

FATOUMATA DIOUBATÉ

**SURVEILLANCE DES EFFETS SECONDAIRES DU VACCIN CONTRE
L'INFLUENZA : MODIFICATIONS DU SYSTÈME, RÉSULTATS OBSERVÉS
ET PROCESSUS DÉCISIONNEL LORS DE LA CAMPAGNE DE
VACCINATION MASSIVE CONTRE L'INFLUENZA PANDÉMIQUE**

Mémoire présenté
à la Faculté des études supérieures de l'Université Laval
dans le cadre du programme de maîtrise en Santé communautaire
pour l'obtention du grade de Maître ès sciences (M.Sc)

DÉPARTEMENT DE MÉDECINE SOCIALE ET PRÉVENTIVE
FACULTÉ DE MÉDECINE
UNIVERSITÉ LAVAL
QUÉBEC

2011

RÉSUMÉ

OBJECTIFS : A l'automne 2009, le Québec a procédé à une vaccination de masse de sa population contre la grippe pandémique A(H1N1). Les objectifs de cette étude étaient de décrire le rehaussement du système de surveillance des manifestations cliniques indésirables (MCI) mis en place en vue de la campagne de vaccination contre l'influenza pandémique et de comparer le profil des MCI rapportées dans le cadre de la surveillance faite durant la campagne de vaccination contre le virus pandémique H1N1 par rapport à ceux de la vaccination saisonnière des années précédentes.

MÉTHODE : Pour le rehaussement de la surveillance, les données présentées ont été recueillies à partir des procès verbaux des rencontres des membres du groupe ESPRI depuis juin 2009, des conférences téléphoniques et des documents d'orientation pour le groupe. Pour la comparaison du profil des MCI rapportées dans le cadre de la surveillance faite durant la campagne de vaccination contre la grippe pandémique A(H1N1) par rapport à ceux de la vaccination saisonnière des six saisons précédentes (2003-2004, 2004-2005, 2005-2006, 2006-2007, 2007-2008 et 2008-2009), les données analysées proviennent des informations saisies au fichier ESPRI au 21 mai 2010.

RÉSULTATS : Les principales modifications à la surveillance ont été la mise en place d'une surveillance spécifique du syndrome de Guillain Barré et la déclaration directe à la surveillance passive par les infirmières d'Info-santé. Le vaccin pandémique a été associé à une fréquence trois plus élevée de MCI que le vaccin saisonnier soit 50,4 et 18,9 par 100 000 doses, respectivement. Les taux de chacune des MCI sont supérieurs avec le vaccin pandémique adjuvanté que ceux des vaccins saisonniers. Cette augmentation s'est manifestée principalement pour les allergies (11.8 vs 4.1/100 000 doses), mais aussi pour des manifestations neurologiques de type anesthésie/paresthésie (2.5 vs 0.3/100 000 doses).

CONCLUSION : Le Québec a opéré des modifications de sa surveillance des MCI lors de la campagne de vaccination massive de 2009. Bien qu'un taux plus élevé de MCI ait été rapporté, aucune MCI n'a été assez fréquente ou sévère pour mener à des modifications dans le déroulement du programme.

REMERCIEMENTS

C'est par la grâce de Dieu que j'ai pu commencer et poursuivre mes recherches en santé communautaire. Cette grâce s'est manifestée à travers plusieurs personnes aux quelles j'exprime ma gratitude. Je suis particulièrement reconnaissante envers le Dr Mohamed Tounkara, Directeur régional de la santé de Kindia (Guinée), qui m'a encouragé à faire une maîtrise en santé communautaire.

Je tiens à remercier chaleureusement Laura Sophia Velasco et sa famille ainsi que Mr Boi Wosso qui m'ont apporté un soutien moral au cours de la rédaction de ce mémoire.

Je remercie également toute l'Équipe de recherche en vaccination de l'Unité de recherche en santé publique du CHUQ, plus particulièrement, Manale Ouakki pour son assistance et sa disponibilité.

Je désire également remercier les membres du groupe central ESPRI, qui m'ont permis d'assister et de co-rédiger le rapport final ESPRI avec lesquelles j'ai eu une expérience enrichissante.

A tous mes amis à Québec et en Guinée je dis merci, car c'est grâce à eux que mes études à Québec ont été possibles. Leur amitié et leur soutien m'ont encouragé dans les moments de difficultés.

Je suis redevable à mon directeur de mémoire, Dr Gaston De Serres. Il a su toujours me donner confiance quand les difficultés me faisaient douter de moi même. Grâce à son conseil, je peux, enfin, présenter les résultats de ma recherche.

Enfin, un immense merci à mes parents qui m'ont écoutée, supportée et conseillée quotidiennement dans ce projet.

JE DÉDIE CE TRAVAIL À:

MON PÈRE MOHAMED LAMINE DIOUBATÉ

Qui avec sa sagesse trouve toujours un moyen pour me canaliser à chaque fois que je rencontre une difficulté sur mon chemin.

MA MÈRE FATOUMATA OURY BAH

Avec ses qualités de femme brave et de mère exceptionnelle a su me soutenir dans toutes mes entreprises.

MES FRÈRES ET SŒUR ZÉ, KABA ET MOUCTAR

TABLE DE MATIÈRES

RÉSUMÉ	i
REMERCIEMENTS	ii
LISTE DES TABLEAUX	vii
LISTE DES ACCRONYMES.....	viii
CHAPITRE I : INTRODUCTION ET CONTEXTE	1
CHAPITRE II : REVUE DE LITTÉRATURE	4
2.1. NOTION DE SURVEILLANCE	4
2.2. SYSTÈME DE SURVEILLANCE DES MANIFESTATIONS CLINIQUES INDÉSIRABLES (MCI) SURVENANT APRÈS LA VACCINATION AU QUÉBEC	5
2.2.1 Surveillance passive	5
2.2.2 Le groupe central ESPRI	6
2.2.3 Surveillance active	7
2.2.4 Études spéciales	7
2.2.5 Le comité consultatif sur l'évaluation de la causalité (CCEC)	8
2.2.6 Programme d'indemnisation des victimes des vaccins au Québec.....	8
2.2.7 Les collaborations internationales	9
2.3 DISPOSITIFS POUR LA CAMPAGNE DE VACCINATION ET ÉTAT DES CONNAISSANCES SUR LA SÉCURITÉ DES VACCINS CONTRE LA GRIPPE PANDÉMIQUE A (H1N1) LORS DE LA CAMPAGNE	9
2.3.1 Données avant la campagne	9
2.3.2 Nombre de doses à administrer	10
2.3.3 Sécurité des vaccins pandémiques lors de la campagne	11
2.4 MCI RAPPORTÉES LORS DES CAMPAGNES DE VACCINATION CONTRE LA GRIPPE SAISONNIÈRE DURANT LES PRÉCÉDENTES SAISONS	11
2.4.1 MCI selon le type de vaccins saisonniers distribué au Canada	13
2.4.2 Études sur la réactogénicité d'autres vaccins saisonniers non distribués au Canada au cours des précédentes campagnes	

de vaccination	15
2.4.3 Études de comparaison de la réactogénicité des vaccins saisonniers avec adjuvant par rapport aux vaccins sans adjuvant ...	17
2.5 MANIFESTATIONS CLINIQUES INDÉSIRABLES (MCI) CONNUES DES VACCINS CONTRE LES GRIPPES PANDÉMIQUES	21
2.5.1 MCI rapportées dans les études sur la réactogénicité des vaccins contre la grippe pandémique A (H5N1) et A (H9N5)	21
2.5.2 Études sur la réactogénicité des vaccins contre la grippe pandémique A (H1N1) lors des essais cliniques	24
CHAPITRE III : OBJECTIFS ET MÉTHODOLOGIE.....	27
3.1 OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	27
3.2 CADRE THÉORIQUE	27
3.3 MÉTHODOLOGIE	30
3.4 CONSIDÉRATION D'ORDRE ÉTHIQUE	31
CHAPITRE IV: DESCRIPTION DU REHAUSSEMENT DU SYSTÈME DE SURVEILLANCE DES MANIFESTATIONS CLINIQUES INDÉSIRABLES (MCI) MIS EN PLACE EN VUE DE LA CAMPAGNE DE VACCINATION CONTRE L'INFLUENZA PANDÉMIQUE PAR RAPPORT À CELLE DE L'INFLUENZA SAISONNIÈRE	32
4.1 ORGANISATION DE LA SURVEILLANCE.....	32
4.2 INDICE DE BASE DU SYNDROME DE GUILLAIN BARRÉ (SGB) ET AUTRES DIAGNOSTICS PRÉDETERMINÉS À PARTIR DE MED-ÉCHO AU QUÉBEC.....	32
4.3 SURVEILLANCE PASSIVE ACTIVÉE-MANDAT ENQUÊTE ÉPIDÉMIOLOGIQUE SUR LE SGB.....	32
4.4 SURVEILLANCE PASSIVE.....	34
4.5 INFO SANTÉ/INFO-SOCIALE.....	34
4.6 RÉGISTRE DE VACCINATION.....	35
4.7 SURVEILLANCE ACTIVE.....	35
4.8 ÉTUDE SUR LA SÉCURITÉ DE LA VACCINATION CONTRE L'INFLUENZA CHEZ LES ENFANTS ALLERGIQUES AUX ŒUFS ET MISE EN PLACE D'UN CORRIDOR DE	

SERVICE À GRANDEUR DE QUÉBEC.....	35
-----------------------------------	----

CHAPITRE V:	
COMPARAISON DU PROFIL DES MCI RAPPORTÉES DANS LE CADRE DE LA SURVEILLANCE FAITE DURANT LA CAMPAGNE DE VACCINATION CONTRE LE VIRUS PANDÉMIQUE H1N1 PAR RAPPORT À CEUX DE LA VACCINATION SAISONNIÈRE DES ANNÉES PRÉCÉDENTES. (RAPPORT ESPRI)	37
CHAPITRE VI: DISCUSSION	54
CONCLUSION..	58
BIBLIOGRAPHIE	59
ANNEXE (RAPPORT DE MANIFESTATIONS CLINIQUES POUVANT SURVENIR APRÈS LAVACCINATION)	69

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Pag.
1	Souches de virus recommandés pour la composition des vaccins contre la grippe saisonnière pour l'hémisphère Nord pour les saisons de 2003 à 2009 12
2	Études portant sur la réactogénicité d'autres vaccins saisonniers non distribués au Canada 16
3	Récapitulatif des études de comparaison de réactogénicité des vaccins contre la grippe saisonnière avec adjuvant et sans adjuvant 18
4	Récapitulatif des études sur la réactogénicité des vaccins contre la grippe pandémique A (H5N1) et A (H9N2) 22
5	Types de vaccin antigrippaux A(H1N1) disponibles en Europe 24
6	Récapitulatif des études sur le réactogénicité des vaccins contre la grippe pandémique A (H1N1)26
7	Boîte à outils pour l'évaluation risques/bénéfices d'une stratégie vaccinale28

LISTE DES ACCRONYMES

ASPC	Agence de Santé publique du Canada
BSV	Bureau de Surveillance et de Vigie
CCEC	Comité Consultatif sur l'Évaluation de la Causalité
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CHUQ	Centre Hospitalier Universitaire de Québec
CV	Couverture Vaccinale
DNSP	Directeur National de Santé Publique
DPSP	Direction de la protection de la santé publique
DRSP	Direction Régionale de Santé Publique
EMA	European Medicines Agency
ESPRI	Effets Secondaires Possiblement Reliés à l'Immunisation
GACVS	Global Advisory Committee on Vaccine Safety
GCE	Groupe Central ESPRI
GSK	GlaxoSmithKline
IMPACT	<i>Immunization Monitoring Program ACTIVE</i>
INSPQ	Institut National de Santé Publique du Québec
MAPI	Manifestations Adverses Post Immunisation
MCI	Manifestations Cliniques Inhabituelles
MSSS	Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OMS-UMC	Organisation Mondiale de la Santé-Uppsala Monitoring Centre
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SGB	Syndrome de Guillain Barré
SOR	Syndrome oculo-respiratoire
TIV	Trivalent Inactivated Influenza vaccine

VIH

Virus de l'Immunodéficience Humaine

CHAPITRE I : INTRODUCTION ET CONTEXTE

La vaccination demeure l'un des moyens les plus utiles pour protéger la population pendant les épidémies et les pandémies de grippe [1]. A l'automne 2009, le Québec a procédé à une vaccination de masse de sa population contre le virus H1N1. Pour la prévention du H1N1 pandémique deux types de vaccins contre l'influenza étaient disponibles: un vaccin produit avec la même technologie que le vaccin saisonnier annuel et un nouveau vaccin avec adjuvant [2]. Un adjuvant est une substance ajoutée à un vaccin en vue de renforcer son immunogénicité et son efficacité [3]. Le vaccin avec adjuvant peut aussi entraîner une réponse immunitaire plus large qui pourrait peut-être protéger contre des souches du virus qui subiraient des mutations (protection croisée) [4,5]. L'adjuvant peut aussi réduire la quantité d'antigène nécessaire pour obtenir une réponse immunitaire satisfaisante ainsi que le nombre de doses à administrer par individu [3]. Au Canada, bien qu'il y ait des vaccins comme le vaccin pentavalent diphtérie-coqueluche-tétanos-polio-Hib (DCTP-Hib)) et celui contre l'hépatite B qui contiennent un adjuvant [6], l'adjuvant ASO3 présent dans le vaccin canadien contre le virus H1N1 est une substance relativement nouvelle qui n'a jamais été utilisée au pays et dont l'innocuité pour certaines catégories de la population n'a pas encore été pleinement évaluée [7]. Le ASO3 de GSK a été utilisé dans le cadre d'essais cliniques des vaccins anti H5N1, anti paludique, anti pH1N1 et contre la grippe saisonnière, sur environ 41 000 personnes à travers le monde [8].

Parmi les manifestations rares et sérieuses liées au vaccin influenza, on trouve le syndrome de Guillain Barré (SGB) qui est une paralysie progressive probablement due à un phénomène autoimmunitaire [9]. Aux États-Unis, au cours de la campagne de vaccination 1976-1977, une augmentation du risque de SGB de l'ordre de 1 cas par 100 000 personnes vaccinées ou moins a été observée. Ceci a eu comme conséquence l'arrêt immédiat de la campagne car la maladie que ce vaccin devait prévenir ne s'est

jamais présentée. [10]. Durant les saisons 1992-1993 et 1993-1994 une augmentation du risque global de ce syndrome d'environ 1 cas par million de doses a été observée au cours des 6 semaines suivant la vaccination [11]. Une étude réalisée en Ontario (Canada) pour la période de 1992 à 2004 révèle que le risque absolu de SGB au cours de la période suivant la vaccination saisonnière contre l'influenza est aussi d'environ 1 cas de plus par million de personnes vaccinées par rapport à l'incidence attendue dans la population adulte (de 10 à 20 cas par million) [12]. Quant au nouveau vaccin contre le H1N1 pandémique, il n'existe aucune documentation concernant le risque d'apparition de SGB ou sur le risque de récurrence pour un individu qui a déjà développé le SGB. Toutes ces zones d'ombre ont motivé la mise en place d'une surveillance particulière en vue d'une détection précoce de ce syndrome s'il devait se produire.

La surveillance est une des fonctions de base de la santé publique [13]. Cette surveillance s'exerce non seulement au niveau de la fréquence de la maladie mais aussi au niveau de la fréquence des effets secondaires des interventions, en particulier pour les vaccins [13, 14]. Ce projet s'insère donc dans cette fonction de surveillance post-commercialisation de l'innocuité des vaccins qui est un des volets phares de la santé publique (santé communautaire). Parmi les problèmes de santé survenant après une vaccination, certains sont des effets secondaires du vaccin et d'autres sont des problèmes apparaissant de façon coïncidente avec le vaccin mais causés par les autres facteurs entraînant ces maladies [15]. Au niveau de la surveillance des manifestations adverses post immunisation (MAPI), il n'est pas possible de différencier les uns des autres; la surveillance porte donc sur l'ensemble des manifestations cliniques suivant la vaccination sans juger du lien de causalité [16]. Au Québec, il existe un programme régulier de surveillance passive des manifestations cliniques inhabituelles consécutives à la vaccination pour tous les vaccins, le système ESPRI [17]. A cause de l'ampleur de la campagne massive de vaccination qui visait toute la population, de la rapidité de sa réalisation et de l'utilisation d'un produit avec lequel l'expérience était restreinte, la surveillance a été renforcée de façon à détecter rapidement les manifestations cliniques inhabituelles (MCI) du vaccin influenza contenant de l'adjuvant [18]. Si le profil de sécurité du vaccin pandémique était semblable à celui du vaccin saisonnier, il ne faisait pas de doute que le vaccin devait être

offert à toute la population. Cependant s'il apparaissait des MCI graves, ceci pouvait changer les résultats de l'analyse risque-bénéfice du programme de vaccination et éventuellement mener les autorités de santé publique à modifier le programme. La question de recherche était donc de déterminer, à partir des données de surveillance passive des MCI, si le vaccin H1N1 avec adjuvant avait un profil de sécurité semblable à celui du vaccin saisonnier.

CHAPITRE II : REVUE DE LITTÉRATURE

2.1 NOTION DE SURVEILLANCE

La surveillance est l'une des fonctions de base de la santé publique [13]. Les vaccins utilisés dans les programmes nationaux de vaccination passent tous par des essais cliniques afin de s'assurer de leur innocuité et de leur efficacité avant d'être homologués [19]. Néanmoins certains effets indésirables sont peu susceptibles d'être détectés au cours des essais cliniques en raison de leur faible fréquence et du nombre limité de sujets à l'étude mais aussi des limites inhérentes aux études [20]. Aucun vaccin n'est parfaitement sûr et des événements indésirables peuvent survenir après la vaccination [19]. Il est donc nécessaire d'établir une surveillance post-commercialisation des vaccins en vue d'une meilleure connaissance de la réactogénicité des vaccins [20] tant au niveau national que mondial [17, 21]. Dans cet ordre d'idées, la presque totalité des programmes nationaux de vaccination dispose d'un système de déclaration des manifestations cliniques indésirables des vaccins [21]. Certains pays tels que l'Australie, le Royaume Uni, les États-Unis et le Canada disposent de systèmes complets de surveillance de la sécurité des vaccins [21, 22] qui non seulement recueillent mais examinent et analysent les informations provenant de rapports d'événements indésirables [20].

Les systèmes de surveillance peuvent être actif ou passif [22]. La surveillance passive est celle qui reçoit des informations envoyées par les professionnels de la santé ou même du public mais où il n'y a aucune activité pour interroger directement les personnes vaccinées sur la survenue de MCI. Cette surveillance inclue généralement toute la population et permet de détecter les signaux d'événements même rares et de générer des hypothèses [20, 22]. Sur la base de ces informations, les autorités de santé publique peuvent décider de changer le programme, de demander des modifications au processus de fabrication ou à la composition du vaccin [22] ou même de retirer un vaccin du

marché si les événements signalés sont graves [23]. Cette surveillance permet aussi de détecter de nouveaux événements ou des changements dans la fréquence des MCI déjà connues [20, 22, 24]. Les informations obtenues à partir d'un système de surveillance passive peuvent commander la réalisation d'études pour confirmer ou infirmer le signal lancé par le système de surveillance [25].

La surveillance active vise à questionner chaque personne vaccinée pour s'assurer de la survenue ou non d'événements cliniques indésirables. Les avantages de la surveillance active sont sa capacité à déterminer de façon plus fiable l'incidence des MCI, avec une meilleure sensibilité et moins de risque de biais de déclaration. La surveillance active est mieux indiquée pour documenter le profil sécuritaire d'un nouveau vaccin, ou pour tester une hypothèse selon laquelle un événement spécifique grave, ayant entraîné à une hospitalisation, est significativement associé à la vaccination [22]. L'inconvénient de la surveillance active est qu'elle est plus coûteuse que la surveillance passive. Cependant, ni l'un ni l'autre des deux types de surveillance ne permet de prouver que les MCI sont causées par les vaccins si elles n'incluent pas un groupe témoin.

2.2 SYSTÈME DE SURVEILLANCE DES MANIFESTATIONS CLINIQUES (MCI) SURVENANT APRÈS LA VACCINATION AU QUÉBEC

Pour s'assurer de la sécurité et de l'innocuité des vaccins sur son territoire, le Québec dispose d'un système de surveillance des effets secondaires des vaccins qui comprend plusieurs volets réalisés soit sur son territoire soit en collaboration nationale ou internationale. Ceci inclut la surveillance passive, des études spéciales ciblées, de la surveillance active en collaboration avec le niveau fédéral et des collaborations internationales.

2.2.1 Surveillance passive

Les données de base obtenues par cette surveillance englobent la déclaration spontanée de toutes les manifestations qui surviennent après la vaccination signalées par les

professionnels de la santé. Au Québec, selon la loi de la santé publique, les manifestations cliniques graves ou inhabituelles (MCI) qui sont reliées dans le temps avec la vaccination doivent obligatoirement être signalées au Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS) par les médecins et les infirmières. Ces MCI doivent être signalées qu'elles soient décrites ou non dans la littérature [25]. Les manifestations bénignes et connues ne sont pas fréquemment signalées à la direction de santé publique sauf si le professionnel de la santé remarque une augmentation de ces problèmes. Les professionnels de la santé (médecins, infirmières, pharmaciens) font des déclarations des MCI sur un formulaire standardisé qui correspond au formulaire canadien (Annexe). Ces formulaires sont ensuite transmis à la direction régionale de santé publique (DRSP) de leur région correspondante. Après validation des informations par un médecin ou une infirmière, la DRSP les inscrit dans le registre provincial informatisé de surveillance ESPRI (acronyme de : Effets Secondaires Possiblement Reliés à l'Immunisation) [26]. Les données sont alors analysées par le bureau de surveillance et de vigie du MSSS et les résultats sont présentés au groupe central ESPRI (Voir ci-dessous). Cette procédure de surveillance, permet le repérage rapide de modifications dans l'incidence des manifestations cliniques post-vaccinales afin d'assurer une prise de décision prompt et efficace au cours de la vaccination [25].

2.2.2 Le groupe central ESPRI

Le groupe central ESPRI a été créé en 1995, par la Direction générale de la santé publique MSSS du Québec. Il inclut des professionnels des DRSP, de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) et du MSSS. Ses objectifs sont harmonisés avec ceux de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) à savoir : [25]

- assurer le contrôle de la qualité des produits immunisants déjà commercialisés;
- documenter la nature, la fréquence et la gravité des manifestations cliniques signalées après l'administration des produits immunisants;
- aider les autorités de santé publique à prendre les meilleures décisions quant aux choix et aux modalités d'utilisation des produits immunisants afin de maximiser l'impact positif des vaccins sur la santé publique.

Le groupe central ESPRI se réunit régulièrement pour évaluer les résultats de la surveillance préparés par le Bureau de surveillance et de vigie (BSV) du MSSS. Il analyse les données du fichier ESPRI, publie des rapports périodiques et émet des avis au MSSS sur les produits immunisants et leur utilisation [25]. Il collabore avec les intervenants ESPRI nommés dans chacune des régions de la province [26].

2.2.3 Surveillance active

La province du Québec à l'instar des autres provinces canadiennes fait aussi partie du réseau canadien de surveillance active des effets secondaires graves associés à l'immunisation qui est connu sous l'acronyme IMPACT (*Immunization Monitoring Program ACTIVE*). Ce réseau créé depuis 1991 est constitué de 12 hôpitaux pédiatriques dans tout le Canada, dont 3 au Québec, réalisant une recherche active de manifestations cliniques graves chez les enfants. Ce réseau est financé par l'Agence de Santé publique du Canada (ASPC) et géré à travers un contrat par la Société canadienne de pédiatrie. Le rôle du réseau IMPACT est de détecter les associations temporelles entre la vaccination et l'apparition des effets indésirables graves ayant conduit à l'hospitalisation chez les enfants. Dans chaque centre hospitalier pédiatrique, il y a une infirmière et un enquêteur clinique qui se chargent de faire de la recherche de cas en fonction d'un examen régulier des dossiers d'admission de patients présentant certaines pathologies prédéterminées. Ils font une revue systématique du dossier et recherchent les doses de vaccin administrées dans les 30 jours précédant le diagnostic afin de signaler ces cas [25, 27, 28].

2.2.4 Études spéciales

Lors de l'apparition de nouvelles pathologies associées à la vaccination ou lors de l'augmentation de la fréquence de MCI connues, il est possible de réaliser une surveillance additionnelle ou des études épidémiologiques ou cliniques pour mieux caractériser les effets secondaires en cause. Ces études permettent d'évaluer s'il existe ou non un lien causal entre le vaccin et une manifestation clinique donnée ou pour en apprendre davantage sur les facteurs de risque qui accroissent la probabilité de survenue d'un effet secondaire [13]. C'est le cas des études qui ont été menées après la détection en

2000 du syndrome oculo-respiratoire (SOR) chez des personnes vaccinées contre la grippe [25, 27].

2.2.5 Le comité consultatif sur l'évaluation de la causalité (CCEC)

C'est un groupe multidisciplinaire formé de pédiatres, d'immunologistes, d'épidémiologistes, de neurologues, de spécialistes en santé publique, en maladies infectieuses, en effets secondaires et d'autres experts. Ce comité est sous la responsabilité de l'Agence de santé publique du Canada et est chargé d'examiner les cas graves et inhabituels ayant nécessité une hospitalisation. Ces cas peuvent avoir été détectés soit par la surveillance active ou la surveillance passive. Ces manifestations sont : le choc anaphylactique, les malformations congénitales, la présence de séquelles, le décès, la méningite, l'encéphalite, l'encéphalopathie et les convulsions apyretiques. Le principal mandat de ce comité est d'examiner chaque cas afin d'établir dans quelle mesure ces événements sont liés ou non à l'administration du vaccin mis en cause. Les critères pour établir cette association sont les critères de causalité de l'OMS-UMC (Organisation mondiale de la santé-Uppsala Monitoring centre). Selon ces critères la relation causale est classée comme très probable, probable, possible, peu probable, non reliée, ou non classifiable. Les membres du comité se réunissent une à 2 fois par an pendant 2 jours et tiennent des conférences téléphoniques mensuelles pour examiner les dossiers retenus. En situation d'urgence, d'autres téléconférences peuvent avoir lieu. À la fin de l'investigation, les conclusions tirées par le CCEC sont communiquées à la province ou au territoire d'où provient le rapport [27, 29].

2.2.6 Programme d'indemnisation des victimes des vaccins au Québec

Il existe depuis 1985 au Québec un programme d'indemnisation des victimes d'immunisation dont les coûts sont assumés par le Ministère de la Santé et des Services sociaux. C'est la seule province au Canada à bénéficier d'un tel programme. Pour être admissible au programme, le patient doit avoir des séquelles graves suite à sa vaccination. Ce programme dispose d'un comité constitué de trois médecins qui, après examen des cas

individuels, doit décider si la séquelle est probablement ou certainement due au vaccin et émet une recommandation au MSSS. Celui-ci examine la recommandation du comité et prend une décision d'indemniser ou non le patient. En cas de désaccord, la victime est habilitée à faire appel de cette décision auprès du Tribunal administratif du Québec dans les 60 jours. En cas d'invalidité causée par un vaccin, les victimes sont indemnisées en fonction des mêmes barèmes que ceux de la Société d'assurance automobile du Québec [30].

2.2.7 Les collaborations internationales

Sous l'égide de l'OMS, certains pays participent activement aux initiatives internationales de surveillance et d'amélioration de l'innocuité des vaccins à l'échelle mondiale à travers un Comité consultatif pour la sécurité des vaccins (GACVS) [25]. Ce comité créé en 1999 a pour mission de permettre à l'OMS de réagir avec rapidité, efficacité et rigueur scientifique aux problèmes de sécurité vaccinale qui pourraient se poser dans le monde [25, 31].

2.3 DISPOSITIFS POUR LA CAMPAGNE DE VACCINATION ET ÉTAT DES CONNAISSANCES SUR LA SÉCURITÉ DES VACCINS CONTRE LA GRIPPE PANDÉMIQUE A (H1N1) LORS DE LA CAMPAGNE

2.3.1 Données avant la campagne

Durant les préparatifs pour la campagne de vaccination, le comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale (GACVS) de l'OMS a émis 2 préoccupations concernant les vaccins contre la grippe pandémique A (H1N1). La première concerne les antécédents de syndrome de Guillain-Barré (SGB) en lien avec l'administration de vaccins contre la grippe porcine aux États-Unis en 1976. Étant donné que le virus grippal A (H1N1) 2009 dérive en partie d'une lignée porcine, des experts ont attiré l'attention des décideurs sur une possible répétition des événements de 1976 qui avaient conduit à l'arrêt de la campagne de vaccination à cette époque [32]. Par mesure préventive, ils ont suggéré la mise en place d'un système particulier de surveillance du SGB [32, 33].

La deuxième préoccupation était liée à la présence des adjuvants dans la composition des vaccins anti-grippaux. Bien que ces vaccins aient été utilisés chez les personnes âgées en Europe, il y avait des données insuffisantes quand à leur innocuité dans certains groupes de population comme les enfants de moins de 3 ans ou les femmes enceintes. On ne pouvait éliminer la possibilité d'une augmentation du risque de convulsions fébriles chez le jeune enfant, compte tenu de la réactogénicité accrue des vaccins adjuvantés, les réactions auto-immunes indésirables chez les sujets présentant des troubles de l'immunité (immunodéficience, des maladies auto-immunes ou des transplantations) et des interactions entre les agents de conservation et les adjuvants huile dans eau [32, 33].

L'hétérogénéité dans la composition des vaccins anti-H1N1 pouvant entraîner des profils d'innocuité différents, d'autres dispositions concernant la surveillance de la sécurité vaccinale durant la campagne de vaccination ont été proposées. Il s'agissait d'apporter des modifications aux systèmes déjà existants afin de détecter en temps opportun des signaux potentiellement graves, de mettre sur pied des dispositifs solides et efficaces de notification des cas de manifestations post-vaccinales indésirables et de les associer aux réseaux mondiaux pour l'analyse et la communication sur les risques. Il a aussi été proposé d'instaurer des systèmes auxiliaires de suivi dans des sous-groupes de population susceptibles d'être exposés à un risque accru notamment des registres pour saisir les issues des grossesses chez les femmes enceintes vaccinées et le suivi des réactions chez les sujets séropositifs pour le VIH [32].

2.3.2 Nombre de doses à administrer

Les essais cliniques avec le vaccin contre le virus H5N1 avaient montré une immunogénicité faible du vaccin et la nécessité de deux doses pour induire des titres d'anticorps protecteurs et d'ajouter un adjuvant dans sa composition [34, 35]. Sur cette base, le GACVS avait initialement recommandé aux différents pays d'administrer deux doses de vaccin H1N1 à leur population [34]. L'autorité de réglementation européenne (EMA) a initialement homologué 3 vaccins contre la grippe pandémique avec un calendrier de vaccination en 2 doses. Toutefois les données des premières études cliniques avec des vaccins pandémiques sans adjuvant ont montré qu'une seule dose était

suffisante pour permettre d'atteindre des niveaux d'anticorps protecteurs. Les résultats des études cliniques sur le vaccin avec adjuvant AS03 de GSK et le vaccin avec adjuvant MF59 de Novartis ont aussi montré qu'une dose unique était suffisante chez l'adulte en bonne santé. Le GACVS a noté que certains pays tels que l'Australie, le Canada, la Chine, les États-Unis, la Fédération de Russie, la Hongrie et la République de Corée ont homologué le vaccin pour être utilisé en dose unique chez l'adulte [36].

Sur la base des résultats des essais cliniques montrant des niveaux protecteurs après une seule dose de vaccin pandémique avec ou sans adjuvant, le GACVS a estimé que les considérations de santé publique justifiaient de limiter à une seule dose la vaccination pour les adultes et adolescents de plus de 10 ans [36].

2.3.3 Sécurité des vaccins pandémiques lors de la campagne

Les 3 et 4 décembre 2009, le GACVS a tenu sa vingt et unième réunion à Genève (Suisse) au cours de laquelle il a examiné l'innocuité des vaccins contre la grippe pandémique A (H1N1) 2009 à partir des données de surveillance passive recueillies depuis le début de la vaccination pandémique dans différents pays et a conclu qu'aucun problème inattendu d'innocuité n'avait été recensé pour aucun des vaccins jusqu'à ce jour [33].

2.4 MCI RAPPORTÉES LORS DES CAMPAGNES DE VACCINATION CONTRE LA GRIPPE SAISONNIÈRE DURANT LES PRÉCÉDENTES SAISONS

Les vaccins contre la grippe saisonnière sont des vaccins trivalents composés chacun de 3 virus dont 2 virus de type A (H3N2, H1N1) et un virus de type B [37]. Bien que leur utilisation remonte à plusieurs décennies et que leurs effets secondaires soient bien connus [38] cela n'empêche que des zones d'ombre existent toujours quant à leur réactogénicité. En effet, les virus de la grippe saisonnière ont la caractéristique de subir chaque année des variations antigéniques se transformant ainsi en de nouvelles souches face auxquelles les vaccins existants ne sont plus efficaces [37]. Il faut donc continuellement modifier les vaccins et ces nouveaux produits peuvent avoir de nouveaux effets secondaires. L'OMS est l'organisme responsable de la surveillance planétaire de la

grippe et détermine pour chacun des 2 hémisphères (nord et sud), les souches de virus qui ont été en circulation parmi la population. Elle recommande pour chaque saison trois souches influenza (A/H3N2, A/H1N1 et B) que les manufacturiers devront inclure dans le vaccin contre l'influenza (Tableau 1). Ces souches peuvent être les mêmes ou changer par rapport à celles de la saison antérieure pour inclure la nouvelle souche de virus anticipée parmi la population pour la saison à venir [37, 39].

Tableau 1 Souches de virus recommandées pour la composition des vaccins contre la grippe saisonnière pour l'hémisphère Nord pour les saisons de 2003 à 2009

Saisons	Souches de virus
2003-2004	A / New Caledonia/20/99 (H1N1) A/Moscow/10/99 (H3N2) A à B / Hong Kong/330/2001 [40]
2004-2005	A / New Caledonia/20/99 (H1N1) A/Fujian/411/2002 (H3N2) B/Shanghai/361/2002 [40]
2005-2006	A/New Caledonia/20/1999(H1N1) A/California/7/2004(H3N2) B/Shanghai/361/2002 [40]
2006-2007	A / New Caledonia/20/99 (H1N1) A/Wisconsin/67/2005 (H3N2) B/Malaysia/2506/2004 [40]
2007-2008	A/solomon Islands/3/2006 (H1N1) A/Wisconsin/67/2005(H3N2) B/Malaysia/2506/2004 [39].
2008-2009	A/Brisbane/59/2007 (H1N1) A/Brisbane/10/2007 (H3N2) B/Florida/4/2006 [39]

Pour chacune des saisons allant de 2003 à 2009, trois vaccins antigrippaux ont été distribués au Canada dans le cadre de la vaccination contre la grippe saisonnière. Les deux vaccins les plus utilisés ont été le Vaxigrip^R de Sanofi Pasteur et le Fluviral^R de GSK qui sont tous deux des vaccins à virions fragmentés (split-virus vaccines).

L'InfluvacTM est un vaccin sous-unitaire inactivé trivalent (Inactivated subunit) nouvellement homologué au Canada qui est uniquement utilisé dans le marché privé et indiqué seulement chez les personnes âgées de plus de 18 ans [39].

2.4.1 MCI selon le type de vaccins saisonniers distribué au Canada

Les vaccins antigrippaux à virions fragmentés inactivés vendus au Canada ne contiennent pas de virus vivants et ne peuvent pas provoquer l'influenza comme effet secondaire [39, 41]. Ils sont bien tolérés et ont un bon profil sécuritaire [39, 41]. Les effets secondaires les plus communément rapportés sont : une sensibilité au point d'injection pouvant persister jusqu'à 2 jours (10 à 72 % des patients), perturbant rarement les activités normales. La fièvre, les malaises et les myalgies peuvent se manifester dans les 6 à 12 heures suivant la vaccination et peuvent durer de 1 à 2 jours, particulièrement chez ceux qui reçoivent le vaccin pour la première fois [39, 41]. Les réactions allergiques sont rares [41]. Chez les adultes, le syndrome oculo-respiratoire (SOR) a été signalé pour ces saisons à des taux allant de 34,2 par 100 000 doses distribuées en 2001, à 20,6 en 2002 et à 9 en 2003 pour le Québec [42]. Des rares cas de syndrome de Guillain Barré (SGB) ont été rapportés [39, 41, 43]. Chez les enfants en bonne santé, le guide canadien d'immunisation rapporte que les vaccins à virions fragmentés sont bien tolérés [41]. Des réactions locales bénignes, surtout une sensibilité au point d'injection, sont observées chez ≤ 7 % des enfants bien portants de < 3 ans. Une fièvre peut se produire après la vaccination chez < 12 % des enfants vaccinés de 1 à 5 ans [41].

Cintra et al ont publié en 2006 une revue sur la réactogénicité des vaccins trivalents inactivés ou atténués chez les enfants basée sur des études épidémiologiques, des essais cliniques et des articles scientifiques publiés dans MEDLINE, LILACS et Cochrane. Les principales manifestations cliniques sont la fièvre, les rashes, les convulsions et les réactions locales [44].

RÉACTOGÉNÉICITÉ DU VAXIGIP^R

Delore et coll. ont réalisé une revue des données sur la sécurité du vaccin antigrippal Vaxigrip à partir de 28 essais cliniques réalisés en Europe, en Australie et en Amérique latine entre 1991 et 2002 sur des populations entre 6 mois et 99 ans [45]. Cette étude publiée en 2006 rapporte que les réactions les plus fréquentes sont sans gravité.

Chez les nourrissons et les jeunes enfants, on note de la fièvre allant de légère à modérée ainsi que des réactions locales telles que : douleur, érythème et induration au site d'injection. Très peu de réactions systémiques ont été signalées et quelques rares événements indésirables graves ceux-ci sont la broncho-pneumonie ou la détresse respiratoire.

Chez les adultes, 1,9% et 1,6% ont rapporté des frissons ou de la fièvre respectivement et 1,0% des malaises. Des cas d'ecchymose ont été rapportés pour tous les âges. Chez les adultes, 30% ont présenté une douleur sur le site d'injection parmi lesquels entre 0.3% et 0,9% ont manifesté une douleur sévère conduisant à une limitation fonctionnelle. L'étude rapporte aussi de l'asthénie 11,3%, des céphalées 10,2%, du prurit 4,6%, de l'œdème 9,8%, des arthralgies 3,0%, des myalgies 6,7% et de la transpiration 4,0% pour cette sous-population. Chez les personnes âgées 6.6% ont présenté la douleur. Elles ont aussi rapporté de l'asthénie 7,9%, des céphalées 4,5%, du prurit 2,8%, de l'œdème 4,1%, des arthralgies 2,6%, des myalgies 2,0% et de la transpiration 2,1% pour les sujets âgés. Quelques événements indésirables graves possiblement reliés à la vaccination ont été rapportés : une crise d'asthme 11 jours après la vaccination, une paralysie de Bell après 10 jours de vaccination, une thrombose veineuse profonde 8 jours après la vaccination et un syndrome méningé transitoire le jour de la vaccination. Tous les sujets ont guéri sans séquelles [45].

RÉACTOGÉNÉICITÉ DU FLUVIRAL^R

Une étude canadienne multicentrique randomisée à double aveugle portant sur la sécurité du vaccin antigrippal inactivé fragmenté Fluviral publiée en 2003 rapporte que le risque

du syndrome oculo-respiratoire (SOR) attribuable au vaccin est de 2,9% (intervalle de confiance 95%, de 0,6 à 5,2). Les symptômes du SOR sont : rougeur oculaire bilatérale et/ou œdème facial, et/ou l'un des symptômes respiratoires (toux, voix rauque, respiration sifflante, oppression thoracique, difficulté à respirer, ou mal de gorge). Pour ce qui est des réactions locales, on retrouvait de la douleur sur le site d'injection chez 52% des vaccinés mais 11.6% ont rapporté une limitation de l'activité quotidienne et 1.4% ont eu recours à une médication. Les symptômes ont disparu après 5 jours chez 99% des sujets. Les principales réactions systémiques sont : céphalée, fatigue, myalgie ou endolorissement, nausée, trouble du sommeil [46].

De Serres et al ont publié en 2005 une étude portant sur l'évolution du SOR (syndrome oculo-respiratoire) au cours des années 2000, 2001, 2002 et 2003 dans la province du Québec à partir des données de surveillance passive. Durant ces 4 années, 1.4 millions de doses de vaccin ont été distribués annuellement et le Fluviral représentait 100%, 64%, 78% et 99,9% respectivement de toutes les doses distribuées, l'autre vaccin étant le Vaxigrip. Cette étude rapporte qu'il n'y a pas de différence significative entre les taux de MCI pour le vaccin Fluviral par rapport au Vaxigrip au cours des années 2001 et 2002. L'étude révèle aussi que le taux de SOR par 100 000 doses distribuées bien qu'étant en décroissance d'année en année 46 (2000), 34 (2001), 21 (2002) et 9 (2003), persiste encore 4 ans après son apparition en 2000 et cela que le vaccin soit le Fluviral ou le Vaxigrip [42].

2.4.2 Études sur la réactogénicité d'autres vaccins saisonniers non distribués au Canada au cours des précédentes campagnes de vaccination

Les MCI rapportées pour les vaccins influenza non distribués au Canada peuvent aussi donner des indices des problèmes à surveiller. Les principales MCI observées chez les adultes sont des réactions bénignes sur le site d'injection et quelques réactions systémiques qui ne mettent pas en danger la vie des patients. Les MCI sont similaires à celles des vaccins saisonniers distribués au Canada. Ils sont tous des vaccins avec un bon profil sécuritaire et les MCI rapportés sont bénignes avec résolution spontanée, sans MCI sérieuses qui mettent en danger la vie des patients.

Pour les femmes enceintes, des résultats démontrent une bonne innocuité du vaccin. Pas de toxicité ou de tératogénicité avérée avec une issue normale des grossesses tant pour le vaccin saisonnier avec adjuvant MF59 que celui sans adjuvant (tableau 2).

Tableau 2 : Études portant sur la réactogénicité d'autres vaccins saisonniers non distribués au Canada

Auteurs, Pays Année	Population Vaccin	MCI et taux rapportés	Type d'étude
<i>Naz H et al</i> 2009 Turquie [47]	Adultes 18-63 ans (personnel d'hôpital) Vaccin saisonnier	Réactions locales : douleur 25.4%, érythème 1.5%, inflammation 1.5% Réactions systémiques : fébricule 1.5%, fièvre 1.5%, céphalée 2.6%, fatigue 17.2%	Enquête
<i>Tsai T et al</i> 2009 Europe [48]	Femmes enceintes Vaccins saisonniers au MF59 de Novartis et sans adjuvant	Pas de tératogénicité ou de toxicité démontrée pour le vaccin avec adjuvant comme pour celui sans adjuvant avec des proportions de 70 vs 75% respectivement d'issue normale de grossesse. Les issues sont normales, anormales, avortement.	Base de données (1991-2009) d'essais cliniques de femmes enceintes sur leur exposition.
<i>Lee C-S et al</i> Corée 2008 [49]	Adultes (personnels d'hôpital) Vaccin saisonnier	Réactions locales : douleur 33,4% et rougeur sur le site d'injection 18,1%. Réactions systémiques : 17,7% myalgie, 17% fatigue, 15,2 % sensation fébrile, 8,5% frisson. 7,4% rhinorrhée. 7% céphalée. 6,5% Mal de gorge. 4,8% vertige. 3,8% toux. 0,8% douleur abdominale. 0,6% diarrhée.	Enquête
<i>Jackson L. A et al</i> 2010 USA [50]	Adultes 18-49 ans Vaccin saisonnier (TIV)	Réactions locales douleur/endolorissement 51%, rougeur et inflammation du site d'injection. Réactions systémiques fatigue 20%, myalgie 18%, arthralgie 10%, fièvre 3%, malaise.	Étude randomisée, double aveugle, placebo

2.4.3 Études de comparaison de la réactogénicité des vaccins saisonniers avec adjuvant par rapport aux vaccins sans adjuvant.

Les MCI rapportées dans les différentes études sont les mêmes que le vaccin soit avec adjuvant ou sans adjuvant (Tableau 3). Par contre, la fréquence de leur survenue est plus élevée lorsque le vaccin avec adjuvant est utilisé. Les manifestations locales les plus fréquemment rencontrées sont les mêmes indépendamment que le patient soit enfant, adulte ou personne âgée. Les principales sont : douleur (ou sensibilité), érythème, induration et échauffement sur le site d'injection. Pour ce qui est des réactions systémiques, elles sont moins importantes avec des taux plus faibles allant de 0% à 23 % chez les adultes et les personnes âgées jusqu'à atteindre 28% chez les enfants comparativement aux manifestations locales qui peuvent atteindre les valeurs de 90%.

Tableau 3 : Récapitulatif des études de comparaison de réactogénicité des vaccins contre la grippe saisonnière avec adjuvant et sans adjuvant

Auteurs, Pays Année	Population Vaccin	MCI et taux rapportés	Type d'étude
Frey S et al. USA 2003 [51]	Adultes (18-64 ans) FLUAD (avec adjuvant MF59) Vs FLUZONE (sans adjuvant)	<p><i>Après 1^{ère} injection</i></p> <p>Réactions locales : douleur 90% vs 64%, échauffement 28% vs 18%, érythème 19% vs 22%, induration 22% vs 17% sur le site d'injection.</p> <p>Réactions systémiques : frisson 5% vs 1%, nausée 2% vs 2%, malaise 9% vs 8%, myalgie 15% vs 6%, arthralgie 3% vs 0%, céphalée 23% vs 21%, rash 0% vs 1%, fièvre 1% vs 0%.</p> <p><i>Après 2^{ème} injection</i></p> <p>Réactions locales : douleur 84% vs 69%, échauffement 28% vs 21%, érythème 26% vs 29%, induration 15% vs 26% sur le site d'injection.</p> <p>Réactions systémiques : frisson 5% vs 1%, nausée 3% vs 3%, malaise 4% vs 1%, myalgie 13% vs 6%, arthralgie 2% vs 0%, céphalée 18% vs 16%, rash 0% vs 0%, fièvre 1% vs 1%.</p> <p>Intensité légère</p>	Essai clinique randomisé Multicentrique
Podda A et al Europe 2001 [52]	Personnes âgées (65 ans +) FLUAD avec adjuvant MF59 Vs vaccin de contrôle	<p>Réactions locales plus élevées dans FLUAD : douleur 32% vs 14%, température 1% vs <1%, érythème 18% vs 13%, induration 15% vs 10%.</p> <p>Réactions systémiques: 1-8% pour le FLUAD vs 1-4% dont le plus important myalgie 8 vs 3%.</p> <p>Intensité légère et MCI disparaissent spontanément.</p>	Méta-analyse de 20 essais cliniques randomisés aveugles
Vesikari T et al Finlande	Enfants (16 à 48 mois) FLUAD	<p>Réactions locales : < 36 mois érythème et sensibilité 32% pour les deux vs 30%.</p>	Étude d'observation

2009 [53]	avec adjuvant et VAXIGRIP sans adjuvant	<p>>36 mois douleur sur le site d'injection 67% vs 26% érythème et induration 28% pour les deux vs 22%.</p> <p>Réactions systémiques : >36 mois fatigue 28% vs 35%, frisson 22% vs 17%, céphalée 17% vs 9%, fièvre 16% vs 9%. jeunes enfants : irritabilité 36% vs 22%, diarrhée 24% vs 13%.</p> <p>Intensité légère à modérée</p>	
<i>Pellegrini M et al</i> Europe, USA, Australie Amérique du sud 2009 [54]	65ans + Vaccin pandémique et saisonnier avec MF59 vs sans adjuvant	<p>Fréquence des MCI plus élevée chez les sujets ayant reçu le vaccin avec adjuvant</p> <p>Réactions locales : douleur, échauffement, induration et érythème sur le site d'injection</p> <p>Réactions systémiques : myalgie, céphalée, fatigue et malaise.</p>	64 essais cliniques de 1992-1993 et 2007-2008. Virus pandémique et saisonnier
<i>Minutello F et al.</i> Italie 1999 [55]	Personnes âgées (≥65ans) Vaccin saisonnier FLUAD avec adjuvant MF59 vs sans adjuvant	<p>Réactions locales : le taux de MCI est plus élevé pour le vaccin FLUAD avec adjuvant que celui sans adjuvant. Les principales MCI sont : douleur et érythème sur le site d'injection.</p> <p>Réactions systémiques : pas de différence significative entre les 2 vaccins et la principale est le malaise.</p> <p><i>Après 1^{ère} injection</i></p> <p>Réactions locales : douleur 41% vs 6,5%, érythème 30% vs 15%, induration 13% vs 13%, échauffement 13% vs 11% sur le site d'injection.</p> <p>Réactions systémiques : frisson 7% vs 2%, malaise 15% vs 0%, myalgie 9% vs 0%, arthralgie 3% vs 0%, nausée 2% vs 0, céphalée 4% vs 2%.</p> <p><i>Après 2^{ème} injection à la saison suivante</i></p> <p>Réactions locales : douleur 18% vs 14%, érythème</p>	Phase II essai clinique randomisé à l'aveugle Virus saisonnier

		<p>38,5% vs 14%, induration 31% vs 17%, échauffement 5% vs 6% sur le site d'injection.</p> <p>Réactions systémiques : frisson 0% vs 0%, malaise 0% vs 3%, myalgie 3% vs 9%, arthralgie 0% vs 9%, nausée 0% vs 6, céphalée 5% vs 6%.</p> <p><i>Après 3^{ème} injection (à la troisième saison)</i></p> <p>Réactions locales : douleur 23% vs 22%, érythème 29% vs 12,5%, induration 9% vs 9%, échauffement 11% vs 19% sur le site d'injection.</p> <p>Réactions systémiques : frisson 3% vs 0%, malaise 6% vs 3%, myalgie 6% vs 6%, arthralgie 3% vs 6%, nausée 3% vs 6, céphalée 3% vs 9%.</p> <p>Intensité légère avec une durée de 2-3 jours</p>	
Dooley M et al.2000 [56]	Adultes et personnes âgées Vaccin saisonnier avec adjuvant vs sans adjuvant	<p>Réactions locales : douleur, érythème, induration, au site d'injection sont plus fréquentes avec le vaccin avec adjuvant.</p> <p>Réactions systémiques : Présence de fièvre, frisson, malaise, myalgie, rash, arthralgie, nausée, céphalée. Pas de différence significative sauf pour malaise et céphalée qui sont plus fréquents avec le vaccin adjuvanté.</p> <p>Intensité légère à modérée</p>	Méta-analyse 13 essais cliniques

2.5 MANIFESTATIONS CLINIQUES INDÉSIRABLES (MCI) CONNUES DES VACCINS CONTRE LES GRIPPES PANDÉMIQUES

Plusieurs études concernant la réactogénicité de ces vaccins ont été publiées et les MCI sont les mêmes que l'on rencontre dans les études de sécurité vaccinale de l'ensemble des vaccins contre la grippe.

2.5.1 MCI rapportées dans les études sur la réactogénicité des vaccins contre la grippe pandémique A (H5N1) et A (H9N5)

La presque totalité des études qui comparent la réactogénicité des vaccins pandémiques avec adjuvant à ceux sans adjuvant convergent sur le fait qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux concernant les réactions systémiques. Par contre les taux des réactions locales dont principalement la douleur et la sensibilité sur le site d'injection, sont plus élevés dans le cas des vaccins contenant de l'adjuvant que ceux ne le contenant pas. Deux autres études faites de façon indépendante l'une portant sur le vaccin pandémique avec adjuvant et l'autre sur le vaccin pandémique sans adjuvant rapportent les mêmes profils d'innocuité et les principales sont la douleur sur le site d'injection pour les réactions locales et la myalgie, la céphalée, la nausée pour les réactions systémiques. (Tableau 4)

Tableau 4 : Récapitulatif des études sur la réactogénicité des vaccins contre la grippe pandémique A (H5N1) et A(H9N5)

Auteurs Pays Année	Population Vaccin	MCI et taux rapportés	Type d'étude
<i>Lin J et al.</i> Chine 2006 [57]	Adultes (18-60 ans) Vaccin avec adjuvant Hydroxyde d'aluminium	Les principales MCI rapportées sont : Réactions locales : Douleur et tuméfaction sur le site d'injection Réactions systémiques : Fièvre, céphalée, myalgie, nausée. Intensité légère avec une durée de 72 heures	Phase I essai clinique randomisé double aveugle Placebo Virus A (H5N1)
<i>Treanor J. J et al.</i> USA 2006 [58]	Adultes (18-64ans) Vaccin sans adjuvant	Réactions locales : Douleur et sensibilité sur le site d'injection Réactions systémiques : Fébricule, malaise, myalgie, céphalée, nausée Intensité modérée	Essai clinique multicentrique randomisée double aveugle. Placebo Virus A(H5N1)
<i>Ehrlich H.J et al.</i> Autriche Singapour 2008 [59]	Adultes (18-45ans) Vaccin avec adjuvant avec aluminium et sans adjuvant	Réactions sur le site d'injection : Douleur 9-27 % Réactions systémiques : Céphalée (6 à 31 %) Intensité modérée	Phase I et II essai clinique randomisé Virus A(H5N1)

<p><i>Bresson J et al.</i> France 2006 [60]</p>	<p>Adultes (18-40 ans) Vaccin avec adjuvant Hydroxyde d'aluminium et sans adjuvant</p>	<p>Réactions locales : la fréquence des MCI sur le site d'injection est plus élevée pour le vaccin avec adjuvant que celui sans adjuvant et la principale est la douleur.</p> <p>Réactions systémiques : Pas de différence significative de fréquence des MCI entre les vaccins avec ou sans adjuvant et les principales sont : céphalée, myalgie.</p>	<p>Essai clinique phase I. Virus A (H5N1)</p>
<p><i>Keitel W et al.</i> USA 2008 [61]</p>	<p>Adultes (18-49ans) Vaccin avec adjuvant hydroxyde d'aluminium et sans adjuvant</p>	<p>Réactions locales : la fréquence des réactions est plus élevée chez les sujets ayant reçu le vaccin avec adjuvant que celui sans adjuvant. Les principales sont : douleur et sensibilité sur le site d'injection.</p> <p>Réactions systémiques : pas de différence statistiquement significative de fréquence des MCI entre les vaccins à l'exception de la nausée et la céphalée qui sont plus élevées chez les sujets avec adjuvant. selon le sexe, la fréquence de malaise, myalgie et céphalée est plus élevée chez les femmes selon l'âge la fréquence malaise et de céphalée est plus élevée chez les personnes jeunes</p> <p>Intensité légère</p>	<p>Phase I-II essai clinique randomisé, double aveugle, placebo, multicentrique Virus A (H5N1)</p>
<p><i>Levie Ket al.</i> Belgique 2008 [62]</p>	<p>Jeunes adultes (18-40 ans) vaccin avec adjuvant vs sans adjuvant</p>	<p>Réactions locales : la fréquence est plus élevée pour le vaccin avec adjuvant. Les principales sont : douleur, érythème, inflammation, induration sur le site d'injection.</p> <p>Le taux de déclaration de douleur $\geq 94\%$ avec adjuvant vs 48% dont 20-40% Vs 0% de douleur qui limite les activités quotidiennes.</p> <p>Réactions systémiques : pas de différence entre les deux vaccins. Rares cas de fièvre.</p>	<p>Phase I essai clinique randomisé multicentrique Virus A (H5N1)</p>

		Intensité légère 1-3 jours	
<i>Atmar L et al.</i> USA 2006 [63]	Adultes (18-34ans) Avec adjuvant vs sans adjuvant	Réactions locales douleur et sensibilité sur le site d'injection plus élevé pour le vaccin avec adjuvant que le vaccin sans adjuvant (douleur : 2,4%-8,11% vs 0,1%-2,1%; sensibilité : 11,9%-12,12% vs 1,5%-4,4%). Le reste des réactions locales et systemiques sont similaires pour les deux vaccins. Intensité modérée	Essai clinique randomisé, double aveugle A(H9N2)
<i>Bernstein D. I et al.</i> USA 2008 [64]	Adultes (18-64ans) Vaccin FLUAD avec adjuvant MF59 vs sans adjuvant et placebo.	Réactions locales : la fréquence de douleur et sensibilité sur le site d'injection est plus élevés pour le vaccin avec adjuvant. Réactions systemiques : pas de différence significative entre le vaccin avec adjuvant et les autres. Les principales MCI sont : Fièvre 0-3%, céphalée 13-44%.	Phase I essai clinique randomisé double aveugle Multicentrique, placebo. Virus A (H5N1)

2.5.2 Études sur la réactogénicité des vaccins contre la grippe pandémique A (H1N1) lors des essais cliniques

Au cours de la campagne de vaccination contre la grippe A (H1N1) plusieurs types de vaccins étaient disponibles dans différents pays. En Europe les vaccins qui ont été distribués à la population sont dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 5 : Types de vaccins antigrippaux A(H1N1) pandémiques disponibles en Europe

Q-Pan H1N1 (Arepanrix) (GSK)	Virion fragmenté Cultivé sur œuf. Vaccin identique au Pandemrix, c'est le vaccin utilisé au Canada	AS03
FOCETRIA (Novartis)	Ag de surface Cultivé sur œuf	MF59

PANDEMRIX (GSK)	Virion fragmenté Cultivé sur œuf	AS03
Vaccins grippaux A (H1N1) Laboratoire	Type de vaccin	Adjuvant
CELVAPAN (Baxter)	Virion entier Cultivé sur cellules vero	Non
HUMENZA (Sanofi Pasteur)	Virion fragmenté Cultivé sur œuf	ASF03
PANENZA (Sanofi Pasteur)	Virion fragmenté Cultivé sur œuf	Non

Au Canada trois vaccins monovalents contre l'influenza pandémique A(H1N1) 2009 ont été distribués. L'Arepanrix de GSK qui est un vaccin avec l'adjuvant AS03 est essentiellement le même produit que le Pandemrix en Europe et c'est celui qui a été le plus largement utilisé. Il y avait aussi le vaccin monovalent influenza A(H1N1) 2009 (sans adjuvant) de GSK et le Panvax H1N1 (sans adjuvant) de CSL Limited en Australie.

Très peu d'études concernant la réactogénicité des vaccins contre la grippe pandémique A(H1N1) ont été publiées. L'étude comparant la réactogénicité du vaccin pandémique avec adjuvant ASO3 à celle d'un vaccin sans adjuvant rapporte des taux plus élevés de MCI avec le vaccin adjuvanté [67]. Les principales réactions locales sont de la douleur, de la rougeur, de la tuméfaction sur le site d'injection. Les réactions systémiques les plus fréquentes sont : la fatigue, la céphalée, la myalgie et l'arthralgie. Pour le vaccin avec l'adjuvant MF59, les réactions locales sont plus élevées comparativement au vaccin sans adjuvant alors qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux pour ce qui est des réactions systémiques. Pour ce qui est de l'étude sur le vaccin sans adjuvant réalisée chez des enfants, des adultes et des personnes âgées, les MCI rapportées sont les mêmes que pour les autres vaccins antigrippaux. Les principales réactions locales sont la douleur la sensibilité, l'érythème, l'inflammation, l'induration et l'ecchymose sur le site d'injection. (Tableau 6).

**Tableau 6 : Récapitulatif des études sur le réactogénicité des vaccins
contre la grippe pandémique A (H1N1)**

Auteurs, Pays Année	Population Vaccin	MCI et taux rapportés	Type d'étude
<i>Roman F et al.</i> Allemagne 2009 [65]	Adultes (18-60 ans) Vaccin avec adjuvant ASO3 vs sans adjuvant	Le taux de MCI est plus élevé avec le vaccin avec adjuvant que celui sans adjuvant Réactions locales (douleur sur le site d'injection 88,9% vs 59,1%. Rougeur 31,7% vs 4,1%. Tuméfaction 30,2% vs 1,5%). Intensité légère à modérée avec durée de 3 jours Réactions systémiques : Fatigue 41,3% vs 27,3%. Céphalée 30,2% vs 15,2%. Myalgie 34,9% vs 18,2%. Arthralgie 23,8% vs 7,6%. Intensité légère à modérée, avec durée moyenne de 2-3 jours.	Randomisée Aveugle Virus A(H1N1)
<i>Clarck T. W et al</i> Royaume Uni 2009 [66]	Adultes (18-50ans) Vaccin avec adjuvant MF59 vs sans adjuvant	Réactions locales : Taux de MCI plus élevés pour le vaccin avec adjuvant que celui sans adjuvant : principalement douleur sur le site d'injection 65% vs 39%, Réactions systémiques : pas de différence significative entre les 2 vaccins. Principalement myalgie 40% Intensité légère à modérée avec une durée de 72 heures	Phase I randomisée Virus A (H1N1)
<i>Plennevaux E et al.</i> USA 2010 [67]	Enfants 6mois -9ans Adultes 18- 64ans et 65 ans+ Vaccin sans adjuvant	Les réactions les plus fréquentes sont Réactions locales Douleur et sensibilité sur le site d'injection 38% (6-23 mois), 36% (24-35 mois), 49% (3-9ans), 31% (18-64 ans) 11% (+64 ans). 1% (Érythème, inflammation, induration et ecchymose) chez les adultes et 16% (Érythème, inflammation, induration et ecchymose) chez les enfants Réactions systémiques Adultes et enfants de + de 24 mois: céphalée, malaise, myalgie. Enfants de moins de 24 mois: irritabilité (39%), pleur (25%), perte d'appétit (17%), somnolence (16%).	Phase II essai clinique randomisé multicentrique placebo Virus A (H1N1)

CHAPITRE III : OBJECTIFS ET MÉTHODOLOGIE

3.1 OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

1. Décrire le rehaussement du système de surveillance des manifestations cliniques indésirables (MCI) mis en place en vue de la campagne de vaccination contre l'influenza pandémique par rapport à celui utilisé pour l'influenza saisonnière.
2. Comparer le profil des MCI rapportées dans le cadre de la surveillance faite durant la campagne de vaccination contre le virus pandémique H1N1 par rapport à ceux de la vaccination saisonnière des années précédentes.

3.2 CADRE THÉORIQUE

Du point de vue théorique, la présente recherche s'inspire du cadre conceptuel de l'évaluation du rapport bénéfices- risques des stratégies de vaccination de Hanslik et Boëlle. L'utilisation de ce concept permet l'analyse des différents facteurs qui sont impliqués dans toute prise de décision de mise en place d'une stratégie de vaccination. Cette évaluation passe par plusieurs étapes qui sont résumées dans le tableau ci-dessous (tableau 7) [68].

Tableau 7 : Boîte à outils pour l'évaluation du rapport bénéfices/risques d'une stratégie vaccinale (Reproduction de Hanslik et Boëlle [68])

Connaitre l'efficacité attendue de la stratégie vaccinale

Mesure précise de l'efficacité vaccinale

Efficacité directe

Aptitude de la vaccination à réduire significativement l'incidence de la maladie infectieuse chez les sujets vaccinés comparativement à des sujets n'ayant pas reçu le vaccin

Durée de l'efficacité vaccinale

Efficacité indirecte

Aptitude de la vaccination à réduire significativement l'incidence de la maladie infectieuse chez les sujets non vaccinés par réduction de la transmission

Couverture vaccinale critique

Cette couverture vaccinale assure l'immunité grégaire, c'est-à-dire la cessation effective de la circulation de l'agent pathogène

Description épidémiologique de la maladie à prévenir

Incidence

Taux d'hospitalisation et de décès

Estimation des risques selon l'âge et l'exposition potentielle

Connaitre les risques de la stratégie vaccinale

Estimation des effets indésirables attendus du vaccin (figurant dans le RCP*)

Réactogénicité

Allergies

Manifestations liées à l'infection par la souche vaccinale (vaccins vivants)

Détection des effets indésirables graves et inattendus du vaccin (pharmacovigilance)

Mise en place d'études épidémiologiques pour valider l'association entre la vaccination et l'effet indésirable grave et inattendu détecté

Estimation de l'impact d'une couverture vaccinale insuffisante et du risque d'augmentation de l'âge lors de l'infection

Disposer d'une évaluation médico-économique de la stratégie vaccinale

Disposer de systèmes de surveillance active et continue des données épidémiologiques et de pharmacovigilance, pour accompagner la campagne de vaccination

Analyser la perception des risques liés à la maladie que l'on cherche à prévenir et ceux liés à la vaccination, et planifier une communication adaptée vers le public et les médecins, sur le rapport risque/bénéfice de la vaccination

La décision de mise en place d'une stratégie de vaccination repose d'abord sur la détermination de son rapport risques/bénéfices, cette double perspective souvent intriquée, est importante dans la réflexion qui accompagne la mise en place d'une stratégie de vaccination.

Les bénéfices de la stratégie vaccinale se mesurent en calculant l'impact de l'utilisation du vaccin sur les paramètres de santé de la population à savoir le nombre de cas, d'hospitalisation et de décès évités. Cette efficacité de la stratégie vaccinale dépend de 2 volets dont le premier est l'épidémiologie de la maladie à prévenir à savoir son incidence, le taux d'hospitalisation et de décès, l'estimation des risques selon l'âge et l'exposition potentielle. Ces données permettront de fixer les objectifs de santé et de personnaliser l'évaluation du risque infectieux encouru par les sujets. Le deuxième volet est la détermination de l'efficacité du vaccin au niveau individuel qui se mesure par la réduction de l'incidence de la maladie infectieuse chez les sujets vaccinés comparativement à des sujets n'ayant pas reçu le vaccin. Cela peut être mesuré par des études cliniques randomisées ou d'observation qui compareront la réduction du taux d'attaque de l'infection (la proportion d'individus contractant la maladie) chez les vaccinés par rapport aux non vaccinés. Ce rapport des taux d'attaque des sujets vaccinés et des sujets non vaccinés quantifie la réduction de la susceptibilité à la maladie conférée par la vaccination.

L'évaluation des risques de la stratégie vaccinale consiste à décrire les effets indésirables attendus du vaccin qui sont détectés à l'instar de tous les autres produits biologiques lors d'essais cliniques avant leur autorisation de mise sur le marché. La monographie du produit contient certaines données obtenues lors des essais cliniques. Cependant comme ces études comportent un nombre limité de sujets, elles ne permettent de détecter que les problèmes les plus fréquents qui sont généralement bénins. Des effets secondaires rares et souvent graves ne seront détectés qu'une fois que des millions de doses auront été administrées. Il existe donc pour tout vaccin un risque d'effets indésirables graves et inattendus. Une bonne stratégie vaccinale doit donc prévoir la mise en place de mécanismes capables de détecter ces événements graves et inattendus qui n'apparaissent qu'après la commercialisation du vaccin. La majorité des pays disposent de systèmes de surveillance passive qui malgré leur imperfection méthodologique (données obtenues à partir de notifications spontanées) sont presque les seuls systèmes capables de détecter rapidement un problème de sécurité vaccinale. Les données provenant de cette surveillance

passive servent uniquement à identifier un signal de risque potentiel mais ne permettent pas d'établir une association causale entre un vaccin et un évènement post-vaccinal grave et inattendu.

L'estimation de l'impact d'une couverture vaccinale insuffisante est un autre élément à prendre en compte lors de l'évaluation des risques d'une stratégie vaccinale. Il existe un seuil critique de couverture vaccinale qu'il faut atteindre si on veut diminuer fortement la transmission grâce à l'immunité de groupe. L'évaluation médico-économique s'insère elle aussi dans la réflexion risque/bénéfice de la stratégie vaccinale. Elle permet d'éclairer le pourquoi du choix d'allouer des ressources à des interventions particulières de santé publique par rapport à d'autres.

C'est avec la synthèse de ces différents éléments que l'on pourra déterminer le rapport bénéfices-risques d'une stratégie vaccinale qui variera en fonction de l'évolution des paramètres épidémiologiques, médico-économiques et des données de surveillance post-commercialisation [68].

La présente étude, bien que se situant dans le cadre de l'évaluation du rapport bénéfices-risques de la vaccination, vise à fournir seulement les éléments permettant d'étayer les risques du vaccin.

3.3 MÉTHODOLOGIE

La première partie de l'étude décrit le rehaussement du système de surveillance des manifestations cliniques indésirables (MCI) lors de la campagne de vaccination massive contre l'influenza pandémique. Les données présentées ont été recueillies à partir des procès verbaux des rencontres des membres du groupe ESPRI depuis juin 2009, des conférences téléphoniques du groupe ESPRI, des documents d'orientation pour le groupe ESPRI et le document sur la sécurité vaccinale émis par le ministère de la santé et des services sociaux (MSSS) pour la campagne H1N1 [69].

La deuxième partie de cette étude présente la comparaison du profil des MCI rapportées dans le cadre de la surveillance faite durant la campagne de vaccination contre la grippe pandémique A(H1N1) par rapport à ceux de la vaccination saisonnière des six saisons précédentes (2003-

2004, 2004-2005, 2005-2006, 2006-2007, 2007-2008 et 2008-2009). Les données de surveillance des MCI sont analysées avec le logiciel SAS. Les événements analysés proviennent des informations saisies au fichier ESPRI au 21 mai 2010. Les taux d'incidence ont été calculés en divisant le nombre de cas de MCI par le nombre de personnes vaccinées. Pour le vaccin contre la grippe pandémique A(H1N1), les dénominateurs du nombre de personnes vaccinées utilisés pour le calcul des taux d'incidence de MCI ont été tirés du fichier provincial de vaccination contre la grippe pandémique A(H1N1). Pour les vaccins saisonniers, nous avons multiplié le nombre de personnes appartenant à un groupe d'âge par la couverture vaccinale influenza (CV) estimée dans ce groupe à partir de différentes études faites au Québec [70-72]. Nous avons assumé que les CV avaient été stables au cours des 6 dernières saisons. Les CV utilisées étaient les suivantes 25% chez les 6-23 mois (deux doses), 10% chez les 2 à 19 ans, 20% chez les 20 à 39 ans, 25% chez les 40 à 59 ans et 52% chez les 60 ans et plus. Les MCI sérieuses incluent les problèmes de santé survenus après la vaccination à cause desquels les patients : sont décédés ou ont eu leur vie menacée (choc anaphylactique, anaphylaxie); ont dû être hospitalisés (séjour de plus de 24 heures à l'hôpital); ont des séquelles (au moment de l'enquête).

3.4 CONSIDÉRATION D'ORDRE ÉTHIQUE

Bien que les données nominales des patients ayant eu des MCI soient saisies dans le fichier ESPRI, seules les données dénominalisées sont accessibles au groupe central ESPRI, ce qui ne permet pas d'identifier les patients. Le protocole de recherche du présent mémoire a été soumis au comité d'éthique de la recherche de l'Université Laval pour approbation. Nous avons obtenu une exemption car ce projet répondait au critère d'exemption des trois conseils selon lequel une « recherche effectuée avec des données qui ne permettent, en aucun cas, à l'étudiant d'avoir accès à l'identité des participants ».

CHAPITRE IV: DESCRIPTION DU REHAUSSEMENT DU SYSTÈME DE SURVEILLANCE DES MANIFESTATIONS CLINIQUES INDÉSIRABLES (MCI) MIS EN PLACE EN VUE DE LA CAMPAGNE DE VACCINATION CONTRE L'INFLUENZA PANDÉMIQUE PAR RAPPORT À CELLE DE L'INFLUENZA SAISONNIÈRE

4.1 ORGANISATION DE LA SURVEILLANCE

Lors de la campagne de vaccination contre la grippe pandémique A (H1N1) 2009, un rehaussement du système de surveillance des MCI survenant après la vaccination a été effectué par rapport au système de surveillance de la grippe saisonnière. Plusieurs actions ont été mises en place à l'été et à l'automne 2009 et les rôles et responsabilités de chacun ont été définis et partagés [69].

4.2 INCIDENCE DE BASE DU SYNDROME DE GUILLAIN (SGB) ET AUTRES DIAGNOSTICS PRÉDÉTERMINÉS À PARTIR DE MED-ÉCHO AU QUÉBEC

Un mandat spécifique a été confié à l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) pour calculer l'incidence de base du SGB et de d'autres diagnostics spécifiques incluant décès sans cause apparente, l'encéphalite/myélite/encéphalomyélite aiguë disséminée, la myélite transverse, la névrite optique, les convulsions, la sclérose en plaque et la thrombocytopenie. Ces incidences devaient être calculées pour la population du Québec par groupe d'âge et par mois en se basant sur les données non validées de MED-ECHO (1990-2008). Ces données devaient servir de base de comparaison en cas de problèmes inattendus pouvant survenir lors de la vaccination massive de toute la population.

4.3 SURVEILLANCE PASSIVE ACTIVÉE-MANDAT ENQUÊTE ÉPIDÉMIOLOGIQUE SUR LE SGB

A cause de l'augmentation des cas de SGB survenus aux États-Unis lors d'une campagne de vaccination contre la grippe porcine en 1976 et comme la grippe pandémique A (H1N1) était aussi d'origine porcine, une enquête épidémiologique a été mise en place afin de détecter rapidement un excès semblable de SGB dans la population du Québec en vue de pouvoir intervenir si nécessaire. Cette étude visait à faire le décompte et à enquêter tous les cas de SGB qui auraient été observés dans la population entre octobre 2009 et mars 2010, peu importe que la personne soit vaccinée ou non.

Cette enquête épidémiologique a impliqué des acteurs de différentes institutions (MSSS, INSPQ, GCE, associations des neurologues du Québec) qui ont collaboré entre eux. Les neurologues du Québec étaient requis de faire la déclaration aux DRSP de tous les cas identifiés de SGB vaccinés ou non. Le processus de l'enquête et la fiche de déclaration ont été préalablement discutés et développés avec les neurologues tout en tenant compte également de la dernière version des définitions de SGB de la Collaboration Brighton [73]. Une lettre cosignée par le directeur national de la santé publique et le président de l'association des neurologues du Québec a été expédiée aux neurologues pour les informer de la tenue de cette enquête. Il a aussi été demandé aux DRSP d'enquêter tous les cas de SGB signalés et de procéder rapidement à une déclaration d'une MCI et à effectuer un suivi lorsque nécessaire; de contacter les neurologues de leur région pour préciser les modalités d'échange et de saisir tous les cas de SGB dans un système Web provincial. La direction des ressources informationnelles à son tour a été mandatée pour développer le système Web pour le recueil des informations des SGB sur la même plateforme informatique que les données concernant les cas de grippe A (H1N1).

L'INSPQ a reçu un mandat pour la gestion et la finalisation des travaux de l'enquête épidémiologique en s'occupant de :

- Traiter et analyser régulièrement (une fois par semaine durant la campagne de vaccination) les données recueillies lors de cette enquête pour permettre d'intervenir si cela s'avérait nécessaire;
- Soutenir le BSV dans la surveillance du SGB par des communications régulières et des rapports d'analyse-synthèse;

- Émettre des recommandations au BSV, en fonction de l'évolution épidémiologique du problème, le cas échéant ou sur demande spécifique;
- Produire un bilan final et plus détaillé de cette surveillance du SGB afin de bien évaluer le risque de SGB attribuable à la vaccination contre la grippe pandémique A (H1N1) au Québec.

4.4 SURVEILLANCE PASSIVE

Pour permettre une meilleure description des MCI qui seraient déclarées lors de la campagne de vaccination contre la grippe pandémique visant toute la population, de nouvelles variables ont été ajoutées au fichier ESPRI. Un outil de collecte additionnel a été développé pour standardiser la méthode de collecte de l'information dans le cadre des enquêtes ESPRI et transmis aux répondants ESPRI.

S'il devait survenir une situation où il y aurait beaucoup de déclarations de MCI, il a été recommandé de prioriser les MCI sérieuses (enquête et saisie) et de saisir les déclarations de MCI non sérieuses sans enquête. Par contre au cas où il y aurait un nombre acceptable de MCI, toujours prioriser les MCI sérieuses (enquête et saisie) mais aussi d'enquêter et de saisir les déclarations des MCI non sérieuses.

Les MCI sérieuses incluent :

- Les décès post-vaccination;
- Les MCI avec séquelles;
- Les patients hospitalisés pour leur MCI (séjour de plus de 24 heures à l'hôpital);
- Les MCI ayant menacé la vie (ex : choc anaphylactique, anaphylaxie).

Une consigne a été donnée aux DRSP, aux médecins et infirmières du Québec leur demandant de signaler les MCI graves le plus tôt que possible à la DRSP puis au BSV et cela 7 jours sur 7 de 7 heures à 23 heures pour permettre une intervention rapide au besoin.

Le temps de vigie pour cette campagne de vaccination a été fixé à 5 jours sur 7 en plus d'un système de garde spécifique pour permettre de faire la vigie des MCI graves le soir et les fins de semaines afin de pouvoir intervenir rapidement si une problématique importante se présentait.

4.5 INFO-SANTÉ/INFO-SOCIALE

Vue l'ampleur de la campagne de vaccination contre la grippe pandémique et l'impossibilité pour les vaccinateurs de répondre à ces besoins accrus, la consigne qui était donnée aux personnes vaccinées de rappeler ou de consulter leur vaccinateur en cas de MCI a été modifiée. La nouvelle consigne demandait aux patients qui présentaient des manifestations cliniques suivant la vaccination d'appeler la ligne Info-santé. Les infirmières d'Info-santé devaient acheminer la fiche d'appel info-santé à la direction de santé publique de résidence du cas avec le code de raison d'appel 3801 inscrit sur la fiche.

4.6 REGISTRE DE VACCINATION

Pour cette campagne de vaccination, Le MSSS a créé un registre électronique de vaccination spécifiquement dédié à cette campagne pour permettre de calculer en temps réel le nombre de personnes vaccinées. Ceci permettait d'obtenir des dénominateurs valides pour estimer les taux de MCI par groupe d'âge, par lot de vaccin, par région et par caractéristiques particulières (femmes enceintes, travailleurs de la santé et malades chroniques).

4.7 SURVEILLANCE ACTIVE

Les centres pédiatriques du réseau IMPACT à savoir l'Hôpital de Montréal pour enfants, le CHU Ste-Justine et le Centre Mère-Enfant de Québec (CHUQ) ont été encouragés à transmettre les données de MCI survenant suite à la vaccination à leurs DRSP respectives dans les meilleurs délais. Pour cela, une lettre signée du directeur régional de santé publique a été expédiée aux infirmières IMPACT en octobre 2009.

4.8 ÉTUDE SUR LA SÉCURITÉ DE LA VACCINATION CONTRE L'INFLUENZA DES ENFANTS ALLERGIQUES AUX ŒUFS ET MISE EN PLACE D'UN CORRIDOR DE SERVICE À GRANDEUR DE QUÉBEC.

Comme le vaccin contre l'influenza contient des protéines d'œufs, il est contre-indiqué de vacciner les personnes allergiques aux œufs. Celles-ci peuvent être vaccinées par des allergologues après évaluation de leur allergie. Le MSSS a demandé à l'association des

allergologues de Québec de mettre en place un corridor de service pour permettre de vacciner contre la grippe pandémique A (H1N1) de façon sécuritaire les personnes allergiques aux œufs. Comme cette association est composée de moins de 50 membres surtout concentrés dans les régions universitaires, elle n'était pas en mesure de combler seule cette demande. En lien avec l'INSPQ, une stratégie en deux étapes a été développée. Dans un premier temps, une étude devait évaluer la sécurité de la vaccination chez 500 personnes confirmées allergiques aux œufs sous la supervision d'allergologues dans les quatre centres hospitaliers universitaires. Si au cours de cette étape aucune réaction allergique sévère n'était enregistrée, dans un deuxième temps on devait procéder à la vaccination des patients allergiques dans des centres hospitaliers par des infirmières sous la supervision de pédiatres, d'allergologues et de médecins de famille spécialement formés à cet effet. Pour s'assurer du déroulement sécuritaire de la vaccination, les cliniques ont eu l'obligation d'acheminer par télécopieur au répondant ESPRI de leur région un rapport journalier des incidents survenus lors de séances de vaccination de ces patients. Ce rapport devait inclure le nombre de personnes vaccinées tout en précisant s'ils étaient naïfs ou avaient reçu le vaccin contre l'influenza auparavant et décrire toute réaction allergique survenue dans les 60 minutes qui auraient nécessité un traitement médical peu importe qu'elles aient requis ou non de l'adrénaline. Les répondants ESPRI à leur tour transmettaient dans la journée l'information à l'équipe en charge du protocole à l'INSPQ qui faisait l'analyse et le suivi avec le BSV et le GCE [69].

Ce corridor de service a donc réuni des professionnels du MSSS, de l'INSPQ, de l'association des allergologues et de l'association des pédiatres. Un rapport de cette opération qui a permis de vacciner sécuritairement plus de 4500 patients allergiques aux œufs a été publié en juin 2010 [74].

**CHAPITRE V : COMPARAISON DU PROFIL DES MCI RAPPORTÉES DANS
LE CADRE DE LA SURVEILLANCE FAITE DURANT LA CAMPAGNE DE
VACCINATION CONTRE LE VIRUS PANDÉMIQUE H1N1 PAR RAPPORT À
CEUX DE LA VACCINATION SAISONNIÈRE DES ANNÉES PRÉCÉDENTES**

Ce chapitre est constitué du rapport final de surveillance des MCI tel que publié par le groupe central ESPRI et le MSSS et comprend donc certaines répétitions de notions déjà présentées dans le mémoire.

**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**

Produit par le Groupe central ESPRI
18 août 2010

Ce rapport a été rédigé par Fatoumata Dioubaté et Gaston De Serres en collaboration avec le Groupe central ESPRI

Membres du groupe central ESPRI

Membres actifs

D ^{re} Suzanne Ménard, présidente	Agence de la santé et des services sociaux de l'Estrie
D ^r Gaston De Serres	Institut national de santé publique du Québec
M ^{me} Sandra Giroux	Agence de la santé et des services sociaux de Laval
D ^r Jean-Luc Grenier	Agence de la santé et des services sociaux des Laurentides
D ^{re} Monique Landry	Ministère de la Santé et des Services sociaux
D ^{re} Renée Roussel	Agence de la santé et des services sociaux du Bas-St-Laurent
M ^{me} Eveline Toth	Ministère de la Santé et des Services sociaux
D ^{re} Michèle Tremblay	Agence de la santé et des services sociaux de Montréal
D ^{re} Gisèle Trudeau	Agence de la santé et des services sociaux de la Capitale-Nationale

Membres supplémentaires temporaires pour la campagne de vaccination contre la grippe A(H1N1)

M ^{me} Rabia Louchini	Ministère de la Santé et des Services sociaux
D ^{re} Yannick Lavoie	Agence de la santé et des services sociaux de Laval

PLAN DU RAPPORT ESPRI

INTRODUCTION ET CONTEXTE

MÉTHODES

RÉSULTATS

- I. Taux de déclaration globale de MCI selon les vaccins pandémiques A (H1N1) et saisonniers**
- II. Réactions locales**
- III. Manifestations systémiques**
- IV. Manifestations d'allure allergiques**
- V. Manifestations Neurologiques**
- VI. Femmes enceintes**
- VII. MCI sérieuses et décès suite au vaccin pandémique**

DISCUSSION

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION ET CONTEXTE

A l'automne 2009, le Québec a procédé à une vaccination de masse de sa population contre la grippe pandémique A(H1N1). Le vaccin avec adjuvant (Arepanrix®) produit par GSK a été le plus utilisé (plus de 95% des doses administrées). Au Canada, bien qu'il y ait des vaccins qui contiennent un adjuvant comme le vaccin pentavalent diphtérie-coqueluche-tétanos-polio-Hib (DCaT-P-Hib) ou celui contre l'hépatite B, l'adjuvant AS03 présent dans le vaccin canadien contre le virus de l'influenza A(H1N1) pandémique était une substance relativement nouvelle. Il n'avait jamais été utilisé au pays mais il l'avait été dans le cadre d'essais cliniques sur environ 39 000 personnes à travers le monde; la moitié de ces personnes sont des personnes âgées vaccinées contre la grippe saisonnière et l'autre moitié sont des personnes ayant reçu le vaccin H5N1 (grippe aviaire).

A cause de l'ampleur de la campagne massive de vaccination qui visait toute la population, de la rapidité de sa réalisation et de l'utilisation d'un produit avec lequel l'expérience était restreinte, la surveillance passive des manifestations cliniques inhabituelles (MCI) survenant à la suite de la vaccination pour les vaccins pandémiques a été renforcée de façon à détecter rapidement la survenue de MCI et, en cas de MCI grave, à pouvoir refaire l'analyse risque-bénéfice du programme de vaccination et éventuellement mener les autorités de santé publique à intervenir.

Ce rapport présente la comparaison du profil des MCI rapportées dans le cadre de la surveillance faite durant la campagne de vaccination contre la grippe pandémique A(H1N1) par rapport à ceux de la vaccination saisonnière des six saisons précédentes (2003-2004, 2004-2005, 2005-2006, 2006-2007, 2007-2008 et 2008-2009).

MÉTHODES

Les événements analysés proviennent des informations saisies au fichier ESPRI au 21 mai 2010. Les taux d'incidence ont été calculés en divisant le nombre de cas de MCI par le nombre de personnes vaccinées. Pour le vaccin contre la grippe pandémique A(H1N1), les dénominateurs du nombre de personnes vaccinées utilisés pour le calcul des taux d'incidence de MCI ont été tirés du fichier provincial de vaccination contre la grippe

pandémique A(H1N1). Pour les vaccins saisonniers, nous avons multiplié le nombre de personnes appartenant à un groupe d'âge par la couverture vaccinale influenza (CV) estimée dans ce groupe à partir de différentes études faites au Québec [1-5]. Nous avons assumé que les CV avaient été stables au cours des 5 dernières saisons. Les CV utilisées étaient les suivantes 25% chez les 6-23 mois (deux doses), 10% chez les 2 à 19 ans, 20% chez les 20 à 39 ans, 25% chez les 40 à 59 ans et 52% chez les 60 ans et plus.

Les MCI sérieuses incluent les problèmes de santé survenus après la vaccination à cause desquels les patients : sont décédés ou ont eu leur vie menacée (choc anaphylactique, anaphylaxie); ont dû être hospitalisés (séjour de plus de 24 heures à l'hôpital); ont des séquelles (au moment de l'enquête).

RÉSULTATS

I. Taux de déclaration globale de MCI selon les vaccins pandémiques A (H1N1) et saisonniers

Au cours de la campagne de vaccination contre l'influenza pandémique A (H1N1) 2009, 2230 incidents post-vaccination ont été déclarés au fichier ESPRI alors que pour la vaccination saisonnière contre l'influenza des 6 saisons précédentes (2003-2008), il y avait eu 1963 incidents rapportés (Tableau 1). Les principales MCI déclarées au fichier ESPRI pour les vaccins contre la grippe pandémique A(H1N1) sont les allergies (incluant les urticaires), les réactions locales importantes et le SOR. Pour les vaccins saisonniers des 6 dernières saisons ce sont les SOR, les allergies, les réactions locales importantes et la fièvre (Tableau 1). Pour les vaccins pandémiques, la quasi-totalité des MCI (99,7%) ont été rapportées suite au vaccin avec adjuvant alors que ce vaccin constituait 96% des doses administrées. Globalement le taux de MCI avec les vaccins pandémiques était de 50,4 par 100 000 doses soit environ trois fois plus qu'avec les vaccins saisonniers 2003-2008 (18,9). Le taux de MCI associé au vaccin pandémique sans adjuvant avait aussi une fréquence plus grande (36,6) que celui des vaccins saisonniers. Les taux de chacune des MCI avec le vaccin pandémique adjuvanté sont supérieurs à ceux des vaccins saisonniers.

Tableau 1 : Taux de déclaration globale de MCI par 100 000 doses administrées de vaccins influenza saisonnier et pandémique A (H1N1)

	Vaccin saisonnier des 6 dernières années		Vaccin pandémique A (H1N1)					
			Total		Vaccin avec adjuvant		Vaccins sans adjuvant	
	N	taux / 100,000	N	taux / 100,000	N	taux / 100,000	N	Taux / 100,000
Nombre total de doses administrées	10 413 571	-	4 422 513	-	4 266 777	-	155,736	-
MCI total	1 963	18,9	2 230	50,4	2 173	50,9	57	36,6
Réactions locales	451	4,3	402	9,1	396	9,3	6	3,9
Réaction locale importante	335	3,2	282	6,4	278	6,5	4	2,6
Abcès infecté	3	0,0	8	0,2	7	0,2	1	0,6
Abcès stérile	6	0,1	12	0,3	12	0,3	0	0,0
Cellulite	89	0,9	73	1,7	72	1,7	1	0,6
Adénopathie	21	0,2	39	0,9	39	0,9	0	0,0
Manifestations systémiques	1294	12,4	1263	28,6	1231	28,9	32	20,5
Fièvre	254	2,4	189	4,3	187	4,4	2	1,3
Arthralgie	69	0,7	71	1,6	71	1,7	0	0,0
Vomissements	56	0,5	193	4,4	191	4,5	2	1,3
Allergie	426	4,1	521	11,8	503	11,8	18	11,6
Anaphylaxie	4	0,0	33	0,7	32	0,7	1	0,6
Urticaire	162	1,6	262	5,9	253	5,9	9	5,8
Éruption cutanée	111	1,1	136	3,1	134	3,1	2	1,3
SOR	556	5,3	276	6,2	267	6,3	9	5,8
Signes neurologiques	71	0,7	171	3,9	168	3,9	3	1,9
Anesthésie/ paresthésie	32	0,3	110	2,5	108	2,5	2	1,3
Syndrome de Guillain-Barré	15	0,1	20	0,5	20	0,5	0	0,0
Autre paralysie	10	0,1	15	0,3	14	0,3	1	0,6
Convulsions	11	0,1	25	0,6	25	0,6	0	0,0
Encéphalopathie	3	0,0	2	0,0	2	0,0	0	0,0
Autres MCI	266	2,6	539	12,2	521	12,2	18	11,6
Cris /pleurs	4	0,0	1	0,0	1	0,0	0	0,0
Parotidite	3	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Thrombocytopénie	3	0,0	5	0,1	5	0,1	0	0,0
Hypotonie / hyporéflexie	5	0,0	1	0,0	1	0,0	0	0,0
Consultations	964	9,3	1035	23,4	1006	23,6	29	18,6
Hospitalisations	68	0,7	61	1,4	61	1,4	0	0,0
Décès	3	0,0	5	0,1	5	0,1	0	0,0

Réactions locales. (Abscess infecté, abscess stérile, réaction locale importante et cellulite)

Le taux de déclaration des réactions locales pour **les vaccins pandémiques** est de 9.1/100 000 doses de vaccin administrées. Les plus fréquentes déclarations sont celles pour des réactions locales importantes (qui durent 4 jours ou plus ou qui s'étendent au-delà de l'articulation la plus proche ou autre) qui ont été rapportées à un taux de 6,5/100 000 doses administrées pour le vaccin avec adjuvant. Ceci est plus du double du taux du vaccin sans adjuvant (2,6/100 000) ou du vaccin saisonnier (3,2/100 000).

Manifestations systémiques (Fièvre, adénopathie, allergie, éruption, vomissements, arthralgie)

Le taux de déclaration des manifestations systémiques pour **les vaccins pandémiques** est de 28,6/100 000 doses de vaccin administrées. Les MCI qui sont le plus fréquemment rapportées dans ce groupe sont : les allergies (11.8 /100 000 doses dont 5.9/100 000 doses pour les urticaires), les vomissements (4.4/100 000 doses), la fièvre (4.3/100 000 doses) et les éruptions (3.1/100 000 doses). Pour les **vaccins saisonniers** le taux de déclaration des manifestations systémiques est de 12.4 /100 000 doses de vaccin administrées et les MCI qui sont le plus fréquemment rapportées dans ce groupe sont les mêmes qu'avec le vaccin contre la grippe pandémique A(H1N1).

Syndrome oculo-respiratoire (SOR)

Les taux de déclaration du SOR sont presque similaires pour tous les vaccins qu'ils soient pandémique avec adjuvant (6.3/100 000), pandémique sans adjuvant (5.8/100 000) ou saisonnier (5.3/100 000).

Consultations médicales, hospitalisations

Les taux de consultation médicale ont été plus élevés avec les vaccins pandémiques 23,4/100 000 (23,6 pour le vaccin avec adjuvant) comparativement aux vaccins saisonniers 9,3/100 000. Le taux d'hospitalisation rapporté était deux fois plus élevé pour les vaccins pandémiques (1,4/100 000) que pour les vaccins saisonniers (0,7/100 000).

II. Taux de déclarations des MCI pour le vaccin pandémique avec adjuvant et pour le vaccin saisonnier selon l'âge et le sexe

a. Réactions locales

Les réactions locales associées au vaccin avec adjuvant ont été plus fréquentes chez les femmes (13,1/100 000) que chez les hommes (3,6/100 000) (Tableau 2). Globalement, les taux étaient 2.1 fois plus élevés pour le vaccin pandémique avec adjuvant que pour les vaccins saisonniers. Les groupes d'âge les plus affectés par cette MCI sont les 20-39 et 40-59 ans (15,6/100 000 et 10,7/100 000). Ceci diffère des vaccins saisonniers pour lesquels le groupe d'âge le plus touché est celui des 2-9 ans avec un taux de 10,9/100 000.

Tableau 2 Taux de déclaration des réactions locales par 100 000 doses administrées de vaccins influenza pandémique avec adjuvant et saisonnier par sexe et par âge

	Total	Sexe		Âge						Consultations	Hospita-lisations	
		F	H	6-23 mois	2-9 ans	10-19 ans	20-39 ans	40-59 Ans	60+ ans			
Réaction locale importante												
vaccin pandémique avec adjuvant	8,7	13,1	3,6	7,0	2,8	7,0	15,6	10,7	4,9	4,5	0,0	
vaccin saisonnier 6 dernières années	4,1	6,4	1,7	0,0	10,9	2,5	3,7	4,7	3,6	2,2	0,1	
Rapport de taux	2,1	2,1	2,1	-	0,3	2,8	4,2	2,3	1,4	2,0	0,2	
Abcès												
vaccin pandémique avec adjuvant	0,5	0,7	0,2	0,0	0,0	0,4	0,7	0,7	0,3	0,3	0,0	
vaccin saisonnier 6 dernières années	0,1	0,2	0,0	0,0	0,3	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	
Rapport de taux	5,4	4,2	-	-	0,0	-	15,2	6,9	2,8	6,7	0,0	
Cellulite												
vaccin pandémique avec adjuvant	1,7	2,5	0,8	1,4	0,0	0,7	3,5	1,5	1,8	1,7	0,0	
vaccin saisonnier 6 dernières années	0,9	1,3	0,4	0,0	2,2	0,2	0,7	0,6	1,1	0,8	0,1	
Rapport de taux	2,0	2,0	1,8	-	0,0	3,1	5,1	2,7	1,6	2,0	0,0	
Adénopathie												
vaccin pandémique avec adjuvant	0,9	1,3	0,5	1,4	0,0	1,1	1,4	1,6	0,1	0,5	0,0	
vaccin saisonnier 6 dernières années	0,2	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,4	0,0	0,1	0,0	
Rapport de taux	4,5	3,7	-	-	-	-	3,1	4,4	-	5,7	-	

b. Manifestations systémiques

Chez les personnes de moins de 20 ans, la déclaration de fièvre était plus élevée après le vaccin pandémique avec adjuvant que pour les vaccins saisonniers (Tableau 3). Chez les plus de 20 ans, les taux étaient semblables pour les deux types de vaccins. Par contre, les arthralgies et les vomissements étaient plus fréquents dans tous les groupes d'âge avec le vaccin pandémique adjuvanté qu'avec les vaccins saisonniers.

Tableau 3 Taux de déclaration des manifestations systémiques par 100 000 doses administrées de vaccins influenza pandémique avec adjuvant et saisonnier par sexe et par âge

	Total	Sexe		Âge						Consultations	Hospitalisations
		F	H	6-23 mois	2-9 ans	10-19 ans	20-39 ans	40-59 Ans	60+ ans		
Fièvre											
vaccin pandémique avec adjuvant	4,4	5,4	3,3	40,7	14,4	5,9	3,5	2,3	0,7	1,5	0,1
vaccin saisonnier 6 dernières années	2,4	3,4	1,4	0,3	7,7	1,7	3,4	2,6	1,0	1,2	0,1
Rapport de taux	1,8	1,6	2,3	118,6	1,9	3,5	1,0	0,9	0,7	1,3	0,7
Arthralgie											
vaccin pandémique avec adjuvant	1,7	2,3	0,9	0,0	0,6	1,5	2,7	2,2	0,8	0,9	0,0
vaccin saisonnier 6 dernières années	0,7	1,1	0,2	0,0	0,0	0,4	0,7	1,2	0,3	0,4	0,0
Rapport de taux	2,5	2,1	4,5	-	-	3,7	4,0	1,7	2,2	2,4	0,0
Vomissements											
vaccin pandémique avec adjuvant	4,5	5,7	3,2	16,9	9,0	5,9	4,5	3,6	2,4	1,3	0,1
vaccin saisonnier 6 dernières années	0,5	0,8	0,3	0,0	1,6	0,4	0,5	0,8	0,2	0,2	0,0
Rapport de taux	8,4	7,5	10,6	-	5,7	14,1	9,1	4,2	10,3	5,7	3,7

c. Manifestations d'allure allergiques

Le vaccin avec adjuvant a été associé à des taux de MCI d'allure allergique trois fois plus élevés que le vaccin saisonnier (Tableau 4). Les femmes ont été plus affectées que les hommes. Bien que le taux le plus élevé pour le vaccin pandémique avec adjuvant ait été celui des 6-23 mois, les taux étaient élevés dans tous les groupes d'âge. Les anaphylaxies bien qu'étant à des taux faibles par rapport aux autres manifestations d'allure allergique, ont été quand même 19 fois plus élevées durant la vaccination pandémique par rapport aux vaccins saisonniers.

Tableau 4 Taux de déclaration des manifestations systémiques d'allure allergique par 100 000 doses administrées de vaccins influenza pandémique avec adjuvant et saisonnier par sexe et par âge

	Total	Sexe		Âge						Consul-tations	Hospita-lisations
		F	H	6-23 mois	2-9 ans	10-19 ans	20-39 ans	40-59 Ans	60+ ans		
Allergie											
vaccin pandémique avec adjuvant	11,7	16,4	6,4	32,3	17,8	13,6	15,8	11,2	5,1	6,7	0,1
vaccin saisonnier 6 dernières années	4,1	5,9	2,1	0,7	15,3	3,8	4,7	4,7	1,8	2,5	0,1
Rapport de taux	2,9	2,8	3,1	47,0	1,2	3,6	3,4	2,4	2,8	2,6	1,7
Anaphylaxie											
vaccin pandémique avec adjuvant	0,7	1,1	0,3	1,4	0,6	1,5	0,7	0,8	0,4	0,7	0,0
vaccin saisonnier 6 dernières années	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0
Rapport de taux	19,5	-	3,8	-	-	-	15,2	11,4	18,4	17,7	2,4
Urticaire											
vaccin pandémique avec adjuvant	5,9	7,7	3,9	25,3	10,9	9,2	7,6	4,2	2,2	3,1	0,1
vaccin saisonnier 6 dernières années	1,6	2,0	1,1	0,7	10,2	0,6	1,6	1,1	0,8	1,0	0,0
Rapport de taux	3,8	3,8	3,6	36,8	1,1	14,6	4,7	3,6	2,7	3,1	7,3
Éruption cutanée											
vaccin pandémique avec adjuvant	3,2	4,0	2,3	25,3	5,6	4,2	3,4	2,6	0,9	1,0	0,0
vaccin saisonnier 6 dernières années	1,1	1,3	0,8	0,3	3,2	0,4	1,0	0,7	0,6	0,6	0,0
Rapport de taux	3,0	3,1	2,8	73,6	1,7	9,9	3,3	3,7	1,5	1,8	0,0
Syndrome oculo-respiratoire (SOR)											
vaccin pandémique avec adjuvant	6,4	8,7	3,8	5,6	7,1	7,0	8,7	7,2	3,7	2,1	0,1
vaccin saisonnier 6 dernières années	5,3	8,6	1,8	0,0	7,0	2,7	7,2	8,1	2,9	1,9	0,1
Rapport de taux	1,2	1,0	2,1	-	1,0	2,6	1,2	0,9	1,3	1,1	1,4

d. Manifestations neurologiques

Les MCI les plus fréquemment déclarées dans ce groupe sont les anesthésies/paresthésies avec des taux de 2,5/100 000 pour le vaccin pandémique avec adjuvant et 0,3/100 000 pour les saisonniers soit un rapport de taux de 8,2 (Tableau 5). Pour le vaccin pandémique, ce taux de déclaration chez les femmes est de 3,7/100 000 alors qu'il est de 1,2/100 000 pour les hommes. Les groupes d'âge les plus touchés sont les 20 à 39 ans et les 40 à 59 ans. Le taux de syndrome de Guillain Barré (SGB) avec le vaccin pandémique est relativement semblable pour tous les âges et le sexe. Les taux rapportés sont trois fois plus élevés que ceux associés aux vaccins saisonniers. Cependant, le SGB a fait l'objet d'une surveillance spécifique qui ne fait pas partie du présent rapport. Les convulsions ont touché surtout les enfants de 6-23 mois mais les taux étaient semblables avec le vaccin pandémique (11,2/100 000) et le vaccin saisonnier (12,6/100 000).

Tableau 5 Taux de déclaration des manifestations neurologiques par 100 000 doses administrées de vaccins influenza pandémique avec adjuvant et saisonnier par sexe et par âge

	Sexe			Âge						Consul-tations	Hospita-Lisations
	Total	F	H	6-23 mois	2- 9 ans	10-19 ans	20-39 Ans	40-59 Ans	60+ ans		
Anesthésie/ paresthésies											
vaccin pandémique avec adjuvant	2,5	3,7	1,2	0,0	0,2	1,8	6,1	3,2	0,8	1,6	0,1
vaccin saisonnier 6 dernières années	0,3	0,5	0,1	0,0	0,0	0,0	0,7	0,4	0,1	0,2	0,0
Rapport de taux	8,2	7,7	10,1	-	-	-	8,9	7,2	6,6	7,8	3,3
Syndrome de Guillain-Barré											
vaccin pandémique avec adjuvant	0,5	0,3	0,7	0,0	0,2	0,2	0,5	0,3	0,8	0,5	0,4
vaccin saisonnier 6 dernières années	0,1	0,1	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,2	0,1	0,1
Rapport de taux	3,3	2,8	3,6	-	-	-	10,2	1,5	4,6	3,5	3,6
Autre paralysie											
vaccin pandémique avec adjuvant	0,4	0,4	0,3	1,4	0,0	0,4	0,1	0,5	0,3	0,3	0,1
vaccin saisonnier 6 dernières années	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,1	0,0
Rapport de taux	3,7	3,0	6,3	-	-	-	-	8,0	2,1	3,4	7,3
Convulsions											
vaccin pandémique avec adjuvant	0,6	0,6	0,6	11,2	1,5	0,9	0,0	0,2	0,3	0,6	0,2
vaccin saisonnier 6 dernières années	0,1	0,1	0,1	12,6	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0
Rapport de taux	5,5	4,4	7,6	-	4,7	-	0,0	-	-	6,8	6,5

III. Femmes enceintes

Chez les femmes enceintes vaccinées avec un vaccin pandémique A(H1N1), les principales manifestations cliniques déclarées au fichier ESPRI (N=28) sont les autres MCI, les allergies, le SOR et les anesthésies/paresthésies (Tableau 6). Sauf pour les anesthésies/paresthésies, les taux des MCI sont toujours plus élevés pour le vaccin pandémique avec adjuvant que pour le vaccin sans adjuvant. Par contre le taux de MCI ayant mené à une consultation médicale ont été semblables avec les deux produits. Il n'y a pas de données sur la vaccination des femmes enceintes avec les vaccins saisonniers.

Tableau 6 Taux de MCI chez les femmes enceintes par 100 000 doses administrées de vaccins influenza pandémiques avec et sans adjuvant

	Total		Vaccin avec adjuvant		Vaccins sans adjuvant	
	N	taux / 100,000	N	taux / 100,000	N	taux / 100,000
Nombre total de doses administrées	40 730	-	14 791	-	25,935	-
Réactions locales	3	7,4	3	20,3	0	0,0
Abcès stérile	1	2,5	1	6,8	0	0,0
Réaction locale importante	2	4,9	2	13,5	0	0,0
Manifestations systémiques	9	22,1	4	27,0	5	19,3
Fièvre	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Allergie	6	14,7	2	13,5	4	15,4
Urticaire	2	4,9	1	6,8	1	3,9
Éruption	1	2,5	1	6,8	0	0,0
Vomissements	2	4,9	1	6,8	1	3,9
SOR	3	7,4	0	0,0	3	11,6
Signes neurologiques	3	7,4	2	13,5	1	3,9
Anesthésie/paresthésie	3	7,4	2	13,5	1	3,9
Syndrome de Guillain-Barré	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Autres MCI	12	29,5	4	27,0	8	30,8
Avortement spontané	6	14,7	2	13,5	4	15,4
Décès intra-utérin	1	2,5	1	6,8	0	0,0
Réduction des mouvements fœtaux	1	2,5	0	0,0	1	3,9
Consultations	18,0	44,2	6,0	40,6	12,0	46,3
Hospitalisations	1,0	2,5	1,0	6,8	0,0	0,0

IV. MCI sérieuses et décès suite au vaccin pandémique

Il y a eu 101 MCI sérieuses soit environ 4,5% des déclarations de MCI rapportées avec les vaccins pandémiques. Les MCI sérieuses les plus fréquentes ont été les anaphylaxies, les syndromes de Guillain-Barré et les convulsions.

Tableau 7 MCI sérieuses et décès suite au vaccin pandémique

	N	taux / 100,000
Hospitalisés Total	60	
Syndrome de Guillain-Barré	19	
Convulsion	8	3 fébriles, 3 afébriles, 2 inconnues
Allergie	5	Incluant une anaphylaxie
Anesthésie/paresthésie	5	
Thrombocytopénie	4	
Syndrome oculo-respiratoire	4	Incluant un cas dont le SOR est apparu plus de 24 heures après la vaccination
Paralyse	3	2 faciale et 1 d'un membre
Vomissements	2	
Autres MCI	10	Myélite / myélite transverse(2) Démýélinisation(1) Ataxie (1) Purpura Henoch Schonlein (1) Aplasia médullaire totale (1) Bicytopénie avec splénomégalie (1) Décès in utero (1) Tachycardie (1) Laryngite aigue (1)
MCI qui menaçait la vie		
Anaphylaxie	33	Niveau de certitude de Brighton : niveau 1 (6), niveau 2 (27)
MCI avec persistance des symptômes au moment du dernier suivi	11	
Décès	5	Voir la description dans le texte

Les cinq décès lors de la campagne contre l'influenza A(H1N1) ont été déclarés à la suite d'un vaccin pandémique adjuvanté. Pour le premier cas, le médecin qui a constaté le décès a noté que le décès était dû à des causes naturelles et n'a pas demandé d'autopsie, compte tenu des antécédents médicaux de la personne et ses facteurs de risque. Une autopsie a cependant été faite et le rapport préliminaire du pathologiste indique que la cause est indéterminée. Les résultats des analyses toxicologiques et microscopiques sont

attendus pour permettre de conclure à une cause plus précise. Le second décès est survenu chez un patient ayant présenté des symptômes compatibles avec une réaction allergique sévère reliée temporellement à l'administration d'un vaccin contre la grippe pandémique A(H1N1). L'âge du cas et ses antécédents médicaux ont possiblement été des facteurs contributifs au décès. Les trois derniers décès sont survenus chez des personnes qui ont présenté des symptômes compatibles avec un SGB relié temporellement (10, 14 et 17 jours) à l'administration du vaccin et sont décédées des suites du syndrome. L'enquête se poursuit aussi dans ces derniers cas.

DISCUSSION

La surveillance passive provinciale des MCI a montré que les taux de déclaration des MCI ont été plus élevés avec les vaccins contre la grippe pandémique A (H1N1) qu'avec ceux des vaccins saisonniers au cours des six dernières saisons et ceci pour presque toutes les catégories de MCI. Cependant, cette augmentation des déclarations doit être mise en contexte. Il est probable qu'il y a eu un biais de déclaration dû à la campagne de vaccination massive visant toute la population qui a généré un fort intérêt médiatique. De plus, un grand nombre de déclarations de MCI ont été faites par Info-Santé lors de la campagne de vaccination contre la grippe pandémique A (H1N1) 2009. Elles n'étaient donc pas faites suite à un diagnostic médical mais seulement sur la base de l'histoire recueillie au téléphone. Au cours des saisons précédentes, la contribution d'Info-Santé était beaucoup plus faible et/ou presque nulle selon les régions. Ceci a probablement contribué à un taux de déclarations plus élevé que celui observé lors de la vaccination saisonnière. Malgré cette possibilité de biais de déclaration, il semble que le vaccin pandémique avec adjuvant a été plus réactogène que le vaccin pandémique sans adjuvant et que les vaccins saisonniers. Ceci va dans le même sens que les études comparant la réactogénicité du vaccin influenza saisonnier ou pandémique (A/H5N1, A/H9N2) avec adjuvant et celle du vaccin sans adjuvant [6-13]. Le vaccin pandémique sans adjuvant qui était fabriqué avec la même technologie que les vaccins saisonniers a aussi présenté des taux de MCI plus élevés que les vaccins saisonniers. Il est possible que tous les vaccins A(H1N1) aient été plus réactogènes que les vaccins saisonniers.

Durant la campagne de vaccination contre la grippe pandémique A (H1N1) 2009 deux signaux d'alerte ont été identifiés : des réactions d'allure allergiques incluant les anaphylaxies et des cas d'anesthésies/paresthésies. Bien que tous les vaccins puissent causer des allergies, il y a eu 33 anaphylaxies avec les 4,4 millions de doses de vaccin A(H1N1) alors qu'il y en avait eu 4 pour des 10 millions de doses de vaccins saisonniers au cours des 6 saisons précédentes soit des taux 19 fois plus élevés. Par ailleurs les anesthésies /paresthésies étaient des engourdissements ou d'autres anomalies sensitives qui touchaient souvent le membre vacciné mais qui affectaient aussi le visage, le tronc ou d'autres membres. Plusieurs personnes ont rapporté des anesthésie/paresthésies dans la catégorie "autres MCI" parce que les cas ne répondaient pas à la définition de surveillance préétablie (durée de 24 heures ou plus et diagnostic par un médecin) (n= 218). Seuls 110 dossiers étaient déclarés formellement sous la rubrique anesthésie/paresthésie. Le nombre d'anesthésie/paresthésie rapporté dans la section « autres MCI » dans les années précédentes avec le vaccin saisonnier n'a cependant pas été vérifié. Ce type de problème n'a jamais été décrit dans la littérature médicale.

Bien que ni l'un ni l'autre de ces signaux n'ait pas mené à la modification ou à l'arrêt de la campagne de vaccination, ils feront l'objet d'une enquête plus approfondie pour s'assurer de l'absence de menace à la santé. Le Directeur national de la santé publique a en effet donné un mandat d'enquête épidémiologique pour décrire les facteurs de risques associés tant aux problèmes d'allergie qu'à ceux d'anesthésies/paresthésie, en vue de formuler des recommandations avant le début de la prochaine campagne de vaccination de l'automne 2010.

CONCLUSION

Lorsqu'une MCI survient après l'administration d'un vaccin, cela ne signifie pas que le problème a été causé par le vaccin. Le système de surveillance passif ESPRI permet de vérifier l'apparition de signaux d'alerte qui peuvent mériter des investigations plus approfondies. Les données de surveillance des MCI lors de la campagne de vaccination de masse de l'automne 2009 sont plutôt rassurantes. Bien que le taux de déclaration de MCI au fichier ESPRI durant la campagne de vaccination contre la grippe pandémique A

(H1N1) ait été plus élevé que le taux de déclaration pour l'influenza saisonnière au cours des 6 saisons précédentes, il a été inférieur au taux de déclaration MCI rapporté lors de la problématique du SOR à la saison 2000 (72 par 100 000 par doses distribuées). On peut donc penser que les vaccins pandémiques en général et le vaccin avec adjuvant en particulier ont eu un profil de sécurité acceptable. Les résultats des enquêtes épidémiologiques additionnelles mandatées par le DNSP au sujet des deux signaux identifiés (allergies et anesthésies/paresthésies) devraient permettre de mieux comprendre ces phénomènes.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Guay M., G Dubé, Côté L et al (2004). Enquête québécoise sur les couvertures vaccinales contre l'influenza et le pneumocoque 2003-2004, rapport conjoint de l'Institut de la statistique du Québec et de l'Institut national de santé publique du Québec, Montréal, 37 p.

[2] Guay M., Côté L, Boulianne N et al (2006). Enquête québécoise sur les couvertures vaccinales contre l'influenza et le pneumocoque 2005-2006, rapport conjoint de l'Institut de la statistique du Québec et de l'Institut national de santé publique du Québec, 46 p.

[3] Guay M, Côté L, Clément P et al. Enquête québécoise sur les couvertures vaccinales contre l'influenza et le pneumocoque 2008, Québec, rapport conjoint de l'Institut de la statistique du Québec et de l'Institut national de santé publique du Québec, Québec, 2008, 57p.

[4] Boulianne N, Audet D, Ouakki M, et al. Enquête sur la couverture vaccinale des enfants de 1 an et 2 ans au Québec en 2008. Institut National de Santé Publique, Québec, 2009, 103p

[5] Skowronski DM, De Serres G, Crowcroft NS et al. Association between the 2008-09 seasonal influenza vaccine and pandemic H1N1 illness during Spring-Summer 2009: four observational studies from Canada. PLoS Med. 2010 Apr 6;7(4):e1000258.

[6] Frey S et al. Comparaison of the safety, tolerability, and immunogenicity of MF59-adjuvanted influenza vaccine and non adjuvanted influenza vaccine in non-elderly adults. Vaccine 2003; 21: 4234- 4237.

- [7] Dooley M et Goa K. L. Adjuvanted influenza vaccine *BioDrugs* 2000;14;61-69.
- [8] Podda A et al. The adjuvanted influenza vaccines with novel adjuvants : experience with the MF59- adjuvanted vaccine. *Vaccine* 2001; 19: 2673-2680.
- [9] Atmar R.L. et al. safety and immunogenicity of nonadjuvanted and MF59-adjuvanted influenza A/H9N2 vaccine preparations. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1135-1142.
- [10] Vesikari T et al. MF59[®]-adjuvanted influenza vaccine (FUAD[®]) in children: safety and immunogenicity following a second year seasonal vaccination. *Vaccine* 2009; 27: 6291- 6295.
- [11] Vajo Z et al. Safety and immunogenicity of a 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccine when administered alone or simultaneously with the seasonal influenza vaccine for the 2009-10 nfluenza saison: a multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 49-55.
- [12] Levie K et al. An adjuvanted, low dose, pandemic influenza A(H5N1) vaccine candidate is safe, immunogenic, and induces cross-reactive immune responses in healthy adults. *J Infect Dis* 2008; 198: 642-9.
- [13] Keitel W. A et al. Safety and immunogenicity of an inactivated influenza A/H5N1 vaccine given with or without aluminum hydroxide to healthy adults: Results of a phase I-II randomized clinical trial. *J Infect Dis* 2008; 198: 1309-1316.

CHAPITRE VI : DISCUSSION

Ce mémoire a permis de faire une synthèse des mécanismes mis en place pour surveiller la sécurité vaccinale au cours de la campagne de vaccination contre la grippe pandémique A (H1N1) 2009 et de présenter les résultats observés. Tel que recommandé par les experts de l'OMS, le Québec a procédé à un rehaussement des systèmes de surveillance préexistants afin d'instaurer un suivi intensif de l'innocuité et de notifier les événements indésirables graves. Cette nécessité de modification était due à certaines particularités de cette campagne telles que : l'allègement des critères d'homologation des vaccins, l'élaboration de certains vaccins avec de nouvelles techniques dont l'innocuité pour certaines catégories de la population n'a pas encore été pleinement évaluée [32, 33]. Au Québec, les principales modifications apportées au système préexistant concernent une surveillance particulière du SGB, le calcul de l'incidence de différentes pathologies dans les années précédant la pandémie pour servir de références de base en cas de problèmes suite au vaccin, la création d'un registre électronique de vaccination pour permettre de connaître en temps réel le nombre de personnes vaccinées, l'ajout de nouvelles variables au fichier ESPRI afin de permettre une meilleure description des MCI, la mise en place d'un outil de collecte additionnel transmis aux répondants ESPRI pour standardiser la méthode de collecte de l'information et la recommandation d'enquêter et de saisir en priorité les MCI sérieuses et de saisir les déclarations de MCI non sérieuses sans enquête en cas d'excès de déclaration de MCI. De plus, une consigne a été donnée aux DRSP, aux médecins et infirmières du Québec leur demandant de signaler les MCI graves le plus tôt que possible à la DRSP puis au BSV et cela 7 jours sur 7 de 7 heures à 23 heures pour permettre une intervention rapide au besoin. Pour les patients qui présentaient des manifestations cliniques suivant la vaccination il leur a été demandé d'appeler la ligne Info-santé au lieu de rappeler ou de consulter leur vaccinateur en cas de MCI comme c'était le cas avec la vaccination saisonnière. Les résultats de la surveillance passive des MCI lors de la campagne de vaccination contre la grippe pandémique A (H1N1) ont montré que le taux de MCI avec les vaccins pandémiques était environ trois fois plus

élevé qu'avec les vaccins saisonniers principalement suite au vaccin avec adjuvant qui constituait 96% des doses administrées. Les principales MCI pour les vaccins contre la grippe pandémique A(H1N1) sont les allergies (incluant les urticaires), les réactions locales importantes et le SOR. Pour les vaccins saisonniers des 6 dernières saisons ce sont les SOR, les allergies, les réactions locales importantes et la fièvre (Tableau 1). Cependant les alertes particulières mises en évidence durant cette campagne sont un excès de cas d'anaphylaxie et de problèmes d'anesthésie/paresthésie.

Les profils d'innocuité des variétés de vaccins pandémiques utilisés dans les différents pays ont été favorables, correspondant généralement aux manifestations attendues et qui ont été identifiées lors des essais cliniques et cela quelque soit le type de vaccin [75, 76, 77, 78]. Une analyse comparant les taux de notification des vaccins pandémiques par rapport à ceux des vaccins saisonniers indique une nette différence. Au Québec les résultats de surveillance postcommercialisation montrent un taux de notification 3 fois plus élevé pour les vaccins pandémiques 2009 comparativement aux taux pour les vaccins saisonniers des 6 dernières années. Aux États-Unis, on constate à partir des données du VAERS que le taux global de déclaration après la vaccination H1N1 (de l'ordre de 82 pour un million de doses distribuées) a été plus élevé que le taux après la vaccination contre la grippe saisonnière estimé à 47 pour un million de doses distribuées [75]. Le taux de déclaration a aussi été plus élevé avec les vaccins pandémiques avec adjuvant qu'avec les vaccins sans adjuvant. Au Québec, le taux de notification des manifestations cliniques a été 51/100 000 vaccinés avec le vaccin pandémique avec adjuvant par rapport à 36,6/100 000 pour le vaccin sans adjuvant. Cette situation est similaire à celle observée en France où les taux de notification de MCI sont de l'ordre de 9,4/100 000 vaccinés pour le Pandemrix (vaccin avec adjuvant) et 3,4/10 000 vaccinés pour le Panenza (vaccin sans adjuvant) [76]. De manière globale, la plupart des MCI rapportées par les différents systèmes de surveillance de divers pays sont à prédominance non graves, de caractère bénin et transitoire [75, 76, 77, 78]. En Suède, seulement 20% des événements indésirables ont été classés comme graves [77]. En France les réactions locales telles paresthésies, inflammation et douleur sur le site d'injection sont les manifestations les plus fréquentes avec le vaccin Pandemrix et la proportion des

notifications graves de l'ordre de 4.6% [76]. Aux États-Unis, le taux de déclaration pour les événements indésirables graves sont presque du même ordre avec le vaccin saisonnier (6,6%) qu'avec le vaccin pandémique (5,8%) [79]. La fréquence élevée de réactions d'allure allergique (allergie, anaphylaxie, urticaire, SOR) observée au Québec où elles constituent plus de la moitié des déclarations a aussi été observée en Europe [78]. En Suède où on a utilisé le vaccin Pandemrix, les réactions allergiques constituent le tiers des notifications par les systèmes de santé [77]. L'agence européenne d'évaluation (EMA) dans son 22^{ème} rapport sur la pharmacovigilance de la vaccination contre la grippe pandémique, rapporte que les données disponibles au moment de l'analyse n'ont révélé aucune modification de la sévérité attendue ou la fréquence des événements par rapport aux études cliniques et que la grande majorité des effets indésirables signalés est considérée comme non graves. [78]. Les signaux d'alerte sur les réactions d'allure allergiques et les excès de cas de SGB feront l'objet d'étude plus approfondie de la part des experts de l'EMA [77] recoupant ainsi les propositions faites au Québec sur les signaux d'alerte observés lors de la campagne de vaccination.

Cette présente étude s'inscrit dans le cadre théorique de l'évaluation du rapport bénéfice-risque d'une stratégie de vaccination. Cette évaluation doit comparer les bénéfices de la vaccination (fréquence de la maladie, efficacité du vaccin, prévention des issues sérieuses comme l'hospitalisation, le décès et les séquelles) et les risques de survenue d'effets secondaires incluant leur sévérité, leur fréquence, le groupe de personnes touchées et la présence de séquelles) [27, 68]. Depuis son apparition pour la première fois en Amérique du nord en mars 2009 [80], le virus de la grippe A (H1N1) 2009 a entraîné une transmission importante à l'échelle mondiale conduisant l'OMS à déclarer la présence d'une pandémie le 11 juin 2009 [81]. Au Québec, les données de surveillance épidémiologique pour la période entre le 26 avril et le 20 août 2009 rapportait 2 683 cas confirmés de grippe A(H1N1) avec une incidence globale de 34/100 000 personnes [82]. Le taux d'hospitalisation se situait à 7,7/100 000 personnes, alors que le taux d'admission aux soins intensifs pour influenza sévère est à 1,3/100 000 et le taux de mortalité se situait à 0,3/100 000. A ce moment, les experts prévoyaient une seconde vague à l'automne-hiver 2009 dont l'ampleur serait beaucoup plus grande que celle du printemps.

Face à cette situation et en tenant compte des données préliminaires sur l'innocuité du vaccin, l'une des mesures préventives recommandées par l'OMS a été de vacciner les populations des pays concernés à fin de réduire la morbidité et la mortalité ainsi que la transmission du virus de la grippe pandémique au sein des communautés [7]. Il existait donc un bénéfice clair à se faire vacciner compte tenu de la fréquence des infections causées par ce nouveau virus. Du côté des risques, leur évaluation s'est faite tout au long de la campagne de vaccination en fonction des résultats de la surveillance. En Europe, l'agence européenne d'évaluation (EMA) conclut dans son 22^{ème} rapport sur la pharmacovigilance de la vaccination contre la grippe pandémique que le rapport bénéfice/risque était positif et ne modifiait pas la poursuite de la vaccination même après la pandémie de grippe [78].

Deux signaux d'alerte ont été identifiés : des réactions d'allure allergiques incluant les anaphylaxies et des cas d'anesthésies/paresthésies. A cause des risques liés à l'anaphylaxie, il y a eu une analyse rapide des données et il a été décidé de continuer la vaccination. Dans la situation où la grippe H1N1 causait de nombreuses hospitalisations et où les anaphylaxies mortelles étaient très rares, la décision de continuer la vaccination n'a pas été trop difficile à prendre. S'il y avait eu plusieurs décès à cause du vaccin, au Québec et au Canada le rapport risque bénéfice aurait été moins favorable et la décision aurait été ajusté en conséquence. Il a cependant été décidé que ces signaux feront l'objet d'une enquête plus approfondie. Le Directeur national de la santé publique a en effet donné un mandat d'enquête épidémiologique pour décrire les facteurs de risques associés tant aux problèmes d'allergie qu'à ceux d'anesthésies/paresthésie, en vue de formuler des recommandations avant le début de la prochaine campagne de vaccination de l'automne 2010. Ces événements ont mis en évidence l'importance pour le système de surveillance d'être en mesure de dresser très rapidement un portrait épidémiologique précis non seulement des risques liés au vaccin mais aussi celui lié à la maladie pour pouvoir fournir aux autorités de santé publique tous les éléments pour prendre les décisions appropriées. Dans une campagne de masse où tout se déroule extrêmement vite, l'analyse doit être rapide mais néanmoins suffisamment précise pour éviter de se tromper.

Une campagne de vaccination de masse est une intervention de santé publique qui requiert un travail en équipe et une coordination entre les différents acteurs [83, 84]. Pour que cette intervention soit opérationnelle et efficace, le rôle et la responsabilité de chaque intervenant doivent être bien définis. Ceci a été généralement fait dans le cas lors de la campagne de vaccination contre la pandémie de grippe A (H1N1) 2009 et les différents acteurs et services du Québec se sont vus octroyer des tâches spécifiques afin de faciliter le déroulement de la campagne. La principale difficulté lors de cette campagne de vaccination de masse aura été d'avoir reçu le vaccin très tardivement et en quantité limitée pendant l'essentiel de la deuxième vague pandémique. Par ailleurs, bien que la population ait été inquiète de recevoir un vaccin avec adjuvant avec lequel l'expérience était limitée, ce facteur ne semble pas avoir réduit la couverture vaccinale qui a atteint 58%.

CONCLUSION

Lors de la campagne de vaccination de 2009, le Québec a mis en place un ensemble de systèmes pour assurer une bonne surveillance de la sécurité du vaccin et des moyens permettant de réagir rapidement si une alerte était signalée. Les données de surveillance des MCI lors de la campagne de vaccination de masse de l'automne 2009 sont plutôt rassurantes. Bien que des anaphylaxies et des cas d'anesthésie/paresthésie aient été signalés, le rapport risque bénéfice est resté positif et la vaccination a pu continuer. Les résultats des enquêtes épidémiologiques additionnelles mandatées par le DNSP au sujet de ces deux signaux devraient permettre de mieux comprendre ces phénomènes.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Le rôle de l'immunisation dans la lutte contre les maladies transmissibles. Organisation mondiale de la santé (OMS). Genève. 1962. [Consulté le 10 janvier 2011].
http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_8_fre.pdf
- [2] Institut National de Santé Publique du Québec. 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.
- [3] Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Série de rapports techniques N° 286. La recherche en immunologie. Rapport de cinq groupes scientifiques réunis par le directeur général de l'Organisation Mondiale de la Santé. Genève 1964. [Consulté le 17 Janvier 2011].
http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_286_fre.pdf
- [4] Leroux-Roels I, Borkowski A, T Vanwollegem , M Dramé , Clément F , Hons E and al. Antigen sparing and cross-reactive immunity with an adjuvanted rH5N1 prototype pandemic influenza vaccine: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370 (9587): 580-589.
- [5] Leroux-Roels I, R Bernhard , Gérard P , M Dramé , E Hanon , Leroux-Roels G. Broad Clade 2 cross-reactive immunity induced by an adjuvanted clade 1 rH5N1 pandemic influenza vaccine. *PLoS one* 2008; 3 (2): e 1665.
- [6] Guide canadien d'immunisation. Septième édition. 2006 [consulté le 17 Janvier 2011]
http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/pdf/gci-cig-2006_f.pdf
- [7] Organisation mondiale de la santé (OMS). Alerte et action au niveau mondial (GAR). Recommandations de l'OMS concernant les vaccins contre la grippe A (H1N1). Grippe pandémique H1N1 2009: Actualités en bref n° 2. [Consulté le 25 Décembre 2009]
http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_vaccine_20090713/fr/index.html
- [8] Statement on influenza vaccination for the 2008-2009 season. Agence de santé publique du Canada. Document d'orientation sur l'utilisation du vaccin monovalent

inactivé contre la grippe pandémique A (H1N1) 2009 révisé le 20 Novembre 2009.

[Consulté le 17 Janvier 2011].

<http://www.phac-aspc.gc.ca/alert-alerte/h1n1/vacc/pdf/monovacc-guide-fra.pdf>

[9] Winer J B. Guillain Barré syndrome. Clin Pathol: Mol Pathol 2001; 54:381–385

[10] Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, Keenlyside RA, Ziegler DW, Retailiau HF and al. Guillain-Barre syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976 -1977. Am J Epidemiol 1979; 110(2):105-123.

[11] Lasky T , Terracciano GJ , Magder L , Koski CL , Ballesteros M, Nash D and al. The Guillain-Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. N Engl J Med.1998 Dec 17; 339 (25): 1845-1846.

[12] Juurlink DN, Stukel TA, Kwong J, Kopp A, McGeer A, Upshur RE and al. Guillain-Barré Syndrome After Influenza Vaccination in Adults. Arch Intern Med. 2006; 166:2217-2221.

[13] Pommier J. et Grimaud O., Les fonctions essentielles de santé publique : histoire, définition et applications possibles. Santé publique 2007; 19 (suppl.1) : 9-14.

[14] Larry W. C, Ehrlich A, O’connor K.S, Edwards P, Hockin J. La surveillance de la santé: un outil essentiel de protection et de promotion de la santé du public. Revue canadienne de santé publique 2006; 9 (3) : 11–18.

[15] Surveillance des manifestations post-vaccinales indésirables. Guide pratique à l'intention des directeurs des programmes de vaccination. Programme mondial des vaccins et vaccinations. Programme élargi de vaccination. Organisation mondiale de la santé (OMS). Genève 1997.

[16] Soubeyrand B. Tolérance des vaccins : faits et spéculations. Médecine et maladies infectieuses 2003; 33(6) : 287–299.

[17] GROUPE CENTRAL ESPRI. (2005). Rapport de surveillance des manifestations cliniques indésirables liées dans le temps au vaccin influenza, saison 2005, Québec, 6p.

[18] Vaccination contre la grippe saisonnière et pandémique à l’intention des professionnels de la santé. extranet.santemonteregie.qc.ca/pandemie/2009-10-0_Vaccination_contre_grippe.ppt [Consulté le 25 janvier 2010].

- [19] Immunization Safety Surveillance: Guidelines for managers of immunization programmes on reporting and investigating adverse events following immunization. Immunization Focus. World Health Organization. Regional Office for the Western Pacific Manila, 1999. 57p.
- [20] Zhou W, Pool V, Iskander JK , Bullard-R , Ball R, RP Wise RP and al. Surveillance for safety after immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)--United States, 1991-2001. MMWR Summ surveil. 2003; 52 (1): 1-24.
- [21] CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine safety. How We Know Vaccines are Safe. http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccine_Monitoring/Index.html [consulté le 03 août 2010].
- [22] Isaacs D , Laurent G, Boyd I ,Ronaldson K, McEwen J. Reporting of adverse events following immunization in Australia. J.Paediatr. Child Health. 2005; 41: 163-166.
- [23] Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine safety. Why it's Important to Monitor Vaccine Safety. [Consulté le 03 août 2010] http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccine_Monitoring/Index.html
- [24] Varricchio F, J Iskander, Destefano F, R Ball , R Pless , MM Braun and al. Understanding vaccine safety information from the Vaccine Adverse Event Reporting System. Pediatr Infect Dis J. 2004;23(4):287-294
- [25] Protocole d'immunisation du Québec (PIQ). Cinquième édition, chapitre 7. Manifestations cliniques possibles après la vaccination. Avril 2009. p 22 <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/piq/chap7.pdf> [consulté 12 janvier 2010]
- [26] Groupe Central ESPRI. La surveillance des manifestations cliniques inhabituelles survenant après la vaccination au Québec. Rapport annuel. Années 2005-2006-2007. 18 juin 2009, 23p
- [27] Agence de la santé publique du Canada. Guide canadien d'immunisation. Septième édition-2006. Deuxième partie. Innocuité des vaccins et effets secondaires suivant l'immunisation. Innocuité des vaccins. Ottawa 2006 <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p02-01-fra.php>[Consulté le 12 Janvier 2010]
- [28] Société canadienne de pédiatrie. La surveillance – IMPACT. Programme Canadien de surveillance active de l'immunisation.

<http://www.cps.ca/francais/surveillance/impact/impact.htm> [Consulté le 15 janvier 2010]

[29] Agence de santé publique du Canada. La sécurité des vaccins. Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation (SCSESSI). Comité consultatif sur l'évaluation de la causalité (CCEC). [Consulté le 15 janvier 2010]

<http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/caefiss-fra.php>

[30] Ministère de la santé et des services sociaux du Québec. Vaccination. Indemnisation. Programme d'indemnisation des victimes d'une immunisation. [Consulté 15 janvier 2010]

<http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/santepub/vaccination/index.php?indemnisation>

[31] Organisation mondiale de la santé (OMS). Comité consultatif mondial sur la Sécurité des Vaccins (GACVS) [consulté 15 janvier 2010].

http://www.who.int/vaccine_safety/fr/

[32] Organisation mondiale de la santé (OMS). Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale, rapport de la réunion des 17 et 18 juin 2009. Évaluation de l'innocuité des vaccins contre le nouveau virus grippal. Relevé épidémiologique hebdomadaire. 2009; 32: 325–332.

[33] Organisation mondiale de la santé (OMS). Relevé épidémiologique hebdomadaire. Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale, 3-4 décembre 2009. 2010; 5 : 29–36.

[34] Organisation mondiale de la santé (OMS). Relevé épidémiologique hebdomadaire. Groupe stratégique consultatif d'experts: recommandations sur l'utilisation des vaccins homologués contre la grippe humaine H5N1 pendant la période inter-pandémique. 2009; 24: 237–248.

[35] Treanor J.J , Wilkinson B.E , Maseoud F , Hu-Primmer J , Battaglia R , O'Brien D and al. Safety and immunogenicity of a recombinant hemagglutinin vaccine for H5 influenza humans. *Vaccine* 2001; 19:1732-1737.

[36] Organisation mondiale de la santé (OMS). Alerte et action au niveau mondial (GAR). Vaccin contre le virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009 – conclusions et recommandations de la réunion du Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination, octobre 2009. 4 décembre 2009. [Consulté le 5 août 2010]

http://www.who.int/csr/disease/swineflu/meetings/sage_oct_2009/fr/index.html

- [37] Fiore AE, Shay DK, Haber P, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G and al. Prevention and Control of Influenza. CDC. MMWR. Recommendations and reports. 2007; 56 (RR06): 1-54.
- [38] Pfeifer D, Alfonso C, Wood D. Defining the safety profile of pandemic influenza vaccine. Lancet, 2010; 375 (9708): 9 – 11.
- [39] Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2007-2008. Surveillance nationale de la grippe durant la saison 2006-2007. RMTc. 2007, 33, DCC7. p38 [consulté le 27 avril 2010].
- [40] Organisation mondiale de la santé (OMS). Global Alert and Response (GAR). Recommendations for Influenza Vaccine Composition. Northern hemisphere: 2003-2004, 2004-2005, 2005-2006, 2006-2007. [Consulté le 5 juillet 2010]
<http://www.who.int/csr/disease/influenza/vaccinerecommendations1/en/index.html>
- [41] Agence de la santé publique du Canada. Guide canadien d'immunisation Septième édition – 2006. Partie 4 Agents d'immunisation active. Vaccin contre l'influenza. Effets secondaires [consulté le 23 décembre 2009]
<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p04-inf-fra.php>
- [42] De Serres G, Toth E, Ménard S, Grenier JL, Roussel R, Tremblay M, Douville Fradet M, Landry M, Robert Y, Skowronski DM. Oculo-respiratory syndrome after influenza vaccination : Trends over four influenza seasons. Vaccine 2005;23(28):3726-3732
- [43] Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2008-2009. RMTc 2008; 34:1-46
- [44] Cintra OA, Rey LC. Safety, immunogenicity and efficacy of influenza vaccine in children. J. Pediatr. 2006; 82: S83-90.
- [45] Delore V, Salamand C, Marsh G, Arnoux S, Pepin S, Saliou P. Long-term clinical trial safety experience with the inactivated split influenza vaccine, Vaxigrip. Vaccine 2006; 24: 1586–1592.
- [46] Scheifele DW, Duval B, Russell ML, Warrington R, DeSerres G, Skowronski DM and al. Ocular and Respiratory Symptoms Attributable to Inactivated Split Influenza

vaccine: Evidence from a Controlled Trial Involving Adults. *Clin Infect Dis* 2003; 36:850–857.

[47] Naz H, Cevik F, Aykin N. Influenza vaccination in healthcare workers. *J Infect Developing Countries* 2009; 3 (1): 50-54.

[48] Tsai T, Kyaw MH, Novicki D, Nacci P, Rai S, Clemens R.. Exposure to MF59- adjuvanted influenza vaccines during pregnancy- A retrospective analysis. *Vaccine* 2010; 28(7):1877-1880.

[49] Lee CS, Lee KH, Jung MH, Lee HB. Rate of influenza vaccination and its adverse reactions seen in health care personnel in a single tertiary hospital in Korea. *Jpn. J. Infect. Dis* 2008; 61: 457-460.

[50] Jackson LA, Gaglani MJ, Keyserling HL, Balsler J, Bouveret N, Fries L and al. Safety, efficacy, and immunogenicity of an inactivated influenza vaccine in healthy adults: a randomized, placebo-controlled trial over two influenza seasons. *BMC Infectious Diseases* 2010, 10:71.

[51] Frey S, Poland G, Percell S, Podda A. Comparaison of the safety, tolerability, and immunogenicity of MF59-adjuvanted influenza vaccine and non adjuvanted influenza vaccine in non-elderly adults. *Vaccine* 2003; 21: 4234- 4237.

[52] Podda A. The adjuvanted influenza vaccines with novel adjuvants : experience with the MF59- adjuvanted vaccine. *Vaccine* 2001; 19: 2673-2680.

[53] Vesikari T, Groth N, Karvonen A, Borkowski A, Pellegrini M.. MF59[®]-adjuvanted influenza vaccine (FUAD[®]) in children: safety and immunogenicity following a second year seasonal vaccination. *Vaccine* 2009; 27: 6291- 6295.

[54] Pellegrini M, Nicolay U, Lindert K, Groth N, Della Cioppa G.MF59- adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines : integrated analysis from a large safety database. *Vaccine* 2009; 27: 6859-6965.

[55] Minutello M, Senatore F, Cecchinelli G, Bianchi M, Andreani T, Podda A and al Safety and immunogenicity of an inactivated subunit influenza virus vaccine combined with MF59 adjuvant emulsion in elderly subjects, immunized for three consecutive influenza seasons. *Vaccine* 1999; 17: 99-104.

[56] Dooley M and Goa K. L. Adjuvanted influenza vaccine. *BioDrugs* 2000; 14(1): 61-69.

- [57] Lin J, Zhang J, Dong X, Fang H, Chen J, Su N and al. Safety and immunogenicity of an inactivated adjuvanted whole-virion influenza A (H5N1) vaccine: a phase I randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 991-997.
- [58] Treanor JJ, Campbell JD, Zangwill KM, Rowe T, Wolff M. Safety and immunogenicity of an inactivated subvirion influenza A (H5N1) vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354: 1343-1351.
- [59] Ehrlich HJ, Müller M, Oh HM, Tambyah PA, Joukhadar C, Montomoli E and al. A clinical trial of a whole-virus H5N1 vaccine derived from cell culture. *N Engl J Med* 2008; 358:2573-2584.
- [60] Bresson JL, Perronne C, Launay O, Gerdil C, Saville M, Wood J and al. safety and immunogenicity of an inactivated split-virion influenza A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) vaccine: phase I randomises trial. *Lancet* 2006; 367:1657-1664.
- [61] Keitel WA, Campbell JD, Treanor JJ, Walter EB, Patel SM, He F and al. Safety and immunogenicity of an inactivated influenza A/H5N1 vaccine given with or without aluminum hydroxide to healthy adults: Results of a phase I-II randomized clinical trial. *The journal of infectious diseases* 2008; 198: 1309-1316.
- [62] Levie K, Leroux-Roels I, Hoppenbrouwers K, Kervyn AD, Vandermeulen C, Forgue S and al. An adjuvanted, low dose, pandemic influenza A(H5N1) vaccine candidate is safe, immunogenic, and induces cross-reactive immune responses in healthy adults. *The journal of infectious diseases* 2008; 198: 642-649.
- [63] Atmar RL, Keitel WA, Patel SM, Katz JM, She D, El Sahly H and al. Safety and immunogenicity of nonadjuvanted and MF59-adjuvanted influenza A/H9N2 vaccine preparations. *Clinical Infectious Diseases* 2006, 43:1135-1142.
- [64] Bernstein DI, Edwards KM, Dekker CL, Belshe R, Talbot HK, Graham IL and al. Effect of adjuvants on the safety and immunogenicity of an avian H5N1 vaccine in adults. *The Journal of Infectious Disease* 2008; 197: 667-675.
- [65] Roman F, Vaman T, Gerlach B, Markendorf A, Gillard P, Devaster JM. Immunogenicity and safety in adults of one dose of influenza A (H1N1) vs 2009 vaccine formulated with and without ASO_{3A} – adjuvant: preliminary report of an observer-blind, randomized trial. *Vaccine* (2010), doi: 10.1016/j.vaccine.2009.12.04

[66] Clark TW, Pareek M, Hoschler K, Dillon H, Nicholson KG, Groth N and al. Trial of 2009 influenza A (H1N1) monovalent MF59- adjuvanted vaccine. *N Engl J Med* 2009; 361: 2424-2435.

[67] Plennevaux E, Sheldon E, Blatter M, Reeves-Hoché MK, Denis M. Immune response after a single vaccination against 2009 influenza A (H1N1) in USA: a preliminary report of two randomised controlled phase 2 trial. *Lancet* 2010; 375: 41-48

[68] Hanslik et Boëlle. L'évaluation du rapport risque/bénéfice des stratégies de vaccination, *Ms. Médecine et science* 2007; 23(4) : 391-398.

[69] Toth Éveline. Sécurité vaccinale : Manifestations Cliniques Inhabituelles (MCI) survenant après la vaccination. 2009. Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS).p 20

[70] Guay, M., G Dubé, L.Côté et autres. Enquête québécoise sur les couvertures vaccinales contre l'influenza et le pneumocoque 2003-2004. Rapport conjoint de l'Institut de la statistique du Québec et de l'Institut national de santé publique du Québec, Montréal, 2004, 37 p.

[71] Guay M, Côté L. Enquête québécoise sur les couvertures vaccinales contre l'influenza et le pneumocoque 2005-2006, rapport conjoint de l'Institut de la statistique du Québec et de l'Institut national de santé publique du Québec, Montréal 2006, 46 p.

[72] Guay M, Côté L. Enquête québécoise sur les couvertures vaccinales contre l'influenza et le pneumocoque, Québec, rapport conjoint de l'Institut de la statistique du Québec et de l'Institut national de santé publique du Québec, Montréal 2008, 57p.

[73] Bonhoeffer J, Kohl K , Chen R , Duclos P, Heijbel H , Heininger U and al. The Brighton Collaboration: addressing the need for standardized case definitions of adverse events following immunization (AEFI).*Vaccine*. 2002; 21(3-4):298-302

[74] 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. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126(2):317-323.

[75] CDC. MMWR. Safety of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccines --- United States, October 1--November 24, 2009. December 4, 2009/58 (Early Release); 1-6

[Consulté le 6 mai 2011]

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58e1204a1.htm>

[76] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Bilan actualisé de pharmacovigilance des vaccins antigrippaux A/H1N1. Mai 2010. [Consulté le 6 mai 2011]

www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/e41f68fbee043b89e1fc740dac52d2e1.pdf

[77] Läkemedelsverket Medical Products Agency. Final summary of ADR reports in Sweden with Pandemrix through October 2009 – mid April 2010. June 2, 2010 [Consulté le 6 mai 2010].

www.lakemedelsverket.se/english/All-news/NYHETER-2010/Final-summary-of-ADR-reports-in-Sweden-with-Pandemrix/

[78] European Medicines Agency. Science medicines health. Twenty-second pandemic pharmacovigilance update. August 19, 2010. [Consulté le 6 mai 2010].

www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/08/WC500095870.pdf

[79] Broder K., Guh. A, Nguyen M, Gidudu J, McNeil M, Cono M and al. Monitoring pandemic influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine safety through the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Thirteenth Annual Conference on Vaccine Research, North Bethesda, 26-28 avril 2010. [Consulté le 6 mai 2010].

<http://www.medscape.com/viewarticle/715411>

[80] Relevé épidémiologique hebdomadaire. Infections humaines par le nouveau virus grippal A (H1N1): observations cliniques en provenance du Mexique et d'autres pays touchés, mai 2009; 84 (21):185–196.

[81] OMS. Relevé épidémiologique hebdomadaire. Nouveau virus grippal A (H1N1): situation épidémiologique mondiale, juin 2009; 84 (25): 249–260.

[82] Bilan de la première vague de circulation de la grippe A(H1N1) au Québec. Direction des risques biologiques, environnementaux et occupationnels. Institut National de Santé Publique. Août 2009. 33p. [consulté le 29 Mars 2011]

http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/971_BilanPremVagueAH1N1_Final.pdf

[83] Plan mondial OMS de préparation à une pandémie de grippe : le rôle de l'OMS et les recommandations relatives aux mesures à prendre à l'échelon national avant et pendant une pandémie. Organisation mondiale de la Santé, 2005 (WHO/CDS/CSR/GIP/2005.5).

[84] Interventions sanitaires en cas de crise. Guide Responsabilité Sectorielle Santé. Guide pratique pour la création d'un groupe de responsabilité sectorielle Santé au niveau national. [Consulté le 29 Mars 2011]

http://www.who.int/hac/global_health_cluster/guide/fr/index.html

ANNEXE

**RAPPORT DE MANIFESTATIONS CLINIQUES POUVANT SURVENIR
APRÈS LA VACCINATION**

**RAPPORT DE MANIFESTATIONS CLINIQUES
SURVENUES APRÈS UNE VACCINATION**

Envoyer à : Service des archives
Direction de santé publique de l'ASSS de Montréal
1301, rue Sherbrooke est
Montréal (Québec) H2L 1M3 Télécopieur : 514-528-2461

À L'USAGE DE LA DSP : NO « ESPRI »

IDENTIFICATION DE LA PERSONNE VACCINÉE		No Assurance maladie :								
NOM, PRÉNOM	# TÉLÉPHONE	DATE DE NAISS.	ANNÉE	MOIS	JOUR	SEXE	DATE DE VACCINATION	ANNÉE	MOIS	JOUR
						<input type="checkbox"/> 1 Masculin <input type="checkbox"/> 2 Féminin				

VACCIN(S) ADMINISTRÉS	DOSE (1 ^e , 2 ^e , 3 ^e ...)	SITE	VOIE (IM, SC, ID)	QUANTITÉ	FABRICANT	NUMÉRO DE LOT

INTERVALLE ENTRE LA VACCINATION ET LE DÉBUT DE LA MANIFESTATION CLINIQUE PRINCIPALE MOTIVANT LA DÉCLARATION : MINUTES HEURES JOURS

MANIFESTATIONS CLINIQUES
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)

FIÈVRE (Température la plus élevée enregistrée)

1 ≥ 40,5° C (105° F)
 2 39,0-40,4° C (102,2-104,9° F)
 3 Température jugée très élevée mais non mesurée (doit être accompagnée d'autres symptômes)

RÉACTIONS LOCALES AU SITE D'ADMINISTRATION

1 ABCÈS INFECTÉ (cocher un ou deux des éléments ci-dessous)
 Coloration de gram ou culture positive _____ 1
 Écoulement purulent avec signes d'inflammation _____ 2
 Sans écoulement, avec signes d'inflammation _____ 3

2 ABCÈS STÉRILE/NODULE (aucun signe d'infection)
 Durant plus d'un mois et mesurant plus de 2,5 cm de diamètre
 Culture non faite 1 Culture négative 2

3 RÉACTION LOCALE IMPORTANTE (cocher un ou plusieurs éléments ci-dessous)
 Qui dure 4 jours ou plus _____ 1
 Qui s'étend au-delà de l'articulation la plus proche _____ 2
 Autre (décrire dans la case « renseignements complémentaires ») _____ 3

4 CELLULITE*
 Infection cutanée avec prescription d'antibiotiques

MANIFESTATIONS CLINIQUES SYSTÉMIQUES

1 ADÉNOPATHIE GRAVE (cocher l'un des éléments ci-dessous)
 Tuméfaction ganglionnaire sans écoulement _____ 1
 Tuméfaction ganglionnaire avec écoulement _____ 2
 (s.v.p. décrire dans la case « renseignements complémentaires ») (VERSO)

2 ALLERGIE (cocher un ou plusieurs éléments ci-dessous)
 Anaphylaxie (décrire dans « renseignements complémentaires ») (VERSO) _____ 1
 Difficulté respiratoire due à un bronchospasme _____ 2
 Oedème au niveau de la bouche ou de la gorge _____ 3
 Oedème au visage ou généralisé _____ 4
 Manifestations cutanées prurigineuses (décrire « renseignements complémentaires »)
 Urticaire _____ 5
 Autre manifestation cutanée avec prurit _____ 6
 Autre allergie (décrire dans « renseignements complémentaires ») (VERSO) _____ 7

3 ÉRUPTION CUTANÉE (sans prurit)
 Qui dure 4 jours ou plus (décrire dans la case « renseignements complémentaires »)
 Généralisée _____ 1
 Localisée _____ 2
 Qui dure < 4 jours (décrire dans la case « renseignements complémentaires »)
 Généralisée _____ 3
 Localisée _____ 4

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

5 ÉPISODE D'HYPOTONIE-HYPERÉACTIVITÉ (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

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)

7 VOMISSEMENTS ET/OU DIARRHÉES SÉVÈRES
 Doivent être assez sévères pour nuire aux activités quotidiennes

8 ÉPISODE DE CRIS OU PLEURS PERSISTANTS
 Inconsolable pendant 3 heures ou plus OU type de pleurs vraiment anormal pour l'enfant

SIGNES NEUROLOGIQUES

2 CONVULSIONS*
 Fébriles 1 Afébriles 2 Ne sait pas 3
 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
 Antécédents personnels de convulsions :
 Non 1 Antécédents inconnus 2
 Fébriles 3 Afébriles 4 Type inconnu 5

3 ENCÉPHALOPATHIE*
 Apparition rapide d'une condition neurologique grave caractérisée par au moins deux des signes suivants :
 i : Convulsions
 ii : Changement marqué dans le niveau de conscience ou l'état mental (comportement et/ou personnalité) qui dure 24 heures ou plus
 iii : Signes neurologiques en foyer qui persistent pendant plus de 24 heures

4 MÉNINGITE ET/OU ENCÉPHALITE*
 Résultats anormaux du LCR et installation rapide de :
 i : Fièvre avec raideur de la nuque ou signes d'atteinte méningée OU
 ii : Signes et symptômes d'encéphalopathie (voir ENCÉPHALOPATHIE ci-dessus)
 (inscrire le résultat de l'analyse du LCR dans la case « renseignements complémentaires ») (VERSO)

5 ANESTHÉSIE/PARESTHÉSIE*
 Qui dure plus de 24 heures (décrire dans la case « renseignements complémentaires ») (VERSO)
 Généralisée _____ 1
 Localisée _____ 2

6 PARALYSIE* (Ne pas cocher si syndrome de Guillain-Barré déjà coché)
 Paralysie des membres _____ 1
 Paralysie faciale ou des nerfs crâniens _____ 2
 (décrire dans la case « renseignements complémentaires ») (VERSO)

7 SYNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ*
 Diminution progressive et subaiguë de la force musculaire de plus d'un membre (habituellement symétrique) avec hyperreflexie/arreflexie

DIVERS

1 PAROTIDITE
 Glande(s) parotide(s) tuméfié(es) douloureuse(s) ou sensible(s)

2 THROMBOCYTOPÉNIE*
 (Inscrire le résultat de l'analyse dans la case « renseignements complémentaires »)

3 SYNDROME OCULO-RESPIROTOIRE (SOR) (Selon les définitions de surveillance)

AUTRES MANIFESTATIONS CLINIQUES GRAVES OU INHABITUELLES

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)

RÉCUPÉRATION	<input type="checkbox"/> ¹	SÉQUELLES (Décrire)	<input type="checkbox"/> ²	NE SAIT PAS	<input type="checkbox"/> ¹	DÉCÈS	<input type="checkbox"/> ²	DATE DE DÉCÈS	ANNÉE	MOIS	JOUR
--------------	---------------------------------------	---------------------	---------------------------------------	-------------	---------------------------------------	-------	---------------------------------------	---------------	-------	------	------

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

OUI	<input type="checkbox"/> ¹	NON	<input type="checkbox"/> ²	NE SAIT PAS	<input type="checkbox"/> ³	(Si OUI, INSCRIRE LES DÉTAILS PERTINENTS DU TRAITEMENT DANS LA CASE « RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES » CI-DESSOUS)
-----	---------------------------------------	-----	---------------------------------------	-------------	---------------------------------------	--

HOSPITALISATION SUITE À L'APPARITION DES MANIFESTATIONS CLINIQUES

OUI	<input type="checkbox"/> ¹	NON	<input type="checkbox"/> ²	NE SAIT PAS	<input type="checkbox"/> ³	DATE D'ADMISSION	ANNÉE	MOIS	JOUR	DATE DE SORTIE	ANNÉE	MOIS	JOUR
-----	---------------------------------------	-----	---------------------------------------	-------------	---------------------------------------	------------------	-------	------	------	----------------	-------	------	------

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, médicaments pertinentes, antécédents etc. en précisant la date de mise à jour (An/Mois/Jour)

DURÉE TOTALE DES MANIFESTATIONS :	MIN <input type="checkbox"/> HRS <input type="checkbox"/> JRS <input type="checkbox"/>	SÉVÉRITÉ DU CAS :	LÉGER <input type="checkbox"/>	MODÉRÉ <input type="checkbox"/>	SÉVÈRE <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, PRÉNOM		# TÉLÉPHONE ()	
ÉTABLISSEMENT, ADRESSE (Établissement, n°. rue, etc.)		VILLE	PROVINCE
			CODE POSTAL
PROFESSION	SIGNATURE	DATE	ANNÉE
INF <input type="checkbox"/> ¹ MD <input type="checkbox"/> ² AUTRE <input type="checkbox"/> ³			MOIS
			JOUR

PERSONNE VACCINÉE INFORMÉE D'UN APPEL POSSIBLE DE LA DSP : OUI NON

NOTES (Réservé à la Direction de santé publique)

SUIVI : OUI <input type="checkbox"/> ¹ TERMINÉ <input type="checkbox"/> ²	REGISTRE DÉCISIONNEL : <input type="checkbox"/> ¹ OUI <input type="checkbox"/> ² NON <input type="checkbox"/> ³ INACTIVÉ				
NOM DE LA PERSONNE RESSOURCE À LA DSP	SIGNATURE	DATE	ANNÉE	MOIS	JOUR

