

\_\_\_\_\_ minutes ou \_\_\_\_\_ heures ou \_\_\_\_\_ jours  Toujours présents

**80. ... Modérés : Assez importants pour vous limiter dans vos activités régulières :**

\_\_\_\_\_ minutes ou \_\_\_\_\_ heures ou \_\_\_\_\_ jours  Toujours présents

**81. ... Facilement tolérables**

\_\_\_\_\_ minutes ou \_\_\_\_\_ heures ou \_\_\_\_\_ jours

---

82. **Avez-vous rencontré un allergologue (spécialiste en allergie) après votre réaction au vaccin?**

- Oui ..... 1  
Non ..... 2 → Passer à la question 84  
NSP/NRP ..... 9 → Passer à la question 84
- 

83. **INFORMATIONS DE CONSULTATION EN ALLERGO**

Nom de la clinique/hôpital : \_\_\_\_\_  
Date de visite : \_\_\_\_\_ jour / mois / année  
Motif de visite : \_\_\_\_\_  
Diagnostic et prescription: \_\_\_\_\_

---

84. **Avez-vous eu un autre épisode semblable depuis le 1er janvier 2010?**

- Oui ..... 1  
Non ..... 2 → Passer à la question 86  
NSP/NRP ..... 9 → Passer à la question 86
- 

85. **Pouvez-vous décrire cet épisode, la date et les circonstances dans lesquelles il est survenu?**

*Note : N'oubliez pas de demander si la personne avait déjà eu ce type de problèmes avant la vaccination*

---

---

---

---

<b>ÉTAT DE SANTÉ GÉNÉRAL</b>
------------------------------

86. **Comparativement à d'autres personnes de votre âge, diriez-vous que votre santé est:**

- Excellente ..... 1  
Très bonne..... 2  
Bonne..... 3  
Moyenne ..... 4  
Mauvaise ..... 5  
NSP/NRP ..... 9

---

87. **Dans la semaine précédant votre vaccination, avez-vous eu des problèmes de santé (fièvre, infection respiratoire, mal de gorge, asthme, ou autre)**

Oui .....1      → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Non .....2  
NSP/NRP .....9

---

88. **Le jour de la vaccination, aviez-vous un problème de santé (fièvre, infection respiratoire, mal de gorge, asthme, problèmes au niveau des yeux, rougeurs, ou autre)?**

Oui .....1      → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Non .....2  
NSP/NRP .....9

---

89. **Dans la semaine qui précédait la vaccination, est-ce que vous fumiez la cigarette?**

Oui .....1  
Non .....2      → Passer à la question 91  
NSP/NRP .....9      → Passer à la question 91

---

90. **À ce moment, environ combien de cigarettes fumiez-vous par jour?**

\_\_\_\_\_ Nombre de cigarettes

---

91. **De façon générale, combien de consommations alcoolisées prenez-vous en moyenne par semaine?**

*Note : Pour des exemples, référez-vous au tableau d'équivalences des consommations*

\_\_\_\_\_ consommations

---

92. **La journée de la vaccination, avez-vous consommé de l'alcool?**

Oui .....1  
Non .....2  
NSP/NRP .....9

---

93. **En général, environ combien de fois par semaines pratiquez-vous une activité physique?**

\_\_\_\_\_ fois      → Si « 0 » Passer à la question 95

---

94. **Quelle est la durée moyenne de vos séances d'activité physique ?**

\_\_\_\_\_ minutes      ou      \_\_\_\_\_ heures

---

95. **La journée de la vaccination, avez-vous pratiqué une activité physique?**

Oui ..... 1      →      Laquelle :

Non ..... 2      → **Passer à la question 98**

NSP/NRP ..... 9      → **Passer à la question 98**

---

96. **Quelle a été la durée totale de cette activité?**

\_\_\_\_\_ minutes      ou      \_\_\_\_\_ heures

---

97. **Comparativement à d'habitude, diriez-vous que cette activité était :**

Plus intense ..... 1

Moins intense..... 2

Aussi intense que d'habitude.. 3

NSP/NRP ..... 9

#### OCCUPATION ET EMPLOI

98. **Au moment de recevoir le vaccin, est-ce que vous aviez un emploi ?**

Oui ..... 1      → Titre d'emploi : \_\_\_\_\_

Non ..... 2      → **Passer à la question 101**

NSP/NRP ..... 9      → **Passer à la question 101**

---

99. **Laquelle des phrases suivantes décrit le mieux le travail ou l'activité principale que vous exercez?**

- Je suis habituellement assis(e) durant la journée et je n'ai pas à me déplacer souvent
- Je suis souvent debout ou j'ai souvent à me déplacer durant la journée, mais je n'ai pas à transporter ou soulever des charges trop souvent
- Je soulève ou transporte habituellement des charges légères ou je dois souvent monter des escaliers ou des pentes
- Je travaille dur ou transporte des charges très lourdes
- NSP/NRP

---

100. **Le jour où vous avez-reçu le vaccin contre la grippe A/H1N1, êtes-vous allé au travail?**

Oui .....1  
Non .....2  
NSP/NRP.....9

**SANTÉ DES FEMMES**

101. **Quel âge aviez-vous lors de vos premières menstruations?**

\_\_\_\_\_ ans

Jamais eu de règles .....997  
Age inconnu.....998  
NSP/NRP.....999

---

102. **Avez-vous encore des menstruations?**

Oui .....1      → Passer à la question 104  
Non .....2  
NSP/NRP.....9      → Passer à la question 104

---

103. **Pour quelle raison?**

Ménopause.....1  
Autre .....2      → Laquelle? \_\_\_\_\_  
NSP/NRP.....9

---

104. **De façon générale, diriez-vous que votre cycle menstruel est :**

Régulier .....1  
Irrégulier .....2  
NSP/NRP.....9

---

105. **Avez-vous déjà été enceinte?**

Oui .....1  
Non .....2      → Passer à la question 112  
NSP/NRP.....9      → Passer à la question 112

106. Quel a été le nombre total de vos grossesses (incluant les fausses-couches et avortements)?

\_\_\_\_\_ grossesses → Si « 0 » Passer à la question 112

---

107. À combien d'enfants vivants avez-vous donné naissance?

\_\_\_\_\_ enfants

---

108. Combien de fausses-couches ou d'avortements avez-vous eu?

\_\_\_\_\_

---

109. Au moment de recevoir le vaccin, étiez-vous enceinte?

Oui ..... 1  
Non ..... 2 → Passer à la question 112  
NSP/NRP ..... 9 → Passer à la question 112

---

110. Quelle était la date prévue de l'accouchement?

Jour : \_\_\_\_\_ Mois : \_\_\_\_\_ Année : \_\_\_\_\_

---

111. À quelle date avez-vous accouché?

Jour : \_\_\_\_\_ Mois : \_\_\_\_\_ Année : \_\_\_\_\_ → Passer à la question 113  
 Pas encore accouché → Passer à la question 113

---

112. Au moment de recevoir le vaccin, preniez-vous l'un des contraceptifs hormonaux suivants (pour régulariser le cycle menstruel, éviter une grossesse ou pour une autre raison)?

Aucun ..... 0  
Pilule contraceptive ..... 1 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Timbre contraceptif ..... 2 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Contraceptif injectable ..... 3 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Anneau vaginal ..... 4 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Dispositif intra-utérin ..... 5 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Autre ..... 6 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
NSP/NRP ..... 9

---



113. **Au moment de recevoir le vaccin, prenez-vous des médicaments pour accroître la fertilité?**

Oui .....1 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Non .....2  
NSP/NRP.....9

---

114. **Au moment de recevoir le vaccin, prenez-vous des hormones (ex. : pour traiter les symptômes de la ménopause ou autre raison)?**

Oui .....1 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Non .....2  
NSP/NRP.....9

---

### ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX PERSONNELS

Nous aimerions connaître vos antécédents personnels d'allergie.

115. **Avez-vous des allergies aux animaux, poussières, pollen, à des médicaments, des aliments, des métaux ou à d'autres produits (diagnostiquées par un médecin ou un allergologue)?**

Oui .....1  
Non .....2 → Passer à la question 134  
NSP/NRP.....9 → Passer à la question 134

---

116. \_\_\_\_\_

---

117. **Avez-vous déjà rencontré un allergologue (spécialiste en allergie)?**

Oui .....1  
Non .....2  
NSP/NRP.....9

---

118. **Avez-vous déjà eu des tests cutanés d'allergie (goutte de produit grattée par une aiguille)?**

Oui .....1 → Résultat : \_\_\_\_\_  
Non .....2  
NSP/NRP.....9

---

**Nous allons voir chacun des produits auxquels vous pourriez-être allergique.**

**119. Un médecin ou un allergologue vous a-t-il déjà dit que vous étiez allergique à certains pollens?**

Oui, un médecin..... 1 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Oui, un allergologue..... 2 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Non ..... 3  
NSP/NRP ..... 9

---

**120. ... aux poils de certains animaux?**

Oui, un médecin..... 1 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Oui, un allergologue..... 2 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Non ..... 3  
NSP/NRP ..... 9

---

**121. ... à la poussière?**

Oui, un médecin..... 1  
Oui, un allergologue..... 2  
Non ..... 3  
NSP/NRP ..... 9

---

**122. ... aux acariens?**

Oui, un médecin..... 1  
Oui, un allergologue..... 2  
Non ..... 3  
NSP/NRP ..... 9

---

**... à d'autres allergènes respiratoires?**

Oui, un médecin..... 1 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Oui, un allergologue..... 2 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Non ..... 3  
NSP/NRP ..... 9

**123. Un médecin ou un allergologue vous a-t-il déjà dit que vous étiez allergique au latex?**

Oui, un médecin .....1  
Oui, un allergologue .....2  
Non .....3  
NSP/NRP .....9

---

**124. ... au métal ou à certains métaux?**

Oui, un médecin .....1 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Oui, un allergologue .....2 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Non .....3  
NSP/NRP .....9

---

**125. ... à des médicaments?**

Oui, un médecin .....1 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Oui, un allergologue .....2 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Non .....3  
NSP/NRP .....9

---

**126. ... au thimérosal?**

Oui, un médecin .....1  
Oui, un allergologue .....2  
Non .....3  
NSP/NRP .....9

---

**127. ... à des colorants?**

Oui, un médecin .....1 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Oui, un allergologue .....2 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Non .....3  
NSP/NRP .....9

---

**128. ... aux œufs?**

Oui, un médecin .....1  
Oui, un allergologue .....2  
Non .....3 → Passer à la question 131  
NSP/NRP .....9

---

**129. Pouvez-vous manger ou tolérer les œufs cuits dans des recettes?**

Oui ..... 1  
Non ..... 2  
NSP/NRP ..... 9

---

**130. Un médecin ou un allergologue vous a-t-il déjà dit que vous étiez allergique au poisson ?**

Oui, un médecin..... 1 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Oui, un allergologue..... 2 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Non ..... 3  
NSP/NRP ..... 9

---

**131. ... aux fruits de mer?**

Oui, un médecin..... 1 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Oui, un allergologue..... 2 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Non ..... 3  
NSP/NRP ..... 9

---

**132. ... à d'autres aliments?**

Oui, un médecin..... 1 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Oui, un allergologue..... 2 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Non ..... 3  
NSP/NRP ..... 9

---

**133. Avez-vous d'autres allergies (confirmées ou non)?**

Oui, conf. par médecin..... 1 → Lesquelles : \_\_\_\_\_  
Oui, conf. par allergologue..... 2 → Lesquelles : \_\_\_\_\_  
Oui, non confirmées..... 3 → Lesquelles : \_\_\_\_\_  
Non ..... 4  
NSP/NRP ..... 9

---

**134. Avez-vous une intolérance digestive à certains aliments qui vous causent des douleurs abdominales, diarrhées ou vomissements?**

Oui ..... 1 → À quel aliment \_\_\_\_\_  
Non ..... 2  
NSP/NRP ..... 9

---

Nous aimerions connaître les problèmes de santé dont vous souffrez ou dont vous avez souffert dans le passé. Ces problèmes doivent avoir été diagnostiqués par un professionnel de la santé.

135. Un médecin vous a-t-il déjà dit que vous étiez atteint de rhinite allergique ou rhume des foins?

Oui .....1  
Non .....2  
NSP/NRP .....9

---

136. ... d'eczéma ou d'une dermatite atopique?

Oui .....1  
Non .....2  
NSP/NRP .....9

---

137. ... de dermatographe?

Oui .....1  
Non .....2  
NSP/NRP .....9

---

138. ... d'urticaire chronique (d'une durée de plus de 6 semaines)?

Oui .....1  
Non .....2  
NSP/NRP .....9

---

139. ... d'une maladie appelée « angioedème héréditaire »?

Oui .....1  
Non .....2  
NSP/NRP .....9

---

140. Un médecin vous a-t-il déjà dit que vous étiez atteint d'asthme?

Oui .....1  
Non .....2 → Passer à la question 144  
NSP/NRP .....9 → Passer à la question 144

---

**141. Votre asthme a-t-il été confirmé par un test de fonction respiratoire où il fallait que vous souffliez très fort dans un appareil?**

Oui ..... 1  
Non ..... 2  
NSP/NRP ..... 9

---

**142. Au cours des 12 derniers mois, avez-vous eu une crise d'asthme qui a nécessité une hospitalisation ou la prise de stéroïdes (cortisone) en comprimés?**

Oui ..... 1  
Non ..... 2  
NSP/NRP ..... 9

---

**143. Un médecin vous a-t-il déjà dit que vous étiez atteint d'une autre maladie pulmonaire (bronchite chronique, fibrose kystique, emphysème)?**

Oui ..... 1 → Laquelle : \_\_\_\_\_  
Non ..... 2  
NSP/NRP ..... 9

---

**144. ... de diabète (sauf le diabète de grossesse)?**

Oui ..... 1 → Quel type : \_\_\_\_\_  
Non ..... 2  
NSP/NRP ..... 9

---

**145. ... de problèmes de thyroïde?**

*Note : (Préciser hypo/hyperthyroïdie ou excision partielle ou complète, selon le cas)*

Oui ..... 1 → Précisez : \_\_\_\_\_  
Non ..... 2  
NSP/NRP ..... 9

---

**146. ... de dépression?**

Oui ..... 1 → Précisez : \_\_\_\_\_  
Non ..... 2  
NSP/NRP ..... 9

---

**147. ... de troubles d'anxiété?**

Oui ..... 1 → Précisez : \_\_\_\_\_  
Non ..... 2  
NSP/NRP ..... 9

---

148. ... d'une maladie autoimmunitaire (arthrite rhumatoïde, lupus, etc)?

Oui .....1 → Précisez : \_\_\_\_\_  
Non .....2  
NSP/NRP .....9

---

149. ...d'une maladie héréditaire?

Oui .....1 → Précisez : \_\_\_\_\_  
Non .....2  
NSP/NRP .....9

---

150. Un médecin vous a-t-il déjà dit que vous étiez atteint d'autre(s) problème(s) de santé?

Oui .....1 → Précisez : \_\_\_\_\_  
Non .....2  
NSP/NRP .....9

**ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX FAMILIAUX**

Nous aimerions savoir, quels sont les problèmes de santé diagnostiqués par un professionnel de la santé présentés par les membres de votre famille immédiate (père et mère biologiques, frères et soeurs ou enfants biologiques).

151. Une personne de votre famille immédiate est-elle atteinte d'asthme?

Oui .....1  
Non .....2  
NSP/NRP .....9

---

152. ... d'une autre maladie pulmonaire (bronchite chronique, fibrose kystique, emphysème)?

Oui .....1 → Qui/Quoi? : \_\_\_\_\_  
Non .....2  
NSP/NRP .....9

---

153. ... de diabète (sauf le diabète de grossesse)?

Oui .....1 → Qui/Quoi? : \_\_\_\_\_  
Non .....2  
NSP/NRP .....9

---

**154. ... d'une maladie autoimmunitaire (arthrite rhumatoïde, lupus, etc)?**

Oui ..... 1      → Qui/Quoi? : \_\_\_\_\_  
Non ..... 2  
NSP/NRP ..... 9

---

**155. ... d'urticaire chronique (d'une durée de plus de 6 semaines)?**

Oui ..... 1      → Qui/Quoi? : \_\_\_\_\_  
Non ..... 2  
NSP/NRP ..... 9

---

**156. ... d'allergies (rhume des foins, allergies alimentaires ou à des médicaments, etc) ?**

Oui ..... 1      → Qui/Quoi? : \_\_\_\_\_  
Non ..... 2  
NSP/NRP ..... 9

---

**157. ... d'une maladie appelée « angioedème héréditaire »?**

Oui ..... 1      → Qui/Quoi? : \_\_\_\_\_  
Non ..... 2  
NSP/NRP ..... 9

---

**158. ... d'autres maladies héréditaires ?**

Oui ..... 1      → Qui/Quoi? : \_\_\_\_\_  
Non ..... 2  
NSP/NRP ..... 9

---

**159. ... d'autres maladies ?**

Oui ..... 1      → Qui/Quoi? : \_\_\_\_\_  
Non ..... 2  
NSP/NRP ..... 9



**CONSOMMATION DE MÉDICAMENTS**

**160. Dans le mois précédant la vaccination, est-ce que vous preniez des médicaments, qu'ils soient prescrits ou non par un médecin?**

Oui .....1      → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Non .....2  
NSP/NRP.....9

→ Médicaments réguliers: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

→ Médicaments PRN: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Nous allons vérifier si vous avez consommé certains types précis de médicaments dans les jours qui ont précédé la vaccination.**

**161. Dans les deux jours avant de recevoir votre vaccin, avez-vous pris des anti-inflammatoires (Advil, Motrin, Aspirine, ou autres) ?**

Oui .....1      → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Non .....2  
NSP/NRP.....9

**162. ... d'autres médicaments contre la douleur (Tyléno, Tempra, Codéine, Morphine)?**

Oui .....1      → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Non .....2  
NSP/NRP.....9

**163. ... des médicaments contre la toux ou le rhume (y compris les sirops)?**

Oui .....1      → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Non .....2  
NSP/NRP.....9

---

**164. ... des médicaments contre les allergies ?**

Oui ..... 1 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Non ..... 2  
NSP/NRP ..... 9

---

**165. ... des médicaments contre l'asthme?**

Oui ..... 1 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Non ..... 2  
NSP/NRP ..... 9

---

**166. ... des médicaments pour le cœur ou la tension artérielle?**

Oui ..... 1 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Non ..... 2  
NSP/NRP ..... 9 → *Demander de vérifier sur bouteille ou si Rx dans la liste en annexe*

---

**167. ... des médicaments pour l'estomac?**

Oui ..... 1 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Non ..... 2  
NSP/NRP ..... 9

---

**168. Dans les deux jours avant de recevoir votre vaccin, avez-vous pris des antibiotiques?**

Oui ..... 1 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Non ..... 2  
NSP/NRP ..... 9

---

**169. ... des tranquillisants, sédatifs, somnifères, antidépresseurs?**

Oui ..... 1 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Non ..... 2  
NSP/NRP ..... 9

---

**170. ... des stimulants (Ritalin, Dexedrine, Concerta)?**

Oui .....1 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Non .....2  
NSP/NRP .....9

---

**171. ....d'autres médicaments pour une maladie psychiatrique?**

Oui .....1 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Non .....2  
NSP/NRP .....9

---

**172. ... des boissons énergétiques (Red Bull, etc...)?**

Oui .....1 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Non .....2  
NSP/NRP .....9

---

**173. ... des vitamines ou minéraux?**

Oui .....1 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Non .....2  
NSP/NRP .....9

---

**174. ... des suppléments alimentaires ou des produits naturels?**

Oui .....1 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Non .....2  
NSP/NRP .....9

---

**175. Dans les deux jours avant de recevoir votre vaccin, avez-vous pris d'autres médicaments ou drogues?**

Oui .....1 → Lesquels : \_\_\_\_\_  
Non .....2  
NSP/NRP .....9

## VARIABLES ET DÉTERMINANTS PSYCHOLOGIQUES

Les gens réagissent de différentes façon à certaines sensations. Pour chacun des énoncés suivants, veuillez indiquer jusqu'à quel point cela correspond à votre façon de réagir.

176. ... « Lorsque quelqu'un tousse, ça me fait tousser aussi ». Cette phrase correspond :

Pas du tout à vous ..... 0  
Un peu ..... 1  
Assez ..... 2  
Très..... 3  
Tout à fait à vous ..... 4

---

177. ... « J'ai du mal à tolérer la fumée, le smog ou les polluants dans l'air ». Cette phrase correspond :

Pas du tout à vous ..... 0  
Un peu ..... 1  
Assez ..... 2  
Très..... 3  
Tout à fait à vous ..... 4

---

178. ... « Je suis souvent conscient(e) de choses variées qui surviennent dans mon corps ». Cette phrase correspond :

Pas du tout à vous ..... 0  
Un peu ..... 1  
Assez ..... 2  
Très..... 3  
Tout à fait à vous ..... 4

---

179. ... « Quand je fais une ecchymose, elle parait longtemps ». Cette phrase correspond :

Pas du tout à vous ..... 0  
Un peu ..... 1  
Assez ..... 2  
Très..... 3  
Tout à fait à vous ..... 4

---

180. ... « Les gros bruits forts et soudains me dérangent vraiment ». Cette phrase correspond :

Pas du tout à vous.....0  
Un peu .....1  
Assez.....2  
Très .....3  
Tout à fait à vous.....4

---

181. ... « Je peux parfois entendre mon pouls ou mes battements cardiaques vibrer dans mes oreilles». Cette phrase correspond :

Pas du tout à vous.....0  
Un peu .....1  
Assez.....2  
Très .....3  
Tout à fait à vous.....4

---

182. ... « Je déteste avoir trop chaud ou trop froid». Cette phrase correspond :

Pas du tout à vous.....0  
Un peu .....1  
Assez.....2  
Très .....3  
Tout à fait à vous.....4

---

183. ... « Je perçois rapidement les tiraillements de la faim dans mon estomac». Cette phrase correspond :

Pas du tout à vous.....0  
Un peu .....1  
Assez.....2  
Très .....3  
Tout à fait à vous.....4

---

184. ... « Même quelque chose de mineur, comme une morsure d'insecte ou une écharde, me dérange vraiment». Cette phrase correspond :

Pas du tout à vous.....0  
Un peu .....1  
Assez.....2  
Très .....3  
Tout à fait à vous.....4

---

185. ... « J'ai une faible tolérance à la douleur ». Cette phrase correspond :

- Pas du tout à vous ..... 0  
Un peu ..... 1  
Assez ..... 2  
Très ..... 3  
Tout à fait à vous ..... 4
- 

Les prochaines questions portent sur votre état d'esprit en général, au cours des dernières semaines. Ces questions peuvent vous sembler personnelles, difficiles ou même non-pertinentes, mais elles sont importantes puisqu'elles permettent de connaître quels sont les facteurs qui influencent le développement de réactions au vaccins ainsi que les effets que cela peut avoir sur la vie des personnes.

Au cours de la semaine dernière, en incluant aujourd'hui, à quel point avez-vous été incommodé par les sensations suivantes ?

	Pas du tout	Légèrement	Modérément	Fortement
	... incommodé			
186. Sensation d'engourdissement ou de picotement	0	1	2	3
187. Bouffées de chaleur	0	1	2	3
188. « Jambes molles », tremblements dans les jambes	0	1	2	3
189. Incapacité de vous détendre	0	1	2	3
190. Crainte que le pire n'arrive	0	1	2	3
191. Étourdissements ou vertiges	0	1	2	3
192. Battements cardiaques marqués	0	1	2	3
193. Manque d'assurance dans les mouvements (perte d'équilibre)	0	1	2	3
194. Terreur	0	1	2	3
195. Nervosité	0	1	2	3
196. Impression d'étouffer	0	1	2	3
197. Tremblements des mains	0	1	2	3
198. Tremblements	0	1	2	3

	Pas du tout	Légèrement	Modérément	Fortement
	... incommodé			
199. Peur de perdre le contrôle	0	1	2	3
200. Respiration difficile	0	1	2	3
201. Peur de mourir	0	1	2	3
202. Sensation de peur	0	1	2	3
203. Indigestion ou malaise abdominal	0	1	2	3
204. Sensation d'évanouissement	0	1	2	3
205. Rougeur du visage	0	1	2	3
206. Transpiration (non liée à la chaleur)	0	1	2	3

**Au cours des deux dernières semaines, en incluant aujourd'hui, à quelle fréquence avez-vous été incommodé par les sensations suivantes ?**

	Cela vous a incommodé ...			
	Jamais incommodé	Plusieurs jours	Plus de la moitié du temps	Presque tous les jours
207. Avoir peu d'intérêt ou de plaisir à faire les choses	0	1	2	3
208. Être triste, déprimé(e) ou désespéré(e)	0	1	2	3
209. Avoir des difficultés à vous endormir ou à rester endormi(e), ou dormir trop	0	1	2	3
210. Vous sentir fatigué(e) ou manquer d'énergie	0	1	2	3
211. Avoir peu d'appétit ou manger trop	0	1	2	3
212. Avoir eu une mauvaise opinion de vous-même, ou avoir eu le sentiment d'être nul(le), d'avoir déçu votre famille ou de vous être déçu(e) vous-même	0	1	2	3
213. Avoir eu du mal à vous concentrer, par exemple, pour lire le journal ou regarder la télévision	0	1	2	3
214. Avoir bougé ou parlé si lentement que les autres auraient pu le remarquer. Ou au contraire, avez-vous été si agité(e) que vous avez eu du mal à tenir en place par rapport à d'habitude	0	1	2	3
215. Avoir pensé qu'il vaudrait mieux mourir ou envisager de vous faire du mal d'une manière ou	0	1	2	3

d'une autre			
-------------	--	--	--

Si vous avez coché au moins un des problèmes évoqués (Q208-216), à quel point ce(s) problème(s) a-t-il rendu votre travail, vos tâches à la maison ou votre capacité à vous entendre avec les autres difficile(s) ?

- Pas du tout difficile..... 1
- Assez difficile ..... 2
- Très difficile..... 3
- Extrêmement difficile ..... 4
- NSP/NRP ..... 9

216. Comparativement aux semaines précédant la vaccination, diriez-vous qu'aujourd'hui ces sentiments et sensations (Q187-Q216) vous incommode :

- Plus fréquemment..... 1
- Moins fréquemment ..... 2
- Aussi fréquemment..... 3
- NSP/NRP ..... 9

Le questionnaire qui suit est destiné à connaître vos réactions face à des symptômes très communs et généralement peu graves. Pour chaque symptôme cité, indiquez l'attitude qui vous semble la plus proche de celle que vous auriez (même si vous n'avez pas ressenti ce symptôme jusqu'à présent).

217. Si vous aviez un mal de tête prolongé, vous penseriez probablement que c'est parce que :

- Vous êtes émotionnellement bouleversé(e)
- Il y a quelque chose qui ne va pas au niveau de vos nerfs, muscles ou votre cerveau
- Un grand bruit, une lumière trop forte ou quelque chose d'autre vous a fatigué(e)

218. Avez-vous eu un mal de tête prolongé au cours des 3 derniers mois ?

- Oui ..... 1
- Non ..... 2
- NSP/NRP ..... 9

219. Si vous transpiriez beaucoup, vous penseriez probablement que c'est parce que :

- Vous devez avoir de la fièvre ou une infection
- Vous êtes nerveux(se) ou anxieux(se)
- La pièce dans laquelle vous êtes est trop chauffée, vous êtes trop habillé(e) ou très actif



---

**220. Avez-vous beaucoup transpiré au cours des 3 derniers mois ?**

Oui .....1  
Non .....2  
NSP/NRP.....9

---

**221. Si vous vous sentiez brusquement étourdi(e), vous penseriez probablement que c'est parce que :**

- Vous avez un problème de cœur ou de tension artérielle
  - Vous ne mangez pas assez ou vous êtes levé(e) trop brusquement
  - Vous devez être stressé(e)
- 

**222. Avez-vous présenté des étourdissements au cours des 3 derniers mois?**

Oui .....1  
Non .....2  
NSP/NRP.....9

---

**223. Si vous aviez la bouche sèche, vous penseriez probablement que c'est parce que :**

- Vous devez être effrayé(e) ou anxieux(se)
  - Vous devriez boire plus de liquide
  - Il y a un problème au niveau de vos glandes salivaires
- 

**224. Avez-vous eu la bouche sèche au cours des 3 derniers mois?**

Oui .....1  
Non .....2  
NSP/NRP.....9

---

**225. Si vous sentiez votre cœur battre très fort dans votre poitrine, vous penseriez probablement que c'est parce que :**

- Vous vous êtes épuisé (e) ou vous avez bu beaucoup de café
- Vous devez vraiment être très excité(e) ou effrayé(e)
- Vous devez avoir un problème cardiaque

---

**226. Avez-vous eu des palpitations au cours des 3 derniers mois ?**

Oui ..... 1  
Non ..... 2  
NSP/NRP ..... 9

---

**227. Si vous vous sentiez fatigué(e), vous penseriez probablement que c'est parce que :**

- Vous êtes émotionnellement épuisé(e) ou découragé(e)
  - Vous avez fait trop ou au contraire pas assez d'exercice physique
  - Vous devez faire de l'anémie
- 

**228. Vous êtes vous senti(e) très fatigué(e) au cours des 3 derniers mois ?**

Oui ..... 1  
Non ..... 2  
NSP/NRP ..... 9

---

**229. Si vos mains tremblaient, vous penseriez probablement que c'est parce que :**

- Vous devez avoir une maladie du système nerveux
  - Vous êtes très anxieux(se)
  - Les muscles de vos mains sont fatigués
- 

**230. Avez-vous remarqué que vos mains tremblaient au cours des 3 derniers mois ?**

Oui ..... 1  
Non ..... 2  
NSP/NRP ..... 9

---

**231. Si vous aviez de la difficulté à dormir, vous penseriez probablement que c'est parce que :**

- Une douleur ou une gêne physique vous empêche de dormir
- Vous n'êtes pas assez fatigué(e) pour vous endormir ou avez bu trop de café
- Vous vous faites trop de soucis ou vous êtes trop nerveux(se) au sujet de quelque chose

---

**232. Avez-vous eu des troubles du sommeil au cours des 3 derniers mois?**

Oui .....1  
Non .....2  
NSP/NRP.....9

---

**233. Si vous aviez des problèmes de digestion, vous penseriez probablement que c'est parce que :**

- Vous vous faites du souci à vous en rendre malade
  - Vous avez une maladie de l'estomac
  - Vous avez mangé quelque chose qui ne vous convient pas
- 

**234. Avez-vous eu des problèmes digestifs au cours des 3 derniers mois?**

Oui .....1  
Non .....2  
NSP/NRP.....9

---

**235. Si vous perdiez l'appétit, vous penseriez probablement que c'est parce que :**

- Vous avez trop mangé ou votre organisme nécessite moins de nourriture qu'auparavant
  - Vous vous faites tellement de soucis que la nourriture vous semble sans goût
  - Vous avez un problème au niveau de l'estomac ou de l'intestin
- 

**236. Avez-vous eu une une perte d'appétit au cours des 3 derniers mois?**

Oui .....1  
Non .....2  
NSP/NRP.....9

---

**237. Si vous aviez du mal à reprendre votre souffle, vous penseriez probablement que c'est parce que :**

- Vous avez une infection des poumons, une irritation ou un problème cardiaque
- La pièce dans laquelle vous êtes est mal aérée ou l'air est pollué
- Vous êtes excité(e) ou anxieux(se)

238. Avez-vous manqué de souffle au cours des 3 derniers mois?

Oui ..... 1  
Non ..... 2  
NSP/NRP ..... 9

---

239. Si vous aviez des picotements ou des fourmillements dans les mains ou les pieds, vous penseriez probablement que c'est parce que :

- Vous vivez un stress émotionnel
  - Vous devez avoir une maladie du système nerveux ou de la circulation
  - Vous devez avoir froid ou vos pieds et vos mains sont simplement engourdis
- 

240. Avez-vous ressenti un engourdissement ou des fourmillements dans les mains ou les pieds au cours des 3 derniers mois?

Oui ..... 1  
Non ..... 2  
NSP/NRP ..... 9

---

241. Si vous étiez constipé(e) ou si vous aviez de la diarrhée, vous penseriez probablement que c'est parce que:

- Votre régime alimentaire n'est pas équilibré et ne contient pas assez de fibres
  - Votre tension nerveuse vous cause des problèmes d'intestins
  - Vous avez une maladie de l'intestin
- 

242. Avez-vous eu des troubles du transit intestinal au cours des 3 derniers mois?

Oui ..... 1  
Non ..... 2  
NSP/NRP ..... 9

---

<b>HISTOIRE VACCINALE</b>
---------------------------

243. Avant de recevoir le vaccin contre la grippe A H1N1 en 2009, aviez-vous déjà reçu une vaccination contre la grippe dans le passé?

Oui ..... 1  
Non ..... 2 → Passer à la question 249  
NSP/NRP ..... 9 → Passer à la question 249

---

244. Combien de fois, dans le passé avez-vous reçu un vaccin contre la grippe?

*NB. : Avant de recevoir le vaccin contre la grippe A H1N1 en 2009*

1 seule fois .....1  
2 fois ou plus .....2  
NSP/NRP.....9

---

245. Dans le passé avez-vous déjà eu une réaction indésirable au vaccin contre l'influenza?

Oui .....1  
Non .....2 → Passer à la question 249  
NSP/NRP.....9 → Passer à la question 249

---

246. Pouvez-vous décrire la réaction que vous avez eue dans le passé (date et circonstances)?

---

---

---

---

---

---

---

247. Si un examen ou un test démontrait que la réaction que vous avez eue après la vaccination contre la grippe A H1N1 n'est pas une allergie au vaccin, auriez-vous l'intention de recevoir le vaccin contre la grippe à l'automne 2010?

Oui .....1  
Non .....2  
NSP/NRP.....9

---

248. S'il y avait une étude, menée par des allergologues, qui vous permettrait de savoir si la réaction que vous avez eue après la vaccination contre la grippe A H1N1 est une allergie au vaccin, accepteriez-vous d'être contacté de nouveau afin qu'on vous invite à y participer?

Oui .....1  
Non .....2  
NSP/NRP.....9

---



