

Risque de survenue du syndrome de Guillain-Barré
à la suite de l'administration de vaccins
pandémiques A(H1N1) durant l'automne 2009
dans la province de Québec

INSTITUT NATIONAL
DE SANTÉ PUBLIQUE
DU QUÉBEC

Québec 

Rapport de recherche

Risque de survenue du syndrome de Guillain-Barré à la suite de l'administration de vaccins pandémiques A(H1N1) durant l'automne 2009 dans la province de Québec

Direction des risques biologiques
et de la santé au travail

Novembre 2012

AUTEURS

Philippe De Wals, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec et Département de médecine sociale et préventive, Université Laval

Geneviève Deceuninck, Unité de recherche en santé publique du Centre hospitalier universitaire de Québec, Centre hospitalier universitaire de Québec

Gaston De Serres, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec et Département de médecine sociale et préventive, Université Laval

AVEC LA COLLABORATION DE

Eveline Toth, Bureau de surveillance et de vigie, 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

Denis Brunet, Département des sciences neurologiques, Centre hospitalier affilié universitaire de Québec et Département de médecine, Université Laval

Renée-Myriam Boucher, Département de neurologie pédiatrique, Centre hospitalier de l'Université Laval

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

MISE EN PAGES

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

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.

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

DÉPÔT LÉGAL – 1^{er} TRIMESTRE 2013
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA
ISBN : 978-2-550-66945-6 (VERSION IMPRIMÉE)
ISBN : 978-2-550-66946-3 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2013)

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé grâce à la collaboration de plusieurs équipes impliquées dans la déclaration des cas, le registre de vaccination, le fichier Med-Écho, la recherche des dossiers et leur validation. Cette collaboration a impliqué du personnel issu de plusieurs milieux et organismes, incluant le groupe central ESPRI (Effets Secondaires Possiblement Reliés à l'Immunisation), le MSSS (ministère de la Santé et des Services sociaux), la RAMQ (Régie de l'assurance maladie du Québec), l'INSPQ (Institut national de santé publique du Québec), les DRSP (directions régionales de santé publique), les CSSS (centres de santé et de services sociaux), les archives des hôpitaux et l'Association des neurologues du Québec.

Les personnes suivantes ont apporté une contribution significative : Eveline Toth (MSSS), Nicole Boulianne et Manale Ouakki (INSPQ), Josiane Rivard et Martine Six (Unité de recherche en santé publique du Centre hospitalier universitaire de Québec).

Cette étude a été financée par le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec et par le réseau de recherche sur l'influenza de l'Agence de la santé publique du Canada (PICRN). Les résultats de l'étude ont été publiés pour la première fois dans le *Journal of the American Medical Association* (volume 308, pages 175-181, 2012). Les données figurant dans certains tableaux et figures du présent rapport sont reproduites avec l'autorisation de l'éditeur de cette revue.

RÉSUMÉ

Une campagne de vaccination de masse a été réalisée durant l'automne 2009 au Québec, afin de contrôler une pandémie causée par le virus de l'influenza A(H1N1). Un vaccin monovalent A(H1N1) inactivé adjuvanté (AS03) a été principalement utilisé. À la fin de la campagne, 57 % de la population cible avait été vaccinée. Vu l'histoire de survenue du syndrome de Guillain-Barré (SGB) dans une situation similaire en 1976 aux États-Unis, un mandat d'enquête épidémiologique a été donné, avec l'objectif de détecter tout excès de risque dans les semaines suivant l'administration de ce vaccin.

La période d'étude a débuté le 13 octobre 2009 pour se terminer le 31 mars 2010. Les cas de SGB survenus au cours de cette période ont été recherchés de deux façons. Premièrement, le SGB a été mis sur la liste des maladies à déclaration obligatoire, et un système de surveillance renforcé a été mis en place avec l'obligation de déclarer les nouveaux cas sans égard au statut vaccinal. Tous les neurologues du Québec étaient invités régulièrement à collaborer au signalement. Deuxièmement, tous les patients hospitalisés au cours de cette période avec un diagnostic principal de SGB ont été recensés dans le fichier Med-Écho. Les dossiers médicaux des cas recensés ont été revus, validés et classifiés selon les critères de certitude de la collaboration de Brighton. Le statut vaccinal des cas a été recherché dans le registre provincial de vaccination contre l'influenza pandémique. Les taux d'incidence observés suite à la vaccination ont été calculés et comparés aux taux observés dans la population non exposée. Plusieurs fenêtres de risque ont été analysées, soit les 4, 6 ou 8 semaines et les semaines 5 à 8 suivant la vaccination. Les rapports de taux d'incidence et leurs intervalles de confiance avec ajustement pour l'âge et le sexe ont été calculés par régression en fonction d'une distribution de Poisson. Le nombre de cas attribuables par million de doses a été estimé. La méthode du « self-controlled cases series » qui compare le risque de survenue d'un SGB chez les vaccinés durant la période qui suit immédiatement l'administration du vaccin avec le risque observé plus tardivement a également été utilisée. Des analyses de sensibilités ont été réalisées pour tester la robustesse des résultats.

Au total, 83 nouveaux cas de SGB répondant aux critères de sélection ont été répertoriés, dont 71 étaient de certitude de Brighton 1 à 3. Pour l'ensemble de la période d'étude, le taux d'incidence du SGB 1-3 dans la population québécoise âgée de 6 mois ou plus a été de 1,96/100 000 personnes-années, et le taux était de 2,29/100 000 personnes-années en incluant les cas de niveau 4. Chez les vaccinés, un agrégat de cas a été observé dans la période de 4 semaines suivant l'administration du vaccin. Par rapport à l'incidence du SGB dans la population non exposée au vaccin, l'augmentation du risque de SGB de certitude 1 à 3 était statistiquement significative durant la période de 4 semaines suivant l'administration du vaccin (RR = 2,3, IC = 1,2-4,1; p = 0,007), alors que le risque n'était pas augmenté au cours des semaines 5 à 8 (RR = 1,0; IC : 0,4-2,3). Par ailleurs, le risque était augmenté chez les personnes âgées de 50 ans et plus, mais non chez les plus jeunes. Le risque attribuable au vaccin adjuvanté pandémique au cours des 4 semaines suivant la vaccination était d'environ 2 cas par million de doses administrées.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX	VII
LISTE DES FIGURES	VII
1 INTRODUCTION.....	1
2 MÉTHODES.....	3
2.1 Population à l'étude.....	3
2.2 Critère d'inclusion et classification des cas.....	3
2.3 Sources de données	4
2.4 Statut vaccinal des cas	4
2.5 Analyses statistiques.....	4
3 RÉSULTATS	7
4 DISCUSSION.....	15
RÉFÉRENCES.....	19
ANNEXE 1 DÉFINITION DE CAS DU SYNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ ET DU SYNDROME DE FISHER ET NIVEAUX DE CERTITUDE SELON LA COLLABORATION INTERNATIONALE DE BRIGHTON	23

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Caractéristiques des cas de syndrome de Guillain-Barré confirmés selon l'exposition au vaccin H1N1, province de Québec, 13 octobre 2009-31 mars 2010.....	9
Tableau 2	Taux d'incidence du syndrome de Guillain-Barré de certitude de Brighton niveaux 1-2, selon l'âge, le sexe pour une période de 8 semaines après la vaccination.....	10
Tableau 3	Taux d'incidence standardisés, risque relatif ajusté et nombre de cas attribuables par million de doses données, selon la fenêtre de risque et le niveau de certitude de Brighton.....	12
Tableau 4	Risques relatifs estimés par la méthode de « self-controlled case series ».....	13

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Diagramme d'inclusion et d'exclusion des cas.....	8
Figure 2	Taux d'incidence hebdomadaire observé chez les vaccinés selon la semaine post-vaccination et chez les non vaccinés au cours de la surveillance	11

1 INTRODUCTION

Lors de la dernière pandémie d'influenza A(H1N1) survenue en 2009, une campagne de vaccination de masse a été réalisée au Québec. Cette campagne visait l'ensemble de la population, et au total 4,4 millions de personnes ont été vaccinées, dont plus de 99,9 % l'ont été dans la période du 26 octobre 2009 au 31 janvier 2010. Trois vaccins pandémiques ont été utilisés, et 96 % des personnes ont été immunisées avec le vaccin monovalent inactivé contenant l'adjuvant AS03 (Arepanrix™, GlaxoSmithKline, Québec, Canada).

Aux États-Unis, en 1976, une campagne de vaccination de masse contre un virus influenza d'origine porcine a été associée à un risque accru de survenue de cas de syndrome de Guillain-Barré (SGB)¹⁻³. Cette situation historique a amené les autorités de santé publique à porter une attention particulière au SGB dans le contexte de la vaccination contre l'influenza pandémique A(H1N1). Un mandat d'enquête épidémiologique a donc été donné, avec comme objectif de détecter tout excès de cas de SGB qui serait lié au vaccin pandémique utilisé au Québec.

La première mesure fut de rendre obligatoire la déclaration du syndrome de Guillain-Barré. L'Association des neurologues du Québec a donné son aval à cette démarche. Tous les neurologues de la province ont été avisés de l'enquête et sensibilisés à la déclaration obligatoire des nouveaux cas. La surveillance a débuté le 13 octobre 2009 pour se terminer le 10 avril 2010 (26 semaines). À la fin de la période de surveillance, un rappel a été envoyé à tous les neurologues de la province, afin de vérifier l'exhaustivité de leurs déclarations.

La première phase de l'enquête a consisté en une surveillance prospective hebdomadaire des cas de SGB. Ces résultats ont été présentés dans un rapport précédent⁴ et ont montré une légère hausse du nombre de cas de SGB dans la population dans les semaines suivant les campagnes de vaccination. Cette hausse n'atteignait toutefois pas les seuils d'alerte prédéfinis et était compatible avec une variation aléatoire et saisonnière. Il n'y avait pas d'indication de l'existence d'un risque comparable à ce qui avait été observé en 1976 aux États-Unis¹⁻³. Les cas analysés dans ce premier rapport n'avaient pas fait l'objet d'une validation systématique du diagnostic et une possibilité de sous-déclaration était mentionnée, en particulier chez les non vaccinés. Une deuxième phase a donc été menée durant laquelle les cas ont été recherchés à partir du fichier des hospitalisations (fichier Med-Écho) et tous les cas ont fait l'objet d'une validation suite à l'analyse de leur dossier médical.

L'objectif principal de la présente analyse est de vérifier s'il existait un risque accru de survenue du syndrome de Guillain-Barré dans les huit semaines suivant l'administration du vaccin A(H1N1) (adjuvanté ou non) et de calculer le nombre de cas attribuables par million de doses administrées. L'objectif secondaire était d'estimer le risque selon différentes fenêtres d'exposition et en fonction de l'âge. L'étude a été réalisée sous le couvert d'un mandat d'enquête de santé publique qui est prévu dans la Loi sur la santé publique du Québec. En vertu des dispositions de la loi, une approbation par un comité d'éthique de la recherche n'était pas nécessaire, et l'accès à des données nominatives concernant les individus était autorisé.

2 MÉTHODES

2.1 POPULATION À L'ÉTUDE

L'étude avait pour objectif d'identifier tous les cas de syndrome de Guillain-Barré survenus dans la population visée par la campagne d'immunisation de masse avec une date de début comprise entre le 13 octobre 2009 (début de la campagne de masse de l'automne 2009) et le 31 mars 2010.

2.2 CRITÈRE D'INCLUSION ET CLASSIFICATION DES CAS

L'étude portait sur les patients présentant un 1^{er} épisode de syndrome de Guillain-Barré, quelle que soit sa forme clinique et avec une date de début des signes neurologiques comprise entre le 13 octobre 2009 et le 31 mars 2010. La forme la plus fréquente de syndrome de Guillain-Barré est marquée par une faiblesse des membres évoluant en 4 semaines ou moins, et le syndrome de Fisher est une variante clinique qui est marquée par la présence de la triade ophtalmoplégie-aréflexie-ataxie, mais sans faiblesse des membres.

La classification de Brighton pour le syndrome de Guillain-Barré et le syndrome de Fisher a été utilisée et les cas devaient répondre aux critères de certitude diagnostique 1 à 3⁵. Les principaux critères diagnostiques comportent des éléments cliniques, électro-physiologiques et des résultats d'analyses de liquide céphalo-rachidien (LCR) (voir annexe).

Les différents niveaux de certitude diagnostique sont établis comme suit :

- Niveau 1 : tableau clinique documenté complet avec absence de diagnostic alternatif, résultats des analyses électro-physiologiques disponibles et compatibles et analyse du LCR montrant une dissociation cyto-albuminologique (protéinorachie augmentée et décompte des globules blancs < 50/ μ l).
- Niveau 2 : tableau clinique documenté complet avec absence de diagnostic alternatif, et avec soit des analyses électrophysiologiques disponibles et compatibles, soit l'analyse du LCR montrant un décompte des globules blancs < 50/ μ l (avec ou sans élévation de la protéinorachie).
- Niveau 3 : tableau clinique documenté complet avec absence de diagnostic alternatif.

Les cas dont le diagnostic avait été confirmé par un neurologue, mais qui ne répondaient pas à l'entièreté des critères de Brighton ont été considérés comme des cas de niveau de certitude 4. Il pouvait s'agir de patients qui avaient la plupart des signes confirmatoires du SGB, mais avec éventuellement certains critères cliniques non remplis (par exemple : persistance du réflexe ostéo-tendineux) ou de cas pour lesquels certains critères diagnostiques cliniques n'étaient pas disponibles.

2.3 SOURCES DE DONNÉES

Les cas de SGB ont été identifiés à partir des déclarations des cas et du fichier des résumés des admissions dans les hôpitaux du Québec (fichier Med-Écho). Comme toute maladie à déclaration obligatoire, les cas de SGB devaient être signalés par les médecins aux directions régionales de santé publique (DRSP). Les DRSP s'assuraient que les neurologues de leur région étaient bien au courant de la démarche et leur ont envoyé un rappel de la surveillance toutes les deux semaines. Des renseignements démographiques et cliniques étaient demandés pour chaque cas signalé, afin de pouvoir identifier le patient et confirmer le diagnostic. À la fin de la période de surveillance (10 avril 2010), les neurologues ont été recontactés pour leur demander de vérifier l'exhaustivité du signalement. Dès que le fichier des hospitalisations (fichier Med-Écho) pour l'année 2009-2010 est devenu disponible, tous les patients avec une date d'admission entre le 13 octobre 2009 et le 31 mars 2010 et avec pour la première fois le code de Syndrome de Guillain-Barré (CIM-10 : G.610) comme diagnostic principal ont été identifiés. Les directeurs des services professionnels des établissements où avaient été traités les patients ont été contactés, afin d'obtenir une copie des dossiers médicaux, incluant l'histoire clinique et les antécédents, les résultats des examens diagnostiques et l'évolution. Tous les dossiers ont été révisés par un médecin qui ne connaissait pas le statut vaccinal des patients, afin de vérifier les critères d'inclusion, confirmer le diagnostic, déterminer la date de début des signes neurologiques et classer les cas en fonction du degré de certitude. Les dossiers pour lesquels le médecin ne pouvait pas trancher ont été revus avec deux neurologues (dont un neurologue pour enfants) qui ignoraient également le statut vaccinal des patients.

2.4 STATUT VACCINAL DES CAS

Au début de la campagne de vaccination, un registre spécifique a été mis en place et toutes les personnes vaccinées y étaient inscrites. Les informations enregistrées comportaient, entre autres, le numéro d'assurance maladie, le sexe, la date de naissance, la date de vaccination et le type de vaccin administré. Le statut vaccinal des cas de SGB, avec la date de vaccination et le type de vaccin administré, a été recherché dans le registre de vaccination.

2.5 ANALYSES STATISTIQUES

Il n'existait pas de recensement spécifique de la population visée par la campagne de masse initiée en 2009. La taille de la population cible et sa composition par âge et par sexe ont été estimées à partir des statistiques démographiques produites par l'Institut de la statistique du Québec, à savoir la population québécoise âgée de 6 mois ou plus à la date du 1^{er} juillet 2009⁶. Le nombre et la distribution par âge et par sexe des personnes vaccinées ont été établis à partir du registre de vaccination. Parmi les vaccinés (n = 4 422 205), 4 263 655 avaient reçu un vaccin adjuvanté et 158 550 un vaccin non adjuvanté. Le nombre de personnes non vaccinées a été estimé à partir du nombre de personnes visées (n = 7 784 221) et du nombre de vaccinés.

La période de risque a été définie comme débutant le jour de la vaccination et jusqu'à 55 jours (8 semaines) après la vaccination (1^{re} dose). Les taux d'incidence observés chez les exposés ont été calculés avec, au numérateur, le nombre de cas survenus dans les huit semaines (jours 0-55) suivant la vaccination, et au dénominateur la population vaccinée suivie pour la même période de 8 semaines. Pour le calcul du taux d'incidence chez les non exposés, le numérateur inclut tous les autres cas survenus dans la population, et au dénominateur l'ensemble de la population visée (vaccinés et non vaccinés) et suivie du 13 octobre 2009 au 31 mars 2010, en excluant la période de risque (0-8 semaines) chez les vaccinés.

Les taux standardisés pour l'âge ont été calculés par la méthode directe, avec comme population de référence l'ensemble de la population du Québec de 2009 et stratifiée pour le sexe et l'âge en huit catégories (6 mois-9 ans et par tranche de 10 ans jusqu'à 70 ans et plus). Les risques relatifs sont des rapports de taux d'incidence ajustés pour le sexe et l'âge, calculés avec leur intervalle de confiance par régression de Poisson. Plusieurs analyses secondaires ont été réalisées pour déterminer dans quelle fenêtre le risque se concentrait et vérifier l'effet de certains facteurs de confusion potentiels.

Une deuxième méthode a été utilisée pour estimer le risque associé à l'exposition, à savoir la « self-controlled case series »⁷. Dans cette analyse, seuls les cas vaccinés avant le début de la maladie sont analysés. Cette méthode permet de contrôler l'effet des caractéristiques individuelles permanentes des sujets tout en ajustant pour la saison ou en stratifiant pour certains facteurs. L'effet de la saisonnalité a été vérifié en utilisant une variable explicative supplémentaire, qui indiquait soit l'hiver (21 décembre 2009-20 mars 2010) par rapport aux autres saisons, soit le mois de l'année (variables catégorielles). Une stratification selon l'antécédent d'infection respiratoire ou de syndrome grippal dans les semaines précédant le début des symptômes a également été réalisée. Finalement, une stratification selon que les personnes ont été vaccinées pendant les 6 semaines de forte circulation de l'influenza (> 20 % des tests positifs, du 18 octobre au 28 novembre) a été faite pour vérifier la confusion éventuelle de l'influenza circulant.

En guise d'analyse de sensibilité, les analyses par « self-controlled case series » ont aussi été refaites en excluant les cas qui n'avaient pas été détectés dans le fichier Med-Écho. Ceci avait pour but de vérifier l'effet d'une déclaration préférentielle des cas ayant une histoire récente de vaccination. On a également refait ces analyses du fichier Med-Écho en excluant les deux dernières semaines d'observation (fin de la période d'observation au 17 mars 2010), afin de prévenir tout biais lié à la non-détection de cas survenus tardivement et qui auraient été congédiés après le 31 mars 2010.

3 RÉSULTATS

Du 13 octobre 2009 au 10 avril 2010, 61 cas de SGB ont été rapportés aux autorités de santé publique, dont trois qui n'avaient pas été hospitalisés. L'analyse du fichier Med-Écho a recensé 77 cas avec une date d'admission comprise entre le 13 octobre 2009 et le 31 mars 2010. Parmi ces cas, 37 avaient été détectés par le système de surveillance et 40 étaient des cas qui n'avaient pas été déclarés. Au total, 101 cas ont été recensés (figure 1). La révision des dossiers médicaux a conduit à l'exclusion de 18 cas : quatre dont les symptômes avaient débuté en dehors de la période d'analyse (deux avant le 13 octobre et deux après le 31 mars), deux cas qui étaient des récurrences et 12 autres cas pour lesquels un autre diagnostic a été retenu. Finalement, 83 cas ont été retenus pour les analyses.

Parmi les 83 cas de SGB confirmés, 71 (86 %) répondaient aux critères de Brighton (49 cas avec une certitude de niveau 1, 22 de niveau 2 et aucun de niveau 3) et 12 cas ne répondaient pas à l'entièreté des critères diagnostiques de Brighton, mais étaient des cas de SGB confirmés par un neurologue (niveau de certitude 4). La valeur prédictive positive du système de déclaration pour les 59 nouveaux cas déclarés était de 83 % pour les niveaux de certitude de Brighton 1 à 3 (SGB 1-3), et de 93 % pour tous les cas de SGB confirmés par un neurologue (SGB 1-4). Parmi les 76 cas éligibles détectés dans Med-Écho, les valeurs prédictives positives étaient respectivement de 75 % et 88 %. La proportion de cas vaccinés dans les huit semaines précédant la maladie était de 37 % dans le système de déclaration obligatoire et de 28 % parmi tous les cas Med-Écho. Parmi les 40 cas qui n'avaient pas été déclarés, 32 (80 %) étaient des cas de SGB confirmés dont 24 (60 %) présentaient une certitude diagnostique de niveau 1 ou 2.

Quarante-six des 83 patients inclus dans les analyses avaient été vaccinés : 4 après le début de la maladie, 25 moins de 8 semaines avant le début de la maladie et 17 plus de 8 semaines après le début de la maladie. Dans tous les cas sauf un, le vaccin adjuvanté avait été utilisé. Une seule personne a été vaccinée avec le vaccin non adjuvanté, après le début de la maladie.

Pour l'ensemble de la période d'étude (13 octobre 2009 au 31 mars 2010), le taux d'incidence du SGB 1-3 dans la population québécoise âgée de 6 mois ou plus a été de 1,96/100 000 personnes-années, et le taux était de 2,29/100 000 personnes-années en incluant les cas de niveau 4.

Les caractéristiques des cas sont présentées dans le tableau 1. La majorité des cas étaient de sexe masculin (69 %) et avaient été hospitalisés (96 %), sept cas (8 %) présentaient un syndrome de Fisher et 14 (17 %) avaient nécessité une intubation trachéale. Quatre cas (5 %) âgés de 60 ans et plus sont décédés, dont trois (12 %) parmi les cas vaccinés dans les huit semaines précédant le début de la maladie (âgés de 67, 68 et 73 ans).

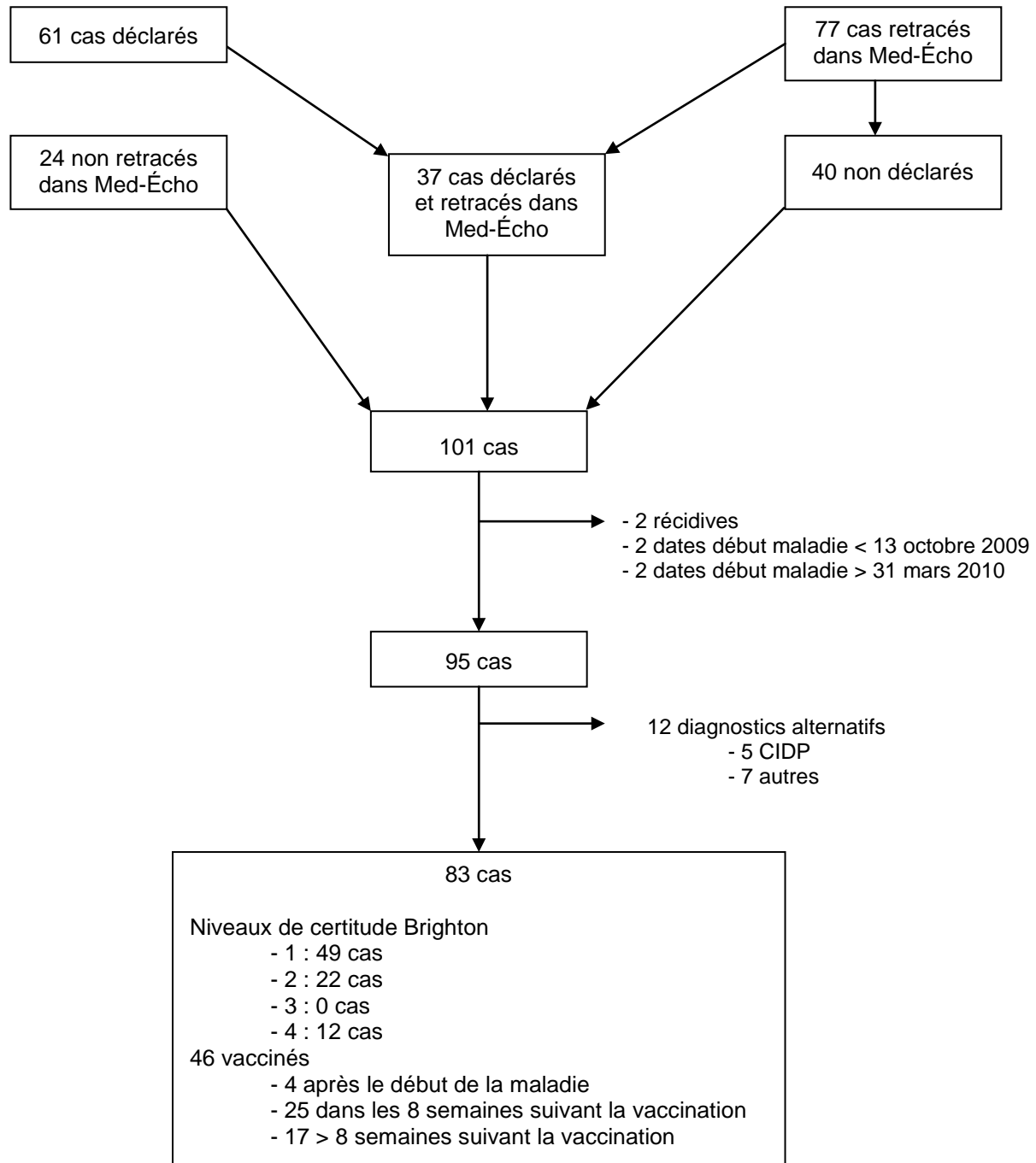


Figure 1 Diagramme d'inclusion et d'exclusion des cas

Tableau 1 Caractéristiques des cas de syndrome de Guillain-Barré confirmés selon l'exposition au vaccin H1N1, province de Québec, 13 octobre 2009-31 mars 2010

Caractéristiques	Vaccinés dans les 8 semaines avant le début de la maladie				Total (n = 83) n (%)
	Oui (n = 25) n (%)	Non (n = 58)		Total non exposés (n = 58) n (%)	
		Vaccin reçu > 8 semaines avant (n = 17) n (%)	Pas de vaccin reçu avant (n = 41) n (%)		
Niveau de certitude diagnostique de Brighton					
Niveau 1	14 (56)	14 (82)	21 (51)	35 (60)	49 (59)
Niveau 2	6 (24)	2 (12)	14 (34)	16 (28)	22 (22)
Niveau 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Niveau 4	5 (20)	1 (6)	6 (15)	7 (12)	12 (12)
Résultats PL disponibles	21 (84)	15 (88)	34 (83)	49 (84)	70 (84)
- Protéines élevées	16 (76)	14 (93)	24 (71)	38 (78)	54 (77)
- GB < 50 cells/ μ l7	21 (100)	15 (100)	34 (100)	49 (100)	70 (100)
Analyses électrophysiologiques disponibles	24 (96)	16 (94)	34 (83)	50 (86)	74 (89)
- Signes compatibles	22 (96)	15 (94)	28 (82)	43 (90)	65 (92)
Symptômes concomitants					
- Paralyse faciale	7 (28)	7 (41)	9 (21)	16 (28)	23 (28)
- Dysarthrie/dysphasie	6 (24)	4 (24)	8 (20)	12 (21)	18 (22)
- Signes dysautonomiques	5 (20)	8 (47)	9 (22)	17 (29)	22 (27)
Évolution :					
Hospitalisation	23 (92)	16 (94)	41 (100)	57 (98)	80 (96)
Sévérité maximale :					
- Détresse respiratoire/intubation	5 (20)	2 (12)	7 (17)	9 (16)	14 (17)
- Marche impossible	8 (32)	6 (35)	7 (17)	13 (22)	21 (25)
- Marche avec aide	7 (28)	4 (23)	10 (24)	14 (24)	21 (25)
- Marche seul	5 (20)	5 (29)	15 (37)	20 (34)	25 (30)
- Non précisé	0 (0)	0 (0)	2 (5)	2 (3)	2 (2)
Décès documenté	3 (12)	1 (6)	0 (0)	1 (2)	4 (5)
Groupes d'âge (années)					
6 mois à 9 ans	0 (0)	4 (24)	0 (0)	4 (7)	4 (5)
10 à 29 ans	2 (8)	3 (18)	8 (20)	11 (19)	13 (16)
30 à 39 ans	3 (12)	0 (0)	5 (12)	5 (9)	8 (10)
40 à 49 ans	0 (0)	1 (6)	10 (24)	11 (19)	11 (13)
50 à 59 ans	6 (24)	3 (18)	7 (17)	10 (17)	16 (19)
60 à 69 ans	7 (28)	6 (35)	3 (7)	9 (16)	16 (19)
70 ans et plus	7 (28)	0 (0)	8 (20)	8 (14)	15 (18)
Sexe : masculin	19 (76)	11 (64)	27 (66)	38 (66)	57 (69)
Autres causes possibles documentées					
IVRS/SG	5 (20)	7 (41)	18 (44)	25 (43)	30 (36)
Gastroentérite	0 (0)	6 (35)	9 (22)	15 (26)	15 (18)
IVRS ou gastroentérite	5 (20)	11 (65)	25 (61)	36 (62)	41 (49)
Traumatisme	1 (4)	0 (0)	2 (5)	2 (3)	3 (4)

Dans les huit semaines suivant la vaccination, on a observé 25 cas confirmés de SGB, dont 20 répondaient aux critères de Brighton certitude 1-3. Le taux d'incidence brut observé de SGB 1-3 était de 2,95/100 000 p.-a chez les vaccinés contre 1,73 dans le reste de la population. Les taux standardisés étaient respectivement de 2,59 et 1,87/100 000 p.-a (tableau 2). Le risque relatif (RR) de SGB 1-3 au cours des huit semaines suivant la vaccination ajusté pour l'âge et calculé par régression de Poisson était de 1,61 (0,96-2,70; $p = 0,07$), et le RR de SGB 1-4 pour la même période est de 1,80 (1,12-2,87; $p = 0,02$).

Les données du tableau 2 indiquent que l'excès de risque est présent chez les personnes âgées de 50 ans et plus, mais n'est pas observé chez les plus jeunes. Dans le groupe des 0-49 ans, le RR était de 0,18 (0,03-1,39; $p = 0,10$) et chez les personnes de 50 ans et plus, il était de 2,85 (1,56-5,21; $p = 0,0007$). Lorsqu'on inclut les cas de niveau 4, les RR sont respectivement de 0,82 (0,32-2,10; $p = 0,67$) et de 2,69 (1,51-4,80; $p = 0,0008$).

Tableau 2 Taux d'incidence du syndrome de Guillain-Barré de certitude de Brighton niveaux 1-2, selon l'âge, le sexe pour une période de 8 semaines après la vaccination

Groupes d'âge		Exposés			Non exposés		
		n	suivi p.-a	TI/100 000 p.-a	n	suivi p.-a	TI/100 000 p.-a
6 mois à 9 ans	F	0	42 498	0,00	0	129 286	0,00
	M	0	44 237	0,00	3	136 666	2,20
10 à 19 ans	F	0	42 350	0,00	3	170 686	0,00
	M	0	41 236	0,00	3	182 127	1,65
20 à 29 ans	F	1	33 161	3,02	0	199 724	0,50
	M	0	21 858	0,00	3	221 351	1,36
30 à 39 ans	F	0	43 084	0,00	1	192 044	1,56
	M	0	33 466	0,00	3	213 361	3,75
40 à 49 ans	F	0	50 086	0,00	3	228 069	1,32
	M	0	43 513	0,00	8	243 011	2,06
50 à 59 ans	F	2	56 436	3,54	3	219 149	1,37
	M	3	50 386	5,95	5	219 015	2,74
60 à 69 ans	F	2	45 501	4,40	3	156 419	2,56
	M	5	42 001	11,90	6	147 962	4,06
70 ans et plus	F	0	51 553	0,00	4	167 883	2,38
	M	7	36 524	19,17	3	118 407	2,53
Total		20	677 889	2,95	51	2 945 157	1,73
Taux/100 000 p.-a standardisé pour l'âge				2,59	1,87		
Risque relatif*:					1,61		
- Intervalle de confiance à 95 %*					[0,96-2,70]		
- Valeur p*					p = 0,07		

* Calculé par méthode de Poisson, ajusté pour le sexe et l'âge.

Chez les vaccinés, le taux d'incidence de SGB 1-3 était plus élevé durant les quatre premières semaines suivant la vaccination (taux brut : 4,13/100 000 p.-a; taux standardisé : 3,60/100 000 p.-a) (figure 2). Par la suite, le risque n'était pas différent de celui observé dans la population non exposée. Le rapport de taux d'incidence (RTI) pour les cas de SGB de niveaux 1 à 3 et son intervalle de confiance à 95 % observés pour les quatre premières semaines étaient de 2,26 (1,24 - 4,09). Le taux d'incidence observé au cours des semaines 5 à 8 était de 1,59/100 000 p.-a, avec un RTI ajusté de 1,00 (tableau 3).

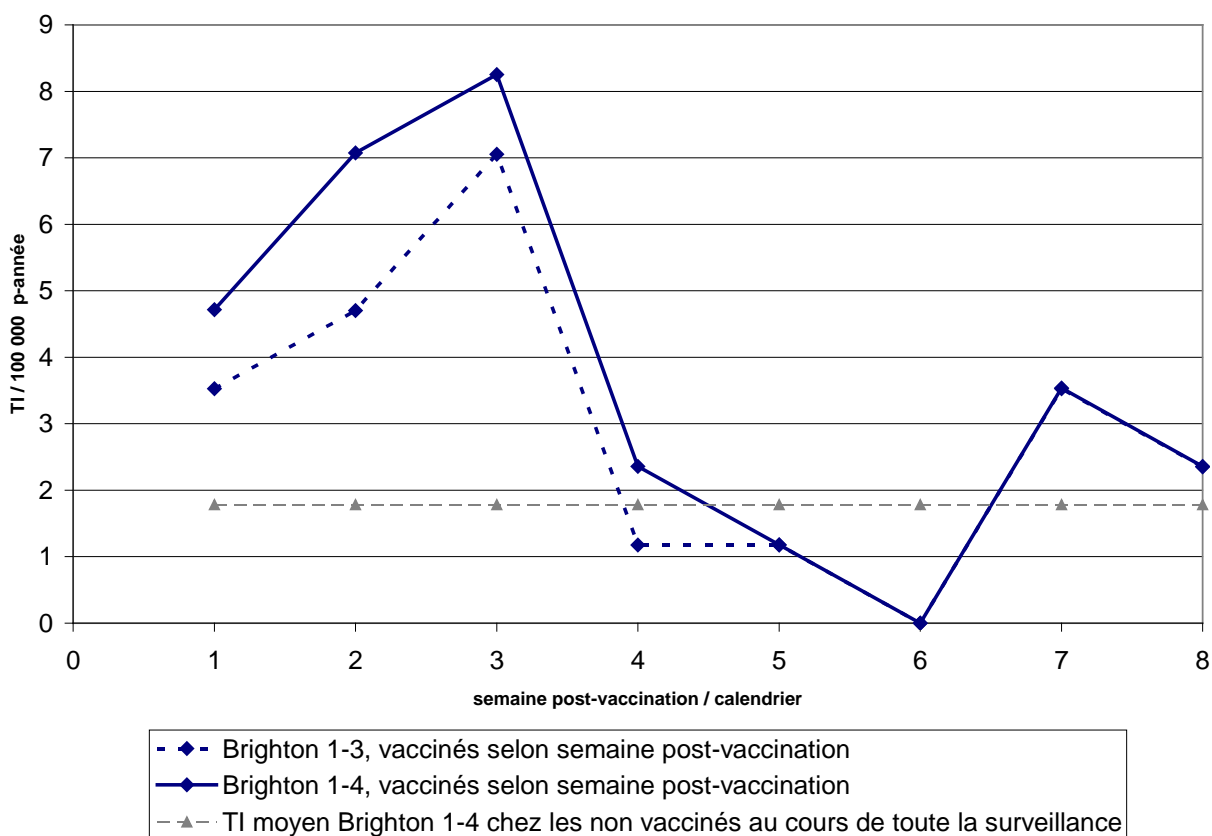


Figure 2 Taux d'incidence hebdomadaire observé chez les vaccinés selon la semaine post-vaccination et chez les non vaccinés au cours de la surveillance

Le nombre de cas de SGB 1-3 attribuables au vaccin pandémique par million de personnes vaccinées au cours des quatre semaines suivant la vaccination était de 1,8 (IC 95 % : 0,6 - 2,4) et de 1,7 (IC 95 % : 0,2 - 2,8) pour les huit semaines suivant la vaccination (tableau 3).

Les analyses, en incluant les cas de certitude 1 à 4, donnent des risques relatifs et nombre de cas attribuables un peu plus élevés : RR = 1,80 et 2,5 cas attribuables pour les semaines 1 à 8 (tableau 3). Le RR observé au cours des 4 premières semaines suivant la vaccination est de 2,75 avec un nombre de cas attribuables estimé à 2,7.

Tableau 3 Taux d'incidence standardisés, risque relatif ajusté et nombre de cas attribuables par million de doses données, selon la fenêtre de risque et le niveau de certitude de Brighton

Période de risque post-vaccination et niveau de certitude des cas inclus dans l'analyse	Taux d'incidence standardisé				RR*		Nombre de cas attribuables** /million de doses (IC 95 %)
	Exposés		Non exposés		RR (IC 95 %)	p	
	n	TI	n	TI			
Brighton 1-3							
Semaines 1-8	20	2,59			1,61 (0,96 - 2,70)	0,07	1,7 (-0,2 - 2,8)
Semaines 1-6	15	2,59			1,62 (0,91 - 2,88)	0,10	1,3 (-0,3 - 2,2)
Semaines 1-4	14	3,60	51	1,87	2,26 (1,24 - 4,09)	0,007	1,8 (0,6 - 2,4)
Semaines 5-8	6	1,59			1,00 (0,43 - 2,32)	0,99	0,0 (-1,8 - 0,8)
Brighton 1-4							
Semaines 1-8	25	3,44			1,80 (1,12 - 2,87)	0,02	2,5 (0,6 - 3,7)
Semaines 1-6	20	3,73			1,93 (1,16 - 3,21)	0,01	2,2 (0,6 - 3,1)
Semaines 1-4	19	5,30	58	2,14	2,75 (1,63 - 4,62)	< 0,001	2,7 (1,7 - 3,4)
Semaines 5-8	6	1,59			0,88 (0,38 - 2,04)	0,76	-0,2 (-2,2 - 0,7)

* RR : Risque relatif ajusté pour l'âge par régression de Poisson ajusté pour le sexe et l'âge en 5 catégories.

** Le nombre de cas attribuables est calculé en multipliant le nombre de cas observés par million de personnes vaccinées par (RR-1)/RR.

Les risques relatifs estimés par méthode « Self-controlled case series » sont du même ordre. En effet, pour le SGB 1-3 au cours des huit semaines post-vaccination, le RR estimé est de 1,67 (IC 95 % : 0,86 à 3,23, p = 0,13) pour les huit semaines post-vaccination et de 2,33 (1,19 à 4,57; p = 0,01) pour les semaines 1 à 4 (tableau 4).

Les différentes analyses donnent des résultats qui vont dans le même sens que ceux produits par le modèle de base (modèle 1). Un changement de la définition de la période de référence ne modifie pas les valeurs des risques relatifs (modèle 2). L'ajout d'une variable indicatrice pour tenir compte de la saisonnalité a tendance à augmenter légèrement la valeur des estimés (modèles 3a et 3b). Un risque élevé persiste lorsqu'une stratification est faite en fonction de la date d'administration du vaccin : jusqu'au 28 novembre lorsque la circulation du virus pandémique était forte, ou après le 28 novembre, lorsque la circulation du virus pandémique était faible (modèle 4). On note que le risque de survenue d'un SGB est plus élevé lorsque l'analyse est restreinte aux cas n'ayant pas d'histoire de maladie respiratoire ou de syndrome d'allure grippale (modèle 5).

Tableau 4 Risques relatifs estimés par la méthode de « self-controlled case series »

Modèle	Brighton 1-4		Brighton 1-3	
	Risque relatif	(95 % Intervalle de confiance)	Risque relatif	(95 % Intervalle de confiance)
Modèle 1* : Pas de covariable dans le modèle				
Période de risque		(42 cas de SGB)		(36 cas de SGB)
Semaines 1-8	1,95	(1,05 – 3,63)	1,67	(0,86 – 3,23)
Semaines 1-6	1,91	(1,04 – 3,51)	1,51	(0,78 – 2,92)
Semaines 1-4	3,02	(1,64 – 5,56)	2,33	(1,19 – 4,57)
Modèle 2** : Pas de covariable dans le modèle				
		(42 cas de SGB)		(36 cas de SGB)
Semaines 1-4	2,97	(1,54 – 5,73)	2,33	(1,13 – 4,80)
Modèle 3a** : Ajustement pour la saison (hiver)				
		(42 cas de SGB)		(36 cas de SGB)
Semaines 1-4	3,27	(1,40 – 7,65)	2,46	(0,98 – 6,19)
Modèle 3b** : Ajustement pour la saison (mois du calendrier)				
		(42 cas de SGB)		(36 cas de SGB)
Semaines 1-4	3,02	(1,62 – 5,62)	2,32	(1,17 – 4,60)
Modèle 4** : Stratification pour la période d'administration du vaccin				
≤ 28 nov. 2009		(27 cas de SGB)		(23 cas de SGB)
Semaines 1-4	2,73	(1,27 – 5,91)	2,13	(0,90 – 5,03)
> 28 nov. 2009		(15 cas de SGB)		(13 cas de SGB)
Semaines 1-4	3,59	(1,30 – 9,92)	2,71	(0,91 – 8,07)
Modèle 5** : Stratification pour l'histoire d'infection des voies respiratoires ou de syndrome d'allure grippale				
Histoire positive		(12 cas de SGB)		(10 cas de SGB)
Semaines 1-4	1,24	(0,33 – 4,61)	0,94	(0,19 – 4,42)
Histoire négative		(30 cas de SGB)		(26 cas de SGB)
Semaines 1-4	4,14	(2,02 – 8,52)	3,12	(1,44 – 6,76)
Modèle 6 : Cas identifiés dans le fichier Med-Écho uniquement				
		(29 cas de SGB)		(25 cas de SGB)
Semaines 1-4**	3,49	(1,68 – 7,24)	2,94	(1,33 – 6,49)
Semaines 1-4***	3,02	(1,45 – 6,27)	2,54	(1,15 – 5,62)

* La période de référence s'étend de la fin de la période de risque jusqu'au 31 mars 2010.

** La période de référence s'étend de la fin de la période de risque jusqu'au 31 mars 2010.

*** La période de référence s'étend de la fin de la période de risque jusqu'au 17 mars 2010.

Finalement, les calculs de risque ont été faits en incluant seulement les cas identifiés dans le fichier des hospitalisations Med-Écho (modèle 6). En effet, on pourrait supposer qu'il existe un biais dans la déclaration en faveur de patients ayant une histoire récente de vaccination

contre l'influenza. Les risques relatifs observés dans les semaines 1 à 4 sont de 2,94 ($p = 0,01$) pour les cas de certitude diagnostique 1-3 et de 3,49 ($p = 0,001$) pour les cas de certitude diagnostique 1-4. Ces risques relatifs sont estimés respectivement à 2,54 ($p = 0,02$) et 3,02 ($p = 0,003$) quand on arrête la période d'observation au 17 mars.

4 DISCUSSION

Sur la base des études du SGB aux États-Unis en 1976, nous avons considéré que la période à risque se situait dans les huit semaines suivant la vaccination avec le vaccin contre la grippe pandémique A(H1N1). Nos résultats montrent une augmentation non statistiquement significative pour cette période de risque. C'est au cours des 4 premières semaines suivant l'immunisation qu'une augmentation du risque a été observée de manière statistiquement significative. Pour les cas de SGB de niveaux de certitude 1 à 3, l'estimation du risque relatif pour cette période est de 2,3. Cette augmentation de risque correspond à 1,8 cas par million de doses administrées et ces résultats sont statistiquement significatifs. Lorsqu'on inclut les cas de niveau de certitude 4, le RR est un peu plus élevé (RR = 2,75) et le nombre de cas attribuables par million de doses passe à 2,7. L'analyse des RR par la méthode de « self-controlled case series » montre des résultats semblables. Durant la période comprise entre la 5^e et la 8^e semaine après la vaccination, le risque n'est pas augmenté.

Bien que le risque de SGB suite à l'administration du vaccin « Swine » non adjuvanté en 1976 aux États-Unis ait été trois à quatre fois plus élevé que celui estimé au Québec⁸, la courbe d'augmentation de risque était similaire, puisque les risques accrus se situaient essentiellement durant les quatre premières semaines, alors que durant les quatre semaines suivantes, le risque excédentaire était minime¹. De récentes données sur le vaccin pandémique adjuvanté de 2009 au Royaume-Uni montraient que le risque relatif observé, bien que non significatif, était plus élevé entre les jours 14 et 28 post-vaccination⁹. Le risque relatif observé au Québec est compatible avec les observations suite à l'administration de vaccins H1N1 non adjuvantés de 2009 aux États-Unis avec un risque relatif augmenté, variant selon les études entre 1,6 (IC 95 % 1,0 - 2,21)¹⁰ à 4,4 (IC 95 % 1,3 - 14,2)¹¹ et des nombres de cas attribuables estimés variant entre 0,7 et 3,4 par million de doses administrées¹⁰⁻¹³. Il pourrait donc s'agir d'un effet générique des vaccins H1N1 et non d'un effet spécifique de l'adjuvant AS03. Plusieurs autres études européennes n'ont pas réussi à mettre en évidence le risque augmenté, mais ces études manquaient de puissance et les intervalles de confiance de leurs estimés du risque relatif contenaient tous la valeur observée dans la présente étude^{9, 14-16}. On a observé un risque uniquement parmi les personnes âgées de 50 ans et plus. Le fait de ne pas avoir observé de risque associé à la vaccination chez les personnes plus jeunes peut être réel ou simplement le fait d'un manque de puissance pour le documenter.

La validité des estimés dépend fortement de l'exhaustivité de la déclaration des cas. La présente étude concernait l'ensemble de la population québécoise (7,8 millions d'habitants) au sein de laquelle la proportion de vaccinés était de 57 %¹⁷, une situation idéale pour l'analyse de risque. Durant la campagne d'immunisation de masse, tous les vaccins H1N1 ont été administrés par les services de santé publique et les informations individuelles consignées dans un registre provincial. Cela a permis de déterminer avec précision le statut vaccinal de chaque cas de SGB. Pour recenser les cas de SGB, deux sources indépendantes ont été utilisées : la déclaration obligatoire et la base de données provinciale des hospitalisations. Malgré cela, il n'est pas impossible que certains cas aient échappé à ces deux modes de capture. Cela ne poserait un réel problème que s'ils étaient nombreux et

que si la proportion de vaccinés était très différente parmi les cas non recensés. Le taux d'incidence de 2,29/100 000 p.-a, observé dans la population est un peu élevé par rapport aux taux décrits pour l'Europe et l'Amérique du Nord¹⁸ et permet de croire que peu de cas auraient pu échapper au recensement. Par méthode de capture-recapture appliquée à nos 2 bases de données (déclaration et Med-Écho), on peut estimer à 11 cas de SGB de certitude 1-3 et 15 cas de certitude 1-4 qui n'auraient pas été détectés par aucune des 2 sources. Si on considère que tous ces cas non détectés étaient non vaccinés, le risque relatif observé serait de 1,70 pour l'association entre le SGB de niveaux de certitude de Brighton 1-3 et la vaccination de 2,14 pour les cas de niveaux 1-4.

La vaccination contre l'influenza saisonnière n'a été disponible dans toute la province qu'après les campagnes de vaccination contre la grippe pandémique, et peu de personnes l'ont reçue durant l'hiver 2009-2010^{17, 19}. Au cours de l'hiver 2009-2010, le virus de l'influenza saisonnière a peu circulé, représentant moins de 2 % des isolats identifiés. Ni le vaccin contre l'influenza saisonnière ni l'infection par le virus de l'influenza saisonnière ne peuvent donc avoir introduit de confusions dans nos données.

Par contre, la campagne de vaccination durant l'automne 2009 a été initiée, alors que la seconde vague d'influenza H1N1 atteignait son pic^{17, 20} : la circulation du virus pandémique a atteint son maximum la première semaine de novembre, 2 à 3 semaines avant le pic d'administration de vaccins qui a eu lieu entre le 16 novembre et le 6 décembre. Des études ont suggéré qu'une infection par le virus de l'influenza pourrait causer la survenue d'un SGB^{15, 21-24}. Un tel facteur de confusion pourrait entraîner une sous-estimation du risque lié à la vaccination plutôt qu'une surestimation, vu que pour entraîner une surestimation, il faudrait que l'infection par le virus de l'influenza soit plus fréquente chez les personnes vaccinées. Or, une personne qui aurait fait une influenza avant le début de la campagne aurait probablement eu moins de motivation pour aller se faire vacciner dans un contexte de file d'attente. Par ailleurs, une personne vaccinée risquait moins de faire une infection vu le haut niveau d'efficacité vaccinale²⁵⁻²⁶. Ces hypothèses sont supportées par les résultats de la présente étude qui indiquent que chez les malades atteints de SGB, la proportion d'histoire positive pour une infection respiratoire était moindre chez ceux ayant reçu un vaccin au plus tard huit semaines avant le début de la maladie que chez les autres (15 % vs 42 %, $p = 0,03$). Un ajustement pour la saison dans les analyses de risque n'a pas modifié les résultats et la stratification des analyses pour les antécédents d'infection des voies respiratoires ou pour la période d'administration du vaccin pendant le pic de l'épidémie ou après n'indiquent pas l'existence d'une confusion. L'association entre le SGB et le vaccin est retrouvée autant parmi les gens qui se sont fait vacciner pendant le pic de l'épidémie qu'après et parmi les gens qui ne rapportent pas d'infection des voies respiratoires. Cependant, un manque de puissance nous empêche de conclure à une association quelconque pour les gens qui ont rapporté une infection. Par contre, l'intervalle de confiance autour de l'estimé contient les valeurs trouvées sur les autres strates. La documentation des infections précédant la maladie n'a pas été faite par entrevue systématique des cas, mais elle a été recherchée dans les antécédents immédiats rapportés au dossier médical par les neurologues. Bien que les neurologues consultés affirment que cette question soit toujours posée au cours de l'investigation d'un SGB, il est possible que la documentation des infections chez les personnes non vaccinées soit meilleure. De manière paradoxale, dans

une étude européenne, le risque relatif associé au vaccin H1N1 s'annulait après ajustement pour les IVRS/SG et la vaccination saisonnière¹⁴. Cependant, les intervalles de confiance des estimés dans cette étude sont larges et l'existence d'un biais d'information différentiel ne peut être exclue, avec la possibilité d'une propension à davantage consulter pour infections des voies respiratoires chez ceux qui se font vacciner que les autres. Par ailleurs, on ne peut exclure l'hypothèse suivant laquelle une personne qui soit restée plusieurs heures dans les files d'attente pour obtenir le vaccin ait un risque accru d'influenza dans les jours suivant la vaccination. Il est à noter également qu'on n'a pas observé d'agrégat de cas de SGB parmi les personnes non exposées en novembre-décembre comme on l'a observé parmi les personnes vaccinées.

En conclusion, lors de la campagne de vaccination de 2009, il semble y avoir eu un risque accru et statistiquement significatif de SGB au cours des quatre semaines suivant la vaccination avec un risque attribuable au vaccin d'environ 2 cas par million de doses administrées.

Au Québec, suite à l'influenza H1N1, on a observé un risque individuel d'hospitalisation de 1/2 500 et le risque de décès est de 1/73 000²⁷. Le vaccin contre le H1N1 a été hautement efficace contre les infections et les complications. Il est très probable qu'en 2009, les bénéfices de la vaccination contre le virus pandémique ont été bien plus grands que les risques encourus.

RÉFÉRENCES

- 1 Langmuir, A. D., Bregman, D. J., Kurland, L. T., Nathanson, N., Victor, M. An epidemiologic and clinical evaluation of guillain-barré syndrome reported in association with the administration of swine influenza vaccines. *Am J Epidemiol.* 1984;119(6):841-879.
- 2 Safraneck, T. J., Lawrence, D. N., Kurland, L. T., Culver, D. H., Wiederholt, W. C., Hayner, N. S., *et al.* Reassessment of the association between Guillain-Barre syndrome and receipt of swine influenza vaccine in 1976-1977: results of a two-state study. *Expert Neurology Group. Am J Epidemiol.* 1991;133(9):940-51.
- 3 Schonberger, L. B., Bregman, D. J., Sullivan-Bolyai, J. Z., Keenlyside, R. A., Ziegler, D. W., Retailiau, H. F., *et al.* Guillain-Barre syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976--1977. *Am J Epidemiol.* 1979;110(2):105-23.
- 4 Deceuninck, G., De Wals, P. Surveillance épidémiologique du syndrome de Guillain-Barré dans la province de Québec dans le contexte de la campagne de vaccination de masse contre l'influenza pandémique A (H1N1) durant l'automne 2009 - Rapport portant sur la première phase de l'enquête. Québec, 2010. 18 p.
- 5 Sejvar, J. J., Kohl, K. S., Gidudu, J., Amato, A., Bakshi, N., Baxter, R., *et al.* Guillain-Barre syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine.* 2011;29(3):599-612.
- 6 Institut de la statistique du Québec. Estimations démographiques (septembre 2010), [En ligne]. http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/demographie/struc_poplt/2012009.htm (Page consultée le 19 septembre 2011).
- 7 Whitaker, H. J., Farrington, C. P., Spiessens, B., Musonda, P. Tutorial in biostatistics: the self-controlled case series method. *Statistics in medicine.* 2006;25(10):1768-97.
- 8 Institute of Medicine of the National Academies. (2004). Immunization Safety Review - Influenza Vaccines and Neurological Complications. In Stratton, K., Alamario, D.A., Wizemann, T., McCormick, M.C., Washington, D.C., The National Academies Press, 176 p.
- 9 Andrews, N., Stowe, J., Al-Shahi Salman, R., Miller, E. Guillain-Barre syndrome and H1N1 (2009) pandemic influenza vaccination using an AS03 adjuvanted vaccine in the United Kingdom: Self-controlled case series. *Vaccine.* 2011;29(45):7878-82.
- 10 Wise, M. E., Viray, M., Sejvar, J. J., Lewis, P., Baughman, A. L., Connor, W., *et al.* Guillain-Barre syndrome during the 2009-2010 H1N1 influenza vaccination campaign: population-based surveillance among 45 million Americans. *Am J Epidemiol.* 2012;175(11):1110-9.

- 11 Greene, S. K., Rett, M., Weintraub, E. S., Li, L., Yin, R., Amato, A. A., *et al.* Risk of confirmed Guillain-Barre syndrome following receipt of monovalent inactivated influenza A (H1N1) and seasonal influenza vaccines in the Vaccine Safety Datalink Project, 2009-2010. *Am J Epidemiol.* 2012;175(11):1100-9.
- 12 Tokars, J. I., Lewis, P., DeStefano, F., Wise, M., Viray, M., Morgan, O., *et al.* The risk of Guillain-Barre syndrome associated with influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine and 2009-2010 seasonal influenza vaccines: results from self-controlled analyses. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(5):546-52.
- 13 Yih, W. K., Lee, G. M., Lieu, T. A., Ball, R., Kulldorff, M., Rett, M., *et al.* Surveillance for adverse events following receipt of pandemic 2009 H1N1 vaccine in the Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring (PRISM) System, 2009-2010. *Am J Epidemiol.* 2012;175(11):1120-8.
- 14 Dieleman, J., Romio, S., Johansen, K., Weibel, D., Bonhoeffer, J., Sturkenboom, M. Guillain-Barre syndrome and adjuvanted pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine: multinational case-control study in Europe. *BMJ.* 2011;343:d3908.
- 15 Grimaldi-Bensouda, L., Alperovitch, A., Besson, G., Vial, C., Cuisset, J. M., Papeix, C., *et al.* Guillain-Barre syndrome, influenzalike illnesses, and influenza vaccination during seasons with and without circulating A/H1N1 viruses. *Am J Epidemiol.* 2011;174(3):326-35.
- 16 Bardage, C., Persson, I., Ortqvist, A., Bergman, U., Ludvigsson, J. F., Granath, F. Neurological and autoimmune disorders after vaccination against pandemic influenza A (H1N1) with a monovalent adjuvanted vaccine: population based cohort study in Stockholm, Sweden. *BMJ.* 2011;343:d5956.
- 17 Ministère de la Santé et des Services sociaux. Flash Influenza. 2010;14(12):1-8.
- 18 McGrogan, A., Madle, G. C., Seaman, H. E., de Vries, C. S. The epidemiology of Guillain-Barre syndrome worldwide. A systematic literature review. *Neuroepidemiology.* 2009;32(2):150-63.
- 19 Dubé, E., Kiely, M., Defay, F., Guay, M., Boulianne, N., Sauvageau, C., *et al.* Enquête québécoise sur la vaccination contre la grippe A(H1N1), la grippe saisonnière et le pneumocoque. Québec: Institut national de santé publique du Québec et ministère de la Santé et des Services sociaux, 2011. 73 p. + annexes.
- 20 Ministère de la Santé et des Services sociaux. Flash Influenza. 2009;14(5):1-9.
- 21 Sivadon-Tardy, V., Orlikowski, D., Porcher, R., Sharshar, T., Durand, M. C., Enouf, V., *et al.* Guillain-Barre syndrome and influenza virus infection. *Clin Infect Dis.* 2009;48(1):48-56.
- 22 Stowe, J., Andrews, N., Wise, L., Miller, E. Investigation of the temporal association of Guillain-Barre syndrome with influenza vaccine and influenzalike illness using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol.* 2009;169(3):382-8.

- 23 Tam, C. C., O'Brien, S. J., Petersen, I., Islam, A., Hayward, A., Rodrigues, L. C. Guillain-Barre syndrome and preceding infection with campylobacter, influenza and Epstein-Barr virus in the general practice research database. *PloS One*. 2007;2(4):e344.
- 24 Tam, C. C., O'Brien, S. J., Rodrigues, L. C. Influenza, Campylobacter and Mycoplasma infections, and hospital admissions for Guillain-Barre syndrome, England. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(12):1880-7.
- 25 Simpson, C. R., Ritchie, L. D., Robertson, C., Sheikh, A., McMenamin, J. Vaccine effectiveness in pandemic influenza - primary care reporting (VIPER): an observational study to assess the effectiveness of the pandemic influenza A (H1N1)v vaccine. *Health Technol Assess*. 2010;14(34):313-46.
- 26 Wichmann, O., Stocker, P., Poggensee, G., Altmann, D., Walter, D., Hellenbrand, W., *et al.* Pandemic influenza A(H1N1) 2009 breakthrough infections and estimates of vaccine effectiveness in Germany 2009-2010. *Euro Surveill*. 2010;15(18):1-4.
- 27 Auger, D., Bourdages, J., Dubuque, J., Hudon, N., Markowski, F., Toth, E. Bilan de la Direction générale de la santé publique de la vaccination contre la grippe pandémique A(H1N1) du 22 octobre au 18 décembre 2009. Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. Gouvernement du Québec, 2011, [En ligne]. <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2011/11-220-02.pdf>

ANNEXE 1

**DÉFINITION DE CAS DU SYNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ ET
DU SYNDROME DE FISHER ET NIVEAUX DE CERTITUDE SELON
LA COLLABORATION INTERNATIONALE DE BRIGHTON**

DÉFINITION DE CAS DU SYNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ ET DU SYNDROME DE FISHER ET NIVEAUX DE CERTITUDE SELON LA COLLABORATION INTERNATIONALE DE BRIGHTON⁵

Syndrome de Guillain-Barré

Critères diagnostiques :

Tableau clinique :

- Faiblesse flasque bilatérale aiguë des membres;
- Diminution ou absence des réflexes ostéo-tendineux, au moins dans les membres faibles;
- Maladie monophasique avec un intervalle entre le début de la faiblesse et son maximum de 12 heures à 28 jours, suivi d'une stabilisation, d'une amélioration ou du décès;
- Absence de diagnostic alternatif expliquant la faiblesse.

Résultats des examens para-cliniques :

- Signes électro-physiologiques compatibles avec un SGB;
- Décompte cellulaire du LCR < 50 globules blancs/microlitre;
- Protéïnorachie augmentée.

Niveaux de certitude diagnostique :

- Niveau 1 : tableau clinique documenté complet avec absence de diagnostic alternatif, résultats des analyses électro-physiologiques disponibles et compatibles et analyse du LCR montrant une augmentation de la protéïnorachie et décompte des globules blancs < 50/ μ l.
- Niveau 2 : tableau clinique documenté complet avec absence de diagnostic alternatif, et avec soit des analyses électro-physiologiques disponibles et compatibles, soit analyse du LCR montrant un décompte des globules blancs < 50/ μ l (avec ou sans élévation de la protéïnorachie).
- Niveau 3 : tableau clinique documenté complet avec absence de diagnostic alternatif.

Syndrome de Fisher

Critères diagnostiques :

Tableau clinique :

- Ophtalmoparésie bilatérale avec diminution ou absence des réflexes ostéo-tendineux et ataxie;
- Absence de faiblesse des membres;
- Maladie monophasique avec un intervalle entre le début de la faiblesse et son maximum de 12 heures à 28 jours, suivi d'une stabilisation, d'une amélioration ou du décès;
- Absence d'altération de la conscience ou d'atteinte du faisceau pyramidal;
- Absence de diagnostic alternatif.

Résultats des examens para-cliniques :

- Examens électro-physiologiques normaux ou uniquement atteinte des nerfs sensitifs;
- Décompte cellulaire du LCR < 50 globules blancs/microlitre;
- Protéïnorachie augmentée.

Niveaux de certitude diagnostique :

- Niveau 1 : tableau clinique documenté complet avec absence de diagnostic alternatif, résultats des analyses électro-physiologiques disponibles et compatibles et analyse du LCR montrant une dissociation cyto-albuminologique (protéïnorachie augmentée et décompte des globules blancs < 50/ μ l).
- Niveau 2 : tableau clinique documenté complet avec absence de diagnostic alternatif, et avec soit des analyses électro-physiologiques disponibles et compatibles, soit analyse du LCR montrant un décompte des globules blancs < 50/ μ l (avec ou sans élévation de la protéïnorachie).
- Niveau 3 : tableau clinique documenté complet avec absence de diagnostic alternatif.



EXPERTISE
CONSEIL



INFORMATION



FORMATION

www.inspq.qc.ca



RECHERCHE
ÉVALUATION
ET INNOVATION



COLLABORATION
INTERNATIONALE



LABORATOIRES
ET DÉPISTAGE

Institut national
de santé publique

Québec

