



COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

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

INSTITUT NATIONAL
DE SANTÉ PUBLIQUE
DU QUÉBEC

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

Comité sur l'immunisation du Québec

Mars 2013

AUTEUR

Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

RÉDACTEURS

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

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

Caroline Quach, Hôpital de Montréal pour enfants, Département de pédiatrie, Université McGill

Gaston De Serres, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, 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.

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

DÉPÔT LÉGAL – 3^e TRIMESTRE 2013
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA
ISBN : 978-2-550-68493-0 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2013)

COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC (CIQ)

MEMBRES ACTIFS

François Boucher, Département de pédiatrie-infectiologie, Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Québec, Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUQ-CHUL)

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

Alex Carignan, Département de microbiologie et d'infectiologie, Université de Sherbrooke

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

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

Charles Frenette, Département de microbiologie, maladies infectieuses et prévention des infections, Centre universitaire de santé McGill

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

Maryse Guay, Département des sciences de la santé communautaire, Université de Sherbrooke, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Caroline Quach, Hôpital de Montréal pour enfants, Département de pédiatrie, Université McGill

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

Bruce Tapiéro, Service des maladies infectieuses, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

MEMBRES LIAISON

Lucie Bédard, Ordre des infirmières et infirmiers du Québec, Agence de la santé et des services sociaux de Montréal/Direction de santé publique

Dominique Biron, Fédération des médecins omnipraticiens du Québec, Clinique pédiatrique Sainte-Foy

Marjolaine Brideau, Association québécoise d'établissements de santé et de services sociaux, Centre de santé et de services sociaux de Thérèse-de-Blainville

Ngoc Yen Giang Bui, Comité consultatif québécois sur la santé des voyageurs, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Hélène Gagné, Représentante de la Table de concertation nationale en maladies infectieuses, Agence de la santé et des services sociaux du Saguenay-Lac-Saint-Jean

Marc Lebel, Association des pédiatres du Québec, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Céline Rousseau, Association des médecins microbiologistes infectiologues du Québec, Hôpital Sainte-Justine

Dominique Tessier, Collège québécois des médecins de famille, Clinique médicale du Quartier Latin

MEMBRES D'OFFICE

Réjean Dion, Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

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

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

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

RÉSUMÉ

Depuis juin 2008, au Québec, le vaccin combiné rougeole, rubéole, oreillons et varicelle (RROV) est recommandé en remplacement des vaccins rougeole, rubéole, oreillons (RRO) et varicelle, administrés à la même visite en deux injections séparées chez l'enfant à l'âge de 12 mois. Son usage a été recommandé par le CIQ en mars-avril 2008 dans le but de réduire le nombre d'injections administrées à 1 an et d'améliorer la couverture vaccinale. Il s'agit du vaccin Priorix-Tetra[®] de GSK. Des études américaines ont toutefois observé, chez des enfants âgés de 12 à 23 mois, un risque de fièvre et de convulsions fébriles deux fois plus élevé à la suite de l'utilisation du vaccin combiné RROV (ProQuad[®] de Merck) comparativement aux vaccins administrés séparément. Ce dernier contribuerait à 1 cas de convulsion additionnel pour chaque 2 300 à 2 600 enfants vaccinés[7]. Ces résultats ont incité l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) à modifier ses recommandations concernant l'usage de ce vaccin en 2008 et en 2009. Ainsi, l'ACIP a retiré sa recommandation préférentielle pour l'utilisation du vaccin combiné pour la première vaccination contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle[4]. Les cliniciens qui envisagent administrer le vaccin combiné doivent informer les parents des avantages et des risques associés au vaccin et doivent offrir le choix entre les deux vaccins. En septembre 2010, le Comité consultatif national sur l'immunisation (CCNI) a déclaré que le vaccin Priorix-Tetra[®] pouvait être utilisé à la place des vaccins RRO et varicelle séparés sans indiquer une préférence pour l'une ou l'autre option[16].

Considérant qu'un vaccin combiné RROV a été introduit au Québec au printemps 2008, il a été décidé d'estimer le risque de convulsions fébriles et de toutes natures (fébriles et afébriles) et de fièvre modérée (39 à 40,4 °C) et élevée ($\geq 40,5$ °C), survenues après l'administration du vaccin combiné RROV (Priorix-Tetra[®]), par comparaison aux vaccins RRO + varicelle et ainsi juger de l'importance de ce problème et évaluer les bénéfices et les risques de l'utilisation du vaccin combiné dans le programme de vaccination au Québec.

Les données du fichier du programme de surveillance des effets secondaires possiblement reliés à l'immunisation (ESPRI) ont permis d'identifier tous les cas de convulsions (fébriles et afébriles) ou de fièvre survenus dans les 43 jours post-vaccination chez les enfants âgés entre 12 et 23 mois, après administration des vaccins RRO + varicelle séparément entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 mai 2008 (29 mois de suivi), ou du vaccin RROV combiné entre le 1^{er} août 2008 et le 30 juin 2012 (47 mois de suivi).

Les résultats de cette étude montrent un risque plus élevé de convulsions à la suite de l'utilisation du vaccin combiné RROV par rapport à l'injection des deux vaccins séparés à la même visite RRO + V. Un rapport de taux (RT) non significatif de 1,9 pour la période 5-12 jours post-vaccination et de 1,6 pour la période 0-43 jours comparativement à 2,2 pour la période 5-12 jours dans l'étude américaine[7] ont été retrouvés. Après ajustement pour la saison et pour la présence d'une infection concomitante, le risque relatif de convulsions diminue à 1,8 pour la période 5-12 jours et à 1,5 pour la période 0-43 jours. Pour la période 5-12 jours, après ajustement pour la saison et la présence d'une infection, la différence de taux est de 2,4/100 000 vaccinés, ce qui correspond à environ 2 cas de convulsions additionnels par cohorte d'enfants vaccinés au Québec. En comparaison avec

les données américaines de l'étude de Marin et collab. 2010[4] basées sur une surveillance active des cas, on considère que le taux de convulsions rapporté dans notre étude sous-estimerait le taux réel d'environ 10 fois. Ainsi, le nombre additionnel de cas par année pourrait être d'environ 20 cas, soit un risque d'environ 1/4 000 vaccinés. Ces résultats ainsi que les différentes stratégies possibles ont été présentés et discutés au Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) lors de la rencontre du 14 décembre 2012.

À cette rencontre, les membres du CIQ ont recommandé de modifier l'actuel calendrier de vaccination en administrant le RRO à l'âge de 12 mois et de reporter la vaccination contre la varicelle à l'âge de 18 mois en utilisant le vaccin combiné RROV.

Le CIQ s'est appuyé sur les considérations suivantes pour formuler sa recommandation :

- Un consensus a été obtenu au sein des membres pour diminuer les effets secondaires (convulsions) suite à la vaccination RROV et minimiser les perceptions négatives envers la vaccination;
- Selon les données disponibles dans la littérature, il n'y aurait pas d'augmentation du risque de convulsions suite à la 2^e dose de RRO et l'incidence de la fièvre induite par la composante rougeole a tendance à être plus faible après la 2^e dose qu'après la 1^{re} dose;
- La diminution anticipée de la couverture vaccinale pour le vaccin contre la varicelle qui sera donné à 18 mois est acceptable;
- Il a également été évalué que le risque de varicelle entre 12 et 17 mois est faible compte tenu de la diminution importante de la circulation du virus dans la population[27];
- De plus, l'augmentation potentielle du nombre annuel d'hospitalisations pour varicelle entre 12 et 17 mois a été jugée acceptable comparativement au risque additionnel de convulsions observé suite à l'administration du vaccin RROV à 12 mois;
- Enfin, une bonne acceptabilité des parents et des professionnels de la santé envers cette recommandation a été envisagée, considérant que le risque de convulsions fébriles induites par un vaccin serait moins bien perçu que le risque de varicelle et d'hospitalisation entre 12 et 17 mois.

Il a également été convenu de réaliser une surveillance continue des hospitalisations pour varicelle chez les enfants âgés de 12 à 17 mois, afin de déceler toute augmentation et réévaluer la recommandation au besoin. Il sera aussi important de poursuivre le monitoring de la couverture vaccinale pour s'assurer du maintien des niveaux actuels atteints dans ce programme.

Enfin, un groupe de travail du CIQ examine présentement la pertinence d'inclure une deuxième dose de vaccin contre la varicelle au programme de vaccination québécois. La possibilité de réduire la circulation du virus de la varicelle ainsi que le risque d'hospitalisation avec l'introduction de cette deuxième dose sera explorée dans le cadre des travaux de ce groupe.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX	VII
1 CONTEXTE	1
1.1 Convulsions fébriles suite au vaccin ProQuad®.....	1
1.2 Convulsions fébriles suite au vaccin Priorix-Tetra®.....	2
2 OBJECTIFS DE L'ENQUÊTE.....	5
3 MÉTHODOLOGIE.....	7
3.1 Programme de surveillance des effets secondaires possiblement reliés à l'immunisation (ESPRI)	7
3.2 Définition et identification des cas	7
4 CHOIX DES PÉRIODES À L'ÉTUDE	9
5 CALCUL DES TAUX DE CONVULSIONS ET DE FIÈVRE ET CHOIX DES PÉRIODES	11
6 CALCUL DU DÉNOMINATEUR DES ENFANTS VACCINÉS	13
7 ANALYSE DES CAS DE CONVULSIONS	15
8 RÉSULTATS	17
9 DISCUSSION ET LIMITES DES RÉSULTATS.....	25
10 CONFORMITÉ DES PROGRAMMES.....	27
11 STRATÉGIES DE VACCINATION DISCUTÉES PAR LE COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC	29
11.1 Immunogénicité des différentes composantes RRO et varicelle selon le vaccin utilisé et le calendrier	29
11.2 Risque de fièvre et de convulsions selon le vaccin utilisé et le calendrier.....	30
11.3 Risque d'hospitalisation et de consultations pour varicelle entre 12 et 17 mois	30
11.4 Acceptabilité des professionnels de la santé et de la population sur le risque de convulsions	31
11.5 Acceptabilité des professionnels de la santé et de la population des injections multiples et des vaccins combinés et impact sur la couverture vaccinale.....	32
12 ASPECTS OPÉRATIONNELS.....	35
13 SURVEILLANCE ET ÉVALUATION.....	37
14 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS DU CIQ	39
RÉFÉRENCES.....	41

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Description du calcul des dénominateurs.....	14
Tableau 2	Caractéristiques des enfants avec convulsions ou fièvre à la suite de l'administration du vaccin RRO + V ou RROV	18
Tableau 3	Nombre de cas et taux de convulsions et de fièvre selon le vaccin et le délai depuis la vaccination	20
Tableau 4	Rapport et différence de taux (bruts et ajustés) de convulsions et de fièvre selon le vaccin et le délai depuis la vaccination.....	21
Tableau 5	Recommandations pour les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle ailleurs qu'au Québec	27
Tableau 6	Risques et bénéfices des trois stratégies de vaccination	33

1 CONTEXTE

Le programme québécois de vaccination universelle contre la varicelle a été introduit en janvier 2006. Ce programme vise la vaccination de tous les enfants à l'âge d'un an. Il comporte également une mise à jour de la vaccination auprès des enfants susceptibles. Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a demandé à l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) de proposer un plan d'évaluation des impacts du programme de vaccination. Ce plan d'évaluation devait comporter un volet sur la sécurité des vaccins utilisés, notamment la surveillance des manifestations indésirables survenues après la vaccination.

En 2006, le programme de vaccination contre la varicelle a débuté avec l'utilisation d'un vaccin monovalent administré à l'âge de 12 mois, en même temps que les autres vaccins recommandés à cet âge, soit le vaccin combiné contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (RRO) et les vaccins contre le pneumocoque, le méningocoque et occasionnellement celui de l'influenza, tous administrés simultanément en quatre ou cinq injections.

En 2008, un vaccin contre la varicelle combiné au vaccin RRO (RROV), administré en une seule injection, a été homologué au Canada, et son usage a été recommandé par le CIQ en mars-avril 2008 dans le but de réduire le nombre d'injections administrées à 1 an et d'améliorer la couverture vaccinale. Le Québec est la première province à avoir introduit ce vaccin combiné dans son programme, et c'est le vaccin de la compagnie GlaxoSmithKline (Priorix-Tetra[®]) qui est présentement utilisé. Aux États-Unis, le vaccin RROV est utilisé depuis 2006. Il s'agit du vaccin ProQuad[®] de la compagnie Merck Frosst[1].

1.1 CONVULSIONS FÉBRILES SUITE AU VACCIN PROQUAD[®]

Bien que l'immunogénicité et la sécurité du vaccin RROV soient similaires à celles des vaccins RRO + varicelle administrés séparément à la même visite[2], les résultats d'un essai clinique en pré-commercialisation du vaccin, financé par la compagnie Merck, ont toutefois indiqué un taux plus élevé de fièvre et de rash chez un groupe d'enfants vaccinés avec le RROV par rapport au groupe vacciné avec le RRO + varicelle[3]. Ces résultats ont été confirmés par d'autres études en post-commercialisation effectuées sur de larges populations d'enfants. À cet effet, des résultats, issus du projet *Vaccine Safety Datalink* (VSD)¹, ont indiqué un taux de convulsions fébriles survenues dans les 7 à 10 jours post-vaccination chez des enfants âgés entre 12 et 23 mois, de 9/10 000 parmi les enfants ayant reçu une 1^{re} dose du vaccin RROV combiné et de 4/10 000 parmi les enfants ayant reçu une 1^{re} dose du vaccin RRO + varicelle[1]. Le rapport de cote (RC) ajusté pour l'âge et la saison d'influenza était de 2,3 (IC à 95 % : 1,6-3,2). Parmi les 166 enfants ayant présenté une convulsion fébrile après la vaccination, 26 (16 %) ont été hospitalisés[1]. D'autres études

¹ Le projet VSD est créé depuis 1990 par le CDC pour étudier les manifestations indésirables associées aux vaccins. Il s'agit d'un système de surveillance active regroupant huit organisations de soins intégrés disséminés dans tous les États-Unis et incluant plus de 9 millions d'Américains. Chaque site prépare des bases de données incluant des informations démographiques, médicales et les codes de diagnostics CIM-9, attribués à des consultations médicales. Le VSD évalue le risque pour l'état de santé pendant des périodes prédéterminées à la suite de la vaccination. Pour plus d'information : <http://www.cdc.gov/od/science/iso/vsd>.

plus récentes du VSD ont rapporté des résultats similaires. Le risque était 1,5 à 2 fois plus élevé suite à l'administration du vaccin RROV[4-6].

Dans une étude en post-commercialisation, financée par la compagnie Merck, totalisant 62 596 enfants âgés de 12 à 60 mois (99 % âgés entre 12 et 23 mois) ayant reçu une 1^{re} dose du vaccin RROV ou des vaccins RRO + varicelle, le risque relatif (RR) de convulsions fébriles (dans un délai de 5 à 12 jours) était de 2,2 (IC à 95 % : 1,0-4,7) parmi les enfants du groupe RROV comparé au groupe RRO + varicelle[7]. Ce risque serait d'une convulsion fébrile additionnelle pour chaque 2 600 enfants vaccinés. Les taux de convulsions fébriles étaient respectivement de 7/10 000 et 3,2/10 000 enfants vaccinés. Les auteurs ont également évalué le risque de convulsions fébriles dans un délai plus long, soit de 0 à 30 jours post-vaccination. Les taux étaient respectivement de 14/10 000 et 13/10 000 avec un RR non significatif de 1,1 (IC à 95 % : 0,7-1,7). Le taux de convulsions fébriles après l'administration d'une deuxième dose de vaccin RROV à l'âge de 4-6 ans était faible et comparable à celui après l'administration des vaccins RRO + varicelle séparés[4]. L'ensemble de ces résultats a incité l'ACIP à modifier ses recommandations concernant l'usage de ce vaccin en 2008 et en 2009. Ainsi, l'ACIP a retiré sa recommandation préférentielle pour l'utilisation du vaccin combiné pour la première vaccination contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Les cliniciens qui envisagent administrer le vaccin combiné doivent informer les parents des avantages et des risques associés au vaccin et doivent offrir le choix entre les deux vaccins. De plus, pour les enfants ayant une histoire personnelle ou familiale de convulsions, l'ACIP recommande l'administration des vaccins RRO et varicelle séparément[4].

Les raisons pouvant expliquer des taux plus élevés de fièvre et de convulsions après l'utilisation du vaccin RROV demeurent inconnues. Toutefois, certains auteurs ont émis l'hypothèse d'une réponse immunitaire plus importante à la suite de l'augmentation de la réplication du virus de la rougeole dans le vaccin RROV. L'addition de la composante varicelle au vaccin RRO potentialiserait la réponse immunitaire à la rougeole. En effet, les titres moyens géométriques (TMG) pour la rougeole, mesurés six semaines après une 1^{re} dose du vaccin RROV, étaient de 1,5 à 2,4 fois plus élevés qu'après une 1^{re} dose du vaccin RRO + varicelle[8]. Suite à une première dose de ProQuad[®] administrée à des enfants âgés de 12-23 mois dans le cadre de 4 essais contrôlés randomisés, la relation entre la fièvre et les TMG contre la rougeole a été évaluée ainsi que la relation entre le rash et les TMG contre la rougeole. Les résultats ont indiqué la présence d'une association positive entre les niveaux des titres d'anticorps contre la rougeole suite à la 1^{re} dose de vaccin RROV et la présence de fièvre et de rash[9] particulièrement à l'intérieur de 5 à 12 jours post-vaccination.

1.2 CONVULSIONS FÉBRILES SUITE AU VACCIN PRIORIX-TETRA[®]

Plusieurs données sur la sécurité du vaccin Priorix-Tetra[®] de GSK proviennent d'études européennes et montrent que ce vaccin est bien toléré. Parmi les études qui n'avaient pas spécifiquement pour but d'examiner le risque de convulsions fébriles, certaines ont observé quelques cas de convulsions suivant l'administration du vaccin RROV chez des enfants âgés de moins de 2 ans et ont indiqué un risque de convulsions comparable à celui associé aux

vaccins RRO + varicelle séparés[10-15]. Dans un de ces essais randomisés portant sur 970 enfants âgés entre 10 et 21 mois ayant reçu deux doses du vaccin RROV ou une dose de RRO + varicelle séparés suivi d'une dose de RRO 42 jours plus tard, Schuster *et al.*[14] ont rapporté un taux de convulsions fébriles faible et comparable entre le groupe RROV (3/732; 0,4 %, dont 1/3 des cas semblent être associés au vaccin) et le groupe RRO + varicelle (1/232; 0,4 %). Dans la même étude, le taux de fièvre modérée (≥ 38 °C) survenue dans les 15 jours suivant la vaccination était plus élevé dans le groupe RROV (59,8 %) que dans le groupe RRO + varicelle (51,3 %), alors que le taux de fièvre ≥ 39 °C était similaire entre les deux groupes (10,7 % vs 8,8 %)[14]. Dans une autre étude incluant 494 enfants âgés entre 12 et 18 mois et ayant reçu deux doses du vaccin RROV ou une dose de RRO + varicelle séparés suivi d'une dose de RRO à 6-8 semaines d'intervalle, un seul enfant a présenté une convulsion fébrile dans les 8 jours suivant l'administration de la 2^e dose du vaccin RROV[13]. Les résultats d'une récente revue, incluant 8 études (dont 5 essais randomisés) et regroupant 2 780 enfants, ont également indiqué un taux de convulsions fébriles comparable entre le groupe RROV (4/2 206; 0,18 %) et le groupe RRO + varicelle (0/574; 0 %)[12]. Par contre, le taux de fièvre ≥ 39 °C survenue dans les 14 jours était plus élevé dans le groupe RROV que dans le groupe RRO + varicelle (11,2 % vs 3,1 %, $p < 0001$).

Bien que ce faible taux de convulsions fébriles associées au vaccin RROV de GSK puisse être expliqué par une plus faible concentration du composant antivarielleux dans le vaccin Priorix-Tetra[®] (Oka $\geq 3,3 \log_{10}$ UFP) que dans le vaccin ProQuad[®] (Oka-Merck $\geq 3,99 \log_{10}$ UFP)[16], la très petite taille d'échantillon dans les études citées ci-dessus ne permettait pas de tirer des conclusions définitives sur la présence ou non d'un excès de risque de convulsions associé au vaccin RROV de GSK.

Toutefois, une étude récente réalisée en Allemagne avait pour but précis d'estimer le risque de convulsions fébriles suite à la première dose de vaccin RROV en comparaison avec le RRO ou le RRO + varicelle, dans la période de 5 à 12 jours post-vaccination. Les cohortes étudiées comprenaient 82 531 enfants vaccinés avec le RROV, 149 129 enfants vaccinés avec le RRO et 39 164 enfants vaccinés avec le RRO+V. Les convulsions fébriles ont été évaluées selon deux issues différentes. La première était définie par une hospitalisation avec un diagnostic de convulsions fébriles sans autre cause (ex. : infections) ou problème neurologique en diagnostic principal et la deuxième excluait seulement les cas avec problèmes neurologiques. Selon l'issue étudiée, les résultats obtenus suggèrent une augmentation du risque de convulsions fébriles dans la période de 5 à 12 jours post-vaccination de 2 à 4 fois plus élevé après la première dose de RROV en comparaison au RRO et de 1,5 à 3,5 fois plus élevé en comparaison au RRO + varicelle. Les résultats étaient significatifs seulement pour la comparaison avec le RRO[17].

Au Québec, une première évaluation des données du fichier du programme de surveillance des effets secondaires possiblement reliés à l'immunisation (ESPRI) a été réalisée pour estimer le risque de convulsions et de fièvre à la suite de l'utilisation des vaccins RRO et varicelle administrés séparément entre janvier 2006 et mai 2008, et du vaccin combiné RROV entre août 2008 et février 2011. Les données de cette investigation ont été présentées au Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) en décembre 2010[18]. Les

résultats indiquaient un risque non significatif de convulsions de 1,5 fois plus élevé suite au vaccin RROV en comparaison aux vaccins RRO et varicelle séparés survenues dans un délai de 0-43 jours et un risque de 1,3 pour la période 5-12 jours post-vaccination. La faible puissance statistique pouvait cependant expliquer ce risque non significatif et il demeurerait important de poursuivre la surveillance. À la lumière de ces résultats, les membres du CIQ ont discuté des impacts et malgré le risque un peu plus élevé de convulsion suite à l'administration du vaccin RROV à l'âge de 12 mois, il n'a pas été jugé opportun de modifier l'actuelle recommandation quant à l'administration du vaccin combiné RROV. Toutefois, le CIQ considérait que les parents devraient en être informés. Afin de poursuivre la surveillance et valider si les données préliminaires se confirmaient, l'analyse des données a été répétée en ajoutant la période de mars 2011 à juin 2012. Une description des cas hospitalisés ainsi qu'une classification des convulsions ont également été réalisées.

Cet avis présente une mise à jour des résultats de l'enquête suite à l'ajout de la période de mars 2011 à juin 2012 ainsi que les nouvelles recommandations du CIQ émises à la rencontre de décembre 2012.

2 OBJECTIFS DE L'ENQUÊTE

Considérant qu'un vaccin combiné RROV a été introduit au Québec au printemps 2008, il a été jugé essentiel d'estimer le risque de convulsions fébriles et de toutes natures (fébriles et afébriles), survenues après l'administration du vaccin combiné RROV (Priorix-Tetra[®]), par comparaison aux vaccins RRO + varicelle. En deuxième objectif, étant donné l'association entre la fièvre et la convulsion fébrile[4], nous voulions également examiner le risque de fièvre modérée (39 à 40,4 °C) et élevée ($\geq 40,5$ °C) associé au vaccin RROV. Les résultats permettront de juger de l'importance de ce problème et d'évaluer les bénéfices et les risques de l'utilisation du vaccin combiné dans le programme de vaccination au Québec.

3 MÉTHODOLOGIE

3.1 PROGRAMME DE SURVEILLANCE DES EFFETS SECONDAIRES POSSIBLEMENT RELIÉS À L'IMMUNISATION (ESPRI)

Au Québec, depuis 2001, les médecins et les infirmières ont l'obligation de déclarer à la Direction de santé publique de leur région toute manifestation clinique inhabituelle (MCI) survenue à la suite de l'administration d'un vaccin (Loi sur la santé publique art. 69, parag. 1). Ces déclarations sont inscrites au fichier de surveillance passive ESPRI. Au besoin, la Direction de santé publique peut procéder à une enquête, afin de recueillir des informations additionnelles sur l'évènement déclaré.

3.2 DÉFINITION ET IDENTIFICATION DES CAS

Selon la définition de Brighton[19], un cas de convulsion post-vaccination est défini comme une perte soudaine de conscience accompagnée de mouvements tonique, tonico-clonique ou atonique généralisés. Généralement, les convulsions sont de courte durée, ce qui fait que le diagnostic est basé sur l'histoire clinique, soit le niveau 2 de la définition. Précisons que pour être déclarées au fichier ESPRI, les convulsions ne doivent pas nécessairement répondre à la définition de Brighton. Il est pour le moment demandé que cette MCI soit diagnostiquée par un médecin et exclure les évanouissements, les convulsions qui surviennent en dedans des 30 minutes qui suivent l'immunisation ainsi que les convulsions qui entrent dans le cadre d'une encéphalopathie ou d'une méningite/encéphalite.

À partir des données du fichier ESPRI, nous avons identifié tous les cas de convulsions (fébriles et afébriles) ou de fièvre survenus dans les 43 jours post-vaccination chez les enfants âgés entre 12 et 23 mois, après injection des vaccins RRO + varicelle séparément entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 mai 2008 (29 mois de suivi), ou du vaccin RROV combiné entre le 1^{er} août 2008 et le 30 juin 2012 (47 mois de suivi). Si la nature de la convulsion (fébrile ou afébrile) n'était pas rapportée au fichier ESPRI, un cas de convulsion était considéré « fébrile » si cette déclaration était associée à une fièvre de 39 °C ou plus.

Certaines données démographiques et cliniques, notamment l'âge au moment de la vaccination, le sexe, les vaccins administrés à la même visite, la sévérité du cas et l'hospitalisation ont également été obtenus du fichier ESPRI.

4 CHOIX DES PÉRIODES À L'ÉTUDE

Les périodes à l'étude ont été choisies en vue de comparer deux périodes distinctes d'administration des deux vaccins. En effet, comme le vaccin combiné Priorix-Tetra[®] a commencé à être distribué à partir de juin-juillet 2008, nous avons exclu ces deux mois, afin de permettre une période de transition dans l'utilisation des vaccins. Ainsi, le numérateur et le dénominateur pour le calcul des taux pour l'un et l'autre des vaccins ne tiennent pas compte de cette période de transition.

5 CALCUL DES TAUX DE CONVULSIONS ET DE FIÈVRE ET CHOIX DES PÉRIODES

Les taux de convulsions et de fièvre survenues dans les 43 jours et dans des délais plus courts de 7-14 jours, 5-12 jours et 0-4 jours suivant la vaccination ont été calculés. Les taux sont exprimés par 100 000 vaccinés. Les délais compris entre 7-14 jours et 5-12 jours ont été choisis étant donné qu'ils représentent, tel que décrit dans la littérature[20], le pic de convulsions et de fièvre qui pourrait être associé au vaccin RRO. Un délai plus court (0-4 jours) serait davantage associé aux autres vaccins administrés à la même visite, soit les vaccins contre le méningocoque, le pneumocoque et le pentavalent (DCaT-P-Hib). De plus, le délai de 5-12 jours a spécifiquement été choisi, afin de permettre la comparaison avec les études américaines[7]. Des rapports de taux (RT) et des différences de taux (DT) comparant le RROV vs RRO + varicelle et leur intervalle de confiance à 95 % ont été estimés à l'aide de la méthode exacte et en approximation normale, respectivement.

6 CALCUL DU DÉNOMINATEUR DES ENFANTS VACCINÉS

Pour calculer les taux, nous avons utilisé les cohortes de naissance du Québec comme dénominateurs en tenant compte de la couverture vaccinale pour chaque vaccin (tableau 1). Pour la période de janvier 2006 à mai 2008, 2,4 cohortes ont été utilisées, soit la cohorte de naissance de 2005, celle de 2006 et 5/12 de 2007. Pour la période d'août 2008 à juin 2012, nous avons utilisé 3,8 cohortes soit 5/12 de la cohorte de naissance de 2007, celle de 2008, 11/12 de 2009, celle de 2010 et 6/12 de 2011. À la mi-avril 2010, il y a eu une baisse importante du nombre de vaccins Priorix-Tetra[®] livrés à la province, ce qui a entraîné une pénurie centrale entre le 19 avril et le 13 juin 2010 (aucun vaccin n'a été livré au dépôt provincial). Une pénurie au niveau central ne se traduit pas immédiatement par une pénurie au niveau régional ou au niveau local, puisque les inventaires de vaccins en stock permettent de poursuivre la vaccination avec ce produit. Cette période est variable d'une région à l'autre et d'un site local (vaccinateur) à l'autre et est dépendante du volume d'activités et des pratiques liées aux commandes de réapprovisionnement. Afin de tenir compte de cette pénurie dans le calcul des taux, nous avons considéré que les vaccinateurs n'ont pas eu accès au vaccin RROV pour une période d'un mois. Le dénominateur a donc été réduit d'un mois pour la cohorte des enfants nés en 2009 ayant pu être affectée par cette pénurie en 2010.

Les données sur la couverture vaccinale pour les vaccins à l'étude ont été obtenues à partir des enquêtes de couverture vaccinale de 2008, 2010 et 2012 pour la cohorte 1 an; correspondant aux enfants nés respectivement entre octobre et décembre 2006, entre juillet et septembre 2008 et entre juillet et septembre 2010[21-22]. Ainsi, selon les données de l'enquête de 2008, 88 % des enfants ont reçu le vaccin contre la varicelle, dont 77 % le même jour que le vaccin RRO en deux injections séparées. Pour la deuxième période de vaccination d'août 2008 à juin 2012, les données des enquêtes de 2010 et de 2012 ont été utilisées. Ainsi, 90 % des enfants ont reçu le vaccin contre la varicelle, dont 86 % avec le vaccin combiné, seulement 2 % le même jour que le vaccin RRO en deux injections séparées et 2 % ont reçu le vaccin varicelle seul sans le vaccin RRO[22-23]. Ces couvertures vaccinales spécifiques ont été appliquées aux cohortes de naissance pour établir le nombre d'enfants vaccinés avec l'un ou l'autre des vaccins, selon la période, et en tenant compte de l'administration concomitante des vaccins.

Tableau 1 Description du calcul des dénominateurs

	Introduction du vaccin varicelle	Introduction du RROV
Période de vaccination	janvier 2006-mai 2008	août 2008-juin 2012
Naissances	janvier 2005-mai 2007	août 2007-juin 2011
Nombre de cohortes de naissance	2,4	3,8
Nombre de naissances sur la période¹	192 248	337 223
Vaccins administrés durant la période	RRO + V à 12 mois RRO seul à 18 mois	RROV à 12 mois RRO seul à 18 mois
Couverture vaccinale²		
Varicelle	88 %	90 %
RRO + Var ³	77 %	2 %
RROV ⁴	-	86 %
Varicelle sans RRO	11 %	2 %
Dénominateurs		
RRO + Var	148 031 = 192 248 x 0,77	6 744 = 337 223 x 0,02
RROV	-	290 012 = 337 223 x 0,86

¹ Selon les données de l'Institut de la statistique du Québec (ISQ).

² Selon les données de l'enquête sur la couverture vaccinale de 2008, 2010 et 2012.

³ RRO + V = RRO et varicelle administrés le même jour en deux injections séparées.

⁴ RROV = RRO et varicelle administrés en une seule injection.

7 ANALYSE DES CAS DE CONVULSIONS

Tous les dossiers des enquêtes ESPRI et les dossiers hospitaliers et de consultations à l'urgence ou en cliniques médicales de 47 cas sur 53 (12 RRO + V et 35 RROV) ont été revus, afin de déterminer la raison de la consultation, les signes cliniques observés, les antécédents médicaux, les examens et les traitements demandés, l'évolution et la présence de conditions médicales concomitantes, particulièrement la présence d'une infection au moment de la convulsion. L'administration de médicaments sur une base régulière a également été documentée de même que les antécédents personnels ou familiaux de convulsions. Les dossiers ont été revus indépendamment par deux infirmières et un médecin pédiatre microbiologiste-infectiologue. Les cas litigieux ont été résolus par consensus. Un dossier d'hospitalisation et trois dossiers de consultation étaient manquants et pour un cas, il n'y a eu aucune consultation, ni hospitalisation.

Les trois catégories suivantes ont été utilisées pour la classification des convulsions selon les définitions de Brighton[19]. Toutefois, les convulsions n'ont pas été classées selon les niveaux de certitude diagnostique de Brighton puisque pour plusieurs dossiers, l'information disponible ne nous permettait pas de le faire.

- Les **convulsions fébriles simples** ont été définies comme des convulsions tonico-cloniques généralisées pouvant durer jusqu'à 15 minutes chez le nourrisson et l'enfant âgés de 3 mois à 6 ans. La température corporelle est de plus de 38 °C. Généralement, il n'y a pas de somnolence après l'accès, ni de séquelles neurologiques et aucune réapparition dans les 24 heures. La personne ne doit pas avoir d'antécédent d'épilepsie, mais des antécédents familiaux de convulsions fébriles dans la fratrie ou chez les parents sont possibles.
- Les **convulsions fébriles atypiques** ont été définies comme des convulsions généralisées récurrentes ou partielles durant plus de 15 minutes avec une somnolence après l'accès ou des séquelles neurologiques.
- Les **convulsions afebriles** ont été définies comme des convulsions qui se produisent en l'absence de fièvre (< 38 °C). Si elles se répètent, on parle d'épilepsie.

Le nombre d'épisodes de convulsions a également été décrit en utilisant la classification utilisée par le « Post Immunization neurological illness seizures IMPACT surveillance report », soit un épisode, plusieurs épisodes ou « status epilepticus ».

8 RÉSULTATS

Entre le 1^{er} janvier 2006 et le 30 juin 2012, 13 et 40 cas de convulsions ont été rapportés au fichier ESPRI après l'administration respective des vaccins RRO + varicelle et RROV. De ces cas, 12 (92 %) et 37 (92 %) étaient de nature fébrile. De plus, 32 et 74 cas de fièvre de $\geq 39,0$ °C ont été rapportés après l'administration respective des deux vaccins, dont 3 et 21 cas avec une fièvre de $\geq 40,5$ °C. Les caractéristiques des cas sont présentées au tableau 2.

Les enfants ayant reçu le vaccin RROV sont comparables aux enfants ayant reçu le vaccin RRO + varicelle pour ce qui est de l'âge à la vaccination et du sexe (tableau 2). Pour les cas de convulsions, 5 enfants du groupe RROV avaient des antécédents personnels de convulsions. Un enfant du groupe RRO + V avait des antécédents familiaux de convulsions comparativement à 2 dans le groupe RROV. La sévérité des cas de convulsions et de fièvre était le plus souvent modérée, et ce, dans les deux groupes.

Respectivement 6 et 23 enfants ont été hospitalisés dans le groupe RRO + V et RROV dont 4 pour une durée de moins de 24 heures (2 dans chaque groupe). À l'exception d'un cas, tous les enfants hospitalisés ont eu une évolution favorable avec une durée de séjour moyen de < 3 jours. L'exception concerne un enfant âgé de 12 mois, décédé à la suite d'un choc septique à évolution rapide, 10 jours après avoir reçu le vaccin RROV. La source des déclarations était majoritairement une infirmière, 65 % et 61 % respectivement pour le RROV vs RRO + V.

Tableau 2 Caractéristiques des enfants avec convulsions ou fièvre à la suite de l'administration du vaccin RRO + V ou RROV

	Convulsions		Fièvre ≥ 39 °C	
	RRO + V (N = 13)	RROV (N = 40)	RRO + V (N = 32)	RROV (N = 74)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Âge				
12-13 mois	12 (92)	37 (93)	24 (75)	60 (81)
14-17 mois	1 (8)	2 (5)	6 (19)	10 (14)
18-23 mois	0	1 (2)	2 (6)	2 (3)
Sexe				
Fille	6 (46)	21 (53)	14 (44)	34 (46)
Garçon	7 (54)	19 (47)	18 (56)	40 (54)
ATCD personnel de convulsions	0	5 (13)	0	4 (5)
ATCD familial de convulsions	1 (8)	2 (5)	1 (3)	1 (1)
Hospitalisation*	6 (31)	23 (58)	8 (25)	21 (28)
Séjour moyen (médian) à l'hôpital (jours)	2,5 (2,5)	2,6 (3,0)	2,5 (2,5)	2,3 (2,0)
Délai depuis la vaccination				
0-71 heures	5 (38)	10 (25)	12 (38)	20 (27)
3-4 jours	0	3 (7)	1 (3)	6 (8)
5-12 jours	5 (38)	19 (47)	18 (56)	44 (59)
13-20 jours	1 (8)	5 (13)	0	3 (4)
≥ 21 jours	2 (15)	3 (8)	1 (3)	1 (1)
Sévérité (tel que qualifiée par l'enquêteur ESPRI)				
Légère	1 (8)	5 (13)	7 (22)	21 (28)
Modérée	8 (61)	23 (57)	16 (50)	37 (50)
Sévère	3 (23)	8 (20)	5 (16)	11 (15)
Non précisé	1 (8)	4 (10)	4 (13)	5 (7)
Vaccins même jour				
Seul	2 (15)	4 (10)	5 (16)	13 (18)
Méningo conjugué	1 (8)	2 (5)	1 (3)	1 (1)
Pneumocoque conjugué	0	0	1 (3)	0
Méningo-C + DCaT-P-Hib	0	0	0	1 (1)
Pneumo-C + Méningo conjugué	9 (69)	33 (83)	21 (66)	55 (74)
Pneumo-C + Méningo-C + Influenza	1 (8)	1 (2)	3 (9)	3 (4)
Pneumo-C + Méningo-C + DCaT-P-Hib	0	0	1 (3)	1 (1)
Source de déclaration				
Médecin	2 (15)	2 (5)	2 (6)	5 (7)
Infirmière	8 (61)	26 (65)	21 (66)	56 (76)
Réseau Impact**	2 (15)	12 (30)	3 (9)	9 (12)
Info Santé	0	0	0	1 (1)
Autres	0	0	0	3 (4)
Non précisé	1 (8)	0	6 (19)	0

* Dont 4 de moins de 24 heures (2 dans chaque groupe).

** IMPACT : a été ajouté au fichier ESPRI comme source de déclaration en septembre 2008.

p > 0,05 pour toutes les comparaisons entre les deux groupes par le test de Fischer pour les variables catégorielles et le test de Wilcoxon pour les variables continues, excepté pour la source de déclaration pour la fièvre.

Source : Fichier ESPRI au 30 juin 2012.

Les taux de convulsions (fébriles et afebriles) survenues dans un délai de 5-12 jours post-vaccination sont faibles, mais un peu plus élevés après l'administration du vaccin RROV (6,6/100 000 vaccinés) comparativement au vaccin RRO + V (3,4/100 000 vaccinés) (tableau 3). Le rapport de taux (RT) n'était toutefois pas statistiquement significatif; 1,9 (IC 95 % : 0,7-6,6) (tableau 4). Toujours dans la période de 5 à 12 jours, le vaccin RROV contribuerait à 3,2 (IC 95 % : -1,0-7,4) cas de convulsions fébriles additionnels pour chaque 100 000 enfants vaccinés. Lorsque l'on examine les résultats dans un délai plus long, soit 0-43 jours post-vaccination ou plus restreint, soit 0-4 jours, les rapports de taux de toutes convulsions étaient respectivement de 1,6 et 1,3 et n'étaient pas statistiquement significatifs. Les différences de taux (DT) étaient respectivement de 5,0/100 000 et de 1,1/100 000, et également non statistiquement significatives.

On a aussi constaté une augmentation non statistiquement significative de la fièvre ≥ 39 °C pour les périodes de 5-12 jours et de 0-42 jours (RT 1,2 pour les deux périodes) suite au vaccin RROV.

Comme la fièvre, et éventuellement les convulsions, suivant une courte période post-vaccination (0-4 jours) sont plus souvent associées à d'autres vaccins comme le pneumocoque et le méningocoque conjugués, l'influenza ou les vaccins pentavalents (DCaT-P-Hib), la co-administration de l'ensemble des vaccins administrés le même jour a été examinée. En ce qui concerne la survenue des convulsions, il y a peu de différence entre les vaccins co-administrés avec le RROV et le RRO + V avec respectivement 83 % (33/41) et 69 % (9/13) des vaccins pneumocoque et méningocoque conjugués administrés le même jour dont 2 (un dans chaque groupe) avaient également reçu le vaccin contre l'influenza. Aucun enfant avec convulsion n'avait reçu le vaccin pentavalent en même temps que les vaccins méningocoque et pneumocoque.

L'analyse des dossiers hospitaliers et de consultations à l'urgence ou à la clinique a entre autres permis de mettre en évidence la présence d'infections concomitantes chez un certain nombre d'enfants. Au total, 21 et 3 cas dans le groupe RROV et RRO + V présentaient respectivement une autre cause d'origine infectieuse pouvant être à l'origine de la fièvre. En plus des causes infectieuses, un cas dans le groupe RRO + V avait eu une chute ayant entraîné un traumatisme crânien et une perte de conscience quelques minutes avant la convulsion (20 jours après la vaccination). En ajustant les résultats pour ces cas et pour le mois de l'année, afin de tenir compte de la contribution saisonnière des divers virus, les RT pour toutes convulsions diminuent à 0,9 (vs 1,3) pour la période 0-4 jours et à 1,5 pour la totalité de la période 0-43 jours (vs 1,6). Pour la période 5-12 jours, le RT brut et ajusté est le même, soit 1,9. Ces RT ne sont toutefois pas statistiquement significatifs.

Tableau 3 Nombre de cas et taux de convulsions et de fièvre selon le vaccin et le délai depuis la vaccination

Délai depuis la vaccination en jours	RRO + Var (janvier 2006-mai 2008)		RROV (août 2008-juin 2012)	
	Dénominateur = 148 031		Dénominateur = 290 012	
	n	Taux/ 100 000 vaccinés	n	Taux/ 100 000 vaccinés
Toutes convulsions				
0-43 jours	13	8,8	40	13,8
7-14 jours	5	3,4	21	7,2
7-10 jours	4	2,7	18	6,2
5-12 jours	5	3,4	19	6,6
0-4 jours	5	3,4	13	4,5
Convulsions fébriles				
0-43 jours	12	8,1	37	12,8
7-14 jours	5	3,4	21	7,2
7-10 jours	4	2,7	18	6,2
5-12 jours	5	3,4	19	6,6
0-4 jours	5	3,4	11	3,8
Fièvre ≥ 39 °C				
0-43 jours	32	21,6	74	25,5
7-14 jours	11	7,4	36	12,4
7-10 jours	10	6,8	31	10,7
5-12 jours	18	12,2	44	15,2
0-4 jours	13	8,8	26	9,0

Tableau 4 Rapport et différence de taux (bruts et ajustés) de convulsions et de fièvre selon le vaccin et le délai depuis la vaccination

		RROV vs RRO + V					
		RT (IC à 95 %)			DT/100 000 (IC à 95 %)		
Délai depuis vaccination	Manifestation	Brut	Ajusté pour le mois	Ajusté pour le mois et l'infection	Brut	Ajusté pour le mois	Ajusté pour le mois et l'infection
		(IC à 95 %)	(IC à 95 %)	(IC à 95 %)	(IC à 95 %)	(IC à 95 %)	(IC à 95 %)
0-43 jours	Toutes convulsions	1,6 (0,8-3,2)	1,7 (0,9-3,4)	1,5 (0,8-3,0)	5,0 (-1,4-11,4)	4,8 (-1,0-10,7)	-
	Convulsions fébriles	1,6 (0,8-3,3)	1,7 (0,9-3,6)	1,4 (0,7-3,0)	4,7 (-1,5-10,8)	-	-
	Fièvre ≥ 39 °C	1,2 (0,8-1,8)	1,2 (0,8-1,9)	NA	3,9 (-5,6-13,4)	4,0 (-5,3-13,4)	NA
7-10 jours	Toutes convulsions	2,3 (0,8-9,3)	2,4 (0,8-9,8)	1,6 (0,5-7,0)	3,5 (-0,4-7,4)	3,6 (-0,2-7,5)	2,0 (-1,1-5,1)
	Convulsions fébriles	2,3 (0,8-9,3)	2,4 (0,8-9,8)	1,6 (0,5-7,0)	3,5 (-0,4-7,4)	3,6 (-0,2-7,5)	2,0 (-1,1-5,1)
	Fièvre ≥ 39 °C	1,6 (0,8-3,6)	1,6 (0,8-3,7)	NA	3,9 (-1,7-9,6)	3,9 (-1,7-9,6)	NA
5-12 jours	Toutes convulsions	1,9 (0,7-6,6)	2,0 (0,7-7,0)	1,8 (0,7-6,3)	3,2 (-1,0-7,4)	3,6 (-0,5-7,7)	2,4 (-0,8-5,6)
	Convulsions fébriles	1,9 (0,7-6,6)	2,0 (0,7-7,0)	1,8 (0,7-6,3)	3,2 (-1,0-7,4)	3,6 (-0,5-7,7)	2,4 (-0,8-5,6)
	Fièvre ≥ 39 °C	1,2 (0,7-2,3)	1,2 (0,7-2,3)	NA	3,0 (-4,2-10,2)	3,0 (-4,2-10,2)	NA
0-4 jours	Toutes convulsions	1,3 (0,4-4,8)	1,5 (0,5-5,3)	0,9 (0,3-3,4)	1,1 (-2,7-4,9)	-	-
	Convulsions fébriles	1,1 (0,4-4,1)	1,3 (0,4-4,6)	0,7 (0,2-3,0)	0,4 (-3,3-4,1)	-	-
	Fièvre ≥ 39 °C	1,0 (0,5-2,2)	1,1 (0,5-2,3)	NA	0,2 (-5,7-6,1)	0,4 (-4,8-5,5)	NA

RT : Rapport de taux. IC estimés par la méthode exacte.

DT : Différence de taux. IC estimés par une approximation normale.

- Pas de convergence.

NA : On n'a pas l'information sur les infections pour les cas avec une fièvre ≥ 39 °C.

L'analyse des dossiers hospitaliers et de consultations nous a permis de faire une classification des convulsions pour toute la période à l'étude et pour la période 5-12 jours, selon le vaccin. Les définitions utilisées pour cette classification ont déjà été décrites au point 6 du présent avis. L'analyse séparée de la période 5-12 jours nous a permis d'évaluer les convulsions qui sont survenues dans une période où on retrouve généralement le pic de convulsions pouvant être associée au vaccin RROV[20]. La proportion de convulsions survenues dans la période 5-12 jours seulement était de 48 % (19/40) pour le RROV et de 38 % (5/13) pour le RRO + V. Pour toute la période, l'analyse des dossiers suggère qu'une proportion plus élevée d'enfants a présenté des convulsions généralisées atypiques (63 % suite au RROV et 38 % suite au RRO + V) en comparaison aux convulsions généralisées simples (13 % suite au RROV et 15 % suite au RRO + V). Près de la moitié des convulsions survenues à la suite du vaccin RROV pour toute la période étaient des convulsions fébriles généralisées tonico-cloniques atypiques et cette proportion était de 15 % suite au RRO + V. Très peu de convulsions afébriles ont été répertoriées (deux suite au RROV et une suite au RRO + V). Enfin, plusieurs cas étaient inclassables en raison du manque de données disponibles dans les dossiers (25 %, soit 10/40 cas suite au RROV et 46 %, soit 6/13 cas pour le RRO + V).

Le nombre d'épisodes de convulsions pour toute la période à l'étude et pour la période 5-12 jours a également été comptabilisé suite à la revue des dossiers. La proportion de « status epilepticus » pour toute la période est la même chez les enfants vaccinés avec le RROV et ceux vaccinés avec le RRO + V, soit 15 %. Pour la période 5-12 jours, cette proportion augmente à 16 % pour le RROV et à 20 % pour le RRO + V. Pour toute la période, la proportion d'enfants ayant présenté un seul épisode de convulsions suite au vaccin RROV était le même que pour les enfants en ayant présenté plusieurs, soit 35 %. Toutefois, pour la période 5-12 jours, 42 % et 26 % ont présenté respectivement un et plusieurs épisodes.

Enfin, considérant la proportion élevée d'enfants qui ont été hospitalisés suite à leur épisode de convulsions, les membres du CIQ ont suggéré de documenter ces hospitalisations pour identifier si ces enfants présentaient des caractéristiques particulières. Seules les hospitalisations de plus de 24 heures ont été considérées. Plus de la moitié (21/40) des enfants qui avaient reçu un RROV ont été hospitalisés suite à leur épisode de convulsions. Parmi eux, environ 30 % avaient des antécédents médicaux pouvant expliquer leur hospitalisation, 71 % avaient une infection concomitante, 24 % ont eu un diagnostic de « status epilepticus » et 33 % ont nécessité des investigations supplémentaires en cours d'hospitalisation ou ont présenté des complications. Pour le vaccin RRO + V, 30 % ont été hospitalisés suite à leur épisode de convulsions et tous avaient des antécédents médicaux pouvant expliquer leur hospitalisation et une infection concomitante. Le quart d'entre eux ont eu un diagnostic de « status epilepticus » et 75 % ont nécessité des investigations supplémentaires ou ont présenté des complications.

Pour l'analyse des hospitalisations pour la période 5-12 jours seulement, 20 % (8/40) des enfants qui ont été vaccinés avec le RROV ont été hospitalisés suite à l'épisode de convulsions et 15 % (2/13) l'ont été suite au vaccin RRO + V. Parmi ceux qui ont reçu le RROV, 50 % avaient des antécédents médicaux pouvant expliquer leur hospitalisation

(vs 30 % pour toute la période), 64 % avaient une infection concomitante (vs 71 % pour toute la période), 38 % ont eu un diagnostic de « status epilepticus » (vs 24 % pour toute la période) et 38 % ont nécessité des investigations supplémentaires ou ont présenté des complications (vs 33 % pour toute la période).

9 DISCUSSION ET LIMITES DES RÉSULTATS

Les résultats de la présente étude vont dans le même sens que les conclusions américaines du *Vaccine Safety Datalink* et du fabricant Merck en ce qui a trait à un risque plus élevé de convulsions à la suite de l'utilisation du vaccin combiné RROV par rapport à l'injection des deux vaccins séparés à la même visite RRO + V. Au Québec, on a retrouvé un risque relatif non significatif de 1,9 pour la période 5-12 jours post-vaccination et de 1,6 pour la période 0-43 jours comparativement à 2,2 pour la période 5-12 jours dans l'étude américaine[7]. Après ajustement pour la saison et pour la présence d'une infection concomitante, le risque relatif de convulsions diminue à 1,8 pour la période 5-12 jours et à 1,5 pour la période 0-43 jours. Ces résultats sont également similaires à ceux obtenus en Allemagne, soit un risque relatif de convulsions fébriles non statistiquement significatif pour la période 5-12 jours de 1,5 à 3,5 fois plus élevé suite au RROV en comparaison avec le RRO + V selon l'issue étudiée (exclusion pour autres causes et problèmes neurologiques ou seulement pour problèmes neurologiques)[17]. Pour la période 5-12 jours, après ajustement pour la saison et la présence d'une infection, la DT est de 2,4/100 000 vaccinés, ce qui correspond à environ 2 cas de convulsions additionnels par cohorte d'enfants vaccinés au Québec. La DT non ajustée² pour la période 0-43 jours est de 5,0/100 000 vaccinés. En comparaison avec les données américaines de l'étude de Marin et collab. 2010[4] basées sur une surveillance active des cas, on considère que le taux de convulsions rapporté dans notre étude sous-estimerait le taux réel d'environ 10 fois. Ainsi, le nombre additionnel de cas par année pourrait être d'environ 20 cas, soit un risque d'environ 1/4 000 vaccinés.

Le risque d'hospitalisation est un peu plus élevé (différence non significative) parmi les enfants ayant présenté une convulsion suite au vaccin RROV; 53 % (21/40) comparativement à 31 % (4/13) suite au RRO + V. Le pourcentage d'hospitalisation parmi les cas de convulsions est plus élevé dans notre étude que ce qui a été retrouvé dans l'étude du CDC avec seulement 16 % pour l'un et l'autre des vaccins[1]. Il est possible qu'il s'agisse d'un biais de surdéclaration, car le fait d'être hospitalisé suite à un épisode de convulsion augmente la probabilité de déclaration. Aussi, dans le cadre du programme canadien de surveillance active de l'immunisation (IMPACT), les enfants hospitalisés dans les grands centres pédiatriques de la province et ayant présenté des réactions indésirables reliées aux vaccins sont systématiquement déclarés. Une infirmière effectue la revue des dossiers de façon rétrospective, afin d'identifier tous ces cas. L'utilisation du fichier de surveillance passive ESPRI, qui repose uniquement sur la déclaration des professionnels de la santé, pourrait avoir sous-estimé le taux réel de convulsions dans notre étude, ce qui expliquerait la différence notable des taux par rapport aux études américaines. Ces dernières sont essentiellement basées sur des données issues de larges bases de données telles que le système de surveillance active le VSD ou le *Kaiser Permanente Foundation Health Plan*, incluant de l'information plus exhaustive sur les cas de convulsions et des dénominateurs plus précis (enfants vaccinés).

² Pas de convergence pour l'ajustement pour le mois et l'infection.

Une autre limite potentielle de cette étude est l'utilisation de deux périodes différentes de comparaison dans le temps ayant pu conduire à un biais systématique en lien avec un facteur autre que seulement le type de vaccin administré. Un changement dans les vaccins concomitants utilisés pourrait avoir modifié le risque de convulsions. À titre d'exemple, durant la période à l'étude, 3 vaccins conjugués contre le pneumocoque ont été utilisés, le VPC-7 (janvier 2004 à juin 2009), le VPC-10 (juin 2009 à décembre 2010) et le VPC-13 (depuis janvier 2011). Différents vaccins conjugués contre le méningocoque C ont également été utilisés alternativement. Une autre considération vient des variations possibles année après année de facteurs pouvant modifier le risque de convulsions. Ce pourrait être le cas d'une année de plus forte circulation du virus de l'influenza ou d'autres virus respiratoires ou entérovirus. La variation dans la circulation des virus d'une année à l'autre pourrait avoir influencé la probabilité de convulsions. Ces fluctuations peuvent avoir eu un impact à la hausse ou à la baisse sur l'une et l'autre des périodes. Comme la saisonnalité des virus circulants, respiratoires ou entérovirus n'est pas toujours identique d'une année à l'autre, il est possible qu'une différence saisonnière persiste malgré l'ajustement pour le mois où l'épisode de convulsion est survenu.

Certains biais de sélection peuvent également être possibles si la déclaration des convulsions dans le fichier ESPRI est différentielle selon le vaccin administré. Il est en effet possible qu'il y ait eu une meilleure déclaration de convulsions à la suite de l'administration du vaccin RROV si on suspecte un risque accru avec ce vaccin. Ce biais aurait eu pour effet de surestimer le risque de convulsions à la suite du vaccin RROV par rapport aux vaccins administrés séparément RRO + varicelle. Par ailleurs, si la notion d'association possible entre le vaccin combiné et le risque de convulsions était connue du milieu, cela aurait pu inciter les parents et les médecins à privilégier les vaccins séparés RRO + varicelle chez les enfants ayant une histoire personnelle ou familiale de convulsion, ce qui aurait pour effet de sous-estimer l'évaluation du risque à la suite de l'administration du vaccin RROV.

Enfin, l'étude réalisée au Québec manquait de puissance pour mettre en évidence des différences de faible amplitude qui soient statistiquement significatives, même si elles pourraient être cliniquement importantes.

10 CONFORMITÉ DES PROGRAMMES

Le tableau 5 présente quelques-unes des recommandations émises ailleurs qu'au Québec pour les vaccins RRO et varicelle. On constate que les calendriers de vaccination recommandés diffèrent, même à l'intérieur du Canada[24]. Aux États-Unis, l'ACIP a retiré sa recommandation préférentielle pour le vaccin RROV à l'âge de 12 mois[4]. En Allemagne, le vaccin RROV est administré entre l'âge de 15-23 mois et n'est plus recommandé en première dose[25].

Tableau 5 Recommandations pour les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle ailleurs qu'au Québec

Province/Pays	Recommandations
Ontario	<ul style="list-style-type: none">• 12 mois : RRO• 15 mois : varicelle• 4-6 ans : RROV
Alberta*	<ul style="list-style-type: none">• 12 mois : RROV• 4-6 ans : RROV
Colombie-Britannique	<ul style="list-style-type: none">• 12 mois : RRO + V• 4-6 ans : RRO + V
Manitoba*	<ul style="list-style-type: none">• 12 mois : RROV• 4-6 ans : RRO
Nouveau-Brunswick	<ul style="list-style-type: none">• 12 mois : RRO + V• 18 mois : RRO + V (seulement pour les enfants nés à partir de 2009)
Île du Prince-Édouard	<ul style="list-style-type: none">• 12 mois : RROV• 4-6 ans : RROV
Allemagne	<ul style="list-style-type: none">• 11-14 mois : RRO + V• 15-23 mois : RROV
États-Unis	<ul style="list-style-type: none">• 12-15 mois : RRO + V ou RROV (l'ACIP a retiré la recommandation préférentielle pour ce vaccin à 12 mois. Les CDC recommandent RRO + V pour la 1^{re} dose, à moins que le parent n'exprime sa préférence pour le RROV).• 4-6 ans : RROV
France	<ul style="list-style-type: none">• 12 mois : RRO• 13-24 mois : RRO

* Ces provinces sont en période de transition entre les vaccins distincts RRO (rougeole, rubéole et oreillons) et celui contre la varicelle et le vaccin RROV (rougeole, rubéole, oreillons et varicelle).

11 STRATÉGIES DE VACCINATION DISCUTÉES PAR LE COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

Considérant les résultats actualisés par l'ajout d'une période additionnelle de suivi et la préoccupation face à l'augmentation du risque de convulsion, le CIQ s'est à nouveau penché sur les stratégies de vaccination possibles permettant de diminuer ce risque. La discussion a eu lieu lors de la rencontre du 14 décembre 2012.

Les trois stratégies suivantes ont été examinées et elles sont résumées au tableau 6 :

1. Maintien de la recommandation actuelle par l'utilisation du vaccin combiné à 12 mois avec information fournie aux parents quant au risque additionnel de convulsions;
2. Modification du calendrier de la vaccination varicelle, afin d'administrer la première dose à l'âge de 18 mois en utilisant le vaccin RROV;
3. Recommandation de la vaccination séparée à l'âge de 12 mois avec RRO + V.

En comparaison avec le maintien du programme actuel, les éléments suivants ont été pris en considération :

- L'immunogénicité des différentes composantes RRO et varicelle (administrés séparément ou avec un vaccin combiné) selon différents calendriers;
- Le risque de fièvre/convulsions selon le vaccin utilisé et le calendrier;
- Le risque d'hospitalisation et de consultations pour varicelle entre 12 et 17 mois;
- L'acceptabilité des professionnels de la santé face aux convulsions chez un jeune enfant;
- L'acceptabilité de la population sur le risque de convulsions fébriles induites par un vaccin;
- L'acceptabilité des professionnels de la santé et de la population des injections multiples et des vaccins combinés et l'impact sur la couverture vaccinale.

11.1 IMMUNOGÉNÉICITÉ DES DIFFÉRENTES COMPOSANTES RRO ET VARICELLE SELON LE VACCIN UTILISÉ ET LE CALENDRIER

Plusieurs études ont été réalisées pour comparer l'immunogénicité des différentes composantes des vaccins RROV et RRO + V[8-9, 11, 14-15, 26]. Les données disponibles montrent des titres moyens géométriques pour la rougeole (TMG) plus élevés lorsque le vaccin RROV est administré à l'âge de 12 mois (recommandation actuelle) en comparaison avec ceux obtenus avec l'administration séparée des vaccins RRO et varicelle[8-9, 14, 26]. De ces résultats, nous pourrions considérer que le vaccin RRO seul sans le vaccin varicelle procurerait également une moins bonne immunogénicité que le vaccin RROV. L'ordre de grandeur de cette différence ainsi que la signification clinique sont inconnus.

En ce qui concerne la varicelle, il serait très improbable que l'administration du RROV à l'âge de 18 mois plutôt qu'à 12 mois ait un impact négatif sur l'immunogénicité de la composante varicelle. À notre connaissance, aucune étude comparant l'immunogénicité pour la varicelle suite à l'administration du RROV en 1^{re} dose à 12 mois vs à 18 mois n'est actuellement disponible. Dans un essai contrôlé randomisé réalisé en Europe auprès d'enfants âgés en

moyenne de 18,4 mois ($\pm 3,1$) initialement séronégatifs pour la varicelle, un taux de séroconversion suite à la 1^{re} dose de varicelle avec le RROV était de plus de 96 % chez des enfants ayant reçu un vaccin RRO auparavant[15].

11.2 RISQUE DE FIÈVRE ET DE CONVULSIONS SELON LE VACCIN UTILISÉ ET LE CALENDRIER

La fièvre induite par l'administration des vaccins RROV et RRO semble davantage associée à la composante rougeole. Elle a tendance à être moins fréquente lors d'administration subséquente de ces vaccins chez des individus initialement séropositifs pour la rougeole (anticorps pour la rougeole > 150 mIU/ml)[9, 12, 15]. À cet effet, plusieurs études ont évalué spécifiquement la sécurité et l'immunogénicité du vaccin RROV administré en 2^e dose[11-12, 14-15]. Dans un essai contrôlé randomisé réalisé dans 41 centres en Allemagne et 4 centres en Autriche, 494 enfants en santé âgés de 12 à 24 mois ont reçu soit deux doses de RROV ou deux doses de RRO + V[13]. Après la 1^{re} dose, la proportion d'enfants présentant de la fièvre de toute intensité dans les 15 jours suivant la vaccination était plus élevée après le RROV qu'après le RRO + V (67,7 % vs 48,8 % $p < 0,05$). Toutefois, il n'existait aucune différence après la 2^e dose ($p = 0,87$). Dans deux autres essais contrôlés randomisés réalisés en Europe, des enfants âgés de 15 à 23 mois ayant déjà reçu une dose de RRO ou de RRO + V au moins 6 semaines auparavant ont été randomisés pour recevoir soit une dose de RROV ou une dose de RRO + V. Dans les deux études, aucune différence dans l'incidence de la fièvre n'a été observée entre les deux schémas vaccinaux[11, 15]. Enfin, un essai contrôlé randomisé réalisé en Allemagne a comparé l'immunogénicité et la sécurité de deux doses de RROV vs une dose de RRO + V suivi d'une dose de RRO chez des enfants en bonne santé âgés de 10 à 21 mois[14]. L'incidence de la fièvre de toute intensité dans les 15 jours suivant la 1^{re} dose était significativement plus élevée chez les enfants qui avaient reçu RROV vs RRO + V ($p = 0,023$). Aucune différence entre les groupes n'a été observée suite à la 2^e dose. Suite à la 1^{re} dose de RROV, la fièvre a été rapportée par 59,8 % (IC à 95 % de 56,2-63,4) des enfants et ce pourcentage était de 36,8 % suite à la 2^e dose (IC à 95 % de 33,3-40,5). Aucune de ces études n'a noté une augmentation du risque de convulsions lorsque le RROV était administré en 2^e dose[11-15].

On peut donc raisonnablement conclure que la fièvre suite à l'administration du RROV à l'âge de 18 mois en 2^e dose (après l'administration du RRO seul) serait de moindre intensité qu'après l'administration du vaccin combiné à 12 mois et que cette diminution de la fièvre aurait pour conséquence de diminuer également les convulsions fébriles.

11.3 RISQUE D'HOSPITALISATION ET DE CONSULTATIONS POUR VARICELLE ENTRE 12 ET 17 MOIS

L'estimation du risque de varicelle et d'hospitalisation pour varicelle a entre autres été réalisée à partir des données du rapport sur le fardeau de la varicelle et du zona au Québec de 1990 à 2008[27]. Les taux d'hospitalisation et de consultations pour varicelle avaient déjà subi un déclin important chez les enfants âgés de 1 à 4 ans suite à l'introduction du vaccin contre la varicelle au programme québécois de vaccination en 2006. Une analyse récente du fichier québécois d'hospitalisation MED-ÉCHO pour la période 2009 à 2011 durant laquelle

on utilisait le vaccin varicelle à 12 mois, a montré que le taux d'hospitalisation pour varicelle était de 5,3/100 000 p.-a chez les enfants âgés de 1 à 2 ans soit 2 à 3 hospitalisations pour varicelle par année au Québec parmi les enfants âgés de 12 à 17 mois. Le risque chez les nourrissons non-vaccinés de moins d'un an était de 10,3/100 000 p.-a. Si on vaccine les enfants contre la varicelle à 18 mois, on peut penser que le risque entre 12 et 17 mois sera plus élevé que celui chez les moins d'un an étant donné que dans ce groupe d'âge, il n'y a plus d'anticorps maternels et que leur taux de contact est plus élevé que celui des nourrissons. En posant l'hypothèse que les 12-17 mois aient une incidence deux fois plus élevée que les nourrissons, on pourrait s'attendre à ce qu'il y ait environ 8 à 10 hospitalisations pour varicelle par année au Québec dans ce groupe d'âge. Aucune donnée sur les consultations n'était disponible pour la période de 2009 à 2011, mais sur la base du ratio d'une hospitalisation pour 28 consultations observées chez les 1-4 ans de 2006 à 2008, on pourrait estimer qu'en retardant la vaccination à 18 mois, on augmenterait de 56-84 à 224-280 le nombre annuel de consultations pour varicelle.

En résumé, un changement en faveur de l'utilisation du vaccin RROV à 18 mois plutôt qu'à 12 mois permettrait une diminution d'environ 20 cas de convulsions par année (risque additionnel de convulsions de 1/4 000 enfants vaccinés si le RROV est administré à 12 mois). En contrepartie, une augmentation potentielle d'environ 6 à 7 hospitalisations par année pour varicelle entre 12 et 17 mois est envisagée à la suite de ce changement (différence du nombre annuel d'hospitalisation pour varicelle entre 12-17 mois entre les deux stratégies : RROV à 12 mois et RROV à 18 mois). Selon les données disponibles dans le fichier MED-ÉCHO, la majorité (61 %) des hospitalisations pour varicelle survenues entre 2009 et 2011 chez les enfants âgés de 1 an à 2 ans étaient sans complication. Pour les hospitalisations avec complications (39 %), il s'agissait d'infections cutanées (14 %), d'autres complications non spécifiées (11 %), d'otites (7 %), de pneumopathies varicelleuses (4 %) et d'entérites (4 %). Enfin, le séjour médian d'hospitalisation était de 2 jours (étendue de 1 à 10 jours).

11.4 ACCEPTABILITÉ DES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ ET DE LA POPULATION SUR LE RISQUE DE CONVULSIONS

Dans une enquête récente réalisée aux États-Unis, 620 pédiatres et 299 médecins de famille ont été questionnés sur leurs connaissances, croyances, attitudes et pratiques concernant le vaccin RROV et les convulsions fébriles[28]. Les répondants recevaient l'information sur le risque de convulsions fébriles suite à l'administration du RROV en comparaison au RRO + V à l'âge de 12-15 mois avant de compléter le questionnaire par la poste ou par internet. Soixante et onze pour cent des pédiatres et 26 % des médecins de famille étaient au courant du risque de convulsions fébriles suite à l'administration du RROV comparativement au RRO + V. Les répondants étaient peu nombreux à considérer que les convulsions représentaient un événement médical modérément ou très sérieux, mais plus de 90 % d'entre eux pensaient que les parents percevraient cet événement comme modérément ou très sérieux. Après avoir lu l'information sur le RROV, la plupart des médecins ont mentionné qu'ils allaient probablement ou certainement recommander le RRO + V plutôt que le RROV aux enfants en santé âgés de 12 à 15 mois. Près de 40 % des pédiatres et 20 % des médecins de famille prévoyaient recommander le vaccin à l'âge de 4-6 ans et 1 répondant

sur 5 disait qu'il laisserait le parent décider. Les facteurs classés comme « très importants » dans la décision des cliniciens de recommander le RROV ou le RRO + V pour les enfants en santé âgés de 12 à 15 mois étaient les recommandations émises par les associations professionnelles, les inquiétudes des parents et des professionnels sur le risque de convulsions fébriles, le remboursement reçu pour l'administration du vaccin et le coût du vaccin. Les CDC avaient également mené deux groupes de discussion auprès de parents, afin de mieux comprendre leurs perceptions du risque de convulsions en lien avec le vaccin combiné RROV. Quarante pour cent des parents ont rapporté qu'ils accepteraient le vaccin si leur pédiatre leur recommande, alors que 33 % le refuseront[29].

À notre connaissance, au Québec, il n'y a aucune étude qui a permis d'évaluer l'acceptabilité du vaccin RROV chez les professionnels de la santé et les parents, en lien avec l'augmentation du risque de convulsions en comparaison au vaccin RRO + V. Sur la base des données américaines, on peut croire que les médecins québécois auraient aussi des réticences à continuer à utiliser le vaccin RROV à 12 mois si le risque de convulsions est augmenté par un facteur de deux et seraient favorables à un report de la vaccination à 18 mois. Il a également été considéré que le risque de convulsions fébriles possiblement induites par un vaccin pourrait être perçu plus négativement par les parents comparativement au risque d'hospitalisation pour la varicelle et que dans ce contexte, l'administration du vaccin RROV à 18 mois pourrait être bien acceptée.

11.5 ACCEPTABILITÉ DES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ ET DE LA POPULATION DES INJECTIONS MULTIPLES ET DES VACCINS COMBINÉS ET IMPACT SUR LA COUVERTURE VACCINALE

Une étude a été réalisée au Canada en 2009 auprès de médecins de famille et de pédiatres, dans le but d'évaluer leur opinion concernant plusieurs nouveaux vaccins, dont le RROV. Les répondants étaient nombreux à penser que le vaccin combiné était bien accepté par le public et les vaccinateurs et la quasi-totalité d'entre eux avaient l'intention de le recommander à leurs patients. L'étude avait également pour objectif d'évaluer les perceptions des répondants concernant les priorités pour l'introduction des nouveaux programmes de vaccination, et le vaccin combiné RROV a obtenu le niveau de priorité le plus élevé en comparaison à d'autres vaccins[30]. Bien que cette étude n'ait pas été réalisée en connaissant l'augmentation du risque de convulsions suite au vaccin RROV, les résultats suggèrent une préférence des cliniciens pour les vaccins combinés.

Suite à l'introduction du vaccin combiné au programme québécois de vaccination en 2008, une augmentation des couvertures vaccinales (CV) contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle a été observée ainsi qu'une diminution des occasions manquées (vaccins prévus lors d'une visite, mais non administrés). Selon les résultats de l'enquête sur les couvertures vaccinales des enfants de 1 et 2 ans au Québec en 2010, la couverture vaccinale à l'âge de 15 mois pour la varicelle était de 86 %, alors qu'elle était de 79 % en 2008[22]. Actuellement, les parents sont informés du risque de convulsions suite à l'administration de ce vaccin. La connaissance de ce risque sur l'acceptabilité des parents envers ce vaccin n'a pas été évaluée. Toutefois, dans la plus récente enquête sur la couverture vaccinale chez les enfants d'un an en 2012, la couverture vaccinale contre la

varicelle au fil des ans suit une tendance à la hausse. À l'âge de 15 mois, la CV contre la varicelle était de 91 % et seulement 2 % des enfants avaient reçu le vaccin monovalent contre la varicelle le même jour que le vaccin RRO en deux injections séparées[23]. Les résultats de cette enquête suggèrent également que les ¾ des parents avaient une préférence pour les vaccins combinés et que leur opinion favorable envers les injections multiples diminuait avec le nombre d'injections, passant de 81 % pour l'administration de 2 injections lors d'une même visite à 15 % pour 4 injections. On peut penser qu'un retour à l'administration séparée des vaccins RRO et varicelle aura une influence négative sur les couvertures vaccinales et entraînera une augmentation du nombre d'occasions manquées. Souvent, lorsqu'un vaccin est retardé à l'âge de 12 mois, c'est celui contre la varicelle qui est repoussé[23]. Enfin, la CV à 18 mois contre la rougeole, la rubéole et les oreillons était de 88 % en 2012. Une diminution potentielle de la couverture vaccinale contre la varicelle d'environ 3-4 % pourrait être ainsi attendue si le RROV est administré à 18 mois plutôt qu'à 12 mois.

Tableau 6 Risques et bénéfices des trois stratégies de vaccination

	RROV 12 mois	RROV 18 mois (RROV en 2 ^e dose)	RRO + V 12 mois
Risque additionnel de convulsions RROV vs RRO + V	1/4 000 20/année	diminué par rapport à RRO+V 12 mois	référence
Nombre annuel de consultations pour varicelle entre 12-17 mois	56-84	220-280	60-90
Nombre annuel d'hospitalisation pour varicelle entre 12-17mois	2-3	8-10	2-3
Immunogénicité rougeole 12 mois	augmentée	idem à RRO + V à 12 mois	référence
Couverture vaccinale varicelle	91 %	88 %*	89 %
Délai dans la couverture vaccinale contre la varicelle	diminution des retards	vaccination varicelle retardée	vaccination varicelle retardée

* Ce pourcentage est basé sur la couverture vaccinale contre la rougeole, la rubéole et les oreillons puisque c'est ce vaccin qui est actuellement administré à l'âge de 18 mois.

12 ASPECTS OPÉRATIONNELS

Il ne semble pas y avoir d'obstacle opérationnel important pour l'un ou l'autre des scénarios proposés. À l'âge de 18 mois, un enfant reçoit actuellement 2 injections et le changement de vaccin n'entraînera pas de manipulation additionnelle. Les impacts envisagés sur les couvertures vaccinales et l'acceptabilité des parents et des professionnels de la santé ont déjà été discutés au point 11.5 du présent avis.

13 SURVEILLANCE ET ÉVALUATION

Pour tous les scénarios de vaccination envisagés, la poursuite de la surveillance des effets secondaires suite à l'administration des vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle est essentielle. Le Programme de surveillance passive des effets secondaires possiblement reliés à l'immunisation permettra de détecter des problématiques particulières, et de procéder à d'autres enquêtes au besoin. Puisque le pic de convulsions fébriles chez l'enfant se situe généralement entre l'âge de 14 et 18 mois[31], une décision en faveur de l'administration du vaccin combiné à 18 mois nécessitera que l'on obtienne un taux de base de convulsions fébriles présentement retrouvé à cet âge avec l'administration du RRO seul, et ce, afin de déceler toute augmentation.

14 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS DU CIQ

La mise à jour des données de l'étude indique un risque de convulsions fébriles survenant entre 5 et 12 jours post-vaccination 2 fois plus élevé après l'administration du vaccin RROV qu'après le vaccin RRO + V chez les enfants âgés entre 12 et 23 mois au Québec. Bien que cette augmentation du risque ne soit pas statistiquement significative, elle est du même ordre que ce qui a été noté aux États-Unis et en Allemagne. Ces données ainsi que les différentes stratégies possibles ont été présentées et discutées au CIQ lors de la rencontre du 14 décembre 2012.

À cette rencontre, les membres du CIQ ont recommandé de modifier l'actuel calendrier de vaccination en administrant le RRO à l'âge de 12 mois et de reporter la vaccination contre la varicelle à l'âge de 18 mois en utilisant le vaccin combiné RROV. Toutefois, en prophylaxie post-exposition varicelle chez un enfant âgé entre 12 et 17 mois, le vaccin RROV ou varicelle seule pourrait être administré en tenant compte des autres vaccins reçus et de l'intervalle minimal recommandé entre deux doses de ces vaccins.

Le CIQ s'est appuyé sur les considérations suivantes pour formuler sa recommandation :

- Un consensus a été obtenu au sein des membres pour diminuer les effets secondaires (convulsions) suite à la vaccination RROV et minimiser les perceptions négatives envers la vaccination;
- Selon les données disponibles dans la littérature, il n'y aurait pas d'augmentation du risque de convulsions suite à la 2^e dose de RRO et l'incidence de la fièvre induite par la composante rougeole a tendance à être plus faible après la 2^e dose qu'après la 1^{re} dose;
- La diminution anticipée de la couverture vaccinale pour le vaccin contre la varicelle qui sera donné à 18 mois est acceptable;
- Il a également été évalué que le risque de varicelle entre 12 et 17 mois est faible compte tenu de la diminution importante de la circulation du virus dans la population[27];
- De plus, l'augmentation potentielle du nombre annuel d'hospitalisation pour varicelle entre 12 et 17 mois a été jugée acceptable comparativement au risque additionnel de convulsions observé suite à l'administration du vaccin RROV à 12 mois;
- Enfin, une bonne acceptabilité des parents et des professionnels de la santé envers cette recommandation a été envisagée, considérant que le risque de convulsions fébriles induites par un vaccin serait moins bien perçu que le risque de varicelle et d'hospitalisation entre 12 et 17 mois.

Il est également convenu de réaliser une surveillance continue des hospitalisations pour varicelle chez les enfants âgés de 12 à 17 mois, afin de déceler toute augmentation et réévaluer la recommandation au besoin. Il sera aussi important de poursuivre le monitoring de la couverture vaccinale pour s'assurer du maintien des niveaux actuels atteints dans ce programme.

Enfin, un groupe de travail du CIQ examine présentement la pertinence d'inclure une deuxième dose de vaccin contre la varicelle au programme de vaccination québécois. La possibilité de réduire la circulation du virus de la varicelle ainsi que le risque d'hospitalisation avec l'introduction de cette deuxième dose sera explorée dans le cadre des travaux de ce groupe.

RÉFÉRENCES

- 1 Center for diseases control and prevention. Update: recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) regarding administration of combination MMRV vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57(10):258-60.
- 2 Food and Drug Administration. MMWR clinical review [En ligne]. <http://www.ashp.org/doclibrary/policy/influenza/influenzaplanningsurvey.aspx> Page consultée le 7 juin 2010.
- 3 Merck Frosst Canada Ltée. ProQuad (measles, mumps, rubella, and varicella [Oka/Merck] virus vaccine live) [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co, Inc; 2009.
- 4 Marin, M., Broder, K. R., Temte, J. L., Snider, D. E., Seward, J. F. Use of combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(RR-3):1-12.
- 5 Center for diseases control and prevention. Evaluation of MMRV and febrile seizures: updated VSD analyses with chart review results. Presented at the meeting of the Advisory Committee on Immunization Practices; June 25, 2009; Atlanta, Georgia [En ligne]. <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/ACIP/slides-jun09.htm>
- 6 Klein, N. P., Fireman, B., Yih, W. K., Lewis, E., Kuldorff, M., Ray, P., *et al.* Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics.* 2010;126(1):e1-8.
- 7 Jacobsen, S. J., Ackerson, B. K., Sy, L. S., Tran, T. N., Jones, T. L., Yao, J. F., *et al.* Observational safety study of febrile convulsion following first dose MMRV vaccination in a managed care setting. *Vaccine.* 2009;27(34):4656-61.
- 8 Shinefield, H., Black, S., Digilio, L., Reisinger, K., Blatter, M., Gress, J. O., *et al.* Evaluation of a quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(8):665-9.
- 9 Kuter, B. J., Brown, M. L., Hartzel, J., Williams, W. R., EvesiKaren, A., Black, S., *et al.* Safety and immunogenicity of a combination measles, mumps, rubella and varicella vaccine (ProQuad). *Hum Vaccin.* 2006;2(5):205-14.
- 10 Nolan, T., McIntyre, P., Robertson, D., Descamps, D. Reactogenicity and immunogenicity of a live attenuated tetravalent measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine. *Vaccine.* 2002;21(3-4):281-289.
- 11 Halperin, S. A., Ferrera, G., Scheifele, D., Predy, G., Stella, G., Cuccia, M., *et al.* Safety and immunogenicity of a measles-mumps-rubella-varicella vaccine given as a second dose in children up to six years of age. *Vaccine.* 2009;27(20):2701-6.

- 12 Czajka, H., Schuster, V., Zepp, F., Esposito, S., Douha, M., Willems, P. A combined measles, mumps, rubella and varicella vaccine (Priorix-Tetra): immunogenicity and safety profile. *Vaccine*. 2009;27(47):6504-11.
- 13 Knuf, M., Habermehl, P., Zepp, F., Mannhardt, W., Kuttnig, M., Muttonen, P., *et al.* Immunogenicity and safety of two doses of tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(1):12-8.
- 14 Schuster, V., Otto, W., Maurer, L., Tcherepnine, P., Pfletschinger, U., Kindler, K., *et al.* Immunogenicity and safety assessments after one and two doses of a refrigerator-stable tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children during the second year of life. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(8):724-30.
- 15 Gillet, Y., Steri, G. C., Behre, U., Arsene, J. P., Lanse, X., Helm, K., *et al.* Immunogenicity and safety of measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine followed by one dose of varicella vaccine in children aged 15 months-2 years or 2-6 years primed with measles-mumps-rubella (MMR) vaccine. *Vaccine*. 2009;27(3):446-53.
- 16 Agence de la santé publique du Canada. Une déclaration d'un comité consultatif (DCC). Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Déclaration sur le vaccin contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. *Relevé des maladies transmissibles au Canada*. 2010(36):1-22.
- 17 Schink, T., Holstiege, J., Garbe, E. Risk of Febrile Convulsions after MMRV Vaccination in Comparison to MMR or MMR+V Vaccination. 28th International conference on pharmacoepidemiology and therapeutic risk management, CCIB Barcelona, Spain, August 23-26, 2012.
- 18 Boulianne, N., Ouhoumane, N., Quach, C., Kiely, M., Toth, E., Landry, M., *et al.* Risk of convulsion following combined measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine in children aged 12-23 months old in Quebec, Canada. Poster presentation. 30th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), Thessaloniki, Greece, May 10, 2012.
- 19 Bonhoeffer, J., Menkes, J., Gold, M. S., de Souza-Brito, G., Fisher, M. C., Halsey, N., *et al.* Generalized convulsive seizure as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. *Vaccine*. 2004;22(5-6):557-62.
- 20 Barlow, W. E., Davis, R. L., Glasser, J. W., Rhodes, P. H., Thompson, R. S., Mullooly, J. P., *et al.* The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella. *N Engl J Med*. 2001;345(9):656-661.
- 21 Boulianne, N., Bradet, R., Audet, D., Deceuninck, G. Enquête sur la couverture vaccinale des enfants de 1 an et 2 ans au Québec en 2008. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2009, 205 p.
- 22 Boulianne, N., Bradet, R., Audet, D., Ouakki, M., Guay, M., De Serres, G., *et al.* Enquête sur la couverture vaccinale des enfants de 1 an et 2 ans au Québec en 2010. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2011, 98 p. + annexes.

- 23 Boulianne, N., Bradet, R., Audet, D., Ouakki, M., De Serres, G., Guay, M., *et al.* Enquête sur la couverture vaccinale des enfants de 1 an et 2 ans au Québec en 2012. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2013, 90 p. + annexes.
- 24 Agence de la santé publique du Canada. Calendriers de vaccination - Recommandations du comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) [En ligne]. <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/is-cv/index-fra.php> (page consultée le 25 février 2013).
- 25 Robert Koch Institut. Recommendations of the Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute / Effective: July 2012. *Epidemiologisches Bulletin*. 2012;30:283-302.
- 26 Goh, P., Lim, F. S., Han, H. H., Willems, P. Safety and immunogenicity of early vaccination with two doses of tetravalent measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine in healthy children from 9 months of age. *Infection*. 2007;35(5):326-33.
- 27 Ouhoummane, N., Boulianne, N., De Serres, G., De Wals, P., Brisson, M. Fardeau de la varicelle et du zona au Québec, 1990-2008 : impact du programme universel de vaccination. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2011, 39 pages + annexes.
- 28 O'Leary, S. T., Suh, C. A., Marin, M. Febrile seizures and measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine: what do primary care physicians think? *Vaccine*. 2012;30(48):6731-3.
- 29 Kempe, A. Providers' opinions on the use of MMRV vaccine. Presented at the meeting of the Advisory Committee on Immunization Practices; February 26, 2009; Atlanta, Georgia [En ligne]. <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/ACIP/downloads/mtg-slides-feb09/16-3-mmr.pdf>
- 30 Dube, E., Gilca, V., Sauvageau, C., Bettinger, J. A., Boucher, F. D., McNeil, S., *et al.* Clinicians' opinions on new vaccination programs implementation. *Vaccine*. 2012;30(31):4632-7.
- 31 Kliegman, R. M., Berhman, R. E., Jenson, H. B., Stanton, B. F., eds. (2007). *Seizures in Childhood*. Nelson textbook of pediatrics, 18th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2457-75.



EXPERTISE
CONSEIL



INFORMATION



FORMATION

www.inspq.qc.ca



RECHERCHE
ÉVALUATION
ET INNOVATION



COLLABORATION
INTERNATIONALE



LABORATOIRES
ET DÉPISTAGE

Institut national
de santé publique

Québec

