

Québec 

Institut national  
de santé publique  
du Québec

**SYNDROME OCULO-RESPIRATOIRE  
OBSERVÉ APRÈS LA VACCINATION  
CONTRE L'INFLUENZA**

**AVIS**

**SYNDROME OCULO-RESPIRATOIRE  
OBSERVÉ APRÈS LA VACCINATION  
CONTRE L'INFLUENZA**

**INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC**

**Groupe scientifique en immunisation**

**Direction des risques biologiques, environnementaux et  
occupationnels**

**Novembre 2001**

## AUTEUR

Groupe scientifique en immunisation  
Institut national de santé publique du Québec

*Ce document est disponible en version intégrale sur le site Web de l'INSPQ : <http://www.inspq.qc.ca>  
Reproduction autorisée à des fins non commerciales à la condition d'en mentionner la source.*

CONCEPTION GRAPHIQUE  
Bellemare Communication Visuelle

DOCUMENT DÉPOSÉ À SANTÉCOM ([HTTP://WWW.SANTECOM.QC.CA](http://www.santecom.qc.ca))  
COTE : I 16,083

DÉPÔT LÉGAL – 1<sup>er</sup> TRIMESTRE 2002  
BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU QUÉBEC  
BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU CANADA  
ISBN 2-550-38838-0

©Institut national de santé publique du Québec

## TABLE DES MATIÈRES

<b>PRÉAMBULE.....</b>	<b>1</b>
<b>1. SYNTHÈSE DES CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LE SOR .....</b>	<b>2</b>
1.1 Description du SOR .....	2
1.2 Sévérité du SOR.....	3
1.3 Vaccin impliqué.....	4
1.4 Présence du SOR dans le passé.....	4
1.5 Cause du SOR.....	4
1.6 Étude clinique .....	5
1.7 Mécanisme physiopathologique.....	5
1.8 Risques théoriques entraînés par le SOR .....	6
1.9 La sécurité des vaccins utilisés en 2001-2002 .....	7
<b>2. IMPLICATIONS POUR LE PROGRAMME DE VACCINATION CONTRE L'INFLUENZA .....</b>	<b>9</b>
2.1 Équilibre des risques et des bénéfices du vaccin influenza pour différentes catégories de personnes.....	9
2.2 Consentement.....	9
2.3 Surveillance .....	10
2.4 Communication avec les vaccinoteurs et avec le public.....	10
2.5 Déclaration du Comité consultatif national en immunisation (CCNI) .....	11
2.6 Avis sur l'utilisation des vaccins disponibles en 2001-2002.....	11
<b>3. IMPLICATIONS POUR LA CONDUITE D'ÉTUDES ASSOCIÉES AU PROGRAMME DE VACCINATION CONTRE L'INFLUENZA .....</b>	<b>12</b>
3.1 Mécanisme pathophysiologique du SOR.....	12
3.2 Risque de SOR avec les produits Aventis .....	12
3.3 Risque de forme plus grave d'influenza chez les patients ayant souffert du SOR .....	12
3.4 Proportion des cas de SOR qui auront été revaccinés et déterminants de la non vaccination .....	13
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>14</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>15</b>

## **PRÉAMBULE**

La survenue du syndrome oculo-respiratoire (SOR) lors de la campagne de vaccination contre l'influenza 2000-2001 a affecté considérablement le programme de vaccination contre l'influenza. Plusieurs travaux ont été menés depuis lors pour mieux comprendre le phénomène et préparer adéquatement la campagne de vaccination 2001-2002 et les campagnes à venir. Malheureusement, la majorité de ces travaux ne sont pas encore publiés, la circulation de l'information a été entravée par diverses contraintes et les décideurs ont disposé de très peu de temps pour évaluer les implications de ces résultats.

Devant cette situation, le Groupe scientifique en immunisation de l'Institut national de santé publique du Québec a jugé utile de préparer le présent avis qui se veut essentiellement un appui aux décisions qu'auront à prendre les responsables du programme d'immunisation du Ministère de la Santé et des Services sociaux dans les prochains mois. Les objectifs de l'avis sont les suivants :

- faire une synthèse des connaissances acquises sur le SOR dans les derniers mois, et dont la grande majorité sont non publiées;
- souligner certaines implications pour la campagne 2001-2002;
- identifier les inconnues qui persistent dans ce dossier et les démarches qui pourraient permettre de faciliter l'organisation des prochaines campagnes de vaccination contre l'influenza.

## 1. SYNTHÈSE DES CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LE SOR

La majorité de ces informations proviennent d'études non publiées. Plusieurs manuscrits sont en préparation et l'information n'est donc accessible qu'en s'adressant directement aux auteurs. D'autres informations ont été recueillies dans le cadre d'études financées par une source privée qui a exigé la confidentialité des chercheurs et limité les informations utilisables. Nous croyons cependant que toutes les informations essentielles à la prise de décision sont énoncées dans les pages qui suivent et qu'elles ne sont plus considérées comme confidentielles.

### 1.1 Description du SOR

Le SOR est un effet secondaire du vaccin de l'influenza qui a été formellement identifié pour la première fois au Canada à l'automne 2000<sup>(1)</sup>. Le syndrome oculo-respiratoire inclut un ensemble de signes et symptômes<sup>(1-5)</sup>. Les symptômes majeurs sont une atteinte oculaire, une atteinte laryngo-pharyngée, des problèmes respiratoires et de l'œdème facial. Les problèmes oculaires se manifestent d'abord par des rougeurs conjonctivales, des douleurs aux yeux, des écoulements généralement épais, du prurit. À ceci s'ajoute parfois une vision trouble. Une investigation ophtalmologique de sept cas a montré qu'il ne semblait pas y avoir d'atteinte des structures internes des yeux<sup>(6)</sup>. Les problèmes laryngo-pharyngés se manifestent par une voix rauque, un mal de gorge, une sensation de constriction au niveau de la gorge et/ou de la difficulté à avaler. L'examen pharyngé a été fait chez sept patients et ne montrait pas d'atteinte évidente. Cependant, un de ces cas a eu une nasolaryngoscopie qui a montré une épiglottite légère à modérée<sup>(6)</sup>. Cette observation n'a jamais été répétée mais pourrait expliquer la sensation de constriction de la gorge et de difficulté à avaler. Les symptômes respiratoires incluent de la difficulté à respirer, du bronchospasme, de la toux (généralement décrite comme sèche) et une sensation de serrement thoracique. Enfin l'œdème facial se manifeste fréquemment au niveau des paupières et des lèvres mais peut toucher tout le visage et même la langue. Ces symptômes surviennent généralement entre 2 et 12 heures après la vaccination. Cependant, des cas peuvent survenir aussi tôt que dans les minutes qui suivent la vaccination et aussi tard que 48 heures ou même 72 heures après la vaccination<sup>(3, 5)</sup>. Les symptômes sont souvent de courte durée mais plus de 25% des cas durent plus de 48 heures et 2% ont duré un mois ou plus<sup>(5)</sup>. En plus des symptômes majeurs présentés, le SOR comporte aussi des symptômes systémiques comme de la fièvre, des myalgies, des frissons, de la tachycardie, des problèmes gastro-intestinaux (diarrhée, vomissement et douleur abdominale), de la céphalée et une fatigue intense<sup>(2,5)</sup>.

Une seule étude au Canada a réalisé une surveillance active<sup>(3)</sup>. Cette étude, réalisée au Québec, a montré que 10% des cas avaient consulté un médecin. Les données générées par la surveillance des effets secondaires des vaccins au Québec (ESPRI) montrent qu'environ 35% des cas déclarés avaient consulté<sup>(5)</sup>. Ceci confirme que seule une partie des cas ont été déclarés et que la partie déclarée est probablement la plus sévère. Par ailleurs, 1% des cas déclarés avaient été hospitalisés pour plus de 24 heures<sup>(5)</sup>. Aucun décès ne semble avoir été causé par le SOR.

Les femmes avaient un risque de SOR deux fois plus élevé que les hommes; comme plus de femmes que d'hommes sont vaccinés, au total les trois quart des cas de SOR sont survenus chez des femmes<sup>(2-5)</sup>. La fréquence du SOR varie avec l'âge<sup>(2-5)</sup>. Le risque de SOR chez les personnes de plus de 60 ans est plus faible que chez les adultes plus jeunes, les personnes âgées de 40 à 59 ans ayant été celles qui avaient le taux d'attaque le plus élevé. Une étude chez les enfants vaccinés avec le Fluviral a montré que 12% d'entre eux avaient présenté les symptômes du SOR (D. Scheifele, communication personnelle). Les enfants ayant été vaccinés pour la première fois étaient 2,8 fois plus nombreux à présenter le SOR. Cette augmentation du risque lors de la première dose de vaccin antigrippal a aussi été observée chez les adultes<sup>(4)</sup>.

## 1.2 Sévérité du SOR

Cette question est controversée surtout au niveau de la perception qu'en ont les responsables de santé publique. Le SOR a été présenté initialement comme un syndrome bénin, entre autres à cause de sa courte durée et de l'absence de décès. Il faut cependant rappeler que dans les données de déclarations du Québec, 35% des cas avaient consulté et 1% avaient été hospitalisés pour plus de 24 heures<sup>(5)</sup>. Des données supplémentaires sont venues compléter ce tableau. Lors du réexamen de l'ensemble des cas, on a pu constater que les manifestations du SOR ont duré une semaine ou plus chez 8% des cas. Par ailleurs, en septembre 2001, lors du rappel systématique des cas déclarés en Colombie-Britannique, on a démontré qu'un peu moins de la moitié de ceux-ci avaient dû manquer du travail, qu'environ la moitié considéraient que leur SOR avait été sévère et que plusieurs avaient eu l'impression qu'ils allaient mourir (D. Skowronski, communication personnelle). En corollaire à cette perception du SOR, plusieurs patients n'ont pas l'intention de se faire revacciner.

La sévérité du SOR est un élément important de la décision de santé publique. Les perceptions actuelles restent très variées et presque opposées. Les données sur la sévérité ont été connues plus tardivement et n'ont pas encore fait l'objet d'une large diffusion. On peut conclure qu'en 2000, bien que le SOR ait été souvent bénin, plusieurs cas ont présenté des symptômes dont la sévérité a entraîné de l'inquiétude, des consultations, des hospitalisations et des pertes de travail.

### **1.3 Vaccin impliqué**

Bien que presque tous les cas rapportés de SOR sont survenus chez des patients vaccinés avec le vaccin Fluviral de Shire Biologics, il est important de noter que quelques cas ont aussi été rapportés chez des patients vaccinés avec l'un ou l'autre des vaccins d'Aventis (Vaxigrip ou Fluzone). Sur la base des déclarations et des doses distribuées, on a estimé que le risque de SOR était 170 fois plus élevé en 2000-2001 avec le Fluviral qu'avec les deux autres produits combinés<sup>(4)</sup>.

### **1.4 Présence du SOR dans le passé**

La revue des déclarations d'effets secondaires au Québec au cours des années 1989 à 1999 a montré qu'il y a eu des cas répondant à la définition de SOR au cours de cette période<sup>(5)</sup>. Une étude canadienne menée en 1989-1990, lorsque des vaccins antigrippaux à virus entier étaient encore homologués, a révélé un taux de malaises et de myalgies ou d'arthralgies (ou les deux) plus élevé chez les adultes qui avaient reçu le vaccin à virus entier que chez ceux qui avaient reçu le vaccin fragmenté ainsi que la présence de symptômes compatibles avec le SOR (D. Scheifele, communication personnelle). Enfin, selon des données confidentielles, un manufacturier européen aurait déjà fait face à un épisode semblable sans que jamais ces informations ne soient publiées<sup>(4)</sup>. Il semble donc que le SOR soit une entité qui existait dans le passé mais n'était pas reconnue comme tel et sa fréquence était vraisemblablement beaucoup plus faible qu'en 2000.

### **1.5 Cause du SOR**

Des analyses détaillées sur le vaccin Fluviral S/F 2000-2001 ont montré que ce produit contenait une plus grande proportion de virus non fragmentés et d'agrégats viraux que les autres vaccins<sup>(4)</sup>. Ces agrégats sont peut-être causés par le processus de fragmentation. En effet, Biochem Pharma (Fluviral S/F<sup>®</sup>) a utilisé du désoxycholate pour fractionner le virus, alors qu'Aventis Pasteur a utilisé du Triton X-100, un détergent qui serait plus puissant. La seule présence de virions non fragmentés ne devrait pas être à l'origine du SOR, car durant plus de 20 ans le Canada a utilisé des vaccins à virus entiers sans que le SOR ne se manifeste ou, tout au moins, ne soit identifié. La formation d'agrégats est possiblement un problème plus important. Le virus influenza a naturellement tendance à s'agréger, un phénomène que l'on observe aussi avec le vaccin; ainsi, lorsque le vaccin reste longtemps entreposé, on retrouve fréquemment la présence d'agrégats. La souche Panama semble avoir une propension à s'agréger qui est encore plus marquée que d'autres souches. Ceci avait d'ailleurs causé des problèmes de production chez plusieurs manufacturiers de vaccin en 2000 car l'agrégation entravait la croissance du virus. Il est possible qu'à cause de cette caractéristique, il y a eu formation de plus d'agrégats et d'agrégats de plus grande dimension que par le passé ce qui ultimement a peut-être causé le SOR.

Cette hypothèse est actuellement celle qui est retenue. C'est pour cette raison que l'on a porté une attention particulière dans la préparation du vaccin Fluviral 2001-2002 pour s'assurer de la qualité de la fragmentation des virus et confirmer l'absence d'agrégats.

## 1.6 Étude clinique

Une étude clinique, financée par Shire, a été réalisée avec le vaccin Fluviral 2000-2001. Les sujets ont été soumis à des tests intradermiques pour tenter d'identifier la composante du vaccin causant le SOR<sup>(7)</sup>. Cette étude qui incluait des patients ayant souffert du SOR et des témoins non vaccinés ou vaccinés mais non atteints de SOR n'a pas permis d'identifier l'antigène responsable du SOR.

Cependant, près de la moitié des patients atteints de SOR ont présenté une récurrence atténuée de leur syndrome lors des tests cutanés, même si la dose administrée était 500 fois plus faible que celle normalement donnée lors d'une vaccination. Chez les témoins, la proportion ayant présenté des symptômes de SOR était 4,5 fois plus faible (10% vs 45%).

Cette étude n'a pas permis d'incriminer l'une ou l'autre des composantes du vaccin mais elle a confirmé le risque de récurrence avec le vaccin Fluviral 2000-2001 utilisé l'an dernier. Elle laissait aussi présager la réapparition du SOR dans l'hypothèse où l'antigène responsable ne serait pas totalement éliminé du vaccin 2001-2002.

## 1.7 Mécanisme physiopathologique

Le mécanisme physiopathologique qui est à l'origine du SOR demeure inconnu. On a évoqué la possibilité de phénomène immunitaire non spécifique ou de phénomène allergique.

Il est possible que le SOR soit causé par une réponse immunitaire non spécifique, telle que la libération d'interféron en réaction aux composantes virales. Ainsi, lors du traitement d'autres maladies avec l'interféron, certains patients présenteront quelques heures plus tard de la fièvre, des céphalées, des malaises généralisés ainsi qu'une conjonctivite, de la toux, une pharyngite, une difficulté respiratoire et d'autres symptômes (D. Scheifele, communication personnelle, 2001).

L'hypothèse d'une réaction d'hypersensibilité est considérée plus probable. Il existe quatre types d'hypersensibilité et le SOR ne correspond pas parfaitement à aucun des quatre types. La réaction de type I (réaction atopique ou anaphylactique) est la plus dangereuse. L'antigène se combine à des IgE (déjà présents) ce qui active des mastocytes causant une libération rapide de produits inflammatoires ou vasoactif comme l'histamine. Le SOR ne correspond pas à ce type de réaction à cause du délai d'apparition (généralement quelques heures). De plus, on n'a pas observé de signe d'anaphylaxie, chute de tension, urticaire, etc. À cause de sa relativement

courte durée, le SOR ne serait pas non plus une réaction de type II (comme on en retrouve dans les anémies hémolytiques Coomb's positive) dans laquelle des réactions surviennent lorsque des anticorps se fixent sur des cellules ou des composés liés à des cellules, ce qui induit une réaction de cytotoxicité et de destruction cellulaire dont les effets durent plusieurs jours. À cause de l'absence d'urticaire et d'arthralgie lors du SOR, ce ne serait pas non plus une réaction de type III (comme dans la maladie sérique) où on observe la formation de complexes antigène-anticorps qui se déposent dans les vaisseaux et les tissus. Il est possible que le SOR appartienne au type IV (comme dans la réaction tuberculinique) qui est une réaction retardée causée par le contact de lymphocytes sensibilisés avec un antigène spécifique.

### **1.8 Risques théoriques entraînés par le SOR**

Le SOR étant une entité nouvellement identifiée et encore mal comprise, on ne peut pas affirmer avec certitude qu'il n'y aura pas d'autres problèmes associés malgré les précautions prises dans la fabrication des vaccins 2001-2002. Ces risques demeurent hypothétiques mais les expériences passées avec d'autres vaccins imposent la prudence. Deux situations sont à surveiller tout particulièrement dans la campagne actuelle.

- Récidive ou réaction plus sévère lors d'une revaccination des cas

On sait que certaines réactions aux vaccins peuvent s'intensifier lors de doses répétées. On sait aussi que la réexposition à un allergène peut provoquer une réaction identique ou, parfois, plus sévère. Il est donc possible que l'on assiste à des manifestations du SOR qui soient identiques ou plus sévères lors de la revaccination avec les vaccins 2001-2002 d'un patient ayant déjà fait le SOR, dans la mesure où l'on n'a pas la certitude de connaître l'allergène. Des essais cliniques, financés par Shire, ont été faits en septembre auprès de personnes ayant souffert du SOR avec le Fluviral 2001-2002, mais pas avec les vaccins fabriqués par Aventis (Vaxigrip et Fluzone). Ces études et leurs implications sont décrites plus loin (voir 1.9).

- Immunité altérée face au virus sauvage de l'influenza

Il y a eu dans le passé deux exemples (un vaccin expérimental contre le virus respiratoire syncytial et le vaccin tué contre la rougeole qui a été utilisé très brièvement dans certaines provinces canadiennes) où un vaccin a entraîné une altération néfaste de l'immunité; lors de l'infection par la maladie visée, les patients ont développé des symptômes plus graves que ceux normalement attendus chez des patients non vaccinés(8). Il est possible que les patients ayant souffert du SOR aient développé une réponse immunitaire anormale aux antigènes de l'influenza et que, lors d'une infection par le virus sauvage, les patients aient une maladie plus sévère.

Cependant, la probabilité que cette hypothèse se confirme est faible. Ces anomalies immunitaires ont été l'exception plutôt que la règle dans le développement des vaccins. De plus, si le SOR existe depuis longtemps mais à bas bruit, on aurait dû retrouver des cas particulièrement sévères parmi les vaccinés dans le passé. Enfin, il n'y avait pas de différence significative du niveau d'anticorps chez les patients ayant souffert du SOR et chez les vaccinés n'ayant pas été atteint et ceci pour chacune des trois souches virales (D. Skowronski, communication personnelle).

### **1.9 La sécurité des vaccins utilisés en 2001-2002**

Deux essais cliniques, financés par Shire, ont été effectués en septembre 2001 pour évaluer l'innocuité du vaccin Fluviral 2001-2002 respectivement dans la population générale et chez les cas de SOR de la saison 2000<sup>(9)</sup>. On a estimé que le risque de SOR attribuable au Fluviral 2001-2002 était de 2,8% dans la population générale de 30 à 59 ans en bonne santé, et de 27,8% chez les patients atteints de SOR en 2000 (tout âge). Les patients ayant présenté un SOR ont tous qualifié leur symptômes de légers ou modérés. Aucun effet secondaire grave n'a été noté, personne n'a été hospitalisé ou n'a eu besoin de consulter un médecin. À noter que plusieurs cas répondant à la définition du SOR ont été observés après l'administration du placebo. Le risque attribuable est calculé en soustrayant les cas observés chez les vaccinés des cas observés chez ceux qui ont reçu le placebo.

Ces essais cliniques ont démontré que l'antigène causant le SOR est encore présent dans le Fluviral, que les personnes ayant déjà souffert du SOR y sont plus sensibles que la population générale et que la disposition à faire le SOR persiste au moins un an sans que l'on puisse dire pour le moment s'il s'agit d'un phénomène temporaire ou permanent. Bien que l'on ne dispose d'aucune données comparant le Fluviral 2000-2001 avec le Fluviral 2001-2002, il semble que le vaccin utilisé en 2001-2002 soit plus sécuritaire que celui utilisé l'an dernier : il cause moins de SOR et les symptômes sont plus faibles que l'an dernier chez les personnes affectées.

On a cherché à estimer un ordre de grandeur pour le nombre de cas de SOR prévisibles en 2001-2002 au Québec. Selon l'Enquête sociale et de santé 1998, il y aurait eu, en 1998, 250 000 personnes de moins de 65 ans vaccinées contre l'influenza sur un total de 562 000 vaccinés cette année-là. On n'a malheureusement pas les chiffres pour les moins de 60 ans seulement. Si on pose l'hypothèse qu'un million de personnes seront vaccinées en 2001-2002, on peut penser qu'un chiffre de 250 000 personnes vaccinées de moins de 60 ans est raisonnable. Si on applique à ces 250 000 vaccinés le risque de SOR de 2,8% observé durant l'essai clinique, la vaccination de cette année pourrait causer près de 7 500 cas de SOR. On pourrait émettre l'hypothèse que les 60 ans et plus constitueront encore un peu plus du quart des cas de SOR comme en 2000-2001, soit 2 000 cas supplémentaires. Il se produirait donc au Québec en 2001-2002, près de 10 000 cas de SOR attribuables au vaccin.

La faible intensité (ou sévérité) du SOR lors de ces essais est rassurante. Cependant, on peut penser qu'il se produira encore quelques cas sévères étant donné le grand nombre de sujets vaccinés, et dû au fait que certains ne sont pas en bonne santé, contrairement aux sujets de l'étude.

Tel que mentionné plus haut, on continue d'ignorer la cause du SOR mais l'hypothèse des agrégats viraux reste encore l'hypothèse dominante. Il est plausible que l'amélioration de la sécurité du vaccin Fluviral de cette année (2001-2002) par rapport à celui de l'an dernier (2000-2001) soit due à la grande réduction de la quantité d'agrégats dans le vaccin 2001-2002. La persistance du SOR cette année montre cependant qu'on a pas éliminé totalement l'antigène qui le cause. Si ce sont vraiment les agrégats qui constituent l'antigène responsable du SOR, il peut arriver qu'il soit impossible de totalement les éliminer compte tenu de la tendance naturelle du virus influenza à provoquer des agrégats. Si tel est le cas, le SOR pourrait être un problème existant, bien que plus rare, avec l'ensemble des vaccins influenza. La quasi-absence de SOR avec les autres vaccins serait due à l'ignorance jusqu'alors de ce syndrome et possiblement à des quantités faibles d'agrégats.

Bien qu'aucune étude clinique chez des patients atteints du SOR n'ait été réalisée avec d'autres vaccins que le Fluviral, un rapport préliminaire de la Colombie-Britannique indique que des personnes vaccinées en octobre 2001 avec le Vaxigrip ont rapporté un SOR. Au 5 novembre, on comptait 24 déclarations pour environ 500 000 vaccinés (D. Skowronski, communication personnelle). On ne sait cependant pas si le risque de SOR avec le Vaxigrip est plus faible que celui observé avec le Fluviral.

En résumé, le vaccin Fluviral de Shire 2001-2002 est plus sécuritaire que l'an dernier mais il causera probablement 10 000 cas de SOR cette année. On peut espérer que ces cas seront moins sévères, mais seul le bilan de la campagne en cours nous permettra de confirmer cette hypothèse. Nous n'avons pas de données sur la sécurité du vaccin Vaxigrip 2001-2002. Si celui-ci s'avérait plus sécuritaire que le Fluviral, le nombre de cas de SOR serait diminué dans des proportions équivalentes à son utilisation au Québec.

## **2. IMPLICATIONS POUR LE PROGRAMME DE VACCINATION CONTRE L'INFLUENZA**

### **2.1 Équilibre des risques et des bénéfices du vaccin influenza pour différentes catégories de personnes**

L'efficacité du vaccin influenza a été largement étudiée. Ce vaccin prévient plus de 80% de la mortalité attribuable à l'influenza, près de 70% des hospitalisations et environ 50% des cas. Les conséquences les plus graves de l'influenza (mortalité, hospitalisation) se retrouvent surtout chez les personnes âgées de plus de 65 ans et chez celles qui sont atteintes de maladies chroniques comme les maladies pulmonaires, cardiaques, diabète, etc. En conséquence, chez ces personnes, les bénéfices bien prouvés de l'efficacité du vaccin à prévenir les hospitalisations et les décès excèdent nettement les inquiétudes théoriques liées SOR. Ceci est particulièrement vrai chez les personnes de plus de 60 ans chez qui le risque de SOR était faible l'an dernier, bien que l'étude clinique n'ait pas été faite chez ce groupe d'âge. Chez les personnes de 60 ans et moins en bonne santé, le bénéfice est moins évident. Une récente méta-analyse extensive des études chez les 14-60 ans a conclu que la vaccination ne semblait pas amener de réduction significative de la morbidité sévère (hospitalisation et décès) dans ce groupe<sup>(10)</sup>. En conséquence, l'apparition du SOR modifie l'équilibre entre les avantages et les inconvénients de la vaccination et peut temporairement justifier une utilisation plus parcimonieuse et plus prudente de ce vaccin moins sécuritaire jusqu'à ce que l'on ait plus de connaissances quant au mécanisme immunologique du SOR et aux conséquences à long terme.

### **2.2 Consentement**

Des renseignements sur la survenue du SOR associée au vaccin au cours de la saison 2000-2001 et les connaissances acquises sur les vaccins utilisés en 2001-2002 devraient être communiqués au patient désirant se faire vacciner, afin d'obtenir son consentement éclairé. À notre connaissance, il n'y a pas eu d'étude visant à documenter comment est obtenu le consentement lors de la vaccination influenza. Une récente étude sur le vaccin de la varicelle montrait que moins de 44% des vaccinés fournissaient les explications sur la maladie et ses complications, 51% sur l'efficacité du vaccin et 39% sur sa sécurité : moins de 20% recevaient l'ensemble de ces explications<sup>(11)</sup>. Si l'on applique ces résultats à la vaccination contre l'influenza, on peut penser que plusieurs vaccinés fournissent des informations insuffisantes pour une prise de consentement éclairée. Dans le contexte actuel, il sera essentiel que les patients participent pleinement à la prise de décision et qu'on leur fournisse les éléments appropriés sur lesquels ils pourront baser leur décision. Ceci pourrait impliquer la préparation d'un feuillet spécial d'information à remettre aux candidats à la vaccination, en particulier s'ils ont fait le SOR l'an dernier.

## **2.3 Surveillance**

En 2000-2001, la définition clinique du SOR incluait trois critères. Premièrement, le cas devait avoir un des symptômes suivants : des yeux rouges, un mal de gorge, de la toux, de la difficulté respiratoire, du bronchospasme ou une oppression thoracique. Deuxièmement, ces symptômes devaient être apparus dans les 2 à 24 heures suivant la vaccination. Troisièmement, la durée des symptômes devait être de 48 heures ou moins. Après un examen plus approfondi des données épidémiologiques, on a montré que ces critères étaient inadéquats : il faut inclure les cas dont les symptômes étaient apparus tôt (<2 heures après la vaccination) et ne pas exclure ceux dont la durée avait excédé 48 heures. Pour cette année, la définition canadienne de surveillance considérera qu'un patient a fait le SOR s'il a présenté l'un ou l'autre des symptômes de la définition de l'an dernier et que ceux-ci sont apparus dans les 24 heures suivant la vaccination<sup>(9)</sup>. Cette définition est plus sensible que celle de l'an dernier mais est un peu moins spécifique. Elle augmentera le nombre de SOR déclarés mais augmentera aussi le nombre de faux positifs.

En raison de la controverse sur la gravité du SOR en 2000-2001, des limites intrinsèques à la petite taille de l'échantillon des essais cliniques faits avec le Fluviral 2001-2002 et de l'absence d'information sur les effets secondaires des vaccins fabriqués par Aventis, il sera particulièrement nécessaire de documenter la fréquence et la sévérité du SOR dans la population québécoise cette année en vue de s'assurer que le SOR est réellement moins fréquent et moins sévère qu'en 2000-2001.

## **2.4 Communication avec les vaccinateurs et avec le public**

Pour la campagne 2001-2002, il sera important que tous les vaccinateurs reçoivent les recommandations du CCNI, qu'ils sachent identifier les personnes ayant fait un SOR l'an dernier et départager les sujets à ne pas vacciner cette année de ceux qui devraient l'être malgré le SOR. Bien que les données sur l'efficacité de la vaccination de l'influenza soient bien connues, les données sur l'incidence de la maladie, de l'hospitalisation et du décès par groupe d'âge et par groupe à risque sont à peu près inconnues des vaccinateurs. Elles sont particulièrement utiles à la prise de décision de vacciner. Il serait essentiel que l'on fournisse une version uniformisée de ces informations aux vaccinateurs pour leur permettre d'aider leurs patients à prendre leur décision.

Par ailleurs, si la survenue d'un SOR réel ou hypothétique amène les patients affectés à refuser de se faire vacciner à l'avenir même lorsqu'ils auront des facteurs de risque de morbidité sévère, il faudra en tenir compte. Cette conséquence semble exister si on se fie à l'étude de la Colombie-Britannique où plusieurs cas de SOR de l'an dernier semblent ne pas vouloir se faire revacciner cette année (D. Skowronski, communication personnelle). Par ailleurs, la survenue de SOR a vraisemblablement aussi comme conséquence d'entraîner une mauvaise publicité pour le programme influenza dans l'entourage des cas, de miner le programme et ultimement de

réduire la couverture vaccinale. Une stratégie particulière devrait être développée pour prévenir dans la mesure du possible ces retombées négatives.

## **2.5 Déclaration du Comité consultatif national en immunisation (CCNI)**

Le CCNI a récemment émis ses recommandations pour la saison 2001-2002<sup>(9)</sup>. En bref, pour les personnes de la population générale qui n'ont jamais eu de SOR et pour celles qui ont fait un SOR léger (présence de symptômes qui n'ont pas affecté leurs activités quotidiennes), le vaccin contre l'influenza peut être offert mais le consentement devrait inclure des informations concernant le SOR.

Pour les personnes affectées par un SOR modéré (présence de symptômes qui ont affecté leurs activités quotidiennes mais celles-ci ont pu être maintenues) ou sévère (présence de symptômes qui ont empêché la poursuite de leurs activités quotidiennes), on offrira la vaccination si ces personnes présentent un risque personnel élevé de complications de l'influenza (ex : maladie pulmonaire ou cardiaque chronique). Pour celles qui ne présentent pas de risque personnel élevé de complications, il est recommandé de ne pas leur offrir de vaccination cette année et d'attendre que l'on en sache plus sur ce syndrome avant se faire revacciner. Cette dernière recommandation implique qu'il devrait y avoir des recherches permettant de faire progresser les connaissances sur le SOR de façon à pouvoir mieux conseiller les cliniciens l'an prochain.

Enfin le CCNI recommande que chez les patients affectés par le SOR l'an dernier on utilise de préférence un des produits d'Aventis si on les revaccine.

## **2.6 Avis sur l'utilisation des vaccins disponibles en 2001-2002**

Deux vaccins seront disponibles au Québec : le Fluviral et le Vaxigrip. Aucune donnée ferme n'existe pour le Vaxigrip et on ne sait pas pour l'instant s'il est plus sécuritaire que le Fluviral. Malgré cela, l'attitude prônée par le CCNI pour les personnes ayant souffert du SOR l'an dernier semble la plus appropriée. Le CCNI a considéré l'information disponible pour le Fluviral 2001-2002 et pour les vaccins d'Aventis de 2000-2001. Ce vaccin n'a été que très rarement associé au SOR et Aventis a repris le même mode de fabrication cette année. Par ailleurs, en suivant la même logique, on pourrait peut-être envisager de favoriser, dans la mesure du possible, l'utilisation du Vaxigrip chez les personnes de moins de 60 ans, surtout si certains SOR sévères étaient rapportés en cours de campagne. Cette démarche faciliterait peut-être aussi l'acceptation de la vaccination dans ce groupe, dans la mesure où certains individus peuvent être persuadés que le Vaxigrip est plus sécuritaire.

### **3. IMPLICATIONS POUR LA CONDUITE D'ÉTUDES ASSOCIÉES AU PROGRAMME DE VACCINATION CONTRE L'INFLUENZA**

Pour guider le programme influenza, il faudrait idéalement mener une série d'études supplémentaires dont plusieurs ont été évoquées plus haut. Voici en bref une description du sujet de ces études et de leurs enjeux.

#### **3.1 Mécanisme pathophysiologique du SOR**

On ignore toujours le mécanisme à l'origine du SOR. En l'absence de ces connaissances, les incertitudes concernant les risques à plus long terme et les risques lors de revaccination resteront importantes. On sait maintenant que le SOR fera encore partie du paysage de la vaccination influenza cette année. Si on fait l'économie de cette connaissance, on court le risque que nos recommandations continuent d'être incertaines l'an prochain.

#### **3.2 Risque de SOR avec les produits Aventis**

Il n'y a pas eu d'essai clinique avec les produits Aventis pour la campagne 2001-2002. Cependant, il est essentiel qu'on effectue un suivi adéquat des cas de SOR de l'an dernier qui seront revaccinés cette année. Ce suivi devra viser à connaître la fréquence des récurrences avec ces produits et à évaluer la sévérité de la récurrence du SOR pour savoir si celle-ci reste faible ou si on assiste à des cas plus sévères. Ces données seront essentielles pour le programme 2002-2003.

#### **3.3 Risque de forme plus grave d'influenza chez les patients ayant souffert du SOR**

L'hypothèse que le SOR ait causé une perturbation immunologique entraînant une forme clinique modifiée et plus sévère de l'influenza devrait idéalement être vérifiée de façon active et prospective. Cependant, compte tenu du fait que cette hypothèse reste improbable, on pourrait envisager de simplement mettre en place un mécanisme de surveillance sentinelle dans un certain nombre d'hôpitaux. Des cliniciens informés de cette possibilité et confrontés à des cas sévères pourraient colliger les données essentielles et alerter la santé publique à ce phénomène.

### **3.4 Proportion des cas de SOR qui auront été revaccinés et déterminants de la non vaccination**

En Colombie-Britannique, moins de 40% des patients affectés par le SOR l'an dernier ont l'intention d'être revaccinés cette année (D. Skowronski, communication personnelle). Il sera important de savoir quelle proportion des cas se seront faits vacciner. Pour ceux qui n'auront pas été revaccinés, on devra vérifier s'ils ont décidé d'eux-mêmes de ne plus se faire vacciner ou si cette décision a été prise avec leur médecin, quelle est leur intention pour l'avenir de façon à pouvoir faire une intervention de promotion l'an prochain si la situation l'exigeait.

À noter que les autorités de santé publique, tant fédérales que provinciales, ont laissé largement à la compagnie Shire la responsabilité de fournir les ressources financières pour investiguer le problème du SOR. Cette approche a montré ses limites. La compagnie a répondu aux questions qui l'intéressaient directement. Les autres aspects qui touchent la santé publique et qui sont importants pour le programme de vaccination contre l'influenza ont été laissés en plan. Il faudra trouver une autre formule pour réaliser les travaux de recherche essentiels pour guider les recommandations concernant le SOR en 2002-2003. On peut penser que le secteur public devra financer ces efforts.

## **CONCLUSION**

Le programme influenza est particulièrement exigeant puisqu'il implique de revacciner à chaque année un grand nombre d'individus. La gestion des effets secondaires des vaccins est probablement l'élément le plus crucial pour la crédibilité et, conséquemment, le succès des programmes. L'épisode du SOR illustre bien la complexité des enjeux essentiels à la bonne marche des programmes d'immunisation. Nous avons cherché dans cet avis à souligner les principaux éléments d'une conduite efficace de la campagne de cette année. Nous alertons le décideur aux risques particuliers qui doivent être surveillés cette année et aux connaissances nécessaires pour améliorer les choses l'an prochain. La principale priorité est de documenter soigneusement ce qui se produit lors de la revaccination des cas de SOR de l'an dernier. Il sera aussi essentiel de prévoir, tôt au printemps, un bilan exhaustif de la campagne en cours pour prendre rapidement les décisions pour l'année 2002-2003.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Bureau des maladies infectieuses, Santé Canada. Syndrome oculo-respiratoire associé au vaccin antigrippal : Canada octobre-novembre 2000. *RMTC* 2000;26:201-2.
2. King A, Galanis E et le Comité consultatif national en immunisation (CCNI). Déclaration supplémentaire sur la vaccination antigrippale : utilisation du vaccin antigrippal Fluviral au cours de la saison 2000-2001. *RMTC* 2001;27(DCC-1):1-3.
3. Boulianne N, De Serres G, Duval B, Shadmani R, Rochette L. Manifestations cliniques et incidence du syndrome oculo-respiratoire après la vaccination influenza -Québec 2000. *RMTC* 2001;27:85-90.
4. Comité consultatif national en immunisation (CCNI). Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2001-2002. *RMTC* 2001;27(DCC-4):1-24.
5. De Serres G, Grenier JL, Toth E, Ménard S, Skowronski D et le groupe central ESPRI. The clinical spectrum of the oculo-respiratory syndrome after influenza vaccination. En préparation.
6. Fredette MJ, De Serres G, Malenfant M. Ophthalmological features of the oculo-respiratory syndrome after influenza vaccination. En préparation.
7. Skowronski D, De Serres G, Hébert J, Stark D, Warrington R, Macnabb J, Shadmani R, Rochette L, MacDonald D, Patrick DM, Duval B. Skin testing to evaluate oculo-respiratory syndrome (ORS) associated with influenza vaccination during the 2000-2001 season. Soumis à *Vaccine*.
8. Plotkin SA et Oreinstein WA. *Vaccines*. 3<sup>rd</sup> Ed. WB Saunders, Philadelphia 1999, 1230 p.
9. Orr P et le Comité consultatif national en immunisation (CCNI). Déclaration supplémentaire pour la saison 2001-2002 : vaccin antigrippal chez les personnes souffrant du syndrome oculo-respiratoire suite à une vaccination antigrippale antérieure. *RMTC* 2001;27(DCC-7):1-7.
10. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, Deeks J. Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. *Vaccine* 2000;18:957-1030.
11. De Courval F. Intention des parents à faire vacciner leur enfant contre la varicelle. Mémoire de maîtrise. Université Laval, septembre 2001.