

Journée d'étude sur le syndrome oculo-respiratoire (SOR)

tenue à l'Hôtel Loews Le Concorde, Québec

17 avril 2002

Compte-rendu des discussions

Étaient présents :

Nicole Boulianne	Institut national de santé publique du Québec
Raynald Brasseur	Shire
Gaston De Serres	Institut national de santé publique du Québec
Philippe De Wals	Institut national de santé publique du Québec
Marc Dionne	Institut national de santé publique du Québec
Bernard Duval	Institut national de santé publique du Québec
Maryse Guay	Institut national de santé publique du Québec
Stephen Haworth	Shire
Arlene King	Santé Canada
Monique Landry	Ministère de la Santé et des Services sociaux
Pierre Lavigne	Aventis
Suzanne Ménard	Direction de santé publique de l'Estrie
Sophie Michaud	Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
Stanley Plotkin	Aventis
Andy Sheldon	Shire
Danuta Skowronski	BC Centre for Disease Control
Dirk Teuwen	Aventis
Eveline Toth	Institut national de santé publique du Québec
Wikke Walop	Santé Canada
Brian Ward	Hôpital général de Montréal

Cette Journée d'étude avait été organisée par le Groupe scientifique en immunisation de l'Institut national de santé publique du Québec. Elle avait pour objectif de faire le bilan actuel des connaissances sur le Syndrome oculo-respiratoire (SOR) et de favoriser l'échange entre experts en vue d'énoncer des pistes d'interventions et des priorités de recherche.

La matinée a été consacrée à l'exposé des résultats et à la discussion des différentes études réalisées jusqu'à maintenant. En conclusion, un large consensus s'est établi parmi les experts présents pour reconnaître la présence d'un effet secondaire précédemment non décrit lors de l'administration d'un vaccin contre l'influenza. Ce phénomène a été clairement observé avec au moins un des deux vaccins utilisés au Canada en 2000-2001 et a été également démontré à nouveau, bien qu'avec des manifestations réduites, avec les deux vaccins utilisés en 2001-2002. Le risque de récurrence est augmenté chez ceux qui ont éprouvé ce syndrome l'année précédente. Par ailleurs, les experts présents n'étaient pas du même avis sur la qualité de la preuve découlant des études qui ne comportaient pas de groupe témoin. La survenue du SOR avec d'autres vaccins contre l'influenza et dans d'autres pays que le Canada ne faisait pas l'unanimité des experts présents.

Dans l'après-midi, les discussions ont été menées à partir de cinq questions qui avaient été fournies préalablement aux participants. Le compte-rendu est rédigé en suivant l'ordre de chacune de ces questions. Quelques éléments ayant été abordés en d'autres temps durant la discussion ont été regroupés néanmoins sous la question appropriée. Les opinions exprimées ne constituent pas nécessairement le consensus des participants.

1. Quelle est l'hypothèse étiologique immunologique dominante du SOR ?

Il existe plusieurs hypothèses, mais on ne peut pas déterminer précisément le mécanisme immunologique en cause. La présence d'une grande quantité d'agrégats dans le vaccin 2000-2001 reste un facteur probable dans l'apparition du SOR suite à l'administration de ce vaccin. Bien que ce problème ait été corrigé en 2001-2002, le SOR est resté présent mais avec une intensité moindre. L'hypothèse la plus évoquée est l'induction par un mécanisme inconnu d'un déplacement de la réponse immunitaire vers une réponse de type Th2 plutôt que Th1. En association ou parallèlement à cette modification de la réponse immunitaire, on constate une sécrétion anormale de certaines cytokines. Il existe des pistes intéressantes à explorer pour mieux expliquer le phénomène mais on ne peut rien affirmer à ce stade.

On remarque que la nature même du SOR n'est pas spécifique. Il semble clair qu'une susceptibilité individuelle déterminée génétiquement, et biologiquement (âge et sexe) soit également en cause et que les caractéristiques physico-chimiques de l'agent immunisant contribuent à la réponse observée avec le SOR. Tout ceci peut expliquer la variabilité biologique dans les signes et symptômes observés avec le SOR.

Des études animales et des études de la réponse immunitaire de personnes vaccinées devraient être faites pour permettre de répondre à ces questions. Mais il est toutefois possible que ces études génèrent plus de questions que de réponses. Certains participants se demandent même s'il est vraiment pertinent de chercher à connaître le mécanisme immunologique en cause.

On se demande pourquoi le SOR n'a été observé qu'au Canada ? Si le SOR est un phénomène important, ne devrait-on pas le retrouver ailleurs, aux États-Unis ou en France par exemple ? On avance l'hypothèse que le vaccin utilisé au Canada en 2000-2001 ait pu sensibiliser la population. Cette hypothèse n'est cependant pas compatible avec la fréquence relativement élevée du SOR qui est observée chez les personnes vaccinées pour la première fois.

2. Quel est le niveau de probabilité de la survenue d'infection (influenza) de sévérité accrue ?

Il est difficile de répondre à cette question puisqu'on ne connaît pas le mécanisme immunitaire en cause. Des données anecdotiques sont à l'effet que certaines personnes qui ont fait le SOR ont dû continuer à prendre une médication à long terme pour contrôler leurs symptômes d'asthme. Aussi en raison de l'hypothèse étiologique avancée, on pourrait supposer que les personnes qui ont fait le SOR pourraient présenter alors une plus grande susceptibilité au virus de la grippe mais on a l'impression que cette probabilité est faible. La question qui reste est la suivante. Est-ce grave d'avoir fait un SOR ou est-ce tout simplement une réaction vaccinale bénigne sans conséquence ? Pour pouvoir répondre à cette question avec plus de certitude, il faudrait pouvoir suivre de manière prospective des individus qui ont fait le SOR et vérifier s'ils sont plus susceptibles à l'influenza (ex. : augmentation du taux d'hospitalisation chez les individus ayant présenté un SOR en comparaison avec des individus exempts du SOR).

À l'inverse, on pourrait aussi postuler que les individus qui ont fait le SOR seraient mieux protégés et que le SOR ne soit que la manifestation d'une réponse immunitaire particulièrement active. Le suivi à long terme d'individus ayant fait le SOR pourrait également permettre de vérifier cette hypothèse.

Le groupe s'est aussi demandé si les personnes plus à risque de faire un SOR étaient plus susceptibles de faire un influenza aggravé (ex. : les femmes d'âge moyen)? Rien ne permet de le croire. Les femmes enceintes pour lesquelles la recommandation de vaccination contre la grippe est de plus en plus appliquée aux États-Unis pourraient-elles faire plus de SOR dans l'hypothèse d'un déplacement vers l'axe Th2 de la réponse immunitaire ? On sait que l'immunité Th2 est plus importante dans ce groupe ? Pourrait-il y avoir un plus grand risque de mortalité due au SOR chez les femmes enceintes ? On ne peut non plus répondre à cette question.

La discussion amène à réfléchir de manière plus globale à l'ensemble de la stratégie de vaccination du programme influenza. En effet, avec l'élargissement des clientèles visées par le programme, on sera appelé à vacciner des personnes de plus en plus jeunes et pour de nombreuses années successives alors que le programme auparavant ne visait que des personnes plus âgées qui ont besoin d'être immunisées pour un nombre d'années relativement plus restreint. On s'interroge alors sur la sécurité d'une telle stratégie puisqu'on exposerait alors des personnes année après année pour 50 ans par exemple (ex. : programme ontarien

qui vaccine les enfants ou vaccination des travailleurs de la santé). Une étude prospective de travailleurs de la santé (exposés et non exposés au vaccin, il y aura en effet toujours des irréductibles qui ne voudront jamais se faire vacciner...) pour suivre les effets à long terme de la vaccination permettrait de répondre à cette question.

3. Quelle est la probabilité de survenue du SOR en 2002-2003 :

- **pour la population en général ?**
- **pour ceux qui ont fait le SOR en 2000 ou en 2001 ?**

Une autre question pour laquelle il n'y a pas de réponse tranchée. Il faudrait faire de nouveaux essais cliniques en utilisant les deux vaccins disponibles sur le marché canadien et un placebo. Le meilleur estimé que l'on puisse faire actuellement est que la proportion d'individus qui feront un SOR devrait être semblable à ce qui a été observé avec le vaccin de la saison 2001-2002. On sait cependant que le vaccin est plus ou moins différent d'une année à l'autre et qu'il y aura probablement une variation à la hausse ou à la baisse.

Un des problèmes avec le SOR c'est qu'on observe des symptômes correspondant à la définition actuelle du SOR même chez des individus recevant un placebo, en proportion moindre cependant. On doit donc s'attendre à ce que des personnes présentent un SOR en 2002-2003. Il faut ajuster les recommandations de vaccination pour les individus ayant déjà présenté un SOR.

À la lumière des connaissances actuelles, les bénéfices de la vaccination antigrippale outrepassent largement les risques éventuels du SOR et on doit tout mettre en oeuvre pour rassurer la population sur la sécurité que représente le vaccin antigrippal, sinon les couvertures vaccinales vont chuter. C'est pourquoi il faut poursuivre les études pour pouvoir répondre aux nombreuses questions en suspens et préserver la confiance dans le vaccin.

Un problème réside également dans la définition même du SOR. La définition actuelle semble trop sensible et pas assez spécifique. Il faudrait utiliser les données recueillies dans les essais cliniques pour déterminer la définition qui optimise la spécificité sans diminuer trop fortement la sensibilité. Idéalement, il faudrait identifier un marqueur biologique du SOR pour augmenter la spécificité du diagnostic.

4. Quelles sont les interventions susceptibles de minimiser la survenue du SOR ainsi que ses complications ?

Par rapport aux recommandations 2001-2002, la recommandation à l'effet d'utiliser le vaccin Vaxigrip pour un individu ayant déjà présenté un SOR semble injustifiée puisque le SOR a été observé en proportion semblable autant chez les personnes vaccinées avec le Fluviral que celles ayant reçu le Vaxigrip. Pour les personnes qui ont présenté un SOR sévère, la recommandation de restreindre la vaccination à celles qui ont une indication médicale semble raisonnable.

D'un point de vue clinique, on suggère de tester l'administration de stéroïdes par voie orale en même temps que la vaccination, avec un groupe témoin, pour vérifier si on pourrait alors avoir un impact sur la survenue ou les manifestations du SOR. On suggère d'expérimenter les stéroïdes chez les personnes qui ont présenté un SOR sévère par le passé et qui doivent absolument recevoir le vaccin antigrippal.

Au niveau de la fabrication du vaccin, on pourrait envisager des essais cliniques avec certaines variantes du vaccin sur lesquelles on pourrait, par exemple, tester des vaccins avec plus ou moins d'agrégats. Cette possibilité est écartée car on mentionne que l'hypothèse étiologique étant tellement incertaine, on ne saurait trop quoi rechercher.

Malgré le fait que ne pas vacciner permettrait évidemment de minimiser la survenue du SOR, il faut renforcer l'idée que la vaccination de la population présente des bénéfices plus importants que les éventuels risques de SOR. Ainsi de moins bonnes couvertures vaccinales pourraient être considérées comme une des «complications» du SOR et un des moyens d'amoindrir cette «complication» consiste à établir une communication adéquate avec la population. Cette communication devrait permettre de transmettre les messages sur les risques réels tout en mettant l'accent sur les bénéfices importants qu'on peut tirer de la vaccination contre la grippe. Les études acceptées pour publication paraîtront probablement à l'automne prochain. On peut anticiper des réactions négatives des médias ou de la population. Il serait donc opportun de bien se préparer pour répondre efficacement aux questions qui seront posées à ce moment.

5. Quelles sont les études supplémentaires qui devraient être faites ?

- leur niveau de priorité respectif ?
- leur coût approximatif ?
- leur bailleur de fonds éventuel ?

Plusieurs projets de recherche ont été suggérés au fur et à mesure des discussions. La liste qui suit n'est pas exhaustive. Ces projets devraient être faits en utilisant autant le vaccin de Shire que le vaccin d'Aventis. Le coût et les modalités de financement n'ont pas été discutés.

Études immunologiques

- Identification d'un marqueur biologique du SOR.
- Identification des mécanismes immunologiques en cause dans le SOR.
Des spécimens de sérum de personnes avec SOR et sans SOR ont été congelés lors des récents essais cliniques. On suggère que ce matériel puisse être utilisé pour ce genre d'étude. Ce projet apparaît prioritaire pour certains des participants.

Études cliniques

- Essai clinique des deux vaccins antigrippaux et d'un placebo auprès d'individus :
 - ✓ Ayant fait un SOR;
 - ✓ N'ayant pas fait de SOR.Ces essais ne sont pas des préalables à l'homologation. Il n'est pas non plus question de les réaliser chaque année.

Études épidémiologiques

- Connaissance de l'évolution clinique à moyen et à long terme des cas de SOR.
- Une étude de cohorte semble appropriée où un groupe exposé au vaccin et un groupe non exposé au vaccin pourrait être suivi afin de connaître les problèmes de santé présentés à long terme et voir si la sévérité des infections à influenza est affectée. Un devis cas-témoin a également été proposé.
- Identification de la meilleure définition clinique du SOR.
- Détermination des raisons expliquant pourquoi le SOR n'est retrouvé qu'au Canada.

Conclusion

Le Dr Marc Dionne, directeur de l'Unité des risques biologiques, environnementaux et occupationnels de l'Institut national de santé publique du Québec a fait une courte synthèse des travaux en rappelant l'obligation morale de répondre aux différentes questions, en particulier envers les personnes qui ont présenté le SOR. Il demeure extrêmement important d'assurer la sécurité du vaccin contre la grippe et de manière plus globale de l'ensemble du programme d'immunisation. Un excellent système de surveillance des vaccins en post-implantation est essentiel mais probablement insuffisant pour compléter notre connaissance du SOR.

Compte-rendu rédigé par Dre Maryse Guay avec la collaboration des autres membres du comité scientifique, Dr Bernard Duval et Dre Monique Landry. Tous les participants ont eu la possibilité de commenter le texte avant la rédaction finale.

30 mai 2002