

# Rapport de l'enquête épidémiologique sur l'augmentation des réactions locales importantes et des cellulites à la suite de l'administration des vaccins ProQuad et Infanrix hexa

RAPPORT D'ENQUÊTE

## **RÉDACTEURS**

Marilou Kiely

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

Marie-Noëlle Billard

Axe de recherche immunologie-infectiologie, CHU de Québec

Eveline Toth

Direction de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

Joseline Zafack

Axe de recherche immunologie-infectiologie, CHU de Québec

Monique Landry

Direction de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

Gaston De Serres

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

*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](mailto: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<sup>e</sup> trimestre 2017

Bibliothèque et Archives nationales du Québec

ISBN : 978-2-550-78879-9 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2017)

## Table des matières

|                                                                                    |            |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Liste des tableaux</b>                                                          | <b>II</b>  |
| <b>Liste des figures</b>                                                           | <b>II</b>  |
| <b>Liste des sigles et acronymes</b>                                               | <b>III</b> |
| <b>Messages clés</b>                                                               | <b>1</b>   |
| <b>Sommaire</b>                                                                    | <b>2</b>   |
| <b>1 Contexte</b>                                                                  | <b>4</b>   |
| <b>2 Objectifs de l'enquête</b>                                                    | <b>5</b>   |
| 2.1 Objectif général                                                               | 5          |
| 2.2 Hypothèses évaluées                                                            | 6          |
| <b>3 Méthode</b>                                                                   | <b>6</b>   |
| 3.1 Type d'étude et population                                                     | 6          |
| 3.2 Collecte des données                                                           | 6          |
| 3.3 Analyses statistiques                                                          | 7          |
| <b>4 Considérations éthiques</b>                                                   | <b>7</b>   |
| <b>5 Résultats</b>                                                                 | <b>7</b>   |
| 5.1 Description des cas de réactions locales rapportés au fichier ESPRI            | 7          |
| 5.2 Description des témoins                                                        | 9          |
| 5.3 Résultats en lien avec les hypothèses formulées                                | 13         |
| <b>6 Discussion</b>                                                                | <b>15</b>  |
| <b>7 Conclusion et recommandations</b>                                             | <b>17</b>  |
| <b>Références</b>                                                                  | <b>18</b>  |
| <b>Annexe Schémas de vaccination entre 16 et 23 mois des 96 cas et 494 témoins</b> | <b>19</b>  |

## Liste des tableaux

|           |                                                                                                                                                                                                                                   |    |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1 | Calendrier vaccinal à 12 et 18 mois et produits utilisés au Québec entre 2006 et 2017 .....                                                                                                                                       | 4  |
| Tableau 2 | Hypothèses pouvant expliquer le risque de réactions locales.....                                                                                                                                                                  | 6  |
| Tableau 3 | Caractéristiques des cas et des témoins inclus dans l'analyse.....                                                                                                                                                                | 12 |
| Tableau 4 | Réactions locales au site d'administration du vaccin RROV selon le type de vaccin parmi les participants ayant reçu le RROV seul ou lors de la même visite qu'un DCaT-VPI-Hib ± HB mais sur un membre différent .....             | 14 |
| Tableau 5 | Réactions locales au site d'administration du vaccin DCaT-VPI-Hib ± HB selon le type de vaccin parmi les participants ayant reçu le DCaT-VPI-Hib ± HB seul ou lors de la même visite d'un RROV mais sur un membre différent ..... | 14 |
| Tableau 6 | Réactions locales selon l'administration sur le même membre ou sur des membres différents parmi les participants ayant reçu ProQuad et Infanrix hexa à la même visite .....                                                       | 14 |
| Tableau 7 | Réactions locales au site d'administration du vaccin ProQuad selon l'administration du ProQuad seul ou coadministré avec l'Infanrix hexa lors d'une visite .....                                                                  | 15 |
| Tableau 8 | Réactions locales au site d'administration du vaccin Infanrix hexa selon l'administration de l'Infanrix hexa seul ou coadministré avec le ProQuad lors d'une visite.....                                                          | 15 |

## Liste des figures

|          |                                                                                                                                                                                                                                          |    |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 | Nombre de cas de réactions locales survenues après un vaccin RRO ± V ou DCaT-VPI-Hib ± HB entre 16 et 23 mois, selon l'année de vaccination de 2003 à 2017, données extraites du fichier ESPRI le 15 mars 2017.....                      | 5  |
| Figure 2 | Description de la vaccination des cas de réactions locales déclarés au fichier ESPRI chez des enfants nés entre le 1 <sup>er</sup> janvier 2012 et le 1 <sup>er</sup> avril 2015 au 6 octobre 2016 et vaccinés entre 16 et 23 mois ..... | 8  |
| Figure 3 | Types de vaccins RRO ± V et DCaT-VPI-Hib ± HB reçus par les 588 témoins vaccinés entre 16 et 23 mois au Québec selon le mois et l'année de vaccination de juin 2013 à septembre 2016.....                                                | 10 |
| Figure 4 | Description de la vaccination des témoins nés entre le 1 <sup>er</sup> janvier 2012 et le 1 <sup>er</sup> avril 2015 au 6 octobre 2016 .....                                                                                             | 11 |
| Figure 5 | Nombre de cas de réactions au site d'injection survenues après un vaccin RRO ± V ou DCaT-VPI-Hib ± HB selon le mois de vaccination, données extraites du fichier ESPRI le 15 mars 2017 .....                                             | 13 |

## Liste des sigles et acronymes

|                  |                                                                                                                                            |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CIQ              | Comité sur l'immunisation du Québec                                                                                                        |
| DCaT-VPI         | Vaccin contre la diphtérie, la coqueluche, le tétanos et la poliomyélite                                                                   |
| DCaT-VPI-Hib     | Vaccin contre la diphtérie, la coqueluche, le tétanos, la poliomyélite et <i>Haemophilus Influenzae</i> de type b                          |
| Infanrix-IPV-Hib | Vaccin contre la diphtérie, la coqueluche, le tétanos, la poliomyélite et <i>Haemophilus Influenzae</i> de type b                          |
| DCaT-VPI-Hib-HB  | Vaccin hexavalent contre la diphtérie, la coqueluche, le tétanos, la poliomyélite, <i>Haemophilus Influenzae</i> de type b et l'hépatite B |
| Infanrix Hexa    | Vaccin hexavalent contre la diphtérie, la coqueluche, le tétanos, la poliomyélite, <i>Haemophilus Influenzae</i> de type b et l'hépatite B |
| DNSP             | Directeur national de santé publique                                                                                                       |
| ESPRI            | Effets secondaires possiblement reliés à l'immunisation                                                                                    |
| FIPA             | Fichier des personnes assurées                                                                                                             |
| INSPQ            | Institut national de santé publique du Québec                                                                                              |
| IM               | Voie d'administration intramusculaire                                                                                                      |
| MCI              | Manifestations cliniques inhabituelles                                                                                                     |
| MSSS             | Ministère de la Santé et des Services sociaux                                                                                              |
| PIQ              | Protocole d'immunisation du Québec                                                                                                         |
| RAMQ             | Régie de l'assurance maladie du Québec                                                                                                     |
| RRO              | Vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons                                                                                     |
| RROV             | Vaccin contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle                                                                       |
| ProQuad          | Vaccin contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle                                                                       |
| Priorix-Tetra    | Vaccin contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle                                                                       |
| SC               | Voie d'administration sous-cutanée                                                                                                         |
| SI-PMI           | Le Système d'information pour la protection en maladies infectieuses                                                                       |



## Messages clés

### Contexte

En janvier 2016, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a demandé à l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) d'investiguer une augmentation du nombre de réactions importantes au site d'injection survenant à la suite des vaccins administrés lors de la visite prévue pour les nourrissons âgés de 18 mois, qui avaient été déclarées au programme de surveillance passive des effets secondaires possiblement reliés à l'immunisation (ESPRI) en 2015 et d'émettre des recommandations au programme de vaccination, si nécessaire.

### Résultats

- Au final, 96 cas de réactions locales survenues après l'administration d'un vaccin RROV ou DCaT-VPI-Hib ± HB entre 16 et 23 mois chez des enfants nés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 1<sup>er</sup> avril 2015 ont été inclus dans l'analyse. Parmi ceux-là, soixante-quinze pour cent (75 %) des cas ont dû consulter un professionnel de la santé et 7 % ont été hospitalisés. Au moment de la déclaration, pratiquement tous les cas avaient récupéré.
- L'analyse réalisée démontre que c'est le vaccin Infanrix hexa administré lors de la visite de 18 mois chez des enfants qui avaient aussi reçu ce vaccin à 2 et à 4 mois, qui est le produit principalement responsable du problème. L'augmentation des réactions locales a réellement commencé à l'automne 2014 avec l'introduction de l'Infanrix hexa pour la vaccination de 18 mois.

- Le risque de réactions locales était 5,9 fois plus élevé avec l'Infanrix hexa qu'avec l'Infanrix-IPV-Hib. Il était aussi plus élevé pour le ProQuad que pour le Priorix-Tetra, mais de façon beaucoup moins importante.
- Bien que 60 % des réactions locales se soient produites sur le membre où les deux vaccins Infanrix hexa et ProQuad avaient été administrés, cette coadministration n'augmentait pas le risque de réactions locales, comparativement à l'administration sur des membres séparés lors d'une même séance de vaccination.

### Recommandations et conclusions

- Le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) a considéré que les avantages procurés par les vaccins Infanrix hexa et ProQuad à la visite de 18 mois dépassaient les inconvénients dus à ces réactions locales et a recommandé de ne pas changer leur utilisation.
- Le CIQ a également proposé de rappeler aux médecins que les cellulites survenant après la vaccination sont généralement de nature inflammatoire et non infectieuse.
- Des recommandations ont été formulées par le Groupe central ESPRI, afin de modifier la consigne aux répondants ESPRI lors de la déclaration des cas de réactions locales.

## Sommaire

### Contexte

En juin 2015, le programme de surveillance passive des effets secondaires possiblement reliés à l'immunisation (ESPRI) a identifié un nombre plus élevé de déclarations de manifestations cliniques inhabituelles (MCI) survenues à la suite de l'administration des vaccins RRO ± V ou DCaT-VPI-Hib ± HB à la visite de 18 mois. Cet excès était attribuable au nombre de déclarations de réactions locales importantes et de cellulites (53 en 2015 comparativement à 19 annuellement en moyenne de 2003 à 2014).

En janvier 2016, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a demandé à l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) d'investiguer cette augmentation des réactions locales importantes et des cellulites et d'émettre des recommandations au programme de vaccination, si nécessaire.

### Méthode

L'objectif de l'enquête était d'évaluer si l'augmentation du risque de réactions locales importantes et de cellulites était attribuable à un produit spécifique (ProQuad ou Infanrix hexa) ou à la coadministration de ces deux produits à la vaccination de 18 mois. Plusieurs hypothèses pouvant expliquer l'augmentation du nombre de réactions locales ont été explorées à partir d'une analyse des caractéristiques des cas et d'une enquête cas-témoins. Les cas étaient des enfants nés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 1<sup>er</sup> avril 2015 ayant souffert de réactions locales importantes ou de cellulites survenues à la suite de l'administration d'une dose de vaccin RROV ou DCaT-VPI-Hib ± HB entre 16 à 23 mois qui ont été déclarées au fichier ESPRI. Les témoins étaient des enfants nés durant la même période et tirés aléatoirement du fichier de vaccination contre la rougeole (V09). La collecte des données a été réalisée à l'aide de l'information disponible au fichier ESPRI, au fichier V09, au registre provincial de vaccination SI-PMI, ainsi que dans le cadre d'une enquête téléphonique réalisée auprès des parents. Une validation du site de vaccination auprès des vaccinateurs a aussi été effectuée pour plusieurs cas et témoins.

### Résultats

Au total, 112 cas de réactions locales survenues après l'administration d'un vaccin RRO ± V ou DCaT-VPI-Hib ± HB ont été déclarés chez des enfants nés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 1<sup>er</sup> avril 2015. Au final, ce sont 96 cas qui ont été inclus dans les analyses. Soixante-quinze pour cent (75 %) des cas ont dû consulter un professionnel de la santé et 7 % ont été hospitalisés, dont 86 % pour cellulites qui ont reçu des antibiotiques par voie intraveineuse. Au moment de la déclaration, pratiquement tous les cas avaient récupéré.

Bien que l'introduction du vaccin ProQuad en janvier 2015 et la déclaration de nombreuses réactions locales en 2015 aient suggéré que ce vaccin soit à l'origine du problème, l'augmentation des réactions locales a réellement commencé à l'automne 2014 avec l'introduction de l'Infanrix hexa pour la vaccination à 18 mois qui semble être le principal responsable du phénomène observé. Parmi les 39 cas qui avaient reçu leurs vaccins DCaT-VPI-Hib ± HB et RROV sur des bras séparés, 77 % (30) avaient eu leur réaction locale au site d'injection de l'Infanrix hexa, 5 % (2) au site de l'Infanrix-IPV-Hib, 18 % (7) au site du ProQuad et aucun au site du Priorix-Tetra (incluant un enfant ayant eu une réaction aux deux vaccins). Le risque de réactions locales était 5,9 fois plus élevé avec l'Infanrix hexa qu'avec l'Infanrix-IPV-Hib. Il était aussi plus élevé pour le ProQuad que pour le Priorix-Tetra, mais de façon beaucoup moins importante et le risque n'a pu être quantifié en l'absence de cas avec le Priorix-Tetra.

Bien que 60 % des réactions locales se soient produites sur le membre où les deux vaccins Infanrix hexa et ProQuad avaient été administrés, cette coadministration n'augmentait pas le risque de réactions locales, comparativement à l'administration sur des membres séparés lors d'une même séance de vaccination.

L'analyse a permis de rejeter plusieurs hypothèses. L'augmentation du nombre de cas de réactions locales ne semblait pas liée à un lot spécifique de vaccin Infanrix hexa ou de ProQuad, à l'administration du ProQuad par voie intramusculaire ou à une première exposition des cas à un vaccin RRO ± V. Comme le nombre de déclarations semblait uniforme par trimestre et que les cas provenaient de différentes régions, un biais de déclaration dû à l'introduction d'un nouveau produit apparaît également peu probable.



## Conclusion et recommandations

L'analyse réalisée démontre que l'augmentation des réactions locales observée au fichier ESPRI était associée à l'administration du vaccin Infanrix hexa lors de la visite de 18 mois à des enfants qui avaient également reçu ce vaccin en primovaccination. Les résultats nous indiquent également que le risque de réactions locales n'était pas augmenté par la coadministration de l'Infanrix hexa et du RROV sur le même membre plutôt que sur des membres différents lors d'une visite.

L'utilisation du vaccin Infanrix hexa chez les nourrissons a l'avantage d'augmenter à plus de 95 % la couverture vaccinale contre l'hépatite B et de réduire le nombre d'injections. Dans ce contexte, le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) a considéré que les avantages procurés par les vaccins Infanrix hexa et ProQuad à la visite de 18 mois dépassent les inconvénients dus à ces réactions locales et a recommandé de ne pas changer leur utilisation. Le CIQ a également proposé de rappeler aux médecins que les cellulites survenant après la vaccination sont généralement de nature inflammatoire et non infectieuse.

À la suite de la présentation de ces résultats au Groupe central ESPRI, il a été recommandé de modifier la consigne aux répondants ESPRI, afin que tous les vaccins administrés lors de la même séance de vaccination soient déclarés et saisis, peu importe la MCI et que pour toute réaction locale, l'information sur l'endroit et les précisions de la réaction soit colligée dans les commentaires.

## 1 Contexte

En janvier 2016, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a demandé à l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) d'investiguer une augmentation du nombre de réactions locales survenant à la suite des vaccins administrés lors de la visite prévue pour les nourrissons âgés de 18 mois, qui avaient été signalées au programme de surveillance passive des effets secondaires possiblement reliés à l'immunisation (ESPRI) en 2015 et d'émettre des recommandations au programme de vaccination, si nécessaire.

Plusieurs changements ont été faits depuis 2006 dans le calendrier de vaccination prévu à 12 et 18 mois ainsi que dans les vaccins utilisés. En 2006, le vaccin monovalent contre la varicelle a été ajouté au calendrier à l'âge de 12 mois (tableau 1). Celui-ci a été remplacé en 2008 par le vaccin quadrivalent combiné rougeole-rubéole-oreillons-varicelle (RROV) de GSK (Priorix-Tetra®). À cause de la réactogénicité élevée du RROV,

une augmentation du nombre de convulsions fébriles a été observée à la suite de la vaccination avec ce vaccin à 12 mois. Pour limiter ces convulsions, ce vaccin a été déplacé à la visite de 18 mois en mai 2013(1). Ce changement ciblait ceux qui n'avaient pas encore reçu les vaccins prévus à 12 mois en mai 2013 et les premiers enfants concernés ont atteint 18 mois en novembre 2013. En juin 2013, le Québec a introduit son programme de vaccination des nourrissons contre l'hépatite B. Le vaccin hexavalent contre la diphtérie, coqueluche, tétanos, hépatite B, poliomyélite et Haemophilus Influenzae de type b (DCaT-HB-VPI-Hib) de GSK (Infanrix hexa®) a donc remplacé le vaccin pentavalent DCaT-VPI-Hib (sans la composante hépatite B) lors des visites à 2, 4 et 18 mois(2). En octobre 2014, les premiers enfants ciblés par ce programme ont atteint l'âge de 18 mois et ont commencé à recevoir l'Infanrix hexa lors de leur vaccination prévue à cet âge. Finalement, en janvier 2015, le vaccin RROV de Merck (ProQuad®) a remplacé le Priorix-Tetra® (GSK) qui était utilisé depuis 2008.

**Tableau 1 Calendrier vaccinal à 12 et 18 mois et produits utilisés au Québec entre 2006 et 2017(3)**

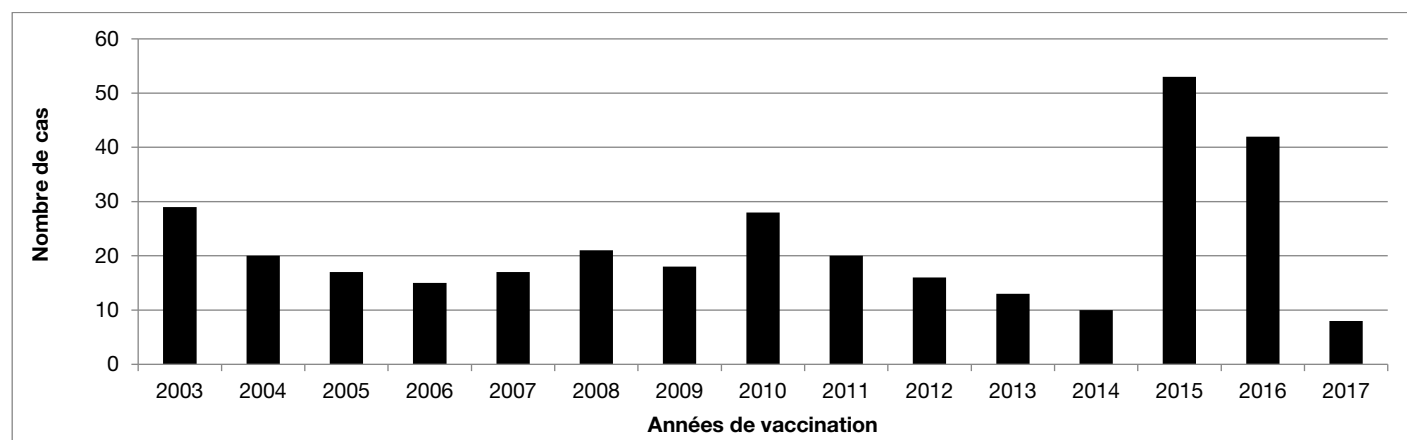
|                              | 12 mois               | 18 mois                                                  |
|------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------|
| 1996 à 2006                  | RRO                   | RRO + DCaT-VPI-Hib (Pediace®)                            |
| 2006 à 2008                  | RRO + Varicelle       | RRO + DCaT-VPI-Hib (Pediace®)                            |
| 2008 à avril 2013            | RROV (Priorix-Tetra®) | RRO (Priorix®) + DCaT-VPI-Hib (Pediace®)                 |
| Mai 2013 à septembre 2014    | RRO (Priorix®)        | RROV (Priorix-Tetra®) + DCaT-VPI-Hib (Infanrix-IPV-Hib®) |
| Octobre 2014 à décembre 2014 | RRO (Priorix®)        | RROV (Priorix-Tetra®) + DCaT-VPI-Hib-HB (Infanrix hexa®) |
| Janvier 2015 à présent       | RRO (Priorix®)        | RROV (ProQuad®) + DCaT-VPI-Hib-HB (Infanrix hexa®)       |

## Signal

En juin 2015, le programme de surveillance passive des effets secondaires possiblement reliés à l'immunisation (ESPRI) a identifié un nombre plus élevé de déclarations de manifestations cliniques inhabituelles (MCI) survenues après l'administration des vaccins RRO ± V

ou DCaT-VPI-Hib ± HB à la visite prévue à 18 mois. Cet excès de MCI était attribuable au nombre de déclarations de réactions locales au fichier ESPRI (53 en 2015, comparativement à 19 annuellement en moyenne de 2003 à 2014) (figure 1).

**Figure 1** Nombre de cas de réactions locales survenues après un vaccin RRO ± V ou DCaT-VPI-Hib ± HB entre 16 et 23 mois, selon l'année de vaccination de 2003 à 2017, données extraites du fichier ESPRI le 15 mars 2017



Selon le rapport ESPRI, le taux de réactions locales survenues après la vaccination de 18 mois en 2015 était de 62,6/100 000 enfants vaccinés, comparativement à 14,7/100 000 enfants vaccinés pour les années 2013 et 2014(4). Le taux de consultations pour réactions locales avait aussi augmenté à 47,5/100 000 enfants vaccinés en 2015, alors qu'il était de 12,2/100 000 enfants vaccinés pour les années 2013 et 2014. Après vérification, le Québec était la seule province à observer ce type d'excès et la seule à administrer les vaccins ProQuad et Infanrix hexa à la séance de vaccination à 18 mois.

L'analyse préliminaire des 45 cas de réactions locales déclarées au fichier ESPRI à la suite du vaccin RROV ou DCaT-VPI-Hib ± HB administrés entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2015 a confirmé l'existence d'un signal, mais les données du fichier ESPRI seules n'ont pas permis d'identifier la cause du problème.

Le nombre de déclarations de cas de réactions locales à 18 mois et de consultations médicales qu'elles entraînaient a continué à être élevé en 2016. Le 15 juillet 2016, le Directeur national de santé publique a alors confié au D<sup>r</sup> Gaston De Serres de l'INSPQ le

mandat de réaliser en son nom une enquête épidémiologique en vertu de la Loi de la santé publique pour déterminer la cause du problème et évaluer si la coadministration des deux vaccins ProQuad et Infanrix hexa augmente le risque de réactions locales importantes et de cellulites.

## 2 Objectifs de l'enquête

### 2.1 Objectif général

Évaluer si l'augmentation du risque de réactions locales importantes et de cellulites est attribuable à un produit spécifique (ProQuad ou Infanrix hexa) ou à la coadministration de ces deux produits à la vaccination de 18 mois.

## 2.2 Hypothèses évaluées

Plusieurs hypothèses ont été évaluées dans le cadre de cette enquête (tableau 2).

**Tableau 2 Hypothèses pouvant expliquer le risque de réactions locales**

*L'excès de réactions locales est associé à :*

|             |                                                                                                                                                                          |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hypothèse 1 | Un lot de vaccin spécifique                                                                                                                                              |
| Hypothèse 2 | À l'administration du vaccin ProQuad par voie intramusculaire (IM) plutôt que sous-cutanée (SC) ou à l'administration du vaccin Infanrix hexa par voie SC plutôt que IM. |
| Hypothèse 3 | À l'administration à 18 mois d'une première dose d'un vaccin RRO ± V                                                                                                     |
| Hypothèse 4 | À un biais de déclaration (surdéclaration liée à de nouveaux produits)                                                                                                   |
| Hypothèse 5 | À une réactogénicité augmentée du ProQuad par rapport au Priorix-Tetra                                                                                                   |
| Hypothèse 6 | À une réactogénicité augmentée de l'Infanrix hexa par rapport au DCaT-VPI-Hib                                                                                            |
| Hypothèse 7 | À la coadministration des vaccins ProQuad et Infanrix hexa sur le même membre                                                                                            |
| Hypothèse 8 | À la coadministration des vaccins ProQuad et Infanrix hexa lors d'une même visite plutôt qu'à l'administration de ces produits lors de visites séparées                  |

## 3 Méthode

### 3.1 Type d'étude et population

Une enquête cas-témoins non appariée a été réalisée avec un ratio d'environ 5 témoins par cas.

#### Définition de cas de réaction locale

Les cas incluaient les patients ayant eu une réaction locale importante définie comme une réaction au site d'injection qui dure 4 jours ou plus ou qui s'étend au-delà de l'articulation la plus proche. Cependant, les professionnels de la santé peuvent aussi signaler au fichier ESPRI une réaction locale qui ne correspond pas à ces critères, s'ils la jugent suffisamment importante et ces cas ont aussi été inclus. Les cas incluaient aussi les patients affectés par une cellulite au site d'injection qui avait été diagnostiquée par un médecin et traitée par antibiotiques.

#### Critères d'inclusion des cas

Les cas qui ont été inclus étaient des enfants qui ont eu une réaction locale importante ou une cellulite déclarée au fichier ESPRI et survenue à la suite de l'administration d'une dose de vaccin RROV ou DCaT-VPI-Hib ± HB entre 16 à 23 mois. Ces cas devaient être nés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 1<sup>er</sup> avril 2015. Les données du fichier ESPRI utilisées pour l'enquête cas-témoins ont été extraites le 6 octobre 2016.

#### Critères d'inclusion des témoins

Les témoins étaient des enfants québécois nés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 1<sup>er</sup> avril 2015. Ils ont été identifiés à partir du fichier de vaccination contre la rougeole (V09). Ce fichier inclut tous les individus âgés d'au moins 1 an et nés depuis le 1<sup>er</sup> janvier 1970. Il est mis à jour avec ses fichiers sources, incluant le fichier des personnes assurées (FIPA) de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Les témoins ont été sélectionnés aléatoirement et indépendamment de leur statut vaccinal. Au total, 800 témoins ont été sélectionnés le 6 octobre 2016. Les témoins inclus dans l'analyse devaient avoir reçu une dose de vaccin RROV ou DCaT-VPI-Hib ± HB entre 16 et 23 mois.

### 3.2 Collecte des données

Pour les cas, l'information suivante a été extraite du fichier ESPRI : le nom, le prénom, le sexe, la date de naissance, le numéro d'assurance maladie (si disponible) et la région de résidence de l'enfant ainsi que les détails de la réaction au site d'injection, des autres MCI concomitantes et des vaccins reçus en lien avec la déclaration de MCI. Puisque dans le cas d'une réaction locale sans autre MCI concomitante, seul le vaccin impliqué dans la réaction est habituellement déclaré au fichier ESPRI, il était nécessaire de valider si d'autres vaccins avaient été administrés à la même séance.

Pour les témoins, le nom, le prénom, la date de naissance, le sexe et le numéro d'assurance maladie de l'enfant, ainsi que les noms, les prénoms, les coordonnées complètes et la langue de correspondance des parents ont été extraits du fichier V09.

L'historique de vaccination (date de vaccination, type de vaccin, nom commercial, nom du manufacturier et site d'administration) de 2 à 23 mois des cas et des témoins et les informations nécessaires pour contacter les parents ont été extraits du registre provincial de vaccination (SI-PMI).

Une enquête téléphonique a été réalisée par des infirmières de recherche du 11 janvier au 4 février 2017 auprès des parents des cas et des témoins qui répondaient aux critères suivants :

- Ne pas avoir de dossier au registre de vaccination SI-PMI;
- Avoir un dossier au registre de vaccination, mais n'avoir aucune dose de DCaT-VPI-Hib ± HB ni de RRO ± V inscrite entre 16 et 23 mois;
- Avoir reçu un DCaT-VPI-Hib ± HB seul ou un RRO ± V seul entre 16 et 23 mois;
- Avoir des informations vaccinales contradictoires entre le fichier ESPRI et le registre de vaccination (pour les cas uniquement).

Un questionnaire standardisé permettait de recueillir les informations sur les vaccins DCaT-VPI-Hib ± HB et RRO ± V inscrits au carnet de vaccination de l'enfant depuis la naissance, sur les vaccinateurs à contacter pour compléter l'information vaccinale, si nécessaire et, pour les témoins seulement, sur la survenue d'une réaction au site d'injection à la suite de l'administration des vaccins de 18 mois. Lorsque les informations demeuraient incomplètes ou en cas d'informations contradictoires, les vaccinateurs ayant administré les vaccins reçus entre 16 et 23 mois ont été contactés.

Pour les témoins dont la seule information manquante dans SI-PMI était le site d'administration des vaccins de 18 mois, et pour lesquels le lieu de vaccination était inscrit dans le registre SI-PMI, la recherche a été effectuée directement auprès des vaccinateurs sans faire d'appel aux parents, puisque cette information est souvent manquante dans le carnet de vaccination.

### 3.3 Analyses statistiques

Les réactions locales des cas ayant reçu un DCaT-VPI-Hib ± HB et un RROV à la même séance, mais sur des membres différents ont été attribuées à l'un des deux vaccins lorsque c'était possible. Lorsque le bras sur

lequel la réaction était survenue ou lorsque le vaccin ayant causé la réaction était clairement identifié dans les commentaires libres de la déclaration, la réaction a été attribuée au vaccin correspondant. Sinon, le répondant ESPRI ayant déclaré la MCI a été contacté directement pour obtenir plus d'information à partir du dossier de validation du cas. Enfin, si un seul vaccin avait été déclaré conformément aux consignes de déclaration d'ESPRI, la réaction a été attribuée à ce vaccin.

Des analyses descriptives ont été réalisées pour présenter les caractéristiques des cas et des témoins. Les comparaisons de proportions ont été réalisées à l'aide du test exact de Fisher. Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS 9.4 (SAS Institute, Carry, NC).

## 4 Considérations éthiques

Une enquête épidémiologique réalisée dans le cadre d'un mandat du Directeur national de santé publique (DNSP) ne requiert pas d'autorisation d'un comité d'éthique de la recherche ou de la Commission d'accès à l'information. Les parents des enfants qui ont été contactés par téléphone demeuraient toutefois entièrement libres de participer à l'enquête et un consentement verbal était demandé avant de procéder aux questions. Les parents étaient avisés que leur refus de répondre aux questions n'entraînerait aucune conséquence négative. La confidentialité des données transmises a été assurée conformément à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels. Seuls les membres de l'équipe qui avaient signé un formulaire d'engagement à la confidentialité avaient accès aux données. Les données sont conservées sous clé dans les locaux de l'Unité de recherche en santé publique du CHU de Québec.

## 5 Résultats

### 5.1 Description des cas de réactions locales rapportés au fichier ESPRI

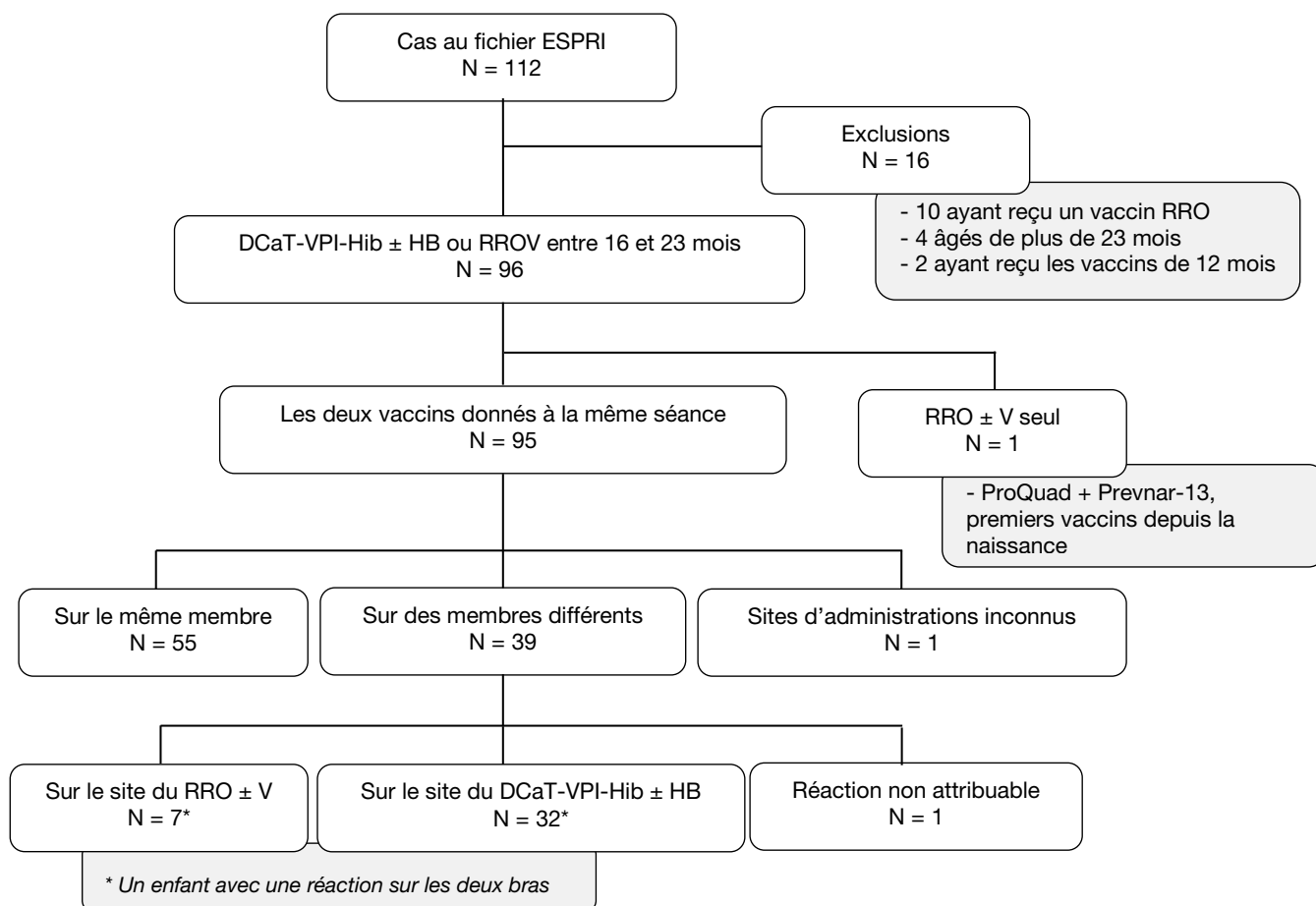
Au 6 octobre 2016, 112 cas de réactions locales survenues chez des enfants nés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 1<sup>er</sup> avril 2015 après l'administration d'un vaccin RRO ± V ou DCaT-VPI-Hib ± HB avaient été déclarés

au fichier ESPRI (figure 2). L'information vaccinale disponible dans le registre vaccinal et le fichier ESPRI était incomplète pour 34 d'entre eux. Tous avaient un numéro de téléphone disponible et 79 % (n = 26) ont pu être rejoints par une infirmière. De ceux-ci, 8 % (n = 2) ont refusé de participer. Des 112 cas de réactions locales déclarés au fichier ESPRI, 14 % (n = 16) ont été exclus après la collecte des données pour les raisons suivantes : avoir reçu un vaccin RRO (n = 10), avoir plus de 23 mois lors de leur vaccination (n = 4), avoir reçu lors de leur visite à 18 mois les vaccins prévus à la visite de 12 mois (n = 2). Les 96 cas restants avaient reçu un vaccin DCaT-VPI-Hib ± HB ou un RROV entre 16 et 23 mois et ont été inclus dans l'analyse.

Parmi les 96 cas de réactions au site d'injection, 44 (46 %) avaient eu des cellulites et 52 (54 %) des réactions locales importantes dont 18 (35 %) qui avaient duré 4 jours ou plus, 12 (23 %) qui s'étaient

étendues au-delà de l'articulation la plus proche et 5 (10 %) qui remplissaient ces deux critères. Seuls 6 % des cas de réactions locales avaient eu une autre MCI concomitante. Dans la majorité des cas, la réaction au site d'injection avait débuté entre 4 et 48 heures après la vaccination (90 %) et avait duré moins de 7 jours (78 %). Pratiquement tous les cas avaient récupéré au moment de la déclaration (96 %). Cependant, 75 % des cas ont dû consulter un professionnel de la santé et 7 cas (7 %) ont été hospitalisés, incluant 6 enfants hospitalisés pour cellulites qui ont reçu des antibiotiques par voie intraveineuse. Parmi les 96 cas inclus dans l'analyse, 95 avaient reçu un DCaT-VPI-Hib ± HB et un RROV à la même séance (figure 2). Parmi ces derniers, 58 % (n = 55) avaient reçu les deux vaccins sur le même membre, 41 % (n = 39) sur des membres différents et pour 1 % (n = 1), les sites d'administration étaient inconnus.

**Figure 2 Description de la vaccination des cas de réactions locales déclarés au fichier ESPRI chez des enfants nés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 1<sup>er</sup> avril 2015 au 6 octobre 2016 et vaccinés entre 16 et 23 mois**



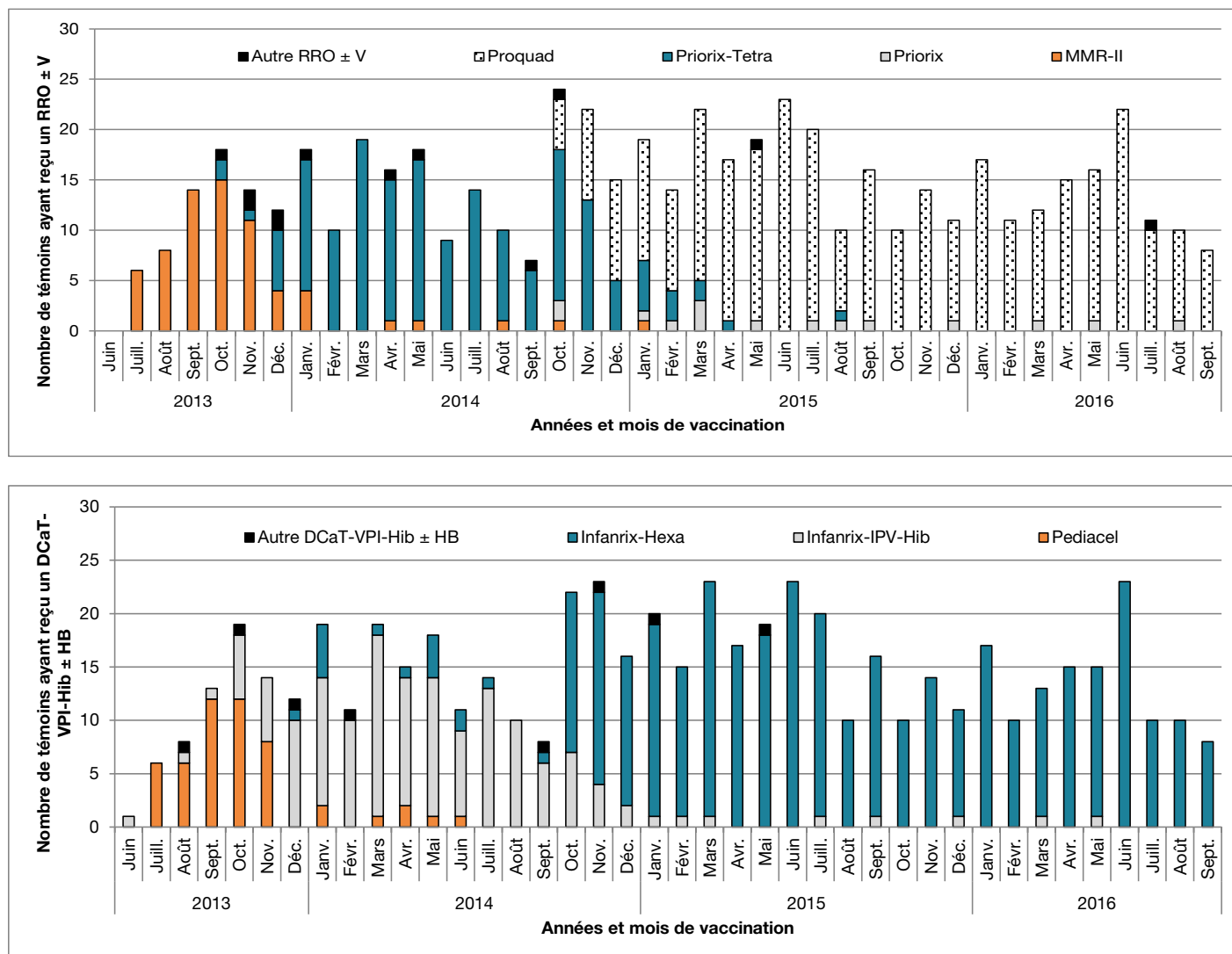
Parmi les 39 cas qui avaient reçu les deux vaccins sur des membres différents, 32 (82 %) ont eu une réaction locale au site d'administration du DCaT-VPI-Hib ± HB et 7 (18 %) au site du RROV. Un de ces cas a eu une réaction locale importante sur chacun des deux bras et pour un autre, le vaccin ayant causé la réaction n'a pas été identifié. Parmi les 38 cas de réactions locales pour lesquels le vaccin en cause a pu être identifié, l'information a été retrouvée dans les commentaires pour 50 % (n = 19) et a été fournie par le répondant ESPRI pour 32 % (n = 12). Pour les 7 autres cas, les sites d'administration des deux vaccins ou le membre sur lequel la réaction était survenue n'ont pas pu être documentés. Cependant, comme un seul vaccin avait été déclaré au fichier ESPRI conformément à la consigne de déclaration des répondants, nous avons attribué la réaction à ce vaccin.

## 5.2 Description des témoins

---

L'information vaccinale disponible dans le registre provincial de vaccination était incomplète pour 258 des 800 témoins initialement sélectionnés dans V09. Un numéro de téléphone a pu être trouvé pour une proportion moins importante de témoins (87 %, 225/258) que de cas (100 %, valeur p = 0,02). La proportion d'enfants dont les parents ont été rejoints était non significativement moins élevée pour les témoins comparativement aux cas (63 % vs 79 %, valeur p = 0,11) et la proportion de parents ayant refusé de participer à l'enquête était similaire parmi les témoins (11 %) et les cas (8 %, valeur p = 0,6). Pour 588 des 800 témoins, une dose de DCaT-VPI-Hib ± HB ou de RRO ± V a pu être documentée. Tel qu'attendu, trois produits DCaT-VPI-Hib ± HB et quatre produits RRO ± V ont été utilisés entre juin 2013 et septembre 2016 (figure 3).

**Figure 3** Types de vaccins RRO ± V et DCaT-VPI-Hib ± HB reçus par les 588 témoins vaccinés entre 16 et 23 mois au Québec selon le mois et l'année de vaccination de juin 2013 à septembre 2016

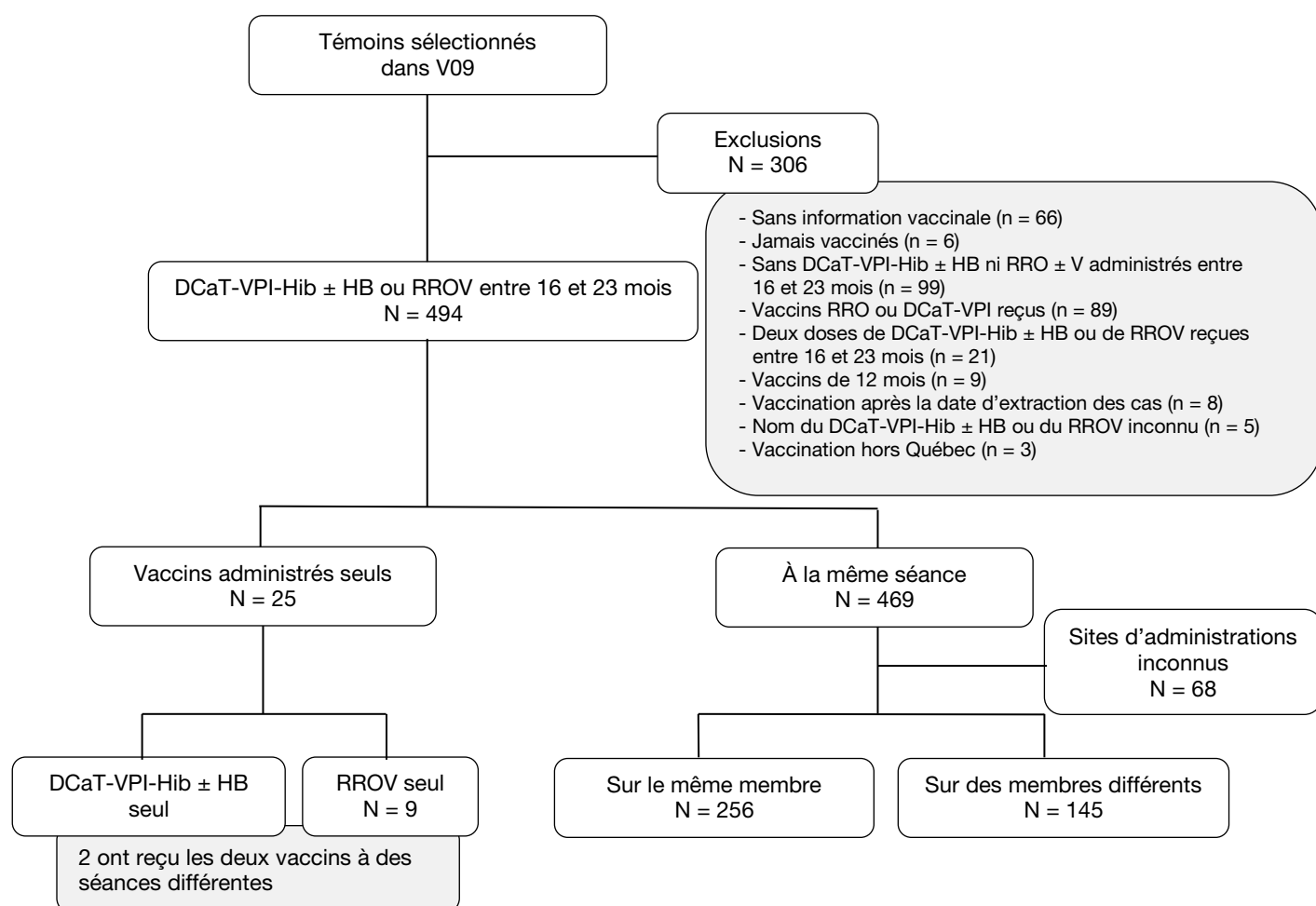




De juin à novembre 2013, le vaccin Pediacel (DCaT-VPI-Hib) était le produit le plus fréquemment administré aux enfants de 16 à 23 mois, suivi de l'Infanrix-IPV-Hib (DCaT-VPI-Hib) de décembre 2013 à septembre 2014 et de l'Infanrix hexa (DCaT-HB-VPI-Hib) d'octobre 2014 à septembre 2016. Les enfants vaccinés entre juillet et décembre 2013 ont reçu essentiellement du RRO (MMR-II), car ils avaient déjà reçu un vaccin RROV à l'âge de 12 mois. De janvier 2014 à décembre 2014, les enfants ont reçu du Priorix-Tetra (RROV) et de janvier 2015 à septembre 2016 du ProQuad (RROV).

Des 800 témoins initialement sélectionnés dans V09, 306 (38 %) ont été exclus après la collecte des données pour les raisons suivantes : aucune information vaccinale disponible (n = 66), jamais vaccinés (n = 6), aucune dose de vaccin DCaT-VPI-Hib ± HB ou RRO ± V administrée entre 16 et 23 mois (n = 99), immunisés avec un vaccin RRO ou un DCaT ± VPI (n = 89), deux doses de vaccin DCaT-VPI-Hib ± HB ou de RROV administrées entre 16 et 23 mois (n = 21), seuls les vaccins prévus à 12 mois reçus entre 16 et 23 mois (n = 9), date de vaccination après la date d'extraction de la liste des cas (n = 8), nom du vaccin RROV ou DCaT-VPI-Hib ± HB reçu inconnu (n = 5), vaccinés hors Québec (n = 3) (figure 4). Au total, 494 témoins ayant reçu un DCaT-VPI-Hib ± HB ou RROV entre l'âge de 16 à 23 mois ont été inclus dans les analyses.

**Figure 4** Description de la vaccination des témoins nés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 1<sup>er</sup> avril 2015 au 6 octobre 2016



Parmi les 494 témoins inclus dans l'analyse, 9 (2 %) avaient reçu un vaccin RROV seul, 18 (4 %) avaient reçu un vaccin DCaT-VPI-Hib ± HB seul, incluant 2 qui avaient reçu les deux vaccins entre 16 et 23 mois, mais à des séances différentes (figure 4). Parmi les 469 témoins qui ont reçu leurs deux vaccins à la même séance, les sites d'administration des deux vaccins étaient connus pour 401 (86 %) dont 256 (64 %) qui les avaient reçus sur le même membre et 145 (36 %) sur des membres différents.

Les caractéristiques des 96 cas et des 494 témoins inclus dans l'analyse étaient similaires pour ce qui est du sexe, de l'âge à la vaccination, du lieu de vaccination et des schémas de vaccination (tableau 3). Plus de 60 % des cas et des témoins ont été vaccinés à l'âge de 18 mois et plus de 80 % ont reçu leurs vaccins en CLSC.

**Tableau 3 Caractéristiques des cas et des témoins inclus dans l'analyse**

|                                                              | <b>Cas (%)<br/>n = 96</b> | <b>Témoins (%)<br/>n = 494</b> |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| <b>Sexe masculin</b>                                         | 57 (59,4 %)               | 249 (50,4 %)                   |
| <b>Âge à la vaccination<sup>1</sup></b>                      |                           |                                |
| < 17 mois                                                    | 0 (0 %)                   | 1 (0,2 %)                      |
| 17 mois                                                      | 12 (12,5 %)               | 57 (11,5 %)                    |
| 18 mois                                                      | 66 (68,8 %)               | 334 (67,6 %)                   |
| 19 mois                                                      | 10 (10,4 %)               | 60 (12,1 %)                    |
| 20 mois                                                      | 5 (5,2 %)                 | 30 (6,1 %)                     |
| ≥ 21 mois                                                    | 3 (3,1 %)                 | 14 (2,8 %)                     |
| <b>Lieu de vaccination</b>                                   |                           |                                |
| CLSC                                                         | 77 (80,2 %)               | 431 (87,2 %)                   |
| CH / Clinique privée                                         | 14 (14,6 %)               | 58 (11,7 %)                    |
| Autre                                                        | 0 (0 %)                   | 1 (0,2 %)                      |
| Inconnu                                                      | 5 (5,2 %)                 | 4 (0,8 %)                      |
| <b>Schéma de vaccination</b>                                 |                           |                                |
| RROV seul <sup>2</sup>                                       | 1 (1 %)                   | 9 (1,8 %)                      |
| DCaT-VPI-Hib ± HB seul <sup>2</sup>                          | 0 (0 %)                   | 18 (3,6 %)                     |
| DCaT-VPI-Hib ± HB et RROV à la même séance                   | 95 (99 %)                 | 469 (94,9 %)                   |
| Sur le même membre                                           | 55 (57,3 %)               | 256 (51,8 %)                   |
| Sites d'administration inconnus                              | 1 (1 %)                   | 68 (13,8 %)                    |
| Sur des membres différents                                   | 39 (40,6 %)               | 145 (29,4 %)                   |
| <i>Réaction sur le site du RROV<sup>3</sup></i>              | 7 (7,3 %)                 | n/a                            |
| <i>Réaction sur le site du DCaT-VPI-Hib ± HB<sup>3</sup></i> | 32 (33,3 %)               | n/a                            |
| <i>Emplacement de la réaction inconnu</i>                    | 1 (1 %)                   | n/a                            |

1 Deux témoins ont reçu les vaccins à des séances différentes à deux âges différents.

2 Deux témoins ont reçu un DCaT-VPI-Hib ± HB et un RROV entre 16 et 23 mois, mais administrés seuls à des séances différentes.

3 Un enfant a reçu les deux vaccins sur deux membres différents et a fait une réaction aux sites d'administration des deux vaccins.

### 5.3 Résultats en lien avec les hypothèses formulées

#### Hypothèse 1 : l'excès de réactions locales est associé à un lot spécifique de vaccin

L'investigation des cas n'a pas mis en évidence un lot spécifique d'Infanrix hexa ou de ProQuad associé aux réactions locales déclarées. Parmi les 90 cas de réactions locales survenues après l'administration d'un vaccin Infanrix hexa, le numéro de lot était connu pour 81 (90 %) et 17 lots d'Infanrix hexa différents avaient été rapportés. Trois lots (A21CC521A, A21CC234A et A21CC635A) étaient associés à  $\geq 10$  réactions locales, quatre lots étaient associés à de 5 à 9 réactions locales et les 10 autres lots étaient associés à moins de 5 réactions locales. Parmi les 89 cas de réactions locales survenues après l'administration d'un vaccin ProQuad, le numéro de lot était connu pour 71 (80 %) et 21 lots de ProQuad différents avaient été rapportés. Cinq lots étaient associés à de 5 à 10 réactions locales et les 16 lots restants étaient associés à moins de 5 réactions locales. Cette hypothèse a donc été **rejetée**.

#### Hypothèse 2 : l'excès de réactions locales est associé à l'administration du vaccin ProQuad par voie IM plutôt que SC ou à l'administration du vaccin Infanrix hexa par voie SC plutôt que IM

Parmi les 89 cas de réactions locales survenues après l'administration d'un vaccin ProQuad, la voie d'administration était connue pour 78 (88 %). Parmi ces

derniers, uniquement 6 enfants (8 %) avaient reçu le ProQuad par voie intramusculaire plutôt que sous-cutanée. De même, parmi les 90 réactions locales survenues après l'administration d'un vaccin Infanrix hexa, la voie d'administration était connue pour 87 (97 %) et aucun n'avait reçu ce vaccin par voie sous-cutanée plutôt que par voie intramusculaire. Cette hypothèse a donc été **rejetée**.

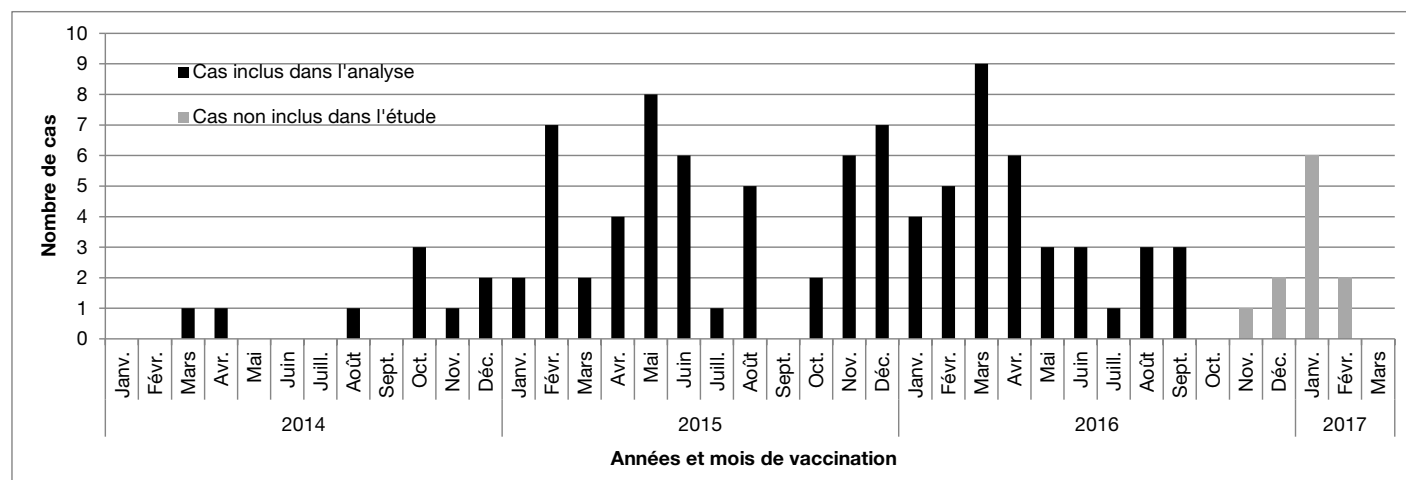
#### Hypothèse 3 : l'excès de réactions locales est associé à l'administration d'une première dose d'un vaccin RRO $\pm$ V à 18

Les manifestations cliniques attribuables au vaccin RRO  $\pm$  V surviennent plus souvent après une première exposition aux composantes du vaccin. Parmi les 89 cas de réactions locales survenues après l'administration d'un vaccin RROV, seulement 7 (8 %) sont survenues chez des enfants qui recevaient leur première dose de RRO  $\pm$  V depuis la naissance. Cette hypothèse a donc été **rejetée**.

#### Hypothèse 4 : l'excès de réactions locales est associé à un biais de déclaration

La courbe épidémique selon le mois et l'année de la vaccination suggère que l'augmentation des réactions locales a commencé à l'automne 2014 (figure 5). Puisque le nombre de cas par trimestre a été élevé en 2015, a continué à un niveau semblable en 2016 et que les cas ont également été rapportés dans plusieurs régions du Québec, cette hypothèse a été **rejetée**.

**Figure 5** Nombre de cas de réactions au site d'injection survenues après un vaccin RRO  $\pm$  V ou DCaT-VPI-Hib  $\pm$  HB selon le mois de vaccination, données extraites du fichier ESPRI le 15 mars 2017



### Hypothèse 5 : l'excès de réactions locales est associé à une réactogénicité augmentée du ProQuad par rapport au Priorix-Tetra

Parmi les participants ayant reçu le vaccin RROV seul ou sur un bras différent de celui du DCaT-VPI-Hib ± HB, toutes les réactions au site d'injection d'un vaccin RROV sont survenues avec le ProQuad, alors que 99 témoins avaient reçu le ProQuad et 55 le Priorix-Tetra (tableau 4). Ceci suggère que le ProQuad a une réactogénicité plus élevée que le Priorix-Tetra, mais la différence de proportion est à la limite de la signification statistique (test de Fisher, valeur  $p = 0,052$ ).

**Tableau 4 Réactions locales au site d'administration du vaccin RROV selon le type de vaccin parmi les participants ayant reçu le RROV seul ou lors de la même visite qu'un DCaT-VPI-Hib ± HB mais sur un membre différent**

| Type de vaccin RROV | ProQuad<br>n (%) | Priorix-Tetra<br>n (%) |
|---------------------|------------------|------------------------|
| Cas                 | 8 (100 %)        | 0                      |
| Témoins             | 99 (64 %)        | 55 (36 %)              |

### Hypothèse 6 : l'excès de réactions locales est associé à une réactogénicité augmentée de l'Infanrix hexa par rapport à l'Infanrix-IPV-Hib

Parmi les participants ayant reçu le vaccin DCaT-VPI-Hib ± HB seul ou sur un bras différent de celui du RROV, 30 des 32 cas avec une réaction au site du DCaT-VPI-Hib ± HB avaient reçu l'Infanrix hexa. Le risque de réaction locale était 5,9 fois plus élevé (IC à 95 % 1,4-25,7) avec l'Infanrix hexa qu'avec l'Infanrix-IPV-Hib (tableau 5) (test de Fisher, valeur  $p = 0,007$ ).

**Tableau 5 Réactions locales au site d'administration du vaccin DCaT-VPI-Hib ± HB selon le type de vaccin parmi les participants ayant reçu le DCaT-VPI-Hib ± HB seul ou lors de la même visite d'un RROV mais sur un membre différent**

| Type de vaccin DCaT-VPI-Hib ± HB | Infanrix hexa<br>n (%) | Infanrix-IPV-Hib<br>n (%) |
|----------------------------------|------------------------|---------------------------|
| Cas                              | 30 (94 %)              | 2 (6 %)                   |
| Témoins                          | 117 (72 %)             | 46 (28 %)                 |

### Hypothèse 7 : l'excès de réactions locales est associé à la coadministration des vaccins ProQuad et Infanrix hexa sur le même membre vs sur des membres différents

Parmi les participants vaccinés avec l'Infanrix hexa et le ProQuad à la même séance, le risque de réaction locale était semblable chez ceux qui avaient reçu les vaccins sur le même membre et ceux qui les avaient reçus sur des membres différents (RC 0,79, IC à 95 % 0,48-1,31) (test de Fisher, valeur  $p = 0,36$ ) (tableau 6). Cette hypothèse a donc été **rejetée**.

**Tableau 6 Réactions locales selon l'administration sur le même membre ou sur des membres différents parmi les participants ayant reçu ProQuad et Infanrix hexa à la même visite**

|         | Même membre<br>n (%) | Membres différents<br>n (%) |
|---------|----------------------|-----------------------------|
| Cas     | 51 (61 %)            | 33 (39 %)                   |
| Témoins | 182 (66 %)           | 93 (34 %)                   |

### Hypothèse 8 : l'excès de réactions locales est associé à la coadministration des vaccins ProQuad et Infanrix hexa lors d'une même visite plutôt qu'à l'administration de ces produits lors de visites séparées

Pour évaluer si l'administration des deux vaccins lors d'une même visite augmentait le risque de réactions locales comparativement à l'administration d'un seul vaccin par visite, nous avons analysé seulement les cas pour lesquels les réactions pouvaient être attribuables à l'un des vaccins (vaccinés avec un seul vaccin ou sur des bras différents) et les témoins ayant reçu soit un seul vaccin, soit deux vaccins administrés sur des membres différents (voir l'annexe).

Très peu de sujets avaient reçu le vaccin ProQuad seul lors d'une visite. Le risque de réactions locales attribuables au ProQuad n'était pas significativement différent lorsqu'il était coadministré avec l'Infanrix hexa sur des membres différents ou s'il était administré seul (RC 0,38 IC à 95 % 0,04; 3,68) (test de Fisher, valeur  $p = 0,38$ ) (tableau 7).

**Tableau 7 Réactions locales au site d'administration du vaccin ProQuad selon l'administration du ProQuad seul ou coadministré avec l'Infanrix hexa lors d'une visite**

|         | ProQuad seul<br>n (%) | ProQuad + Infanrix hexa<br>(bras différents)<br>n (%) |
|---------|-----------------------|-------------------------------------------------------|
| Cas     | 1 (13 %)              | 7 (88 %)                                              |
| Témoins | 5 (5 %)               | 93 (95 %)                                             |

Tous les cas ayant eu une réaction locale attribuable à l'Infanrix hexa l'avaient reçu en coadministration avec le ProQuad à la même visite. Seulement 10 % des témoins avaient reçu seulement l'Infanrix hexa. Le risque de réactions locales attribuables à l'Infanrix hexa était non significativement différent lorsqu'il était coadministré avec le ProQuad sur des membres différents ou s'il était administré seul (test de Fisher, valeur  $p = 0,21$ ) (tableau 8).

**Tableau 8 Réactions locales au site d'administration du vaccin Infanrix hexa selon l'administration de l'Infanrix hexa seul ou coadministré avec le ProQuad lors d'une visite**

|         | Infanrix hexa seul<br>n (%) | Infanrix hexa + ProQuad<br>(bras différents)<br>n (%) |
|---------|-----------------------------|-------------------------------------------------------|
| Cas     | 0                           | 26 (100 %)                                            |
| Témoins | 10 (10 %)                   | 93 (90 %)                                             |

Le risque de réactions locales attribuables à l'Infanrix hexa n'était pas différent lorsqu'il était coadministré sur des bras différents avec le ProQuad (26 cas et 93 témoins) par rapport au Priorix-Tetra (4 cas et 14 témoins, test de Fisher, valeur  $p = 1,0$ ). De même, le risque de réactions locales attribuables au ProQuad n'était pas différent lorsqu'il était coadministré sur des bras différents avec l'Infanrix hexa (7 cas et 93 témoins) par rapport à l'Infanrix-IPV-Hib (0 cas et 1 témoin, test de Fisher, valeur  $p = 1,0$ ).

## 6 Discussion

Bien que l'introduction du vaccin ProQuad en janvier 2015 et les nombreuses déclarations de réactions locales au fichier ESPRI en 2015 aient suggéré que ce vaccin soit en cause, l'analyse suggère que c'est plutôt l'Infanrix hexa administré lors de la visite prévue à 18 mois qui est le produit principalement responsable du problème. Les premiers enfants qui avaient reçu ce vaccin à l'âge de 2 mois à partir de juin 2013 ont atteint l'âge de 18 mois en octobre 2014 et c'est à ce moment que s'est opérée la transition de l'Infanrix-IPV-Hib à l'Infanrix hexa et le début de l'augmentation des déclarations de réactions locales. Parmi les 39 cas qui avaient reçu leurs vaccins DCaT-VPI-Hib ± HB et RROV sur des bras séparés, 77 % ( $n = 30$ ) avaient eu leur réaction locale au site d'injection de l'Infanrix hexa, 5 % ( $n = 2$ ) au site de l'Infanrix-IPV-Hib, 18 % ( $n = 7$ ) au site du ProQuad et aucun au site du Priorix-Tetra (inclut un enfant ayant eu une réaction au deux bras). Le risque de réaction locale était 5,9 (IC 95 % 1,4-25,7) fois plus élevé avec l'Infanrix hexa qu'avec l'Infanrix-IPV-Hib. Le risque de réaction locale semblait plus élevé avec le ProQuad qu'avec le Priorix-Tetra ( $p = 0,052$ ), mais l'analyse était limitée par le très petit nombre total de cas (8) (tableau 4). Le risque de réaction locale n'était pas augmenté lorsque les vaccins Infanrix hexa et ProQuad étaient administrés sur le même membre plutôt que sur des membres différents à la même visite. Comme très peu de témoins avaient reçu le vaccin Infanrix hexa seul, il n'a pas été possible de déterminer si la coadministration avec le ProQuad augmentait la réactogénicité de l'Infanrix hexa (tableau 8).

L'analyse nous a permis d'éliminer plusieurs des hypothèses. L'augmentation du nombre de cas de réactions locales ne semble pas liée à un lot de vaccin ProQuad ou Infanrix hexa spécifique, à un biais de déclaration, au non-respect de la voie d'administration recommandée (administration du ProQuad par voie IM au lieu de sous-cutanée) ou au non-respect du calendrier vaccinal (première exposition à un vaccin RRO ± V). De même, bien que dans 60 % des cas de réactions locales les vaccins Infanrix hexa et ProQuad avaient été administrés sur le même membre, la coadministration sur le même membre n'augmentait pas le risque de réactions locales, comparativement à l'administration sur des membres séparés (tableau 6).

Lors de la coadministration de plusieurs vaccins, il peut être difficile d'identifier le produit responsable d'effets secondaires systémiques. À l'inverse, ceci devrait être facile pour des réactions locales. Dans cette investigation, il n'était pas possible de savoir quel vaccin avait causé la réaction locale pour 60 % des cas, car ils avaient reçu leurs deux vaccins sur le même membre. Cette pratique n'a pas augmenté le risque de réactions locales, mais a compliqué l'identification du produit en cause. Par ailleurs, l'information provenant du formulaire ESPRI était parfois incomplète.

Lorsqu'une réaction locale se produit chez un patient qui a reçu plusieurs vaccins à une même séance, il est recommandé de ne déclarer que le vaccin impliqué. Afin d'identifier des vaccins qui auraient été coadministrés mais non déclarés, il a donc fallu retourner au dossier de vaccination du patient. Finalement, l'information qui a permis d'attribuer la réaction locale à un produit spécifique a été trouvée pour presque la moitié des cas dans la section commentaire du formulaire de déclaration. Les détails fournis dans ces commentaires variaient selon les déclarants et il était parfois difficile d'identifier le vaccin ayant causé la réaction locale. Pour maximiser la capacité d'analyse des cas, il serait donc utile que même pour des réactions locales, le déclarant donne les informations sur l'ensemble des vaccins administrés lors d'une visite et identifie clairement celui qui a entraîné la réaction locale. D'ailleurs, le nouveau formulaire canadien pour la déclaration des MCI inclut une section pour préciser le site de la réaction locale.

Dans la littérature, les études cliniques ne montraient pas une réactogénicité plus élevée avec le vaccin hexavalent, comparativement aux vaccins Infanrix-IPV-Hib et hépatite B (HB) administrés sur des bras différents. Après les deux ou trois premières doses de la primovaccination, il n'y avait pas plus de réactions locales après la dose de rappel administrée à 11 mois ou plus avec le vaccin hexavalent qu'avec le pentavalent + HB. Une étude chez des enfants de 12 à 23 mois qui avaient précédemment reçu toutes leurs doses pour la primovaccination contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, le Hib, la polio et l'hépatite B a comparé la réactogénicité d'une dose de rappel d'Infanrix hexa donnée seule ou coadministrée avec le Priorix-Tetra durant la même visite. La fréquence des réactions locales causant un gonflement de 20 mm et plus était de 9,3 % (seul) et de 4,7 % (coadministré), alors qu'une douleur suffisante pour faire pleurer

l'enfant lors d'un mouvement passif ou spontané du membre était décrite chez 2 % et 4 % respectivement(5). Chez des enfants vaccinés à 3, 5 et 11 mois avec l'Infanrix hexa ou l'Infanrix-IPV-Hib + HB, 3,2 % vs 1,7 % respectivement rapportaient un gonflement de > 20 mm et 0,4 % vs 0,2 % respectivement avaient des pleurs lors de mouvements passifs ou spontanés du membre vacciné(6). Chez des enfants vaccinés à 3, 5 et 11 mois avec l'Infanrix hexa ou l'Infanrix-IPV-HBV + Hib, la fréquence de réactions locales avec toutes les doses était de 4,1 % vs 3,9 % (2,9 % + 1,0 %) pour un gonflement > 20 mm et de 1,6 % vs 1,6 % (1,1 % + 0,5 %) pour des pleurs lors de mouvements passifs ou spontanés du membre vacciné(7). La fréquence était semblable avec chacune des doses administrées. Chez des enfants vaccinés à 2, 3, 4 et 12 mois avec l'Infanrix hexa ou l'Infanrix-IPV-Hib + HB, 3,2 % vs 1,7 % rapportaient un gonflement > 20 mm et 0,4 % vs 0,2 % avaient des pleurs lors de mouvements passifs ou spontanés du membre vacciné(8). Dans une étude qui comparait l'administration de l'Infanrix hexa et du ProQuad de façon concomitante sur des bras séparés ou lors de visites séparées, il y avait plus de réactions au site d'injection du ProQuad avec la coadministration (jours 0-4 : toutes réactions 31,6 % vs 19,7 %, gonflement 9,7 % vs 2,6 %)(9). Ceci avait déjà été observé chez des enfants vaccinés avec le ProQuad et les vaccins DcaT et Hépatite B(10). Pour l'Infanrix hexa, sa réactogénicité locale était plus grande que celle du ProQuad, mais la fréquence n'était pas augmentée avec la coadministration (jours 0-4 : toutes réactions 65,4 % vs 65,3 %, gonflement 38 % vs 38,9 %). Cependant, ni dans cette étude ni dans toutes les études précédemment mentionnées, on ne parlait de réactions locales importantes. Ces études ne suggéraient pas que le vaccin hexavalent seul ou coadministré avec le ProQuad était susceptible de causer une vague de réactions locales importantes, mais elles n'avaient probablement pas des tailles d'échantillon suffisantes pour évaluer la fréquence de rares réactions locales importantes.

Cette investigation souffre de certaines limites méthodologiques. Elle incluait les cas déclarés jusqu'au mois de septembre 2016. Entre le 6 octobre 2016 et le 13 mars 2017, 11 nouvelles réactions locales ont été déclarées avec l'Infanrix hexa et/ou le ProQuad lors de la visite de 16 à 23 mois. Avec un total de 90 réactions de janvier 2015 à décembre 2016, la fréquence déclarée est d'environ 1 par 2 000 enfants vaccinés. Ceci sous-estime la fréquence réelle du problème et il n'est pas possible de quantifier l'importance de cette sous-estimation. Malgré un taux de participation très élevé dans cette étude, l'information sur le site de vaccination est restée incomplète pour 1 % (1/95) des cas et 14,5 % (68/469) des témoins. L'utilisation de plusieurs sources de données sur les vaccins administrés aux cas ou aux témoins a parfois mené à des informations contradictoires, et il est possible que le statut final ou le site d'administration n'ait pas été exact. L'utilisation de la banque V09 pour sélectionner des témoins a permis d'avoir accès à un bon recensement de la population source pour tirer des témoins, mais il n'a pas été possible d'obtenir de l'information vaccinale chez environ 20 % des participants. Aussi, on ne peut exclure que les témoins qui n'avaient pas de dossier dans SI-PMI et qui n'ont pu être rejoints aient été vaccinés avec des pratiques différentes des témoins participants, mais l'impact sur les conclusions serait limité compte tenu de leur petit nombre. Malgré ces limites, les résultats de cette investigation semblent crédibles et fournissent un portrait adéquat de l'origine de ces réactions locales.

## 7 Conclusion et recommandations

L'Infanrix hexa semble avoir causé plus de réactions locales importantes que le vaccin pentavalent utilisé auparavant. Il a cependant l'avantage d'augmenter à plus de 95 % la couverture vaccinale contre l'hépatite B sans augmenter le nombre d'injections, alors qu'elle est de 85 % dans le cadre de la vaccination scolaire en quatrième année avec le Twinrix. Dans ce contexte, le Comité sur l'immunisation du Québec, lors de sa rencontre du 16 mars 2017, a recommandé de poursuivre l'utilisation du vaccin Infanrix hexa à 18 mois plutôt que l'administration séparée des vaccins Infanrix-IPV-Hib et hépatite B.

Pour le vaccin RROV, bien que les données suggèrent que le vaccin ProQuad soit plus réactogénique que le Priorix-Tetra, les données sont moins robustes. Le CIQ a donc recommandé de ne pas privilégier l'utilisation du vaccin Priorix-Tetra au vaccin ProQuad. Considérant que l'administration des vaccins Infanrix hexa et ProQuad lors d'une même visite ou sur le même membre n'augmentaient pas le risque de réactions locales, il a été recommandé de poursuivre l'administration concomitante des deux vaccins et de le faire indifféremment sur un ou deux membres. Compte tenu de l'information déjà au Protocole d'immunisation du Québec (PIQ) et sur le feuillet d'information remis aux parents au sujet des MCI attendues à la suite du vaccin Infanrix hexa, aucun changement n'a été proposé pour le PIQ. Enfin, le CIQ a proposé de rappeler aux médecins que les cellulites survenant après la vaccination sont généralement de nature inflammatoire et non infectieuse.

Les résultats de l'investigation ont également été présentés au Groupe central ESPRI le 22 mars 2017 et les membres étaient d'accord avec les recommandations du CIQ. Il a été convenu de modifier la consigne aux répondants ESPRI, afin que tous les vaccins administrés lors de la même séance de vaccination soient déclarés et saisis, peu importe la MCI et que pour toute réaction locale, l'information sur l'endroit et les précisions de la réaction soient colligées dans les commentaires.



## Références

1. Boulianne, N., Kiely, M., Quach, C., De Serres, G. Risque de convulsions et de fièvre après l'administration du vaccin combiné contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle (RROV) en comparaison aux vaccins RRO et varicelle administrés séparément. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2013 Mar p. 1–43.
2. Gilca, V., Boulianne, N., De Serres, G., Porgo Teegwende, V., De Wals, P. Avis du Comité sur l'immunisation du Québec sur la pertinence d'un programme public de vaccination des nourrissons contre l'hépatite B avec le vaccin Hexavalent DCaT-VPI-Hib-VHB. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2012 Juin p. 1–28.
3. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Protocole d'immunisation du Québec (PIQ) - Édition 6 - Publications du ministère de la Santé et des Services sociaux [Internet]. [Cited 2017 Mar 14]. Available from: <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/docuement-000105/>.
4. Billard, M.-N., Kiely, M., De Serres, G. La surveillance des manifestations cliniques inhabituelles survenant après la vaccination au Québec - Rapport de surveillance 2015 - Groupe central ESPRI. Québec: La Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux; 2016 p. 1–38.
5. Zepp, F., Behre, U., Kindler, K., Laakmann, K.-H., Pankow-Culot, H., Mannhardt-Laakmann, W., *et al.* Immunogenicity and safety of a tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine co-administered with a booster dose of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in healthy children aged 12–23 months. *Eur J Pediatr*. 2007 Aug;166(8):857–64.
6. Avdicová, M., Prikazský, V., Hudecková, H., Schuerman, L., Willems, P. Immunogenicity and reactogenicity of a novel hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine compared to separate concomitant injections of DTPa-IPV/Hib and HBV vaccines, when administered according to a 3, 5 and 11 month vaccination schedule. *Eur J Pediatr*. 2002 Nov;161(11):581–7.
7. Gabutti, G., Zepp, F., Schuerman, L., Dentico, P., Bamfi, F., Soncini, R., *et al.* Evaluation of the immunogenicity and reactogenicity of a DTPa-HBV-IPV Combination vaccine co-administered with a Hib conjugate vaccine either as a single injection of a hexavalent combination or as two separate injections at 3, 5 and 11 months of age. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(8):585–92.
8. Vesikari, T., Becker, T., Vertruyen, A. F., Poschet, K., Flores, S. A., Pagnoni, M. F., *et al.* A Phase III Randomized, Double-blind, Clinical Trial of an Investigational Hexavalent Vaccine Given at Two, Three, Four and Twelve Months. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Feb;36(2):209–15.
9. Deichmann, K. A., Ferrera, G., Tran, C., Thomas, S., Eymin, C., Baudin, M. Immunogenicity and safety of a combined measles, mumps, rubella and varicella live vaccine (ProQuad®) administered concomitantly with a booster dose of a hexavalent vaccine in 12–23-month-old infants. *Vaccine*. 2015 May 11;33(20):2379–86.
10. Shinefield, H., Black, S., Thear, M., Coury, D., Reisinger, K., Rothstein, E., *et al.* Safety and immunogenicity of a measles, mumps, rubella and varicella vaccine given with combined Haemophilus influenzae type b conjugate/hepatitis B vaccines and combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Apr;25(4):287–92.



## Annexe Schémas de vaccination entre 16 et 23 mois des 96 cas et 494 témoins

|                                            | Priorix-Tetra |                    | ProQuad         |                    |
|--------------------------------------------|---------------|--------------------|-----------------|--------------------|
|                                            | Cas<br>N = 7  | Témoins<br>N = 182 | Cas<br>N = 89   | Témoins<br>N = 332 |
| <b>RRO-V seul</b>                          | 0             | 4                  | 1               | 5                  |
| <b>DCaT-VPI-Hib ± HB seul</b>              |               |                    |                 |                    |
| Infanrix hexa                              | 0             | 10                 | 0               | 10                 |
| DCaT-VPI-Hib                               | 0             | 8                  | 0               | 8                  |
| <b>Infanrix hexa et RROV coadministrés</b> | 5             | 44                 | 85              | 304                |
| Sites d'administration inconnus            | 0             | 13                 | 1               | 29                 |
| Sur le même membre                         | 1             | 17                 | 51              | 182                |
| Sur des membres différents                 | 4             | 14                 | 33              | 93                 |
| Réaction au site du RROV                   | 0             | na                 | 7 <sup>1</sup>  | na                 |
| Réaction au site de l'Infanrix hexa        | 4             | na                 | 26 <sup>1</sup> | na                 |
| Site de la réaction inconnu                | 0             | na                 | 1               | na                 |
| <b>DCaT-VPI-Hib et RROV coadministrés</b>  | 2             | 116                | 3               | 5                  |
| Sites d'administration inconnus            | 0             | 25                 | 0               | 1                  |
| Sur le même membre                         | 1             | 54                 | 2               | 3                  |
| Sur des membres différents                 | 1             | 37                 | 1               | 1                  |
| Réaction au site du RROV                   | 0             | na                 | 0               | na                 |
| Réaction au site du DCaT-VPI-Hib           | 1             | na                 | 1               | na                 |
| Site de la réaction inconnu                | 0             | na                 | 0               | na                 |

<sup>1</sup> Un enfant a fait une réaction sur le site d'administration du ProQuad et le site d'administration d'Infanrix hexa.





[www.inspq.qc.ca](http://www.inspq.qc.ca)

