

Rapport intérimaire de surveillance de la sécurité de la première dose du vaccin contre le méningocoque de séro groupe B au Saguenay–Lac-Saint-Jean

Direction des risques biologiques et de la santé au travail

Juillet 2014

AUTEURS

Gaston De Serres, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Marie-Claude Gariépy, Axe de recherche immunologie-infectiologie, CHU de Québec

Marie-Noëlle Billard, Axe de recherche immunologie-infectiologie, CHU de Québec

Isabelle Rouleau, Axe de recherche immunologie-infectiologie, CHU de Québec

AVEC LA COLLABORATION DE

Nicole Boulianne, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Eveline Toth, Direction de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec

Monique Landry, Direction de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec

Hélène Gagné, Direction de la santé publique du Saguenay–Lac-Saint-Jean

Chantal Bilodeau, Direction de la santé publique du Saguenay–Lac-Saint-Jean

Sylvie Belley, Direction de la santé publique du Saguenay–Lac-Saint-Jean

Vladimir Gilca, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Ève Dubé, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Maryline Vivion, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

MISE EN PAGES

Marie-France Richard, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Isabelle Petillot, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

REMERCIEMENTS ET FINANCEMENT

Nous souhaitons remercier France Bouchard, Sophie Auger, Geneviève Deceuninck et les infirmières qui ont rappelé les personnes ayant rapporté des MCI.

Cette surveillance a été financée par le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec.

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Dépôt légal – 3^e trimestre 2014
Bibliothèque et Archives nationales du Québec
Bibliothèque et Archives Canada
ISBN : 978-2-550-71345-6 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2014)

Table des matières

Liste des tableaux.....	III
Liste des figures.....	III
Liste des sigles et acronymes	V
Résumé	1
Résumé exécutif	3
1 Introduction	7
1.1 Mise en contexte	7
1.2 Manifestations cliniques inhabituelles (MCI) du vaccin 4CMenB à surveiller	7
2 Objectifs de la surveillance de la sécurité du vaccin	9
2.1 Objectifs de la surveillance active des MCI.....	9
2.1.1 Objectif principal	9
2.1.2 Objectifs secondaires	9
2.2 Objectifs de la surveillance passive (ESPRI) des MCI.....	9
2.2.1 Objectif principal	9
2.2.2 Objectif secondaire	9
3 Méthodologie.....	11
3.1 Population à l'étude.....	11
3.2 Information sur la surveillance active et aide-mémoire.....	11
3.3 Enquête électronique.....	11
3.4 Informations recueillies.....	11
3.5 Investigation téléphonique des cas sérieux	12
3.6 Analyse statistique.....	12
3.7 Éthique.....	12
3.8 Surveillance passive des MCI.....	13
4 Résultats de la surveillance active.....	15
4.1 Caractéristiques des participants.....	15
4.2 Fièvre	16
4.2.1 Prise d'antipyrétique en prophylaxie : impact sur l'incidence et la sévérité de la fièvre.....	17
4.3 Problèmes de santé ayant causé de l'absentéisme ou une consultation médicale	20
4.3.1 Problèmes de santé enquêtés par une infirmière.....	21
4.3.2 Absentéisme attribuable à la vaccination avec le 4CMenB	23
4.4 Commentaires spontanés.....	24
4.5 Intention de recevoir la prochaine dose	24
5 Résultats de la surveillance passive	27
5.1 Surveillance passive (ESPRI)	27
5.2 MCI rapportées à la surveillance passive et à la surveillance active	29
6 Discussion.....	31
7 Bibliographie.....	35
Annexe 1 Feuillelet d'information remis aux vaccinés.....	37
Annexe 2 Critères pour déterminer les individus devant être appelés par une infirmière pour évaluer leurs problèmes de santé.....	41

Liste des tableaux

Tableau 1	Caractéristiques des personnes vaccinées contre le méningocoque de sérotype B inscrites dans le fichier V09 selon la présence d'une adresse de courrier électronique et la réponse au questionnaire électronique.....	15
Tableau 2	Coadministration de vaccins, prophylaxie antipyrétique et fièvre selon l'âge à la vaccination	17
Tableau 3	Fièvre selon l'âge à la vaccination et la prise de prophylaxie antipyrétique.....	18
Tableau 4	Problèmes de santé ayant mené à de l'absentéisme ou à une consultation médicale selon l'âge à la vaccination	20
Tableau 5	Problèmes de santé (non mutuellement exclusifs) rapportés dans le questionnaire électronique par les individus ayant eu de l'absentéisme ou une consultation médicale au cours des sept jours suivant la vaccination par groupe d'âge	21
Tableau 6	Problème de santé principal chez les patients répondant aux critères pour être appelés par l'infirmière (annexe 2)	22
Tableau 7	Absentéisme du vacciné pour fièvre, malaises généraux ou réactions locales commencés dans les premières 48 heures et attribuable au 4CMenB.....	24
Tableau 8	Intention de recevoir la deuxième dose selon l'âge à la vaccination	25
Tableau 9	Pourcentage des 154 vaccinés qui n'ont probablement ou certainement pas l'intention de recevoir de deuxième dose selon les raisons mentionnées	25
Tableau 10	Nombre et taux de MCI déclarées au système ESPRI par 10 000 doses administrées à la suite d'une première dose de vaccin contre le méningocoque de sérotype B, RSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean au 7 juillet 2014.....	28

Liste des figures

Figure 1	Proportion d'incidence de fièvre par journée postvaccination et selon l'âge	16
Figure 2	Prévalence de la fièvre par journée postvaccination et par tranche d'âge	16
Figure 3	Proportion de vaccinés ayant rapporté la prise d'un antipyrétique en prophylaxie selon le type de médicament et le nombre moyen de doses utilisées.....	18
Figure 4	Proportion de vaccinés ayant rapporté de la fièvre aux jours 1 et 2 selon l'âge et le nombre de doses d'antipyrétique en prophylaxie	19
Figure 5	Cas de MCI signalés en surveillance passive et active entre le 5 mai et le 2 juillet 2014, à la suite de la vaccination contre le méningocoque de sérotype B dans la RSS 02 (Saguenay–Lac-Saint-Jean).....	29

Liste des sigles et acronymes

4CMenB	Vaccin à quatre composantes contre le méningocoque de sérotype B
CIQ	Comité sur l'immunisation du Québec
CSSS	Centre de santé et de services sociaux
DSP	Direction de santé publique
ESPRI	Effets secondaires possiblement reliés à l'immunisation
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
MCI	Manifestations cliniques inhabituelles
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
RAMQ	Régie d'assurance maladie du Québec
RSS	Région sociosanitaire
V09	Fichier électronique provincial de vaccination contre le méningocoque

Résumé

Introduction

Afin de contrôler une situation de transmission du méningocoque de sérotype B plus élevée dans la région sociosanitaire (RSS) du Saguenay–Lac-Saint-Jean (02) que dans le reste du Québec et qui perdure depuis 2004, une campagne de vaccination ciblée a été menée auprès des jeunes de 20 ans et moins qui résident ou qui fréquentent un établissement d'enseignement dans cette région. Une surveillance rehaussée a été mise en place pour évaluer en temps réel la survenue de manifestations cliniques inhabituelles (MCI) survenant après l'immunisation, afin de pouvoir informer rapidement le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) et la Direction de santé publique (DSP) de la RSS 02 en cas d'émergence d'un problème de sécurité lié à ce nouveau vaccin à quatre composantes (4CMenB).

Méthodologie

Ce rapport couvre l'expérience des personnes domiciliées dans la RSS 02 ayant reçu leur première dose de 4CMenB entre le 5 mai et le 17 juin 2014. Cette surveillance comprenait une surveillance active faite par voie électronique auprès de tous les vaccinés ayant fourni une adresse courriel et la surveillance passive des manifestations cliniques inhabituelles (MCI) survenant après l'immunisation (ESPRI) déjà en place au Québec. Pour la surveillance active, toutes les personnes vaccinées qui avaient fourni leur adresse électronique sur le formulaire de consentement à la vaccination ont reçu un courriel sept jours après la vaccination pour les inviter à compléter un questionnaire électronique.

Résultats

Entre le 5 mai et le 17 juin 2014, 43 740 personnes âgées de 2 mois à 20 ans et domiciliées dans la RSS 02 ont reçu une première dose du vaccin 4CMenB. Parmi celles-ci, 29 853 (68 %) ont fourni une adresse courriel et 12 332 (28 % de tous les vaccinés, 44 % de ceux qui avaient une adresse courriel valide et qui ont reçu le questionnaire) avaient complété le questionnaire électronique au 2 juillet 2014. Parmi ces derniers, 9 % ont rapporté avoir commencé à présenter de la fièvre au cours des 48 heures suivant la vaccination et 1,9 % dans les jours 3 à 7. La fréquence de la fièvre était plus élevée chez les moins de 2 ans (14 %-15 %) que chez les enfants de 2 à 4 ans (12 %) et que chez les 5 ans et plus (6-8 %). Chez les enfants de moins de 2 ans, la prise de médicament en prophylaxie de la fièvre réduisait d'environ 50 % la probabilité de faire de la fièvre au cours des premières 48 heures par rapport aux enfants qui n'en avaient pas pris. Au total, 6 % des répondants ont eu un problème de santé dans les sept jours suivant la vaccination qui a entraîné de l'absentéisme de la personne vaccinée ou d'un parent et 1,2 % ont consulté un médecin. Les problèmes les plus fréquemment rapportés étaient les malaises généraux (56 %), les réactions locales (49 %) et les problèmes digestifs (34 %) ou respiratoires (24 %). Un seul cas de convulsion fébrile a été identifié et aucune hospitalisation n'a été liée au vaccin. L'absentéisme attribuable aux réactions locales ou à la fièvre ou aux malaises généraux commencés au cours des 48 heures suivant la vaccination a été estimé à 4,4 % pour les jeunes de 5 à 16 ans et à 3,1 % pour les 2 à 4 ans. Des commentaires libres ont été écrits par 20 % des répondants, dont 83 % rapportaient de la douleur au site d'injection.

Parmi les 12 332 personnes qui ont rempli le questionnaire, 99 % ont indiqué qu'elles avaient probablement ou certainement l'intention de recevoir la prochaine dose de vaccin, alors que cette proportion est de 92 % parmi les 764 ayant rapporté de l'absentéisme ou une consultation médicale.

Pour la surveillance passive, 56 cas de MCI ont été signalés au programme ESPRI et parmi les cas de MCI saisis, 46 % étaient des problèmes d'allure allergique, 29 % de la fièvre et 19 % une réaction locale importante. Un cas de convulsion fébrile a été signalé.

Conclusion

Cette surveillance n'a pas identifié de problème de santé grave ou inhabituel associé au vaccin, mais a confirmé une fréquence significative de réactions locales douloureuses ainsi que de la fièvre et des malaises généraux causant de l'absentéisme.

Résumé exécutif

Introduction

Afin de contrôler une situation de transmission du méningocoque de sérotype B plus élevée dans la RSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean (02) que dans le reste du Québec et qui perdure depuis 2004, le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) a formulé une recommandation de vaccination contre ce méningocoque visant les jeunes de 20 ans et moins qui résident ou qui fréquentent un établissement d'enseignement dans cette région[1]. Dans son avis, le CIQ mentionne que cette intervention de santé publique, qui se veut limitée dans le temps et l'espace, devait faire l'objet d'une évaluation rigoureuse pour que les leçons qui en seraient tirées puissent aider à définir l'utilisation future de ce vaccin. Le plan d'évaluation de l'impact de cette vaccination ciblée comprend plusieurs volets, dont la surveillance des manifestations cliniques inhabituelles (MCI) à la suite de la vaccination. Ce rapport intérimaire présente les résultats obtenus par cette surveillance à l'issue de l'administration de la première dose du vaccin à 4 composantes contre le méningocoque B (4CMenB, Bexsero® de la compagnie Novartis).

Objectifs

L'objectif général de cette surveillance était d'évaluer en temps réel la survenue de manifestations cliniques inhabituelles (MCI) postvaccinales, afin de pouvoir informer rapidement le MSSS et la DSP de la RSS 02 de l'émergence d'un problème de sécurité lié à ce vaccin.

La surveillance de la sécurité du vaccin 4CMenB comprenait une surveillance active faite par voie électronique auprès de tous les vaccinés ayant fourni une adresse courriel et la surveillance passive des manifestations cliniques inhabituelles (MCI) survenant après l'immunisation (ESPRI) déjà en place au Québec et couvrant l'ensemble des vaccins administrés au Québec.

La surveillance active avait pour objectif principal d'estimer en temps réel la fréquence de manifestations cliniques inhabituelles ayant mené à de l'absentéisme (de la personne vaccinée ou d'un parent) ou à des consultations médicales attribuables au vaccin 4CMenB. Elle visait à estimer pour la période des 7 jours suivant la vaccination avec le 4CMenB :

- 1) La fréquence des fièvres élevées ($\geq 40,5$ °C);
- 2) L'effet protecteur de la prise d'antipyrétique en prophylaxie chez les enfants de moins de deux ans sur la fréquence et l'intensité de la fièvre;
- 3) La fréquence des convulsions fébriles;
- 4) La fréquence des arthralgies sévères transitoires;
- 5) L'impact des MCI sur l'intention de recevoir la deuxième dose de 4CMenB ou les autres vaccinations prévues au calendrier régulier de vaccination.

Méthodologie

La surveillance des MCI décrite dans ce rapport couvre l'expérience des personnes domiciliées dans la RSS 02 ayant reçu leur première dose de 4CMenB durant la première vague de la campagne, soit entre le 5 mai et le 17 juin 2014.

Toutes les personnes vaccinées ont été invitées à fournir leur adresse électronique sur le formulaire de consentement à la vaccination. Cette adresse courriel ainsi que les informations sur l'acte vaccinal comme la date de vaccination et le numéro de lot ont été saisies dans le fichier électronique provincial de vaccination (V09). Sept jours après la vaccination, un message électronique a été

envoyé à toutes les personnes vaccinées ayant fourni une adresse courriel. Ce message était personnalisé pour chaque personne vaccinée et comportait une courte description des activités de surveillance. L'individu vacciné ou son parent était invité à compléter un questionnaire électronique en cliquant sur un lien sécurisé qui le redirigeait vers le questionnaire électronique.

Résultats

Entre le 5 mai et le 17 juin 2014, 43 740 personnes âgées de 2 mois à 20 ans et domiciliées dans la RSS du Saguenay-Lac-Saint-Jean ont reçu une première dose du vaccin 4CMenB. Parmi celles-ci, 29 853 (68 %) ont fourni une adresse courriel dont 1 349 (4,5 %) étaient invalides ou erronées et 609 (2,0 %) dont l'adresse courriel a été saisie trop tard pour que la personne vaccinée puisse participer à l'enquête. Parmi les 27 895 personnes vaccinées avec une adresse valide à qui un courriel a été envoyé, 12 332 (44,2 %) avaient complété le questionnaire électronique au 2 juillet 2014, soit 28,2 % de l'ensemble des vaccinés.

Surveillance active

Parmi les 12 332 participants à la surveillance active, 1 346 (10,9 %) ont rapporté de la fièvre dans les 7 jours suivant la vaccination. La fièvre a commencé dans les 48 heures suivant la vaccination chez 9 % (1 154) des vaccinés et pour 1,9 % (191) elle a commencé durant les jours 3 à 7 ($p < 0,001$).

Même si la prise de médicament en prophylaxie de la fièvre était recommandée chez les enfants de moins de deux ans, 70 % de l'ensemble des répondants ont déclaré en avoir pris (67 % des vaccinés âgés de > 2 ans). Toutefois, cette proportion varie selon l'âge à la vaccination passant de 93 % chez les moins de 2 ans à 43 % chez les plus de 17 ans (chi carré tendance ($p < 0,001$)). Pour tous les groupes d'âge, l'acétaminophène a été le médicament le plus souvent administré.

La fréquence de la fièvre était plus élevée chez les moins de 2 ans (14 %-15 %) que chez les enfants de 2 à 4 ans (12 %) et que chez les 5 ans et plus (6-8 %). Chez les enfants de moins de 2 ans, la proportion ayant présenté de la fièvre dans les premières 48 heures était plus faible chez ceux qui avaient reçu le vaccin contre le méningocoque de sérotype B seul que chez ceux qui l'avaient reçu en coadministration avec d'autres vaccins pédiatriques, mais cette différence n'était pas significative (13 % vs 19 %, $p = 0,09$). Globalement, la température maximale moyenne était de 38,9 °C et était semblable entre les vaccinés de moins de deux ans (38,8 °C) et ceux de 2 à 20 ans (39 °C). Le pourcentage d'enfants ayant déclaré une fièvre maximale $\geq 40,5$ °C était de < 1 %. La durée moyenne de la fièvre commencée dans les 48 heures suivant la vaccination était de 1,8 jour et la médiane de 2 jours.

Chez les enfants de moins de 2 ans, la prise d'antipyrétique a réduit d'environ 50 % la probabilité de faire de la fièvre au cours des premières 48 heures par rapport aux enfants qui n'en avaient pas pris (2-11 mois 14 % vs 31 %, 12-23 mois 13 % vs 23 %, $p < 0,001$). L'effet de la prophylaxie était plus marqué chez ceux avec coadministration d'autres vaccins que chez ceux qui avaient reçu le 4CMenB seul. La réduction du risque de fièvre était plus grande chez ceux qui avaient pris 2 doses ou plus d'antipyrétique en prophylaxie que chez ceux qui en avaient pris une seule.

Au total, 764 (6,2 %) des répondants ont déclaré un problème de santé ayant entraîné une absence (de la personne vaccinée ou d'une autre personne) ou une consultation médicale dans les sept jours ayant suivi la vaccination. Globalement, 6 % des jeunes se sont absentés et 1,2 % ont consulté un médecin. Pour 46 % des absences de la personne vaccinée, il y a eu aussi absentéisme d'une autre personne pour en prendre soin. Cette proportion varie inversement à l'âge de la personne vaccinée. Ainsi, 56 % des absences chez les enfants de moins de 5 ans ont entraîné aussi l'absence d'une autre personne, alors que cette proportion est de 48 % chez les 5-11 ans, 25 % chez les 12 à 16 ans

et 12,5 % chez les ≥ 17 ans. Les problèmes les plus fréquemment rapportés étaient les malaises généraux (56 %), les réactions locales (49 %), les problèmes digestifs (34 %) ou respiratoires (24 %).

Parmi ces 764 cas, 290 présentaient des problèmes plus sérieux qu'une infirmière devait valider par entrevue téléphonique. Parmi les personnes rejointes et qui répondaient aux critères préétablis, les problèmes les plus fréquents étaient des réactions systémiques ayant duré 4 jours ou plus (114), des réactions locales ayant duré 4 jours ou plus (79), des problèmes respiratoires (13), des problèmes cutanés d'allure allergique (8) ou non (2) et des arthralgies (5). Un seul cas de convulsion fébrile a été identifié chez un enfant de 1 an. Parmi les huit patients ayant déclaré avoir été hospitalisés, quatre se sont avérés être des visites de moins de 12 heures à l'urgence et un autre était à l'extérieur de la fenêtre d'observation (otite débutée au jour 7 et hospitalisation au jour 10). Les 3 autres hospitalisations étaient attribuables à des problèmes respiratoires et ne semblaient pas liées à la vaccination.

L'absentéisme attribuable aux réactions locales ou à la fièvre ou aux malaises généraux commencés dans les 48 heures suivant la vaccination a été estimé à 4,4 % pour les jeunes de 5 à 16 ans, à 3,1 % pour les 2-4 ans, à 0,9 % et 2,2 % pour les 2-11 mois et les 12-23 mois et à 1 % pour les 17 à 20 ans.

Le questionnaire comprenait une section de commentaires libres qui a été complétée par 20 % (2 440) des répondants. Près de 90 % d'entre eux rapportaient un problème de santé qui n'avait pas mené à de l'absentéisme ou à une consultation médicale. Le problème le plus fréquent était la douleur au site d'injection (83 %), alors que la fièvre et les atteintes de l'état général ont été mentionnées par 32 %.

Parmi les 12 332 personnes qui ont rempli le questionnaire, 99 % ont indiqué qu'elles avaient probablement ou certainement l'intention de recevoir la prochaine dose de vaccin, alors que cette proportion reste à 92 % parmi les 764 ayant rapporté de l'absentéisme ou une consultation médicale.

Pour la surveillance passive, 56 cas de MCI ont été signalés au programme ESPRI entre le 5 mai et le 2 juillet 2014 dont 49 avaient été enquêtés au 7 juillet, 39 avaient été saisis dans le fichier ESPRI et 37 faisaient partie de la tranche d'âge visée par la vaccination massive (0-20 ans). Parmi les signalements saisis, 46 % (n = 17) étaient pour des problèmes d'allure allergique, 30 % (n = 11) avaient déclaré de la fièvre et 19 % (n = 7) une réaction locale importante. Un cas d'arthralgie et une convulsion fébrile (enfant âgé de 6 mois) ont été signalés.

Discussion et conclusion

Bien que seulement le quart des vaccinés aient participé à la surveillance active à la suite de l'administration de la première dose de vaccin, ces 12 332 jeunes représentent néanmoins un groupe plus important que le total des participants inclus dans l'ensemble des études réalisées par Novartis avant la mise en marché du vaccin[1]. Cette surveillance n'a pas identifié de problème de santé grave ou inhabituel associé au vaccin, mais a confirmé une fréquence significative de réactions locales douloureuses, ainsi que de la fièvre et des malaises généraux d'une intensité suffisante pour entraîner de l'absentéisme. Malgré cela, la quasi-totalité des vaccinés ont l'intention de recevoir la seconde dose.

En conclusion, la surveillance n'a pas identifié de signal inquiétant lors de la première dose du vaccin 4CMenB concernant son profil de sécurité qui puisse remettre en cause la poursuite de la campagne de vaccination. La campagne se continuera donc comme prévu en vue d'administrer la seconde dose de vaccination et la surveillance se poursuivra pour s'assurer que tout se déroule de façon sécuritaire et conforme aux attentes.

1 Introduction

1.1 Mise en contexte

Afin de contrôler une situation de transmission du méningocoque de séro groupe B plus élevée dans la RSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean (RSS 02) que dans le reste du Québec et qui perdure depuis 2004, le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) a formulé une recommandation de la vaccination contre le méningocoque de séro groupe B visant les jeunes de 20 ans et moins qui résident ou qui fréquentent un établissement d'enseignement dans cette région[1]. Dans son avis, le CIQ mentionne que cette intervention de santé publique, qui se veut limitée dans le temps et l'espace, devrait faire l'objet d'une évaluation rigoureuse pour que les leçons qui en seraient tirées puissent aider à définir l'utilisation future de ce vaccin. Le plan d'évaluation de l'impact de cette vaccination ciblée comprenait plusieurs volets, dont la surveillance des manifestations cliniques inhabituelles (MCI) à la suite de la vaccination. Ce rapport intérimaire présente les résultats obtenus par cette surveillance à l'issue de l'administration de la première dose du vaccin à 4 composantes contre le méningocoque B (4CMenB, Bexsero® de la compagnie Novartis).

1.2 Manifestations cliniques inhabituelles (MCI) du vaccin 4CMenB à surveiller

Les données de sécurité du vaccin 4CMenB disponibles lors de la mise sur pied de la campagne de vaccination réalisée au Saguenay–Lac-Saint-Jean reposaient sur 9 études cliniques publiées[1]. Ces études ont été réalisées auprès d'environ 8 000 personnes, incluant 4 800 enfants âgés de moins de 12 mois, 1 600 enfants de 12 à 24 mois, 84 enfants de 40-43 mois et 1 738 adolescents et adultes de 11 à 50 ans. En dehors de ces essais cliniques, le vaccin a été utilisé lors de certaines interventions aux États-Unis, incluant un peu plus de 5 000 étudiants de l'Université de Princeton[2] vaccinés en décembre 2013 et près de 9 000 étudiants de l'Université de Californie à Santa Barbara[3] vaccinés en février 2014.

Les études cliniques avec le 4CMenB ont montré qu'il causait, entre autres, une fréquence plus élevée d'épisodes de fièvre et de réactions locales que les autres vaccins pédiatriques[4]. La fréquence des effets secondaires varie selon le groupe d'âge et la coadministration avec d'autres vaccins pédiatriques. L'avis du CIQ a fait ressortir un certain nombre de points d'intérêt devant faire l'objet d'une surveillance accrue, soit la maladie de Kawasaki, les convulsions, la fièvre élevée et les arthralgies transitoires sévères et l'absentéisme relativement élevé à la suite de la vaccination[1].

La maladie de Kawasaki (MK) est une maladie immunologique qui cause une vascularite fébrile affectant les artères de petit et moyen calibre. Cette maladie évolue généralement favorablement en 2 à 3 semaines et il existe un traitement efficace basé sur l'utilisation d'immunoglobulines. Cependant, si elle n'est pas détectée rapidement, la maladie peut entraîner des atteintes cardiaques et causer des anévrismes des artères coronaires. La MK est rare et survient surtout chez les enfants de moins de 5 ans. Dans les études cliniques, elle a été rapportée chez 6 des 6 403 enfants ayant reçu les 4CMenB et un des 1 694 enfants du groupe témoin (vaccinés avec les vaccins de routine)[1]. Un seul des cas était survenu dans la semaine suivant la vaccination. Le risque de MK dans ces études cliniques était d'environ 90 cas par 100 000 personnes-années (p.-a) parmi les sujets ayant reçu le vaccin 4CMenB et d'environ 60 cas par 100 000 p.-a parmi les sujets ayant reçu les vaccins de routine. Bien que ces fréquences ne soient pas statistiquement différentes et puissent être causées simplement par des variations aléatoires dans la fréquence de la maladie, il était essentiel d'exercer une surveillance pour s'assurer que le vaccin n'en augmente pas la survenue.

Pour les convulsions, il y a eu 8 cas parmi 2 481 nourrissons ayant reçu le 4CMenB et aucun cas parmi les 1 149 nourrissons ayant été vaccinés avec les vaccins de routine ayant participé aux essais cliniques[1]. Quatre de ces convulsions (1/620 nourrissons) étaient des convulsions fébriles survenues dans les 24 heures de la vaccination (2 après la première et 2 après la deuxième dose), alors que les quatre autres sont survenues 2, 6, 8 et 25 semaines après la 3^e dose de vaccin. La survenue de convulsions fébriles ne serait pas surprenante compte tenu de la fréquence de la fièvre associée à ce vaccin.

Une température rectale de $\geq 38,5$ °C dans les 6 heures suivant la vaccination a été rapportée chez 65 % des nourrissons vaccinés avec 4CMenB et chez les 32 % vaccinés avec les vaccins de routine seuls[5]. Une fièvre de ≥ 40 °C a été rapportée chez 1,2 % des nourrissons vaccinés avec 4CMenB, alors que ce niveau de fièvre touche 0,2 % de ceux qui ont reçu les vaccins pédiatriques de routine. La fièvre a été rapportée plus souvent après la première et la deuxième dose du vaccin, souvent durant les premières six heures après la vaccination et durerait généralement moins de 48 heures[4-6]. Il est possible que l'utilisation d'acétaminophène après la vaccination prévienne non seulement la fièvre, mais aussi les convulsions. C'est pourquoi le CIQ a recommandé l'utilisation de cette prophylaxie antipyrétique chez les enfants de moins de deux ans vaccinés avec le 4CMenB[1].

Pour les arthralgies, parmi 84 enfants vaccinés à l'âge de 40-43 mois, 12 % ont rapporté une arthralgie sévère transitoire (sans définition précise dans la publication)[7-8]. Cette fréquence élevée a été rapportée seulement dans une étude, mais soulève quand même des préoccupations.

L'absentéisme à la suite de la vaccination a aussi été rapporté par 12 % des adolescents et 9 % des adultes à la suite de la vaccination avec le vaccin 4CMenB[9]. Si un fort pourcentage de vaccinés ou de leurs parents doivent s'absenter en raison des effets secondaires du vaccin, cela pourrait augmenter considérablement les coûts sociaux associés à la vaccination.

2 Objectifs de la surveillance de la sécurité du vaccin

L'objectif général de cette surveillance était d'évaluer en temps réel la nature et la fréquence des manifestations cliniques inhabituelles (MCI) postvaccinales, afin de pouvoir informer rapidement le MSSS et la Direction de santé publique (DSP) de la RSS 02 de l'émergence d'un problème de sécurité lié à ce vaccin.

La surveillance de la sécurité du vaccin 4CMenB comprenait deux composantes :

1. Une surveillance active faite par voie électronique auprès de tous les vaccinés ayant fourni une adresse courriel;
2. Une surveillance passive des manifestations cliniques inhabituelles (MCI) survenant après l'immunisation (ESPRI) déjà en place au Québec et couvrant l'ensemble des vaccins administrés au Québec.

2.1 Objectifs de la surveillance active des MCI

2.1.1 OBJECTIF PRINCIPAL

L'objectif principal était d'estimer en temps réel la nature et la fréquence de manifestations cliniques inhabituelles ayant mené à des consultations médicales ou à de l'absentéisme (de la personne vaccinée ou d'un parent) attribuables au vaccin 4CMenB.

2.1.2 OBJECTIFS SECONDAIRES

Les objectifs secondaires étaient d'estimer pour la période des 7 jours suivant la vaccination avec le 4CMenB :

- 1) La fréquence des fièvres élevées ($\geq 40,5$ °C);
- 2) L'effet protecteur de la prise d'antipyrétique en prophylaxie chez les enfants de moins de deux ans sur la fréquence et l'intensité de la fièvre;
- 3) La fréquence des convulsions fébriles;
- 4) La fréquence des arthralgies sévères transitoires;
- 5) L'impact des MCI sur l'intention de recevoir la deuxième dose de 4CMenB ou les autres vaccins prévus au calendrier régulier de vaccination.

2.2 Objectifs de la surveillance passive (ESPRI) des MCI

2.2.1 OBJECTIF PRINCIPAL

L'objectif principal était d'estimer la fréquence des MCI rapportées par les professionnels de la santé pour l'ensemble des personnes vaccinées dans la RSS 02, incluant la maladie de Kawasaki.

2.2.2 OBJECTIF SECONDAIRE

L'objectif secondaire était de comparer le type des MCI rapportées au système ESPRI à celui observé par la surveillance active pour s'assurer d'avoir un portrait global.

3 Méthodologie

3.1 Population à l'étude

La campagne de vaccination contre le méningocoque de séro groupe B vise les jeunes nés entre le 6 mai 1993 et le 31 décembre 2014 résidant dans la RSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean ou y fréquentant un établissement d'enseignement. La surveillance active des MCI décrite dans ce rapport couvre l'expérience des personnes domiciliées dans la RSS 02, ayant reçu leur première dose de 4CMenB durant la première vague de la campagne, soit entre le 5 mai et le 17 juin 2014.

Toutes les personnes vaccinées dans le cadre de la campagne de vaccination contre le méningocoque de séro groupe B réalisée au Saguenay–Lac-Saint-Jean ont été invitées à fournir leur adresse électronique sur le formulaire de consentement à la vaccination. Cette adresse courriel ainsi que les informations sur l'acte vaccinal, comme la date de vaccination et le numéro de lot, ont été saisies par le personnel des CSSS de vaccination dans le fichier électronique provincial de vaccination contre la rougeole (V09), adapté pour recueillir les informations concernant la vaccination avec le vaccin 4CMenB.

3.2 Information sur la surveillance active et aide-mémoire

Lors de la vaccination, les personnes vaccinées ont reçu un feuillet décrivant les effets secondaires attendus à la suite de la vaccination avec le vaccin 4CMenB (annexe 1). Ce feuillet décrivait la surveillance active qui allait être réalisée et informait les personnes vaccinées qu'elles allaient recevoir un courriel sept jours après la vaccination les invitant à remplir un questionnaire en ligne. Le feuillet incluait aussi un aide-mémoire permettant de noter la présence de fièvre ou de tout autre problème de santé ayant causé une absence ou ayant requis une consultation médicale durant les 7 jours suivant la vaccination. Cet aide-mémoire avait une section permettant de noter de l'information relative à la prise d'acétaminophène pour prévenir l'apparition de fièvre (prophylaxie antipyrétique).

3.3 Enquête électronique

Sept jours après la vaccination, un message électronique a été envoyé à toutes les personnes vaccinées ayant fourni une adresse courriel lors de la vaccination. Ce message était personnalisé pour chaque personne vaccinée (p. ex. : nom et date de la vaccination) et comportait une courte description des activités de surveillance. La personne vaccinée ou son parent était invité à compléter un questionnaire électronique en cliquant sur un lien sécurisé (adresse URL) qui la redirigeait vers le questionnaire électronique. La gestion de l'enquête (p. ex. : plateforme du questionnaire électronique, gestion des envois de courriels et des répondants) a été faite via la firme Simple Sondage (OutSideSoft Solutions inc., Saint-Jean-sur-Richelieu, Québec).

3.4 Informations recueillies

Le questionnaire électronique recueillait l'information sur l'administration concomitante d'autres vaccins et sur la prise d'antipyrétique en prophylaxie. Le questionnaire recherchait l'apparition de fièvre, ainsi que tout autre problème de santé ayant entraîné de l'absentéisme d'un parent ou de la personne vaccinée et ceux ayant requis une consultation médicale durant une période de sept jours suivant la vaccination. Si une absence ou une consultation médicale était rapportée, des questions

recherchaient le type de problème de santé et le(s) jour(s) où le problème était présent. On demandait aussi aux participants s'ils avaient l'intention de recevoir la deuxième dose de vaccin 4CMenB et, pour ceux qui répondaient « probablement pas » ou « certainement pas », quelle était la raison expliquant leur intention. Enfin, le questionnaire se terminait par une section de commentaires libres permettant de signaler tout problème de santé n'ayant pas causé d'absentéisme ou de consultation médicale, mais dont les participants voulaient en informer la santé publique.

3.5 Investigation téléphonique des cas sérieux

Les questionnaires des participants ayant signalé une absence ou une consultation médicale ont été analysés par l'équipe. Les participants dont le problème de santé répondait à des critères de sévérité préétablis (annexe 2) étaient appelés par une infirmière, afin de valider l'information inscrite dans le sondage électronique et d'obtenir plus de détails sur le problème de santé déclaré.

3.6 Analyse statistique

L'âge en année a été regroupé en catégories. Les enfants de moins de deux ans, qui sont les plus sujets à la fièvre postvaccination et chez qui la prise d'antipyrétique était recommandée ont été séparés en deux groupes : les 0-11 mois et les 12-23 mois. Les 2-4 ans correspondaient aux enfants d'âge préscolaire, les 5-11 ans correspondaient à la tranche d'âge d'enfants de la maternelle à la fin du primaire, les 12-16 ans à ceux du niveau secondaire et les 17-20 ans correspondaient aux jeunes en études postsecondaires ou hors scolaire.

La température maximale en degrés Celsius a été ajustée selon la méthode de mesure. Ainsi, 0,5 °C ont été ajoutés aux températures orales et 0,7 °C aux températures axillaires pour les rendre comparables aux températures rectales.

Tout problème de santé interrompu durant au moins une journée a été considéré comme un épisode résolu.

Les analyses ont été faites avec SAS 9.3. Les proportions ont été comparées avec le test du chi carré et les tendances ont été évaluées avec le chi carré de tendance. Une valeur $p < 0,05$ a été considérée significative.

Une analyse de contenu des commentaires libres et du texte donnant les raisons fournies par les participants qui n'avaient probablement pas ou certainement pas l'intention de recevoir la prochaine dose a été effectuée à l'aide du logiciel N'Vivo 10.

3.7 Éthique

Cette évaluation de la sécurité du 4CMenB durant la campagne de vaccination ciblée contre le méningocoque de séro groupe B dans la RSS 02 a été réalisée dans le cadre d'un mandat d'enquête épidémiologique de santé publique délivré par le directeur national de la santé publique en vertu des pouvoirs octroyés par la loi de la santé publique. Le consentement à la participation à l'enquête électronique a été obtenu lorsque le parent (ou la personne vaccinée âgée de ≥ 14 ans) a accepté de compléter le questionnaire électronique. La confidentialité a été assurée par la dénominalisation des données recueillies et leur présentation sous forme agrégée.

3.8 Surveillance passive des MCI

Selon la Loi de la santé publique du Québec, tout professionnel de la santé habilité à poser un diagnostic ou évaluer la condition de santé d'une personne est obligé de rapporter à la DSP toute manifestation clinique grave ou inhabituelle qu'il croit possiblement associée à la vaccination. De plus, une lettre du directeur de santé publique a été envoyée au réseau des médecins de la RSS 02 avant le début de la campagne de vaccination, afin qu'une attention particulière soit portée à tous les cas de MCI sérieuses de même qu'aux cas de convulsions et de maladie de Kawasaki postvaccination. Une liste hebdomadaire de l'ensemble des MCI déclarées en surveillance passive était partagée avec l'équipe de surveillance active, afin d'assurer le suivi des participants ayant déclaré une MCI.

4 Résultats de la surveillance active

4.1 Caractéristiques des participants

Entre le 5 mai et le 17 juin 2014, 43 740 personnes âgées de 2 mois à 20 ans et domiciliées dans la RSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean ont reçu une première dose du vaccin 4CMenB. Parmi celles-ci, 29 853 (68 %) ont fourni une adresse courriel dont 1 349 (4,5 %) étaient invalides ou erronées et 609 (2,0 %) dont l'adresse courriel a été saisie trop tard pour que la personne vaccinée puisse participer à l'enquête. Parmi les 27 895 personnes vaccinées avec une adresse valide à qui un courriel a été envoyé, 12 332 (44,2 %) avaient complété le questionnaire électronique au 2 juillet 2014, soit 28,2 % de l'ensemble des vaccinés (tableau 1).

Tableau 1 Caractéristiques des personnes vaccinées contre le méningocoque de séro groupe B inscrites dans le fichier V09 selon la présence d'une adresse de courrier électronique et la réponse au questionnaire électronique

	Total des jeunes	Vaccinés			
		Total	Sans courriel	Avec courriel	
				Non-répondants	Répondants au questionnaire
	N = 56 819	N = 43 740 N (77 %)*	N = 13 887 n (32 %)**	N = 17 521 n (40 %)**	N = 12 332 n (28 %)**
Sexe					
Féminin	27 877 (49 %)	21 900 (50 %)	6 739 (49 %)	8 856 (51 %)	6 305 (51 %)
Masculin	28 941 (51 %)	21 839 (50 %)	7 147 (51 %)	8 664 (49 %)	6 028 (49 %)
Âge en années					
< 24 mois	4 479 (8 %)	3 886 (9 %)	7 %	1 355 (8 %)	1 557 (13 %)
2-11 mois	2 018 (4 %)	1 797 (4 %)	431 (3 %)	620 (4 %)	746 (6 %)
12-23 mois	2 461 (4 %)	2 089 (5 %)	543 (4 %)	735 (4 %)	811 (7 %)
2-4 ans	8 395 (15 %)	6 361 (15 %)	1 816 (13 %)	2 086 (12 %)	2 459 (20 %)
5-11 ans	18 806 (33 %)	16 708 (38 %)	4 983 (36 %)	6 658 (38 %)	5 067 (41 %)
12-16 ans	12 927 (23 %)	11 502 (26 %)	4 562 (33 %)	4 777 (27 %)	2 163 (18 %)
17-20 ans	12 212 (21 %)	5 283 (12 %)	1 552 (11 %)	2 644 (15 %)	1 087 (9 %)
Âge moyen \pm s. d.	10,3 \pm 5,7	9,9 \pm 5,5	10,4 \pm 5,4	10,5 \pm 5,6	8,4 \pm 5,4
Âge médian	10	9,8	10,8	10,6	7,7
CSSS de résidence					
Chicoutimi	15 288 (27 %)	11 875 (27 %)	2 546 (18 %)	5 008 (29 %)	4 321 (35 %)
Cléophas-Claveau	4 545 (8 %)	3 569 (8 %)	827 (6 %)	1 736 (10 %)	1 006 (8 %)
Jonquière	13 026 (23 %)	10 129 (23 %)	2 964 (21 %)	4 130 (24 %)	3 035 (25 %)
Lac-Saint-Jean-Est	11 456 (20 %)	8 642 (20 %)	3 252 (23 %)	3 449 (20 %)	1 941 (16 %)
Maria-Chapdelaine	5 573 (10 %)	4 312 (10 %)	1 192 (9 %)	1 925 (11 %)	1 195 (10 %)
Domaine-du-Roy	6 931 (12 %)	5 213 (12 %)	3 106 (22 %)	1 272 (7 %)	835 (7 %)

* Pourcentage par rapport au total des jeunes (selon la ligne).

** Pourcentage par rapport au total des vaccinés (selon la ligne).

Globalement, il y avait peu de différences entre les caractéristiques sociodémographiques des personnes vaccinées ayant fourni une adresse courriel et celles n'en ayant pas fourni, sauf pour certains CSSS de résidence qui étaient légèrement sous-représentés (tableau 1). Alors que le pourcentage des répondants âgés de 2 mois à 11 ans était plus élevé par rapport à leur poids démographique, il était plus faible chez les 12 à 20 ans. L'âge moyen des personnes vaccinées dont le questionnaire électronique a été complété était de 8,4 ans et l'âge médian de 7,7 ans.

4.2 Fièvre

Globalement, 1 346 personnes vaccinées (10,9 % des répondants) ont rapporté de la fièvre dans les 7 jours suivant la vaccination. Les jours 1 et 2 étaient ceux où la proportion d'incidence et la prévalence de la fièvre étaient les plus élevées (figures 1 et 2). Pour 9 % (1 154) des vaccinés, leur fièvre a débuté dans les 48 heures suivant la vaccination et pour 1,9 % (191) elle a commencé entre les jours 3 à 7 ($p < 0,001$). La très grande majorité (95 %) des personnes ayant déclaré une fièvre n'ont eu qu'un seul épisode et 5 % ont eu deux ou trois épisodes de fièvre séparés d'au moins 24 heures.

Figure 1 Proportion d'incidence de fièvre par journée postvaccination et selon l'âge

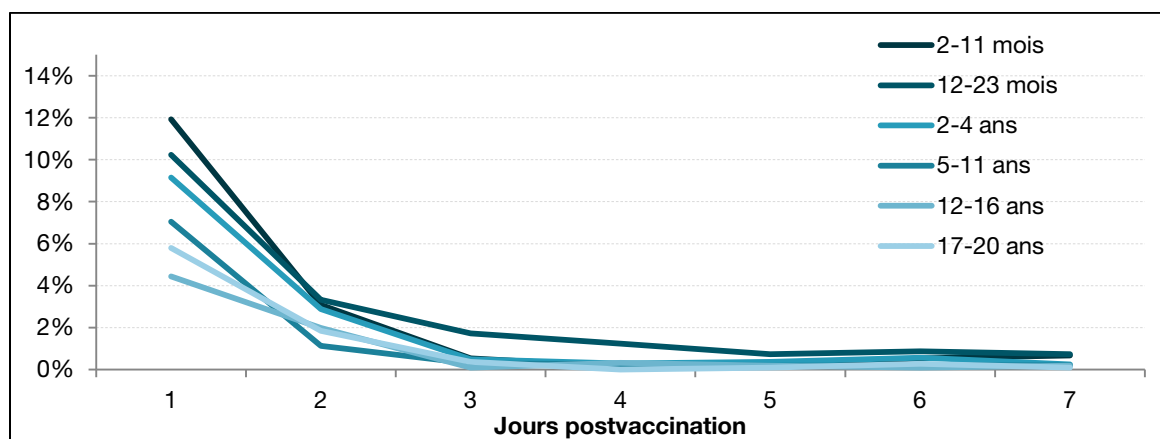
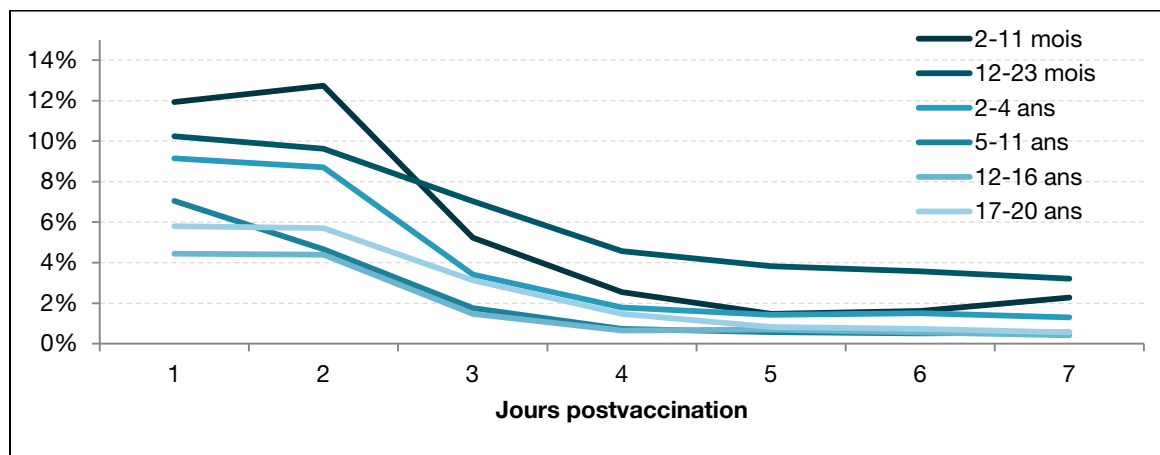


Figure 2 Prévalence de la fièvre par journée postvaccination et par tranche d'âge



4.2.1 PRISE D'ANTIPYRÉTIQUE EN PROPHYLAXIE : IMPACT SUR L'INCIDENCE ET LA SÉVÉRITÉ DE LA FIÈVRE

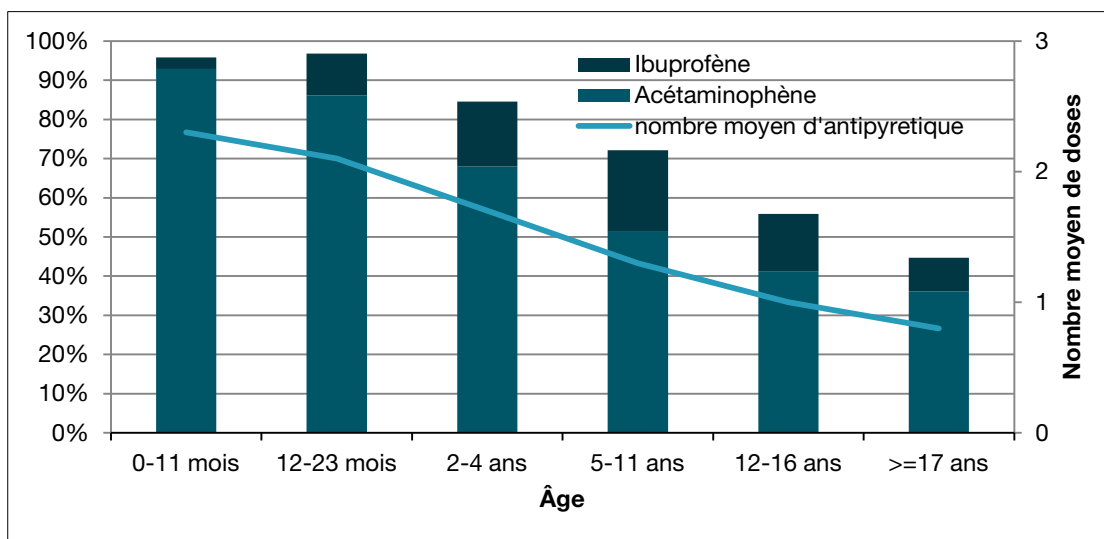
Même si la prise de médicaments en prophylaxie de la fièvre était recommandée chez les enfants de moins de deux ans, 70 % de l'ensemble des répondants ont déclaré en avoir pris (67 % des vaccinés âgés de > 2 ans) (tableau 2). Toutefois, cette proportion varie selon l'âge à la vaccination passant de 93 % chez les moins de 2 ans à 43 % chez les plus de 17 ans (chi carré tendance ($p < 0,001$) (figure 3)). Pour tous les groupes d'âge, l'acétaminophène a été le médicament le plus souvent administré (80 % des antipyrétiques), suivi par l'ibuprofène chez 23 % des répondants. Dans le groupe cible des moins de 2 ans, 96 % ont pris de l'acétaminophène et 8 % ont reçu de l'ibuprofène. Chez les jeunes âgés de plus de deux ans, 26 % ont pris de l'ibuprofène (tableau 2).

Tableau 2 Coadministration de vaccins, prophylaxie antipyrétique et fièvre selon l'âge à la vaccination

	2-11 mois	12-23 mois	2-4 ans	5-11 ans	12-16 ans	17-20 ans	Total
	N = 746	N = 811	N = 2 459	N = 5 067	N = 2 163	N = 1 086	N = 12 332
Coadministration d'autre(s) vaccin(s)	234 (31 %)	111 (14 %)	55 (2 %)	111 (2 %)	22 (1 %)	5 (0 %)	538 (4 %)
Prophylaxie antipyrétique	707 (95 %)	746 (92 %)	1 997 (81 %)	3 534 (70 %)	1 181 (55 %)	472 (43 %)	8 637 (70 %)
0 dose	32 (4 %)	62 (8 %)	435 (18 %)	1 452 (29 %)	898 (42 %)	580 (53 %)	3 459 (28 %)
1 dose	127 (17 %)	173 (21 %)	649 (26 %)	1 425 (28 %)	513 (24 %)	253 (23 %)	3 140 (25 %)
2 doses	159 (21 %)	210 (26 %)	629 (26 %)	1 045 (21 %)	351 (16 %)	112 (10 %)	2 506 (20 %)
3 doses	421 (56 %)	363 (45 %)	719 (29 %)	1 064 (21 %)	317 (15 %)	107 (10 %)	2 991 (24 %)
Moment d'administration de la 1^{re} dose d'antipyrétique							
Avant la vaccination	166 (23 %)	197 (26 %)	523 (26 %)	1 195 (34 %)	304 (26 %)	49 (10 %)	2 434 (28 %)
Au moment de la vaccination	154 (22 %)	164 (22 %)	363 (18 %)	232 (7 %)	91 (8 %)	45 (10 %)	1 049 (12 %)
Après la vaccination	384 (54 %)	379 (51 %)	1 094 (55 %)	2 037 (58 %)	742 (63 %)	345 (73 %)	4 981 (58 %)
Médicament(s) utilisé(s)							
Acétaminophène	693 (98 %)	698 (94 %)	1 672 (84 %)	2 601 (74 %)	892 (76 %)	392 (83 %)	6 948 (80 %)
Ibuprofène	22 (3 %)	87 (12 %)	407 (20 %)	1 054 (30 %)	316 (27 %)	93 (20 %)	1 979 (23 %)
Autre	1 (< 1 %)	0 (0 %)	7 (< 1 %)	10 (0 %)	2 (< 1 %)	6 (1 %)	26 (< 1 %)

Globalement, 58 % des répondants qui ont pris au moins une dose d'antipyrétique ont initié la prophylaxie plus de 15 minutes après la vaccination. Cette proportion était plus faible chez les enfants de moins de 12 ans (55,8 %) que chez les 12 ans et plus (65,8 %). Le nombre moyen de doses d'antipyrétique utilisées en prophylaxie était statistiquement plus élevé parmi les enfants plus jeunes, passant de 2,2 doses chez les moins de 2 ans à 0,8 dose chez les 17 ans et plus.

Figure 3 Proportion de vaccinés ayant rapporté la prise d'un antipyrétique en prophylaxie selon le type de médicament et le nombre moyen de doses utilisées



La fréquence de la fièvre débutant aux jours 1 ou 2 était plus élevée chez les moins de 2 ans (14 %-15 %) que chez les enfants de 2 à 4 ans (12 %) et que chez les 5 ans et plus (6-8 %) (tableau 3, figures 1 et 2).

Chez les enfants de moins de 2 ans, la proportion ayant présenté de la fièvre dans les premières 48 heures était plus faible chez ceux qui avaient reçu le vaccin contre le méningocoque de sérotype B seul que chez ceux qui l'avaient reçu en coadministration avec d'autres vaccins pédiatriques, mais cette différence n'était pas statistiquement significative (13 % vs 19 %, $p = 0,09$).

Tableau 3 Fièvre selon l'âge à la vaccination et la prise de prophylaxie antipyrétique

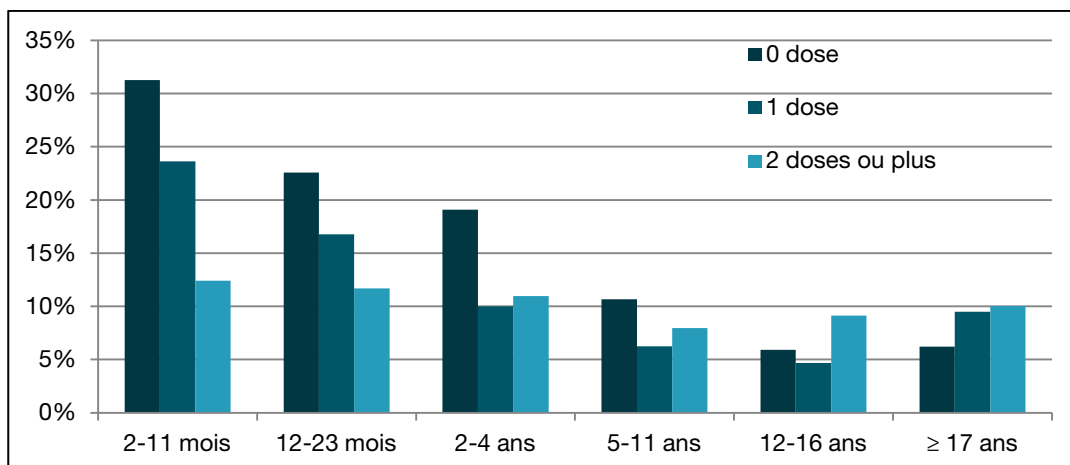
	2-11 mois	12-23 mois	2-4 ans	5-11 ans	12-16 ans	17-20 ans	Total
	N = 746	N = 811	N = 2 459	N = 5 067	N = 2 163	N = 1 086	N = 12 332
Fièvre (début au j 1 ou j 2)	112 (15 %)	110 (14 %)	296 (12 %)	414 (8 %)	139 (6 %)	83 (8 %)	1 154 (9 %)
T° maximale							
< 39 °C (%)	61 (54 %)	51 (46 %)	87 (29 %)	105 (25 %)	27 (19 %)	10 (12 %)	341 (30 %)
39-40,4 °C (%)	29 (26 %)	35 (32 %)	87 (29 %)	117 (28 %)	27 (19 %)	7 (8 %)	302 (26 %)
≥ 40,5 °C (%)	1 (< 1 %)	0 (0 %)	2 (1 %)	4 (1 %)	2 (1 %)	5 (6 %)	14 (1 %)
Non mesurée	21 (19 %)	24 (22 %)	120 (41 %)	188 (45 %)	83 (60 %)	61 (73 %)	497 (43 %)
Fièvre (début au j 1 ou j 2)							
Avec prophylaxie	102 (14 %)	96 (13 %)	213 (11 %)	257 (7 %)	85 (7 %)	46 (10 %)	799 (9 %)
Sans prophylaxie	10 (31 %)	14 (23 %)	83 (19 %)	155 (11 %)	53 (6 %)	36 (6 %)	351 (10 %)
T° maximale (moyenne) en °C							
Avec prophylaxie	38,8	38,9	38,9	39,0	38,9	39,1	38,9
Sans prophylaxie	38,6	38,5	38,9	39,1	39,1	39,4	39,0

Pour 43 % des individus qui ont rapporté de la fièvre débutant aux jours 1 ou 2, la température maximale n'a pas été mesurée ou rapportée. Globalement, le pourcentage d'enfants, adolescents et jeunes adultes ayant déclaré une fièvre maximale $\geq 40,5$ °C était de 0,1 % (n = 14) sur le total des répondants et de 1 % chez ceux qui ont déclaré une fièvre débutant les jours 1 ou 2 (tableau 3). Aucune des fièvres de $\geq 40,5$ °C n'a été observée chez des enfants ayant reçu le vaccin 4CMenB en même temps que d'autres vaccins. Globalement, la température maximale moyenne ajustée pour la méthode de mesure était de 38,9 °C et était semblable entre les vaccinés de moins de deux ans (38,8 °C) et ceux de 2 à 20 ans (39 °C). La durée moyenne de la fièvre commencée dans les 48 heures suivant la vaccination était de 1,8 jour et la médiane de 2 jours. La durée moyenne d'une fièvre commencée dans les 48 heures après la vaccination était légèrement plus longue chez les moins de deux ans que chez les 2-20 ans (2,1 jours vs 1,8 jour, $p < 0,001$).

Globalement, la température maximale moyenne ajustée pour la méthode de mesure ne différait pas selon la prise ou non d'antipyrétique (38,9 °C vs 39,0 °C), mais l'écart était un peu plus grand chez les enfants de moins de deux ans (38,8 °C vs 38,5 °C) que chez les vaccinés de 2-20 ans (38,9 °C vs 39,0 °C) (tableau 3).

Chez les enfants de moins de 2 ans, la prise d'antipyrétique réduisait d'environ 50 % la probabilité de faire de la fièvre au cours des premières 48 heures par rapport aux enfants qui n'en avaient pas pris (2-11 mois 14 % vs 31 %, 12-23 mois 13 % vs 23 %, $p < 0,001$). L'effet de la prophylaxie était plus marqué chez ceux avec coadministration d'autres vaccins que chez ceux qui avaient reçu le 4CMenB seul. La réduction du risque de fièvre était plus grande avec un nombre plus grand de doses d'antipyrétique en prophylaxie (figure 4). Parmi les enfants de moins de 2 ans ayant reçu le 4CMenB seul, la fièvre a été rapportée par 17/83 (20 %) de ceux qui n'ont pas pris de prophylaxie, par 37/235 (16 %) de ceux qui ont pris une dose et par 101/884 (11 %) de ceux qui ont pris deux doses ou plus ($p = 0,12$). Parmi les enfants avec coadministration d'autres vaccins, la fièvre a été rapportée par 7/11 (64 %) de ceux qui n'ont pas pris de prophylaxie, par 22/64 (34 %) de ceux qui ont pris une dose, 38/268 (14 %) qui ont pris deux doses ou plus ($p < 0,001$).

Figure 4 Proportion de vaccinés ayant rapporté de la fièvre aux jours 1 et 2 selon l'âge et le nombre de doses d'antipyrétique en prophylaxie



La prophylaxie antipyrétique réduisait aussi significativement le risque de fièvre chez les 2-4 ans et dans une moindre mesure chez les 5 à 11 ans (tableau 3, figure 4). Cependant, on ne voyait plus d'effet du nombre de doses. Chez les jeunes de 12 ans et plus, la prophylaxie ne réduisait pas le risque de fièvre (tableau 3, figure 4).

4.3 Problèmes de santé ayant causé de l'absentéisme ou une consultation médicale

Au total, 764 (6,2 %) des répondants ont déclaré un problème de santé ayant entraîné une absence (de la personne vaccinée ou d'une autre personne pour prendre soin du vacciné), ou une consultation médicale dans les sept jours ayant suivi la vaccination (tableau 4). Globalement, 6 % des jeunes se sont absentes et 1,2 % ont consulté un médecin. Pour 46 % des absences de la personne vaccinée, il y a eu aussi absentéisme d'une autre personne pour en prendre soin. Ce pourcentage est inversement proportionnel à l'âge de la personne vaccinée. Ainsi, 56 % des absences chez les enfants de moins de 5 ans ont entraîné aussi l'absence d'une autre personne, alors que cette proportion est de 48 % chez les 5-11 ans, 25 % chez les 12 à 16 ans et 12,5 % chez les ≥ 17 ans.

En moyenne, les répondants qui ont rapporté une consultation médicale ou de l'absentéisme ont déclaré 2 problèmes de santé dans l'enquête électronique : 9 % en ont eu un, 19 % en ont eu deux, 23 % en ont eu trois et 18 % en ont déclaré quatre ou plus.

Tableau 4 Problèmes de santé ayant mené à de l'absentéisme ou à une consultation médicale selon l'âge à la vaccination

	2-11 mois	12-23 mois	2-4 ans	5-11 ans	12-16 ans	17-20 ans	Total
	N = 746	N = 811	N = 2 459	N = 5 067	N = 2 163	N = 1 086	N = 12 332
Absentéisme ou consultation	33 (4 %)	77 (9 %)	212 (9 %)	291 (6 %)	117 (5 %)	34 (3 %)	764 (6 %)
Absentéisme	23 (3 %)	72 (9 %)	198 (8 %)	280 (6 %)	114 (5 %)	32 (3 %)	719 (6 %)
Personne vaccinée	17 (2 %)	64 (8 %)	192 (8 %)	271 (5 %)	112 (5 %)	32 (3 %)	688 (6 %)
Autre personne	13 (2 %)	49 (6 %)	111 (5 %)	140 (3 %)	30 (1 %)	4 (< 1 %)	347 (3 %)
Consultation médicale	19 (3 %)	27 (3 %)	43 (2 %)	29 (1 %)	13 (1 %)	6 (1 %)	137 (1 %)
Absentéisme et consultation	9 (1 %)	22 (3 %)	29 (1 %)	18 (< 1 %)	10 (< 1 %)	4 (< 1 %)	92 (1 %)
Hospitalisation	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0 (0 %)	8 (< 1 %)

Les problèmes les plus fréquemment rapportés étaient les malaises généraux (56 %), les réactions locales (49 %), les problèmes digestifs (34 %) ou respiratoires (24 %) et 10 % ont rapporté un « autre problème de santé » (tableau 5). Parmi ces derniers, la majorité (84 %) ont inscrit un commentaire décrivant ce problème de santé : 42 % rapportaient des infections respiratoires et 29 % des manifestations systémiques (malaises généraux, fièvre, céphalées). Trois problèmes neurologiques (perte de conscience/réaction vagale), trois problèmes d'allure allergique (éruptions cutanées/rash) ainsi qu'un problème de douleurs articulaires ont aussi été décrits dans les commentaires de ces répondants.

Tableau 5 Problèmes de santé (non mutuellement exclusifs) rapportés dans le questionnaire électronique par les individus ayant eu de l'absentéisme ou une consultation médicale au cours des sept jours suivant la vaccination par groupe d'âge

	2-11 mois	12-24 mois	2-4 ans	5-11 ans	12-16 ans	17-20 ans	Total
	N = 33	N = 77	N = 212	N = 291	N = 117	N = 34	N = 764
Réaction locale	12 (36 %)	36 (47 %)	101 (48 %)	143 (49 %)	66 (56 %)	19 (56 %)	377 (49 %)
Durée moyenne (j)	2,7	2,4	3	3	3,9	4,8	3,2
Début j 1-j 2 et durée ≥ 4 jours	3 (9 %)	8 (10 %)	26 (12 %)	46 (16 %)	33 (28 %)	13 (38 %)	129 (17 %)
Malaise général excluant fièvre	21 (64 %)	49 (64 %)	109 (51 %)	159 (55 %)	70 (60 %)	21 (62 %)	429 (56 %)
Durée moyenne (j)	2,9	3,7	2,8	2,3	2,5	3,6	2,7
Début j 1-j 2 et durée ≥ 4 jours	6 (18 %)	19 (25 %)	23 (11 %)	22 (8 %)	16 (14 %)	10 (29 %)	96 (13 %)
Douleurs articulaires	5 (15 %)	7 (9 %)	30 (14 %)	49 (17 %)	16 (14 %)	8 (24 %)	115 (15 %)
Durée moyenne (j)	2,2	2,1	2,7	2,6	2,8	3,4	2,7
Problèmes cutanés	5 (15 %)	12 (16 %)	20 (9 %)	14 (5 %)	9 (8 %)	4 (12 %)	64 (8 %)
Durée moyenne (j)	2	2,8	2,2	3,6	3,8	5	3
Problèmes respiratoires	11 (33 %)	37 (48 %)	56 (26 %)	51 (18 %)	21 (18 %)	9 (26 %)	185 (24 %)
Durée moyenne (j)	2,7	3,9	4,4	3,4	3,1	4,3	3,8
Problèmes digestifs	15 (45 %)	21 (27 %)	62 (29 %)	99 (34 %)	45 (38 %)	16 (47 %)	258 (34 %)
Durée moyenne (j)	2,5	2,6	1,9	1,6	2,3	1,9	2
Problèmes neurologiques	0	1(1 %)	0	1(< 1 %)	0	1(3 %)	3(< 1 %)
Autres problèmes	5 (15 %)	8 (10 %)	20 (9 %)	28 (10 %)	10 (9 %)	3 (9 %)	74 (10 %)

4.3.1 PROBLÈMES DE SANTÉ ENQUÊTÉS PAR UNE INFIRMIÈRE

Parmi les 764 individus qui ont consulté un médecin ou se sont absentés pour un problème de santé, 290 correspondaient aux critères de sévérité préétablis pour être rappelés par une infirmière (annexe 2). Parmi les 277 (96 %) qui ont été rejoints, 86 (31 %) ne répondaient pas aux critères et ont été exclus, alors que 191 cas répondaient aux critères.

En moyenne, ces 191 personnes ont déclaré trois problèmes de santé dans l'enquête électronique : 6 % en ont déclaré un seul, 16 % en ont déclaré deux et 70 % en ont déclaré trois ou plus. Après validation par l'infirmière, au maximum deux diagnostics principaux ont été retenus : 73 % avaient un seul diagnostic principal et 27 % en avaient deux. La majorité des personnes ayant deux diagnostics avaient eu des malaises généraux qui accompagnaient des réactions locales (n = 32, 60 %), des symptômes respiratoires (n = 5, 9 %) ou des symptômes digestifs (n = 4,8 %).

Tableau 6 Problème de santé principal chez les patients répondant aux critères pour être appelés par l'infirmière (annexe 2)

Problème de santé	Toute absence ou consultation N = 764	Cas répondant aux critères selon le questionnaire électronique					
		Total N = 290	Nombre rejoints N = 277	Nombre ne répondant pas aux critères après validation	Nombre répondant aux critères après validation		Problème principal N = 191
					Problème présent N = 191		
					Rapporté Initialement*	Reclassifié**	
Réactions locales	377	217	207	80	127	28	79 (41 %)
Malaises généraux	429	236	224	70	154	28	114 (60 %)
Douleurs articulaires	115	115	110	92	18	1	5 (3 %)
Problèmes cutanés ou d'allure allergique	64	45	44	27	17	0	10 (5 %)
Problèmes respiratoires	185	102	96	39	57	9	13 (7 %)
Problèmes digestifs	258	138	131	57	74	15	10 (5 %)
Problèmes neurologiques	3	3	3	2	1	6	5 (3 %)
Autres problèmes	74	40	39	28	3	8	5 (3 %)

* Problème de santé rapporté dans le questionnaire électronique et validé par l'infirmière.

** Problème de santé non rapporté dans le questionnaire électronique, mais reclassifié après validation par l'infirmière.

Les problèmes de santé validés les plus fréquents étaient des malaises généraux ayant duré 4 jours ou plus (114), des réactions locales ayant duré 4 jours ou plus (79), des problèmes respiratoires (13), des problèmes cutanés d'allure allergique (8) ou non (2) et des arthralgies (5).

Parmi les 113 jeunes qui ont rapporté des arthralgies, 3 (3 %) n'ont pas été rejoints, 5 (4 %) ont été exclus, car ils n'avaient pas eu d'absentéisme ou de consultation médicale et 87 (77 %) parce que leur problème était de la douleur au site d'injection qui se rendait jusqu'à l'épaule ou au coude ou des douleurs musculaires généralisées sans atteinte articulaire spécifique. Pour les 5 cas pour lesquels l'arthralgie était le diagnostic principal (2 cas de 2-4 ans, 1 de 5-11 ans, 2 de 12 ans et plus), les douleurs ont été de courte durée (moyenne 2,9 jours) et sans signe d'inflammation (rougeur, chaleur, gonflement) suggérant une arthrite. Un cas a éprouvé des difficultés à marcher pendant quelques jours en raison de ses douleurs aux genoux, tandis qu'un autre cas spécifiait que ses douleurs aux articulations (chevilles, genoux, hanches, coudes) l'empêchaient de dormir. Les autres cas étaient de sévérité légère ou modérée.

Parmi les 10 cas de problèmes cutanés validés par l’infirmière, huit avaient des symptômes et signes d’allure allergique (urticaire ou des plaques non prurigineuses) dont deux ont commencé leurs symptômes dans les quatre heures suivant l’administration du vaccin, alors que les six autres ont débuté en moyenne 17 heures après la vaccination (étendue de 12 à 36 heures). Un seul patient a présenté de la toux sèche et intermittente en même temps que son éruption cutanée. Les deux derniers patients avaient eu d’autres problèmes cutanés.

Les trois individus qui avaient déclaré un problème neurologique dans le questionnaire électronique ont été rejoints et deux ont été exclus : le premier a ressenti des picotements du site d’injection à la tête immédiatement après la vaccination et n’avait eu ni absentéisme, ni consultation médicale et l’autre a eu des céphalées et une raideur à la nuque. Le troisième individu est un bébé de 1 an qui a reçu une dose d’antipyrétique en prophylaxie avant la vaccination. La fièvre a commencé quelques heures plus tard et l’enfant a reçu deux doses d’antipyrétique en traitement, dont la deuxième qu’il a vomie juste avant les convulsions. Les convulsions ont duré moins d’une minute et sont survenues 10 heures après administration du vaccin 4CMenB en coadministration avec les vaccins Priorix-tétra et DCaT-Polio-Hib-HB. Les parents ont appelé un pharmacien, mais n’ont pas consulté de médecin.

Par ailleurs, des symptômes neurologiques ont été identifiés chez 6 individus qui n’en avaient pas déclaré dans le questionnaire électronique. Pour deux d’entre eux (un cas de confusion et une perte de conscience), les symptômes neurologiques n’ont pas été retenus comme problème de santé principal. Les quatre autres cas pour lesquels le problème neurologique était le diagnostic principal étaient des diminutions/perdes de l’état de conscience. Trois sont survenues au moment de la vaccination et ont été attribuées à des réactions vagales selon l’infirmière présente au moment de la vaccination. L’autre cas est survenu au lendemain de la vaccination chez un enfant de 8 ans qui a eu deux courts épisodes de diminution de l’état de conscience suivis d’une forte céphalée. L’enfant est resté à la maison cette journée-là pour se reposer et était complètement rétabli en fin de journée.

Parmi les huit patients ayant déclaré avoir été hospitalisés, quatre avaient simplement été moins de 12 heures à l’urgence, un a été hospitalisé au jour 10 (en dehors de la période d’observation) pour une otite commencée au jour 7 et les trois derniers avaient été admis pour des problèmes respiratoires (un bronchospasme au jour 5 et deux infections) vraisemblablement non liés à la vaccination.

4.3.2 ABSENTÉISME ATTRIBUABLE À LA VACCINATION AVEC LE 4CMENB

Il y a eu 3,7 % des vaccinés qui se sont absentés et qui avaient rapporté des réactions locales ou de la fièvre ou des malaises généraux commencés au cours des 48 heures suivant la vaccination.

Pour estimer l’absentéisme attribuable aux effets secondaires du 4CMenB, il faut soustraire le pourcentage dû aux causes non liées au vaccin. Comme la proportion d’incidence de la fièvre était élevée aux jours 1 et 2 et retombait par la suite, nous avons assumé que les fièvres et malaises généraux commencés durant les jours 3 à 7 n’étaient pas liés au vaccin et représentaient la fréquence de base due aux causes autres que le vaccin. Comme les jours 3 à 7 constituent un suivi de 5 jours, nous avons divisé la proportion d’incidence par 2,5 (pourcentage ajusté dans le tableau 7) pour la rendre comparable à celle des deux jours de suivi des jours 1 et 2.

L’absentéisme attribuable aux effets secondaires du 4CMenB est donc estimé à 4,4 % pour les jeunes de 5 à 16 ans, 3,1 % pour les 2-4 ans et 0,9 % à 2,2 % pour les jeunes enfants de 2 à 23 mois (tableau 7). Environ 1 % des jeunes de 17 à 20 ans ont dû s’absenter à cause des effets secondaires du vaccin.

Tableau 7 Absentéisme du vacciné pour fièvre, malaises généraux ou réactions locales commencés dans les premières 48 heures et attribuable au 4CMenB

	2-11 mois N = 746	12-23 mois N = 811	2-4 ans N = 2 459	5-11 ans N = 5 067	12-16 ans N = 2 163	17-20 ans N = 1 086	Total N = 12 332
Début j 1-j 2	1,0 %	2,5 %	3,3 %	4,6 %	4,5 %	1,1 %	3,7 %
Début j 3-j 7*	0,1 %	0,8 %	0,7 %	0,3 %	0,3 %	0,2 %	0,4 %
% attribuable	0,9 %	2,2 %	3,1 %	4,4 %	4,4 %	1,0 %	3,5 %

* Pourcentage ajusté.

4.4 Commentaires spontanés

Parmi les 12 332 personnes qui ont rempli le questionnaire en ligne au 2 juillet 2014, 20 % (2 440) ont inscrit un commentaire à la fin de l'enquête. Près de 90 % d'entre eux (n = 2 194) rapportaient un problème de santé qui n'avait pas mené à de l'absentéisme ou à une consultation médicale. La proportion des répondants ayant écrit un commentaire variait légèrement selon l'âge, le groupe des 17-20 ans étant celui qui était le plus prompt à inscrire un commentaire (23 %) et les parents du groupe des 0-2 ans étant ceux qui ont inscrit le moins de commentaires (15 %).

La majorité des commentaires concernaient les réactions locales dont se plaignaient 85 % (2 073) des participants : 97 % d'entre eux rapportaient de la douleur au site d'injection, alors que 3 % mentionnaient avoir eu des signes d'inflammation (rougeur et œdème). Parmi les participants ayant mentionné une douleur au site d'injection, 4 % mentionnaient que la douleur était assez sévère pour empêcher leurs activités quotidiennes. Parmi les individus rapportant une réaction locale, 11 % rapportaient qu'elle avait duré plus d'une semaine.

Les manifestations systémiques (fièvre et changement dans l'état général) ont été spontanément déclarées par 32 % (778) de ceux qui ont écrit un commentaire. Parmi ceux-ci, 44 % (342) rapportaient de la fièvre, 35 % (270) rapportaient de la fatigue, de l'irritabilité ou des pleurs, tandis que 21 % (166) mentionnaient avoir eu des maux de tête/céphalées durant la semaine suivant la vaccination.

4.5 Intention de recevoir la prochaine dose

Parmi les 12 332 personnes qui ont rempli le questionnaire, 99 % ont indiqué qu'elles avaient probablement ou certainement l'intention de recevoir la prochaine dose de vaccin, alors que cette proportion diminue à 92 % parmi les 764 ayant rapporté de l'absentéisme ou une consultation médicale (tableau 8).

Tableau 8 Intention de recevoir la deuxième dose selon l'âge à la vaccination

Intention de recevoir la 2 ^e dose	2-11 mois	12-23 mois	2-4 ans	5-11 ans	12-16 ans	17-20 ans	Total
Parmi tous les vaccinés	N = 476	N = 811	N = 2 459	N = 5 067	N = 2 163	N = 1 086	N = 12 332
Certainement	630 (84 %)	683 (84 %)	2 060 (84 %)	3 927 (78 %)	1 540 (71 %)	672 (62 %)	9 512 (77 %)
Probablement	96 (13 %)	107 (13 %)	324 (13 %)	974 (19 %)	486 (22 %)	337 (31 %)	2 324 (19 %)
Probablement pas	9 (1 %)	6 (1 %)	18 (1 %)	39 (1 %)	31 (1 %)	25 (2 %)	128 (1 %)
Certainement pas	0	2 (< 1 %)	3 (< 1 %)	5 (< 1 %)	8 (< 1 %)	8 (1 %)	26 (< 1 %)
Parmi vaccinés qui ont eu absentéisme ou consultation médicale	N = 33	N = 77	N = 212	N = 291	N = 117	N = 34	N = 764
Certainement	16 (48 %)	49 (64 %)	143 (67 %)	174 (60 %)	66 (56 %)	9 (26 %)	457 (60 %)
Probablement	14 (42 %)	20 (26 %)	53 (25 %)	102 (35 %)	37 (32 %)	15 (44 %)	241 (32 %)
Probablement pas	3 (9 %)	6 (8 %)	13 (6 %)	10 (3 %)	6 (5 %)	6 (18 %)	44 (6 %)
Certainement pas	0	2 (3 %)	2 (1 %)	2 (1 %)	3 (3 %)	4 (12 %)	13 (2 %)

Parmi l'ensemble des vaccinés, il y avait 154 répondants qui ont indiqué qu'ils n'avaient probablement pas ou certainement pas l'intention de recevoir la prochaine dose. Parmi ceux-ci, 131 (85 %) ont mentionné une seule raison, 16 (10 %) ont mentionné deux raisons et 7 (5 %) ont mentionné trois raisons. Seule la raison prédominante obtenue à la suite de la lecture des commentaires a été conservée (tableau 9).

Tableau 9 Pourcentage des 154 vaccinés qui n'ont probablement ou certainement pas l'intention de recevoir de deuxième dose selon les raisons mentionnées

	N = 154
Effets secondaires (douleur, malaise général, vomissements, maux de tête, perte de connaissance, plaques)	53 %
Doutes sur le vaccin (vaccin expérimental ou nouveau, risques & sécurité, efficacité, influence négative des médias)	11 %
Quitte la région	6 %
Faible perception de sa vulnérabilité (ne se considère pas à risque)	4 %
1 dose est suffisante	4 %
Choix personnel	3 %
Ne savait pas qu'il y avait une deuxième dose	3 %
Doute sur l'utilité d'une campagne de masse (nombre de cas au Saguenay, nécessité de la vaccination)	1 %
Accessibilité du vaccin	1 %
Sans réponse / aucune raison	14 %

Les effets secondaires à la suite de la première dose du vaccin sont la principale (53 %) raison mentionnée (tableau 9).

5 Résultats de la surveillance passive

5.1 Surveillance passive (ESPRI)

Entre le 5 mai et le 2 juillet 2014, 56 cas de MCI à la suite de la vaccination contre le méningocoque de sérogroupe B ont été signalés à la Direction de la santé publique de la RSS 02 (programme ESPRI). De ceux-ci, au 7 juillet 2014, 49 avaient été enquêtés, 39 avaient été saisis dans le fichier ESPRI et 37 faisaient partie de la tranche d'âge visée par la vaccination.

Parmi les signalements saisis et se trouvant dans la tranche d'âge visée par la vaccination, 46 % (n = 17) étaient pour des problèmes d'allure allergique, 30 % (n = 11) avaient déclaré de la fièvre et 19 % (n = 7) une réaction locale importante (tableau 10). Deux problèmes neurologiques ont été signalés (une convulsion et un cas de paresthésie). La convulsion est survenue 8 heures après l'administration d'une première dose de 4CMenB chez un bébé de moins de 6 mois qui n'avait pas pris d'antipyrétique en prophylaxie et qui a convulsé pendant moins d'une minute juste après avoir pris un antipyrétique en traitement. Un diagnostic médical de convulsions fébriles a été donné. Trois « autres MCI » ont été rapportées dont deux qui pourraient être considérées comme problèmes neurologiques (perte de mémoire) et un dernier d'arthralgie au coude et au genou d'une durée de moins de 24 heures n'ayant pas nécessité de consultation médicale (tableau 10).

Le délai moyen de survenue des symptômes était de 23 h (médiane 8 h) et la durée moyenne de 5,1 jours (médiane deux jours). Tous les signalements saisis étaient de sévérité modérée ou légère et tous les cas avaient bien récupéré au moment de l'enquête.

Deux cas ont été considérés comme MCI sérieuses parce qu'ils ont présenté des problèmes d'allure allergique (bronchospasme) survenus 4 et 6 heures postvaccination pour lesquels ils ont été hospitalisés pendant 24 et 48 heures.

Tableau 10 Nombre et taux de MCI déclarées au système ESPRI par 10 000 doses administrées à la suite d'une première dose de vaccin contre le méningocoque de sérotype B, RSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean au 7 juillet 2014

	2-11 mois		12-23 mois		2-4 ans		5-11 ans		12-16 ans		17-20 ans		Total	
	n	Taux	n	Taux	n	Taux	n	Taux	n	Taux	n	Taux	N	Taux
Total 1^{res} doses administrées	1 906		2 141		6 488		16 890		11 579		5 450		44 454	
Total d'incidents MCI	6	31,5	3	14,0	10	15,4	4	2,4	7	6,0	7	12,8	37	8,3
Fièvre	5	26,2	1	4,7	3	4,6	1	0,6	0	0,0	1	1,8	11	2,5
Réaction locale importante	0	0,0	1	4,7	0	0,0	0	0,0	1	0,9	5	9,2	7	1,6
Manifestations systémiques	3	15,7	1	4,7	10	15,4	3	1,8	3	2,6	2	3,7	22	4,9
Allergie	2	10,5	1	4,7	9	13,9	2	1,2	2	1,7	1	1,8	17	3,8
Éruption	0	0,0	0	0,0	1	1,5	0	0,0	1	0,9	0	0,0	2	0,4
Anaphylaxie (choc)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Hypotonie/Hyporéactivité	1	5,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,2
Arthralgie/Arthrite	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,8	1	0,2
Vomissement/Diarrhée	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,6	0	0,0	0	0,0	1	0,2
Cris ou pleurs	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Signes neurologiques	1	5,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,9	0	0,0	2	0,4
Convulsions	1	5,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,2
Anesthésie/paresthésie	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,9	0	0,0	1	0,2
Autres MCI*	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	1,7	1	1,8	3	0,7
MCI sérieuses**	0	0,0	0	0,0	2	3,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,4

Source ESPRI : 2014-07-07

V09 : extraction le 2014-07-02

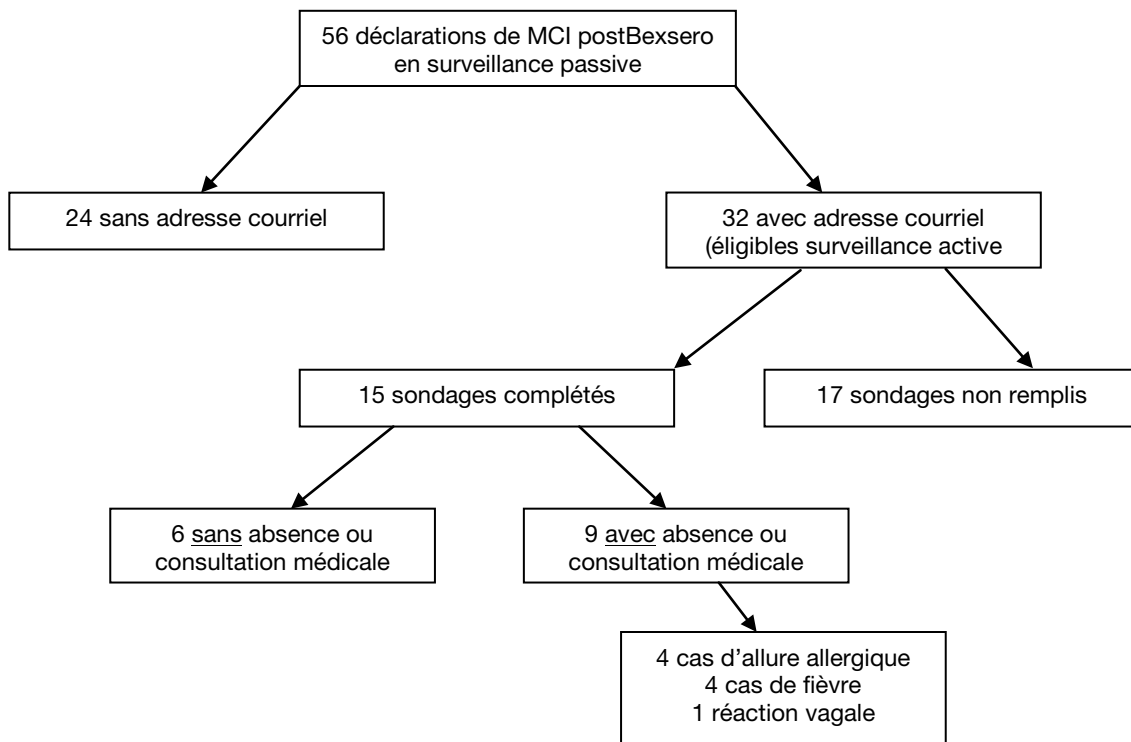
* Basé sur le nombre d'incidents avec quelque chose d'inscrit à l'item 250-autre manifestation clinique grave sans aucune autre MCI définie saisie.

** MCI sérieuses : MCI ayant nécessité une hospitalisation (24 heures ou plus), ayant menacé la vie (choc anaphylactique, anaphylaxie) ou ayant été suivies de séquelles ou d'un décès.

5.2 MCI rapportées à la surveillance passive et à la surveillance active

Parmi les 56 cas de MCI signalés en surveillance passive, 32 (57 %) avaient une adresse courriel dans V09 et 15 (27 %) d'entre eux ont complété le questionnaire en ligne. Parmi ces derniers, neuf (60 %) ont généré un signalement tant en surveillance passive qu'en surveillance active (quatre pour problèmes d'allure allergique, quatre pour fièvre et une réaction vagale). Six n'ont pas généré de signalement dans la surveillance active dont quatre (27 %) n'ont pas eu d'absentéisme ou de consultation médicale et deux (13 %) qui avaient déclaré ne pas avoir été malades dans la semaine suivant la vaccination.

Figure 5 Cas de MCI signalés en surveillance passive et active entre le 5 mai et le 2 juillet 2014, à la suite de la vaccination contre le méningocoque de sérotype B dans la RSS 02 (Saguenay–Lac-Saint-Jean)



6 Discussion

La vaccination ciblée des jeunes de 20 ans et moins habitant la RSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean contre le méningocoque de séro groupe B a fait l'objet d'une surveillance rehaussée pour s'assurer de la sécurité du vaccin. Bien que seulement le quart des vaccinés aient participé à la surveillance active à la suite de l'administration de la première dose de vaccin, ces 12 332 jeunes représentent néanmoins un nombre plus important que le total des participants aux études réalisées avant la mise en marché du vaccin[1]. Notre surveillance n'a pas identifié de problème de santé grave ou inhabituel associé au vaccin. Par contre, la surveillance a confirmé que le vaccin cause des réactions locales douloureuses, et que plusieurs vaccinés ont déclaré de la fièvre et des malaises généraux d'une intensité suffisante pour entraîner de l'absentéisme. Malgré cela, la quasi-totalité des vaccinés ont l'intention de recevoir la seconde dose.

Lors des essais cliniques, on avait noté un excès non significatif de cas de maladie de Kawasaki d'environ 90 cas par 100 000 personnes-années (p.-a), soit 6 des 6 403 les sujets ayant reçu le vaccin 4CMenB et d'environ 60 cas par 100 000 p. chez les enfants (1/1 694 enfants) du groupe témoin[1]. Un seul cas de MK était survenu au cours de la semaine suivant la vaccination. Cette maladie affecte essentiellement les jeunes de 5 ans et moins. Une évaluation rétrospective du fichier MED-ÉCHO des hospitalisations, faite de 2008 à 2012, a estimé un taux variant entre 12 et 25 cas par 100 000 p.-a chez les jeunes de 5 ans et moins pour l'ensemble de la province (Deceuninck G, communication personnelle). Dans la RSS 02, le taux de MK était de 7,6 par 100 000 (6 cas). Puisque le vaccin a été administré à 12 511 jeunes de 2 mois à 5 ans entre le 5 mai et le 17 juin 2014, la probabilité de détecter même un seul cas était très faible, car la surveillance passive a cumulé un suivi de 1 000 à 2 000 p.-a (assumant un suivi de 1 à 2 mois pour tous les vaccinés) et la surveillance active a cumulé moins de 100 p.-a de suivi (4 813 enfants x 1 semaine). Bien qu'aucun cas de MK n'ait été détecté, on ne peut donc tirer de conclusion robuste et il faudra continuer de suivre la population pour en apprendre plus.

Dans les essais cliniques, il y a eu quatre convulsions dans les 24 heures suivant la vaccination de 2 481 nourrissons avec le 4CMenB (1 convulsion par 620 nourrissons) et aucun cas parmi les 1 149 témoins[1, 5]. Si un risque équivalent avait affecté les 3 886 enfants de 2 à 23 mois vaccinés de la RSS 02, on s'attendrait à avoir eu 6 convulsions (3 886 enfants x 1 convulsion/620 enfants). Deux cas de convulsions fébriles simples ont été rapportés, un à la surveillance passive (1 pour 3 886 enfants) et un à la surveillance active (1 pour 1 557 enfants). Bien que ces petits chiffres ne permettent pas de tirer des conclusions robustes, ils suggèrent que le risque de convulsions fébriles dans la RSS 02 n'a pas été supérieur à celui attendu.

Dans un essai clinique, 12 % des 84 enfants vaccinés à l'âge de 40-43 mois ont rapporté une arthralgie sévère transitoire (sans définition précise dans la publication)[7-8]. Dans la surveillance active, 113 ont rapporté des arthralgies (< 1 % des vaccinés). Après validation téléphonique par une infirmière, seulement 5 vaccinés auraient vraiment présenté des arthralgies (2 cas de 2-4 ans, 1 de 5-11 ans et 2 de 12 ans et plus) et aucun n'a présenté d'œdème ou de rougeur articulaire compatible avec une arthrite. On peut donc conclure que le risque d'arthralgie, dans la semaine suivant la première dose de vaccin, est beaucoup plus faible que ce qui a été rapporté dans l'essai clinique et que ces arthralgies sont plutôt légères à modérées sans aucun signe d'arthrite.

Dans deux essais cliniques, de l'absentéisme à la suite de la vaccination a été rapporté par 12 % des adolescents et 9 % des adultes vaccinés avec le vaccin 4CMenB[6, 10]. Lors de la surveillance active, l'absentéisme au cours des 7 jours suivant la vaccination augmentait graduellement de 3 % chez les 17-20 ans à 5-6 % chez les 5-16 ans et à 8-9 % chez les 1 à 4 ans. Pour estimer de façon

conservatrice l'absentéisme véritablement attribuable à la vaccination, nous avons considéré seulement celui lié aux réactions locales, à la fièvre ou aux malaises généraux apparus dans les 48 heures suivant la vaccination dont on a soustrait la fréquence de base estimée de l'absentéisme lié à la fièvre et aux malaises généraux survenus aux jours 3 à 7. On observe que les effets secondaires du vaccin ont causé de l'absentéisme chez 3 % à 4,4 % des vaccinés de 2 à 16 ans. Dans environ la moitié des cas d'absentéisme, un parent ou une autre personne a aussi dû s'absenter. Ce taux non négligeable d'absentéisme dû aux effets secondaires du vaccin augmente significativement le coût sociétal de cette vaccination.

Bien que la fièvre ait été rapportée dans tous les groupes d'âge, il était particulièrement important de la surveiller chez les 2 à 23 mois à cause des risques de convulsions fébriles. La fièvre apparue dans les 48 heures suivant la vaccination a été rapportée par 14-15 % des enfants âgés de 2 à 23 mois dans la surveillance active, ce qui est moins que les 40-48 % notés dans les essais cliniques[1, 11-12]. Les fièvres très élevées à $\geq 40,5$ °C sont survenues chez moins de 1 % des vaccinés. Chez les 2 à 23 mois, un seul des 1 557 enfants a rapporté cette haute température. Chez la majorité (54 %) des enfants de 2 à 23 mois qui ont rapporté de la fièvre, la température maximale était inférieure à 39 °C. La prise de prophylaxie antipyrétique par 93 % des enfants de cet âge peut expliquer en partie ces résultats puisqu'elle réduisait de moitié la fréquence de fièvre rapportée et que l'impact était particulièrement marqué chez les enfants ayant reçu le vaccin en coadministration avec d'autres vaccins pédiatriques. Il semble donc utile de maintenir cette recommandation de prophylaxie antipyrétique chez les moins de 2 ans. Chez les jeunes de 2 à 20 ans, la prophylaxie a été fréquemment utilisée même si elle n'avait pas été recommandée. La prophylaxie antipyrétique a aussi réduit la fréquence de la fièvre chez les 2 à 11 ans, mais pas chez les jeunes de 12 ans et plus. Le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) devra se pencher sur l'intérêt ou non de recommander cette prophylaxie chez les jeunes de 2 à 11 ans.

Cette étude a plusieurs limites. La surveillance active a l'avantage d'avoir une meilleure sensibilité que la surveillance passive pour détecter les manifestations recherchées. Par contre, la surveillance passive couvre l'ensemble de la population et non seulement ceux qui avaient une adresse courriel et qui ont accepté de participer. Tandis que la surveillance active a concentré son attention sur les problèmes de santé survenus durant la semaine suivant la vaccination, la surveillance passive ne souffrait pas de cette restriction au niveau de la période de suivi. Néanmoins, cet avantage peut être faible, car il est souvent difficile pour les professionnels de la santé de faire un lien entre une MCI et la vaccination si le délai d'apparition des symptômes est long. Ni la surveillance passive, ni la surveillance active ne disposaient d'un groupe témoin de non vaccinés qui aurait servi de base de comparaison pour estimer la fréquence des MCI. Cependant, si une fréquence étonnamment élevée d'une MCI spécifique avait été identifiée, il était prévu d'extraire les données de la RAMQ pour comparer la fréquence des consultations médicales pour cette MCI, tant chez les vaccinés que chez les non vaccinés. Avec un peu plus de 43 000 vaccinés dont 12 332 ont participé à la surveillance active, cette étude n'avait ni la taille d'échantillon ni la puissance statistique pour détecter des MCI rares. Au niveau de la surveillance active, moins de la moitié des personnes ayant fourni une adresse courriel ont répondu au questionnaire électronique. Il est possible que les personnes ayant souffert d'une MCI aient été plus enclines à participer, ce qui aurait pu surestimer le risque. Toutefois, la surveillance active sous-estimait la fréquence des MCI, car elle ciblait uniquement celles ayant eu une sévérité suffisante pour avoir causé de l'absentéisme ou une consultation. Il y avait aussi une sous-estimation à cause de tous les vaccinés malades le samedi ou le dimanche qui ne se sont donc pas absentés de l'école ou de la garderie ainsi que ceux qui ne fréquentent pas ces établissements.

Une surveillance active par voie électronique a l'avantage de pouvoir couvrir une large population et de fournir rapidement de l'information. Comme les participants pouvaient décrire plusieurs MCI, cette information a besoin d'être validée. Comme plusieurs MCI n'étaient vraisemblablement pas causées par le vaccin (ex. : infection respiratoire), une infirmière n'a rappelé que les cas ayant rapporté des MCI importantes et possiblement attribuables à la vaccination. Les critères identifiant les cas à rappeler ont été basés sur la sévérité des MCI et la plausibilité d'une association avec le vaccin. Cette validation a permis de mieux identifier la MCI principalement responsable de l'absentéisme ou de la consultation médicale. Finalement, les résultats présentés ont été observés à la suite de la première dose de vaccin 4CMenB, mais on ne sait pas s'ils seront semblables avec la deuxième dose.

En conclusion, lors de la première dose, la surveillance n'a pas identifié de signal inquiétant concernant le profil de sécurité de vaccin 4CMenB qui puisse remettre en cause la poursuite de la campagne de vaccination. Du côté de la population, bien qu'un nombre élevé de vaccinés se soient plaints de douleur au site d'injection et de malaises généraux associés au vaccin, la quasi-totalité des vaccinés ont l'intention de recevoir la deuxième dose de vaccin. La campagne se continuera en vue d'administrer la seconde dose de vaccination au cours de l'automne et la surveillance se poursuivra pour s'assurer que tout se déroule de façon sécuritaire et conforme aux attentes. Cette surveillance comprendra les mêmes éléments qu'à la première dose, mais recherchera aussi les MCI sérieuses ayant entraîné une hospitalisation, une incapacité persistante ou ayant menacé la vie, qui se seraient produites entre la première et la deuxième dose.

7 Bibliographie

- 1 De Wals, P., Deceuninck, G., Dubé, E., Gagnon, D., Gilca, V., Kiely, M., et al. Avis sur la pertinence d'une intervention visant à contrôler une incidence élevée d'infections invasives à méningocoque de séro groupe B dans l'Est du Québec. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2014, 107 p.
- 2 Centers for Diseases Control and Prevention. Princeton University Meningococcal Disease Outbreak [On line]. <http://www.cdc.gov/meningococcal/outbreaks/princeton.html> (page accessed July 21, 2014).
- 3 Centers for Diseases Control and Prevention. University of California, Santa Barbara Meningococcal Disease Outbreak [On line]. <http://www.cdc.gov/meningococcal/outbreaks/ucsb.html> (page accessed July 21, 2014).
- 4 Gossger, N., Snape, M. D., Yu, L. M., Finn, A., Bona, G., Esposito, S., et al. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307(6):573-82.
- 5 Vesikari, T., Esposito, S., Prymula, R., Ypma, E., Toneatto, D., Dull, P., et al. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet*. 2013;381:825-835.
- 6 Esposito, S., Vesikari, T., Kimura, A., et al. Tolerability of a three-dose schedule of an investigational, multicomponent, meningococcal serogroup B vaccine and routine infant vaccines in a lot consistency trial. Poster session presented at: 17th International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC). 2010, September 11-16: Banff, AB, Canada.
- 7 Martin, N. G., Snape, M. D., Robinson, H., et al. Reactogenicity and safety of investigational serogroup B meningococcal vaccines given at 40 months of age to primed and vaccine naive children. Poster session presented at: XVIIIth International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC). 2012, September 9-14: Wurzburg, Germany.
- 8 Philip, J., Snape, M. D., Robinson, H., et al. Bactericidal antibody persistence two years following meningococcal b vaccination at 6, 8 and 12 months in 40 month old children. Poster session presented at: 30th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), 2012, May 8-12: Thessaloniki, Greece.
- 9 European Commission. Annexe 1 Summary of product characteristics [On line]. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130114125155/anx_125155_en.pdf (page accessed November 22, 2013).
- 10 Kimura, A., Toneatto, D., Kleinschmidt, A., Wang, H., Dull, P. Immunogenicity and safety of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine and a quadrivalent meningococcal CRM197 conjugate vaccine against serogroups A, C, W-135, and Y in adults who are at increased risk for occupational exposure to meningococcal isolates. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18(3):483-6.
- 11 Vesikari, T., Prymula, R., Liese, J., Kollaritsch, H., Bona, G., Kimura, A., et al. Booster dose at 12 months of an investigational meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in healthy toddlers previously primed at 2, 4, 6 months. 29th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). 2011, June 7-11: The Hague, Netherlands.
- 12 Prymula, R., Vesikari, T., Esposito, S., et al. Catch-up vaccination of healthy toddlers with an investigational multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) -exploration of a two-dose schedule. Poster session presented at: 29th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). 2011, June 7-11: The Hague, Netherlands.

Annexe 1

Feuillelet d'information remis aux vaccinés

SURVEILLANCE DE L'ÉTAT DE SANTÉ APRÈS LA VACCINATION

Vous venez de recevoir ou votre enfant vient de recevoir le vaccin contre le méningocoque de sérotype B. Ce vaccin est sécuritaire; plusieurs études l'ont démontré. Comme pour tout nouveau vaccin, une surveillance de l'état de santé après la vaccination sera réalisée par les autorités de la santé publique avec l'aide des professionnels de la santé.

Si vous avez fourni votre adresse de courrier électronique sur le formulaire de vaccination, vous recevrez un courriel sept jours après la vaccination. Dans ce courriel, vous serez invité à remplir un court questionnaire en ligne sur l'état de santé de la personne vaccinée au cours de la semaine qui a suivi la vaccination. Les questions porteront surtout sur l'apparition de **fièvre ou d'un problème de santé suffisamment important pour entraîner une consultation médicale ou une absence de la garderie, de l'école ou du travail (de la personne vaccinée ou d'un parent)**. Vous n'aurez qu'à cliquer sur le lien indiqué dans le courriel pour accéder au questionnaire qui prendra moins de cinq minutes à remplir. Selon vos réponses, une infirmière pourrait vous appeler pour obtenir davantage d'informations.

Le courriel proviendra de la firme Simple Sondage, mais l'évaluation des questionnaires sera faite uniquement par le personnel de la santé publique du Québec. Les données seront conservées de manière strictement confidentielle.

AIDE-MÉMOIRE

Nous vous suggérons d'utiliser l'aide-mémoire ci-dessous. Il vous aidera, le moment venu, à remplir le questionnaire sur l'état de santé après la vaccination. Il est important de le faire même si vous ne pensez pas que ce soit lié à l'administration du vaccin. **Cochez chaque jour où la personne vaccinée a éprouvé de la fièvre (faire de la température) ou des problèmes de santé suffisamment importants pour entraîner une consultation médicale ou une absence de la garderie, de l'école ou du travail (de la personne vaccinée ou d'un parent)**

	Jour de la Vaccination	JOURS SUIVANTS					
		2	3	4	5	6	7
Fièvre (faire de la température)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inscrivez la température la plus élevée : _____							
La température a été mesurée :							
<input type="checkbox"/> dans la bouche (orale)							
<input type="checkbox"/> dans le rectum (rectale)							
<input type="checkbox"/> sous le bras (axillaire)							
<input type="checkbox"/> dans l'oreille (tympanique)							

	Jour de la Vaccination	2	3	4	5	6	7
Autre(s) problème(s) de santé survenu(s) dans les 7 jours après la vaccination ayant nécessité une consultation médicale ou une absence (de la personne vaccinée ou d'un parent)							
Préciser : _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Préciser : _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Préciser : _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pour les enfants âgés de moins de deux ans :

Si vous avez utilisé un médicament pour **prévenir** la fièvre ou la douleur avant qu'elle n'apparaisse (ex. Tylenol, Tempra, Motrin, Advil), indiquez chaque moment où le médicament a été donné :

J'ai donné un médicament pour **prévenir** la fièvre ou la douleur avant qu'elle n'apparaisse

Heure de la vaccination : _____

Nom du médicament : _____











Heure(s) où le médicament a été donné : _____ / _____ / _____ / _____

Ce document est pour votre usage personnel uniquement. Il n'a pas à être transmis à la santé publique.

Annexe 2

**Critères pour déterminer les individus devant être appelés
par une infirmière pour évaluer leurs problèmes de santé**

Critères pour déterminer les individus devant être appelés par une infirmière pour évaluer leurs problèmes de santé

- Fièvre  Début aux jours 1 ou 2 et ≥ 40 °C
Début aux jours 1 ou 2 et durée ≥ 4 jours
- Réaction locale  Début aux jours 1 ou 2 et durée ≥ 4 jours
- Malaises généraux  Début aux jours 1 ou 2 et durée ≥ 4 jours
- Problème de peau  Début aux jours 1 ou 2
- Douleurs articulaires  Tous
- Problèmes neurologiques  Tous
- Problèmes respiratoires  Aucun (sauf si autre critère rempli)
- Problèmes gastro-intestinaux  Aucun (sauf si autre critère rempli)
- Autres MCI  À décider au cas par cas
- Hospitalisations  Toutes

www.inspq.qc.ca