RMTC

RELEVÉ DES MALADIES TRANSMISSIBLES AU CANADA

SCIENCE DE LA MISE EN OEUVRE



Compte-rendu

Comment exploiter les données probantes pour élaborer un nouveau vaccin contre l'infection à Haemophilus influenzae de sérotype a

98

Avis

Nouvelles recommandations pour la saison grippale 2017-2018

106

Évaluation

Est-il possible d'améliorer la surveillance de l'infection tuberculeuse latente?

127

Liens

Une nouvelle approche de la bactériémie est-elle nécessaire chez les enfants?

133





RIVIC RELEVÉ DES MALADIES TRANSMISSIBLES AU CANADA

Le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC) est un journal scientifique bilingue révisé par les pairs et en accès libre en ligne publié par l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Il fournit de l'information opportune et pratique sur les maladies infectieuses aux cliniciens, aux professionnels de la santé publique et aux responsables des politiques qui éclaire les politiques, le développement des programmes et les pratiques.

Bureau de la rédaction

Rédactrice scientifique en chef

Patricia Huston, M.D., M.S.P.

Rédactrice associée

Hilary Robinson, MB ChB, M. Sc., FRCPC

Consultante en statistique

Dena Schanzer, Ph.D.

Gestionnaire de la rédaction

Toju Ogunremi, M. Sc.

Responsable de la production

Wendy Patterson

Assistant à la rédaction

Jacob Amar

Réviseures

Joanna Odrowaz

Laura Stewart-Davis (Equasion Consulting)

Photo courtoisie

Illustration d'une tête humaine avec cerveau et engrenages (http://www.shutterstock.com/image-vector/idea-generation-business-concept-human-head-602543735) produit par Shutterstock et modifier par Kyla Tyson, Ottawa (Ontario)

Comité de rédaction du RMTC

Michel Deilgat, C.D., M.D., M.A.P., CCPE

Centre des maladies infectieuses d'origine alimentaire, environnementale et zoonotique Agence de la santé publique du Canada

Sarah Funnell, M.D., CCMF Résidente, Santé publique et médecine préventive Université d'Ottawa

Jennifer Geduld, MHSc Centre de mesures et interventions d'urgence Agence de la santé publique du Canada

Judy Greig, R.N.,B. Sc., M. Sc. Laboratoire de lutte contre les zoonoses d'origine alimentaire Agence de la santé publique du Canada

Richard Heller, M.B, M.D., membre du CRMCC, MFCM, FRACP, FAFPHM Universités de Manchester, Royaume-Uni et Newcastle, Australie

Maurica Maher, M. Sc, M.D., FRCPC Direction générale de la santé des primères nations et des inuits Santé Canada Robert Pless, M.D., M. Sc. Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses Agence de la santé publique du Canada

Ryan Regier, M.D.,MBSI Bureau du conseiller scientifique principal Agence de la santé publique du Canada

Hilary Robinson, MB ChB, M. Sc., FRCPC

Centre pour l'infrastructure en santé publique

Agence de la santé publique du Canada

Rob Stirling, M.D., M. Sc., MHSc., FRCPC

Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses Agence de la santé publique du Canada

Jun Wu, Ph.D.

Centre de la lutte contre les maladies transmissibles et les infections Agence de la santé publique du Canada

Contactez-nous

ccdr-rmtc@phac-aspc.gc.ca 613.301.9930

RMTC

RELEVÉ DES MALADIES TRANSMISSIBLES AU CANADA



SCIENCE DE LA MISE EN OEUVRE

TABLE DES MATIÈRES

ÉDITORIAL

L'infection émergente à *Haemophilus influenzae* de sérotype a et un possible vaccin : Science de la mise en œuvre 94

L Barreto, AD Cox, M Ulanova, MG Bruce, RSW Tsang

COMPTE-RENDU DU CONFÉRENCE

Développement d'un vaccin contre *Haemophilus influenzae* de sérotype a : Compte-rendu d'un atelier 98

AD Cox, L Barreto, M Ulanova, MG Bruce, RSW Tsang au nom des collaborateurs à la conférence

DÉCLARATIONS DU COMITÉ CONSULTATIFS

Sommaire de la Déclaration du CCNI sur la vaccination antigrippale pour la saison 2017-2018

106

W Vaudry, R Stirling au nom du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)

Résumé de la Mise à jour du CCNI concernant l'utilisation recommandée du vaccin contre l'hépatite B 115 B Henry, O Baclic au nom du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)

APERÇU

Infections à *Mycobacterium chimaera* chez les patients en phase post-opératoire exposés à des échangeurs thermiques : Un aperçu

119

133

T Ogunremi, G Taylor, L Johnston, K Amaratunga, M Muller, A Coady, K Defalco, K Dunn, J Johnstone, S Smith, J Embree, B Henry, J Stafford au nom du groupe de travail d'experts en prévention et en contrôle des infections

ÉVALUATION

Évaluation de la surveillance de l'infection tuberculeuse latente dans la région de Peel, en Ontario, 2010-2014 127

JA Majerovich, L Fernandes, M Varia

ACTUALITÉS SUR LES MALADIES INFECTIEUSES

La bactériémie chez les enfants en bas âge après l'introduction de vaccins conjugués contre le pneumocoque 133

L'évaluation du risque pour Mycobacterium chimaera

RMTC • Le 4 mai 2017 • Volume 43-5



L'infection émergente à Haemophilus influenzae de sérotype a et un possible vaccin : Science de la mise en œuvre

L Barreto¹, AD Cox¹, M Ulanova², MG Bruce³, RSW Tsang^{4*}

Résumé

Haemophilus influenzae de sérotype b (Hib) était l'une des principales causes de méningite chez les enfants, jusqu'à ce qu'un vaccin conjugué contre Hib soit intégré au programme de vaccination systématique des nourrissons et que l'infection causée par Hib chez l'enfant ne soit presque éliminée. En Alaska, dans le Nord du Canada ainsi que dans d'autres pays où vivent des peuples autochtones, H. influenzae de sérotype a (Hia) est devenue une cause importante de pneumonie, de méningite et d'arthrite septique, en particulier chez les enfants de moins de 24 mois. Une initiative gouvernementale conjointe entre l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) et le Conseil national de recherches du Canada (CNRC) a été menée afin de déterminer si un vaccin contre Hia pourrait être mis au point pour le bien commun.

L'initiative comprenait des partenariats stratégiques avec des chercheurs cliniciens établis à Thunder Bay (Ontario) fournissant des services de santé aux Autochtones, et avec un programme établi en Alaska qui a pour but d'étudier et de promouvoir la santé en Arctique (l'Arctic Investigations Program). Ce programme est une branche des centres pour le contrôle et préventions des maladies (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) aux États-Unis. Cette étude, financée et entreprise par le gouvernement, a révélé qu'il était possible de mettre au point un vaccin contre le Hia et qu'il était essentiel d'assurer une surveillance continue incluant la caractérisation des différentes souches bactériennes afin de connaître le risque de propagation de Hia en Amérique du Nord et dans le monde entier.

Citation proposée: Barreto L, Cox AD, Ulanova M, Bruce MG, Tsang RSW. L'infection émergente à Haemophilus influenzae de sérotype a et un possible vaccin: Science de la mise en œuvre. Relevé des maladies transmissibles au Canada. 2017;43(5):94-7.

Affiliations

- ¹ Portefeuille des Thérapeutiques en santé humaine, Conseil national de recherches du Canada, Ottawa (Ontario)
- ² École de médecine du Nord de l'Ontario, Université Lakehead, Thunder Bay (Ontario)
- ³ Arctic Investigations Program, Division of Preparedness and Emerging Infections, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Anchorage (Alaska)
- ⁴ Laboratoire national de microbiologie, Agence de la santé publique du Canada, Winnipeg (Manitoba)
- *Correspondance: raymond. tsang@phac-aspc.gc.ca

Introduction

La science de la mise en œuvre illustre parfaitement la raison d'être de la recherche en santé : obtenir une bonne compréhension des différents phénomènes, tester des hypothèses, élaborer des solutions et évaluer efficacité des solutions découvertes afin d'améliorer la santé des individus et de la population. Toutefois, ce processus est rarement aussi simple qu'il n'y paraît. Les actes de l'atelier sur Haemophilus influenzae de sérotype a (Hia) figurant dans ce numéro du Relevé des maladies transmissibles au Canada (1) ont permis d'identifier les différents types de données probantes nécessaires à la mise au point d'un nouveau vaccin ainsi que les défis qui restent à relever afin de convertir les recherches initiales en un produit approuvé. Dans le présent éditorial, nous expliquerons ce que constitue Hia et son émergence, nous mettrons aussi en évidence certains des aspects uniques sur la mise au point d'un vaccin contre Hia et soulignerons l'importance d'une surveillance continue afin d'observer les tendances des infections causées par cette bactérie, tant en Amérique du Nord que dans le reste du monde.

Contexte

Haemophilus influenzae (H. influenzae) est un agent pathogène humain qui se loge habituellement dans les voies respiratoires supérieures, mais que l'on retrouve parfois dans la muqueuse urogénitale, causant des infections urinaires, néonatales et obstétricales (2-4). Les souches de H. influenzae comprennent celles qui présentent à leur surface des capsules consitituées de polysaccharidiques qui subdivisent les souches sur le plan antigénique en six sérotypes capsulaires différents (de a à f), et celles qui sont exemptes de capsules (appelées non typables) (5). Les souches capsulées ont tendance à causer des maladies invasives comme la méningite, la septicémie, la pneumonie bactériémique et l'arthrite septique, tandis que les souches non capsulées provoquent généralement des infections non invasives comme l'otite moyenne, la sinusite et la bronchite.

Hib était l'une des principales causes de méningite chez les enfants de moins de cinq ans (6,7) jusqu'à ce qu'un vaccin conjugué contre cette souche ne soit intégré au programme de vaccination systématique des nourrissons au début des années 1990. Depuis lors, les infection causées par le Hib chez les enfants ont pratiquement été éliminées (8).



Malheureusement, les taux décroissants d'infection causées par Hib observés à la suite de la vaccination des nourrissons n'ont pas mené à l'élimination complète de l'infection invasive casuée par H. influenzae. À la suite de l'introduction du vaccin contre Hib, des souches de H. influenzae de sérotype non-b et non typables sont devenues plus courantes (9-11). En Alaska (États-Unis) (12) et dans le Nord du Canada (13-15), ainsi que dans des régions où vivent en grandes proportions le peuple autochtone (16,17), Hia est devenue une cause importante de maladies invasives, en particulier chez les enfants de moins de 24 mois (18,19). La souche Hia provoque des maladies telles que la pneumonie, la méningite et l'arthrite septique, et est associée à des taux très élevés de morbidité et de mortalité, ainsi qu'à de très nombreux cas d'invalidité à vie (12,13,18).

Aspects uniques de la mise au point d'un vaccin contre Hia

Dans le présent numéro du Relevé des maladies transmissibles au Canada, Cox et collègues ont identifié les données probantes nécessaires à la mise au point d'un nouveau vaccin. Ces données probantes sont constituées : de données de surveillance, de recherches en laboratoire, d'études précliniques, de considérations réglementaires, de bonnes pratiques de fabrication dans la production de lots de vaccins aux fins d'essais cliniques, de capacité à mener des essais cliniques, de pratiques exemplaires en matière de partenariats public-privé et bien plus encore (20). Les actes de conférence mettent en relief deux aspects uniques liés à la mise au point du vaccin contre Hia. Tout d'abord, ce projet est né d'une collaboration interministérielle au sein du gouvernement du Canada faisant intervenir des partenariats stratégiques, ensuite, il s'agit d'une initiative de recherche gouvernementale avec des fonds internes affectés à des études de validation de principe et à la surveillance continue.

Collaboration interministérielle

Au début des années 2000, l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) et le Conseil national de recherches du Canada (CNRC) ont conjugué leurs efforts afin de collaborer à « l'expansion de la mise au point de vaccins au Canada ». Ce partenariat s'est formé sur la base des capacités et de l'expertise uniques de deux ministères différents afin de mettre en œuvre des solutions scientifiques en faveur du bien commun. À cette époque, les activités de surveillance en laboratoire au Laboratoire national de microbiologie (LNM) avaient permis d'identifier un pourcentage élevé d'isolats de sérotype a responsables d'infections invasives causées par H. Influenzae (20). La consultation du Conseil des médecins hygiénistes provinciaux et territoriaux ainsi que l'examen subséguent des données sur l'infection invasive causée par Hia provenant des territoires du Nord du Canada et collectées au moyen du Système international de surveillance circumpolaire ont confirmé que la souche Hia était un important agent pathogène émergent (21,22) causant de graves maladies invasives et contre lequel il n'existait actuellement aucun vaccin. S'inspirant de la réussite du vaccin conjugué contre le Hib mis au point dans les années 1980 afin de lutter contre l'infection invasive contre le Hib, des similarités sur le plan biologique entre Hia et Hib et les maladies qu'elles causent, des travaux de recherche ont été lancés afin de

jeter les bases de la mise au point d'un vaccin conjugué contre Hia

Partenariats stratégiques externes

Le campus de Thunder Bay de l'École de médecine du Nord de l'Ontario à l'Université Lakehead est situé dans le Nord-Ouest de l'Ontario, et ses activités d'enseignement et de recherche sont rattachées au Centre régional des sciences de la santé de Thunder Bay — un hôpital universitaire de 375 lits. L'École de médecine du Nord de l'Ontario et l'hôpital universitaire fournissent tous deux divers services de santé à une population comptant une proportion élevée d'Autochtones. Du côté des États-Unis, le L'Arctic Investigations Program (AIP) des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) situés à Anchorage, en Alaska, possèdent une vaste expérience sur l'étude de l'infection invasive causée par Hib. Cette infection a débuté au début des années 1970, avant la mise au point du vaccin conjugué contre Hib. Les chercheurs de l'AIP avaient également mené des essais cliniques sur le vaccin conjugué contre Hib, conduisant finalement à la découverte de l'actuel vaccin conjugué Hib-OMV (PRP-OMP) spécialement mis au point pour les enfants autochtones américains (23).

Chaque partenaire de cette collaboration multidisciplinaire apporte au groupe une expertise unique, mais complémentaire. Le LNM de l'ASPC et l'AIP des CDC américaines, effectuent une surveillance en laboratoire des maladies infectieuses dans leur pays respectif et le LNM possède une vaste souchothèque conservée dans une biobanque à des fins de recherche et développement. Le CNRC s'appuie sur une longue tradition de recherches sur les glycoprotéines microbiennes, possède une vaste expérience dans le domaine des technologies de conjugaison de glycoprotéines et a mobilisé l'industrie afin de mettre au point des vaccins. L'École de médecine du Nord de l'Ontario a accès à une grande installation clinique régionale et possède une expertise unique en immunologie des maladies infectieuses ainsi qu'en essais immunologiques appliqué au domaine des vaccins. La formation de ce partenariat vise à favoriser la réussite de la mise au point d'un vaccin conjugué contre Hia.

Travaux de surveillance et de mise au point de vaccin financés par le gouvernement

L'autre aspect unique de la mise au point d'un vaccin contre Hia réside dans le fait qu'il s'agit d'une initiative gouvernementale. Le LNM de l'ASPC a fait état de l'éventuelle nécessité de mettre au point un vaccin contre cette souche grâce à son programme de surveillance en laboratoire financé par le gouvernement du Canada. Le scientifique responsable de ce dossier au LNM possède des connaissances sur les vaccins bactériens ainsi que sur les relations professionnelles avec les scientifiques du CNRC, ce qui a ouvert la voie à des possibilités de collaboration. Un petit investissement du gouvernement du Canada a permis aux chercheurs du CNRC de purifier le polysaccharide capsulaire de la souche Hia et d'obtenir la réaction de conjugaison requise pour produire un lot de recherche du vaccin conjugué contre Hia. Les études d'immunogénicité menées sur des animaux de laboratoire ont confirmé son efficacité à induire des anticorps bactéricides, ce qui constitue un marqueur de substitution reconnu de l'immunité protectrice contre H. influenzae. Ainsi,



les études réalisées à ce jour ont permis d'établir la validation de principe préclinique selon laquelle l'approche utilisée pour mettre au point un vaccin conjugué contre Hia devrait être aussi efficace que celle utilisée pour le vaccin conjugué contre Hib.

La surveillance épidémiologique actuelle a révélé que les populations les plus à risque de contracter des infections invasives causées par Hia sont les enfants autochtones de moins de cinq ans et les adultes autochtones immunodéprimés vivant en Amérique du Nord ainsi que dans d'autres régions. De nombreux efforts ont été consacrés à la consultation des communautés les plus touchées. Au Canada, deux ateliers (y compris celui dont les actes de conférence sont publiés dans le présent numéro du *Relevé des maladies transmissibles au Canada*) ont été organisés réunissant des membres des communautés autochtones et des chercheurs de l'École de médecine du Nord de l'Ontario qui continuent de faire participer ces communautés à leur recherche.

Conclusion

Utiliser les données probantes pour orienter la pratique est une entreprise complexe. En ce qui concerne la mise au point de vaccins, les données probantes visant à démontrer le fardeau de la maladie, les études en laboratoire ainsi que les consultations auprès des intervenants en santé publique, les personnes touchées par la maladie, les experts en matière de réglementation et les partenaires de l'industrie sont des composantes essentielles au processus. Toutefois, dans le cas du vaccin contre Hia, deux éléments uniques et additionnels sont également importants : le fait que le financement et la recherche gouvernementale a permis d'identifier le problème, et qu'un partenariat gouvernemental a mené à une validation de principe pour un vaccin, ce qui a favorisé la mobilisation d'autres intervenants afin de faire avancer la mise au point de cette solution. En raison de la nature évolutive des agents infectieux, l'épidémiologie de l'infection invasive causée par H. influenzae continuera probablement à changer. Une surveillance continue incluant la caractérisation des souches est donc primordiale pour suivre la propagation potentielle de Hia en Amérique du Nord et dans le monde entier et, peut-être ultérieurement, documenter sa disparition grâce à l'introduction d'un nouveau vaccin.

Déclaration des auteurs

Tous les auteurs (L.B., A.D.C., M.U., M.G.B. et R.S.W.T.) ont participé à l'élaboration de cet éditorial. L.B. et R.S.W.T. ont préparé la première ébauche et tous les autres auteurs ont contribué à la version finale en ajoutant des commentaires et des suggestions.

Avis de non-responsabilité

Les constatations et conclusions exprimées dans cet article n'engagent que leurs auteurs et ne reflètent pas nécessairement

la position officielle de l'Agence de la santé publique du Canada ni des Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis.

Conflit d'intérêts

A.D.C., M.G.B. et R.S.W.T. n'ont aucun conflit d'intérêts à déclarer.

M.U. bénéficie d'une subvention de recherche libre octroyée par Pfizer pour une étude indépendante. L.B. est conseiller scientifique principal auprès de Inventprise/InventVac, Redmond (État de Washington)/Vancouver (Colombie-Britannique), et conseiller stratégique auprès NÉOMED-LABS, de Montréal (Québec). Il a travaillé au sein du groupe Vaccins et immunothérapeutiques (Thérapeutiques en santé humaine) du Conseil national de recherches du Canada (CNRC) de 2011 à 2015, et agi à titre de consultant auprès du CNRC pour la mise au point d'un vaccin anti-Hia. Il a travaillé avec Sanofi Pasteur de 1988 à 2010 à la mise au point d'un vaccin combiné anti-Hib.

Remerciements

Nous remercions le D^r Rainer Engelhardt, le D^r John Spika de l'ASPC et le D^r Jim Richards du CNR pour la mise en œuvre de la phase initiale de ce projet, le D^r Thomas Hennessy et la D^{re} Karen Rudolph du CDC-Alaska des États-Unis pour leur soutien continu, le D^r William McCready et le D^r Eli Nix de l'École de médecine du Nord de l'Ontario, le D^r Lakshmi Krishnan, le D^r Wei Zou, Frank St. Michael, Chantelle Cairns, Dean Williams et Rhonda Kuo Lee du CNR pour leur soutien au projet sur la souche Hia et la D^{re} Patricia Huston pour avoir suggéré la structure de cet article.

Références

- Cox A, Barreto L, Ulanova M, Bruce MG, Tsang RSW, au nom des collaborateurs à la conférence. Développement d'un vaccin contre Haemophilus influenzae de sérotype a : Compte-rendu d'un atelier. Relevé des maladies transmissibles au Canada. 2017;43(5):98-105. Disponible à l'adresse : http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdrrmtc/17vol43/dr-rm43-05/ar-2-fra.php.
- Slack MPE. Haemophilus. In: Borriello SP, Murray PR, Funke G eds. Topley and Wilson's microbiology and microbial infections, 10th ed. Vol 2. Bacteriology. London, UK: Edward Arnold Ltd.; 2006. p.1692-1718.
- Gabre-Kidan T, Lipsky BA, Plorde JJ. Haemophilus influenzae as a cause of urinary tract infections in men. Arch Inter Med. 1984;144:1623-1627.
- 4. Wallace Jr. RJ, Baker CJ, Quintones FJ, Hollis DG, Weaver RE, Wiss K. Nontypable Haemophilus influenzae (biotype 4) as a neonatal, maternal, and genital pathogen. Rev Infect Dis. 1983;5:123-36.
- 5. Pittman M. Variation and type specificity in the bacterial species Haemophilus influezae. J Exp Med. 1931;53:471-92.
- Shapir ED, Ward JJ. The epidemiology and prevention of disease caused by Haemophilus influenzae type b. Epidemiol Rev 1991;13:113-142.



- Ulanova M, Tsang RSW. Invasive Haemophilus influenzae disease: Changing epidemiology and host-parasite interactions in the 21st century. Infect Gen Evol. 2009;9:594-605.
- 8. Bath S, Bisgard K, Murphy T, Shutt K, Rosenstein N, Ohuabunwo C, and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress towards elimination of Haemophilus influenzae type b invasive disease among infants and children---United States, 1998-2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2002;51:234-7.
- Urwin G, Krohn JA, Deaver-Robinson K, Wenger JD, Farley MM, and the Haemophilus influenzae Study Group. Invasive disease due to Haemophilus influenzae serotype f: clinical and epidemiologic characteristics in the H. influenzae serotype b vaccine era. Clin Infect Dis. 1996;22:1069-76.
- Sadeghi-Aval P, Tsang RSW, Jamieson F, Ulanova M. Emergence of non-type b encapsulated Haemophilus influenzae as a cause of pediatric meningitis in Northwestern Ontario. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2013;24:13-6.
- 11. Van Eldere J, Slack MPE, Ladhani S, Cripps AW. Nontypeable Haemophilus influenzae, an under-recognised pathogen. Lancet Infect Dis. 2014;14:1281–92.
- Bruce MG, Zulz T, DeByle C, Singleton R, Hurlburt D, Bruden D, et al. Haemophilus influenzae serotype a invasive disease, Alaska, USA, 1983-2011. Emerg Infect Dis. 2013;19:932–7.
- 13. Boisvert AA, Moore D. Invasive disease due to Haemophilus influenzae type a in children in Canada's north: A priority for prevention. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2015;26:291-2.
- Tsang RSW, Li YA, Mullen A, Baikie M, Whyte K, Shuel M, et al. Laboratory characterization of invasive Haemophilus influenzae isolates from Nunavut, Canada, 2000–2012. Int J Circumpolar Health. 2016;75:297-8.
- Bruce MG, Deeks SL, Zulz T, Navarro C, Palacios C, Cases CC, et al. Epidemiology of Haemophilus influenzae serotype a, North American Arctic, 2000-2005. Emerg Infect Dis. 2008;14:48-55.

- 16. Millar EV, O'Brien KL, Watt JP et al. Epidemiology of invasive Haemophilus influenzae type a disease among Navajo and White Mountain Apache children, 1988–2003. Clin Infect Dis. 2005;40:823-30.
- Kelly L, Tsang RSW, Morgan A, Jamieson FB, Ulanova M. Invasive disease caused by Haemophilus influenzae type a in Northern Ontario First Nations communities. J Med Microbiol. 2011;60:384-90.
- 18. Ulanova M, Tsang RSW. Haemophilus influenzae serotype a as a cause of serious invasive infections. Lancet Infect Dis 2014; 14: 70-82.
- 19. Tsang RSW, Bruce MG, Lem M, Barreto L, Ulanova M. A review of invasive Haemophilus influenzae disease in the Indigenous populations in North America. Epidemiol Infect. 2014;142:1344-54.
- 20. Tsang RSW, Mubareka S, Sill ML, Wylie J, Skinner S, Law DKS. Invasive Haemophilus influenzae in Manitoba, Canada, in the postvaccination era. J Clin Microbiol. 2006;44:1530-5.
- Bruce MG, Deeks SL, Zulz T, Navarro C, Palacios C, Cases CC, et al. Epidemiology of Haemophilus influenzae serotype a, North American Arctic, 2000-2005. Emerg Infect Dis. 2008;14:48-55.
- 22. Desai S, Lee YA, Zulz T, Bruce M. Surveillance des maladies bactériennes invasives dans l'Arctique nord-américain dans le cadre du projet de Surveillance circumpolaire internationale. Relevé des maladies transmissibles au Canada. 2015;41(3):55-8. Disponible à l'adresse: http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/15vol41/dr-rm41-03/surv-2-fra.php.
- American Academy of Pediatrics. Summary of infectious diseases, Section 3, Haemophilus influenzae infections, pp. 345-352. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. Red Book: 2010 Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Groove Village, IL: American Academic of Pediatrics; 2012.

Développement d'un vaccin contre Haemophilus influenzae de sérotype a : Compte-rendu d'un atelier

AD Cox^{1*}, L Barreto¹, M Ulanova², MG Bruce³ et RSW Tsang⁴ au nom des collaborateurs à la conférence⁵

Résumé

Depuis la fin des années 1990, nous observons une émergence d'infections causées par *Haemophilus influenzae* de sérotype a (Hia), en particulier dans les communautés autochtones situées dans le nord du Canada et de l'Alaska, et ces infections sont associées à une importante morbidité et à un taux de mortalité d'environ 10 %. Un vaccin contre Hia pourrait peut-être prévenir cette maladie et permettre au système de soins de santé de réaliser des économies de plusieurs millions de dollars dans le domaine des soins actifs et des soins de longue durée.

Les 23 et 24 mars 2016, le Conseil national de recherches du Canada (CNRC), l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) et les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) ont tenu une rencontre conjointe sur *H. influenzae* de sérotype a (Hia), afin d'examiner l'état actuel de l'épidémiologie de la maladie et de discuter du développement possible d'un vaccin. Cette rencontre a réuni des représentants du milieu universitaire, de bureaux de santé publique fédéral et territoriaux, de laboratoires d'hôpitaux, de ministères fédéraux concernés par la santé des Autochtones, d'organismes de défense des droits des peuples autochtones et de l'industrie.

Les représentants de l'industrie ont confirmé que l'industrie était intéressée à appuyer la préparation de lots de vaccins à des fins d'essais cliniques et qu'elle avait la capacité nécessaire à cette fin. Les organismes de réglementation canadiens se sont dits pour leur part disposés à assurer la mise en place des mesures appropriées la license du produit. Il existe en outre une capacité et un intérêt sur la conduite d'essais cliniques dans certaines communautés autochtones du Canada et de l'Alaska. Diverses recommandations ont été formulées en ce qui a trait aux prochaines étapes, notamment les suivantes : terminer les essais précliniques; améliorer la surveillance épidémiologique afin de mieux comprendre l'étendue de la maladie dans le reste de l'Amérique du Nord et à l'échelle mondiale; mettre en place des mécanismes d'engagement avec les organismes autochtones nationaux pour assurer la pleine participation de leurs peuples au processus et examiner les possibilités de financement en vue de la production de lots pour les essais cliniques et de la conduite de ces essais.

Citation proposée: Cox AD, Barreto L, Ulanova M, Bruce MG, Tsang RSW au nom des collaborateurs à la conférence. Développement d'un vaccin contre *Haemophilus influenzae* de stype a : Compte-rendu d'un atelier. Relevé des maladies transmissibles au Canada. 2017;43(5):98-105.

Affiliations

- ¹ Portefeuille des Thérapeutiques en santé humaine, Conseil national de recherches du Canada, Ottawa (Ontario)
- ² École de médecine du Nord de l'Ontario, Université Lakehead, Thunder Bay (Ontario)
- ³ Arctic Investigation Program, Division of Preparedness and Emerging Infections, United States Centers for Disease Control and Prevention, Anchorage (Alaska)
- ⁴ Laboratoire national de microbiologie, Agence de la santé publique du Canada, Winnipeg (Manitoba)
- ⁵ Tous les collaborateurs à la conférence sont mentionnés à la fin du document

*Correspondance : andrew.cox@nrc-cnrc.gc.ca

Introduction

Haemophilus influenzae est une bactérie Gram négative qui peut causer un éventail varié d'infections allant de l'otite moyenne à la septicémie. Les souches de H. influenzae se divisent entre les souches qui présentent en surface des capsules polysaccharidiques qui, sur le plan antigénique, répartissent les souches en six sérotypes capsulaires différents (de a à f) et les souches sans capsule (dont le type ne peut être déterminé). H. influenzae de sérotype b (Hib) était la cause la plus fréquente de méningite chez les enfants jusqu'à ce qu'un vaccin glycoconjugué basé sur la capsule polysaccharidique de Hib soit intégré au programme systématique de vaccination des nourrissons au Canada et aux États-Unis, au début des années 1990 (1). Le vaccin contre Hib a été très efficace pour réduire les infections causées par Hib; depuis la fin des années 1990, toutefois, un nombre croissant d'infections causées par

H. influenzae de sérotype a (Hia) ont été recensées, notamment dans les communautés autochtones des régions du nord du Canada et de l'Alaska (2). Or, les infections causées par Hia peuvent être graves. Une récente étude menée auprès de jeunes enfants a ainsi révélé que 42 % étaient atteint d'une méningite, 19 % d'une pneumonie bactériémique, 25 % d'une infection des os, des articulations et des tissus mous et 11 % en sont décédés (3). Il n'existe à l'heure actuelle aucun vaccin.

Les 23 et 24 mars 2016, le Conseil national de recherches du Canada (CNRC), l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) et les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) ont tenu une rencontre conjointe sur Hia, afin d'examiner l'état actuel de l'épidémiologie de la maladie et de discuter du développement possible d'un vaccin. Cette rencontre a réuni



des représentants du milieu universitaire, de bureaux de la santé publique fédérale et territoriale, de laboratoires d'hôpitaux, de ministères fédéraux concernés par la santé des Autochtones, d'organismes de défense des droits des peuples autochtones et de l'industrie.

Le présent article résume les renseignements communiqués durant cette rencontre, notamment les récentes tendances relatives à l'épidémiologie du Hia au Canada et ailleurs, examine la manière dont les peuples autochtones participent, et peuvent participer, au développement d'un vaccin contre Hia, résume l'immunologie de Hia et les recherches précliniques sur le vaccin contre Hia, examine diverses options en vue de la mise au point d'un vaccin et formule des recommandations sur les prochaines étapes à entreprendre.

L'épidémiologie de Haemophilus influenzae de sérotype a

Hia à l'échelle mondiale : Une vue d'ensemble

D^r Raymond Tsang

Une étude a été effectuée le 4 mars 2016 sur le site Web Typage génomique multilocus de *H. influenzae* (4) pour évaluer la présence du Hia à l'échelle mondiale. L'examen de cet ensemble de données a révélé la présence de Hia en Amérique du Nord et en Amérique du Sud, en Afrique, en Europe, en Asie et en Australie. Les premiers rapports sur l'infection causées par Hia remontent à 1980 et portent sur des cas recensés en Gambie, en Papouasie-Nouvelle-Guinée et en République dominicaine, ce qui témoigne d'une distribution mondiale du pathogène. Le site Web sur le Typage génomique multilocus faisait également mention d'une grappe de cas d'infection invasive à Hia observée au Nouveau-Mexique en 2009-2010, qui s'est révélée être causée par une souche de Hia présentant le même type de séquence que la souche observée en Alaska (5).

Des données semblent indiquer une augmentation de l'incidence du Hia dans certaines régions depuis l'introduction du vaccin contre Hib. À titre d'exemple, selon une étude représentative de la population menée de 1998 à 2008 au Utah auprès d'enfants âgés de moins de 18 ans (6), le taux d'incidence d'infections causées par Hia a augmenté, passant de 0,8 pour 100 000 à 2,6 pour 100 000. Une étude comparable a révélé que le taux d'incidence d'infections invasives causées par Hia était de 2,7 pour 100 000 chez les personnes âgées de 65 ans et plus (7). Au Brésil, avant l'introduction du vaccin conjugué contre Hib, 97,8 % de toutes les infections invasives dues à H. influenzae étaient attribuables au sérotype b, le sérotype a (Hia) ne représentant que 0,5 % des cas (8). Cinq ans après l'introduction du vaccin conjugué contre Hib, l'incidence globale de la méningite causées par Hib dans la population générale avait diminué de 2,39 à 0,06 pour 100 000 habitants. Durant cette periode, il a été observé que Hia (deux clones) a remplacé graduellement ce sérotype (9). L'évolution de l'épidémiologie de l'infection invasive causées par H. influenzae à l'échelle mondiale mérite donc d'être examinée plus à fond.

Hia au Canada : Une étude de série de cas

Dr David Scheifele

Le Programme canadien de surveillance active de l'immunisation (IMPACT) est un réseau national de surveillance active en milieu hospitalier auquel participent 12 hôpitaux pédiatriques du Canada. Ces hôpitaux représentent plus de 90 % des lits pédiatriques de soins tertiaires au Canada (10,11). Une surveillance des infections invasives causées par *H. influenzae* (tous sérotypes confondus) est exercée depuis 2007. Les cas sont définis à partir d'un isolat prélevé d'un site normalement stérile et confirmés comme appartenant au sérotype a (Hia) par le Laboratoire national de microbiologie (LNM) de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) de Winnipeg. Les cas observés proviennent à la fois des provinces et des territoires.

Au total, 102 cas d'infection causées par Hia ont été recensés depuis 2007, soit en moyenne 12,5 cas par année, le tiers d'entre eux provenant des territoires. La plupart des cas ont été observés à Winnipeg, à Edmonton et à Montréal, qui servent de centres de référence pour les territoires. À partir du code postal lié à chaque cas d'origine provinciale, il a été possible de déterminer que les infections étaient réparties sur un vaste territoire géographique et, surtout, que ces infections ne constituaient pas un risque uniquement dans le Grand Nord. Il est également apparu clairement que plus de la moitié des cas pédiatriques s'étaient manifestés chez des nourrissons de moins d'un an, certains étant à peine âgés de quelques semaines. Près des deux tiers des cas ont été observés chez des enfants de moins de deux ans. L'infection était souvent grave et nécessite des soins intensifs; neuf pour cent des personnes atteintes sont décédées des suites de l'infection. Presque tous les cas touchaient des Autochtones. En termes de gravité, la moitié des personnes infectées ont contracté la méningite, pneumonie, otite moyenne et l'arthrite purulente étant également répandues. Enfin, des crises d'épilepsie ont été observées chez plus de la moitié des personnes atteintes de méningite, cela témoignant d'une infection à un stade avancé au moment du diagnostic.

Hia au Québec

Dre Andrée-Anne Boisvert

Les infections invasives causées par Hia constituent un grave problème de santé chez les enfants autochtones vivant dans le nord du Québec, notamment chez les Cris du Nunavik et de la baie James où ont été observés 40 des 62 cas recensés de 2006 à 2015 (2). La majorité des cas touchent des jeunes enfants, 66 % d'entre eux ayant moins de cinq ans. Cela équivaut à des sommets d'environ 100 cas pour 100 000 habitants de tous âges, de 225 pour 100 000 enfants de moins de cinq ans et de 350 pour 100 000 enfants de moins d'un an. Dans le territoire cri de la baie James, ces chiffres sont plus élevés que les taux d'incidence des infections causées par Hib avant l'instauration de la vaccination. Le taux de mortalité est de 15 % et tous les décès sont survenus dans le peuple inuit. Presque tous les cas exigent une évacuation par hélicoptère (Medi-Vac) vers un centre urbain.

Hia au Nunavut

Dre Kim Barker

Le Nunavut compte 32 000 habitants, dont 90 % sont des Inuits. Le Nunavut a mis en place un programme de vaccination contre le Hib financé par l'État. Depuis 2007, la majorité des infections invasives causée par *H. influenzae* l'ont été par le sérotype a (plus de 60 % des cas) et plus de 90 % des infections causée par Hia ont été observées chez des enfants de moins de deux ans, l'incidence étant par ailleurs légèrement plus élevée chez les sujets de sexe masculin (3). Dans l'ensemble, les taux d'incidence des infections causée par Hia sont comparables dans les différentes régions du Nunavut, à l'exception de des sommets observés certaines années dans la région de Kitikmeot. Ces sommets correspondent à des taux de 140 à 160 cas pour 100 000 habitants.

La gravité de la maladie progresse rapidement. En raison du caractère éloigné de certaines régions et de la rapidité de progression de la maladie, les régions dépendent entièrement de l'évacuation médicale par hélicoptère (Medi-Vac) pour le traitement de chaque enfant atteint d'une infection invasive à Hia. Comme on compte en moyenne six cas par année et qu'il en coûte 55 000 \$ par évacuation, les frais de transport liés aux infections à Hia totalisent à eux seuls environ 0,33 million de dollars par année.

Hia en Alaska

D^r Michael Bruce

Depuis 2000, plus de 50 cas d'infection invasive causée par Hia ont été signalés en Alaska (5) (et données inédites de M.G.B.), ce qui représente 60 % de toutes les infections causée par H. influenzae recensées dans cet État. Quatre-vingt-cinq pour cent de ces cas étaient concentrés dans l'ouest de l'État. Les infections touchent en très grande majorité les très jeunes enfants, 33 % ayant moins de sept mois, 67 % moins d'un an et 83 % moins de deux ans. L'âge moyen des sujets atteints d'une infection invasive causée par Hia est de huit mois; 67 % d'entre eux sont de sexe masculin et 92 % sont d'origine autochtone. Cela équivaut à des taux d'incidence annuels de 13 pour 100 000 chez les enfants de moins de deux ans et de 44 pour 100 000 chez les Alaskiens d'origine âgés de moins de deux ans. Plus de 90 % des personnes atteintes d'une infection invasive causée par Hia ont été vaccinées contre le Hib à l'âge prévu et plus de 80 % ont dû être hospitalisées; le taux de létalité est de 8 %. Comme ces personnes vivent dans une région éloignée, 80 % d'entre elles ont nécessité un transport aérien. Au cours de la dernière décennie, peu de variations ont été observées dans les trois types de séquence (ST 576, ST 23 et ST 56), bien que le ST 56 soit dominant depuis peu (5). Le choix du vecteur protéique a également été déterminant dans le succès du vaccin contre Hib en Alaska, le remplacement de l'anatoxine diphtérique par le complexe protéique de la membrane externe de Neisseria meningitidis comme vecteur protéique s'étant révélé nécessaire pour obtenir des titres protecteurs (12); le remplacement subséquent du complexe protéique de la membrane externe par une variante génétique de l'anatoxine diphtérique comme

vecteur a toutefois favorisé la réapparition de l'infection causée par Hib, une situation qui n'a pu être corrigée que par un retour à l'utilisation du complexe protéique de la membrane externe comme vecteur protéique (13,14).

Participation des peuples autochtones au développement d'un vaccin contre Hia

La mobilisation précoce des peuples autochtones est absolument vitale pour s'assurer que les communautés qui sont actuellement les plus menacées par ce nouveau pathogène soient mises à contribution et soient conscientes de la menace et de la solution possible.

Les IRSC et l'approche du « double regard » pour la recherche sur les Premières Nations, les Inuits et les Métis

D^r Simon Brascoupé

Les priorités des Instituts de recherche en santé du Canada incluent l'amélioration des expériences et des résultats pour les patients grâce à l'innovation en santé, la santé et le bien-être des peuples autochtones, l'amélioration des perspectives en santé par l'adoption de mesures de prévention, ainsi que l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes d'affections chroniques. Ces priorités doivent être envisagées parallèlement avec la vision stratégique de l'Institut de la santé des Autochtones (ISA) qui s'énonce comme suit : Les Premières Nations, les Inuits et les Métis et leurs communautés : forces vives de la recherche en santé et de l'application des connaissances pour ces populations, afin de transformer la santé des peuples autochtones par les systèmes de connaissances autochtones et la promotion du bien-être, de la force et de la résilience des peuples autochtones.

Il ne fait aucun doute que ces priorités cadrent parfaitement avec la mise au point d'un vaccin glycoconjugué contre Hia. Il est toutefois essentiel de s'assurer que ce développement se fasse en collaboration avec les peuples autochtones, en tenant compte de la manière dont ces peuples perçoivent la santé et le bien-être. Pour y parvenir, toutefois, nous devons modifier notre approche en matière de recherche, afin de favoriser la recherche menée par les peuples autochtones et en collaboration avec eux, plutôt que la recherche sur les peuples autochtones. Il est également essentiel d'adopter une approche axée sur le « double regard », c'est-à-dire une approche qui allie les perspectives occidentales et autochtones, afin de créer une nouvelle norme d'excellence en matière de recherche sur les Premières Nations, les Inuits et les Métis qui augmente la pertinence des priorités de recherche communautaire ainsi que des connaissances, des valeurs et des cultures des Premières Nations, des Inuits et des Métis.



Principes d'engagement de l'Assemblée des Premières Nations

Dre Marlene Larocque

L'Assemblée des Premières Nations (APN) est une instance politique qui appuie la santé des Premières Nations. Elle recueille de l'information avec les différents partenaires en vue d'améliorer les résultats pour les Premières Nations. Les principes d'engagement visant à favoriser les partenariats avec l'APN incluent les suivants : les politiques et les programmes qui sont élaborés de concert avec les Premières Nations donnent de meilleurs résultats et, plus cette collaboration s'amorce tôt, meilleurs sont les résultats; les lignes directrices des IRSC pour la recherche en santé chez les peuples autochtones sont une bonne ressource, et il importe d'adopter une approche holistique pour protéger les connaissances autochtones et de tenir compte des pratiques autochtones pour assurer la sécurité des enfants. Il est également essentiel de reconnaître que le fardeau de la maladie peut être influencé par l'environnement physique, notamment par le surpeuplement des logements et le manque d'accès à de l'eau courante potable.

Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits de Santé Canada

Kathleen Lydon-Hassan

La Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits (DGSPNI) de Santé Canada collabore avec ses partenaires en vue d'améliorer les résultats en matière de santé, de donner accès à des services de santé de qualité et de permettre aux Premières Nations et aux Inuits d'exercer un plus grand contrôle sur le système de santé. L'objectif global est d'amener le gouvernement fédéral, provinciaux et territoriaux, les Premières Nations et les Inuits à s'engager sur une voie commune axée sur l'amélioration de la santé. La DGSPNI appuie les programmes de vaccination dans les réserves, en assumant directement l'exécution de ces programmes ou en offrant une aide financière à des communautés ou organismes des Premières Nations vivant dans les réserves pour la prestation de ces programmes.

Immunité contre le Hia et recherche préclinique sur le vaccin contre Hia

Immunité naturelle acquise contre le Hia

D^{re} Marina Ulanova

Des chercheurs de l'École de médecine du Nord de l'Ontario travaillent avec diligence en vue d'établir des liens avec les communautés des Premières Nations et collaborent étroitement avec le Centre de santé Meno Ya Win de Sioux Lookout afin d'examiner la spécificité de l'immunité acquise naturellement contre le Hia. Le nord de l'Ontario est une région où l'incidence des infections invasives est élevée. De fait, de 2002 à 2016, les taux d'incidence des infections causée par Hia chez les enfants de moins de cinq ans ont varié de 7,7 à 23,2 pour 100 000 (15,16).

Curieusement, l'activité des anticorps bactéricides acquis naturellement contre Hia est plus élevée chez les adultes autochtones que chez les Non-autochtones, les titres géométriques moyens étant de 351 contre 183 respectivement, les Immunoglobuline M (IgM) étant plus répandus que les Immunoglobuline G (IgG) dans les anticorps spécifiques dirigés contre le polysaccharide capsulaire de Hia (17). Cependant, cette étude a aussi clairement démontré que les adultes en santé, tant autochtones que non autochtones, présentent des titres élevés d'anticorps bactéricides contre Hia, ce qui signifie que cette bactérie est présente dans l'ensemble de la communauté, et pas seulement chez les Autochtones (17).

Autre élément extrêmement important, il a été clairement démontré que l'activité bactéricide sérique acquise de façon naturelle contre Hia est presque entièrement attribuable aux anticorps dirigés contre les polysaccharides capsulaires. L'activité bactéricide a été facilement éliminée par absorbance avec des polysaccharides capsulaires purifiés de Hia. L'absorbance de sérums avec un polysaccharide de *Streptococcus pneumoniae* de sérotype 6B affichant une réactivité antigénique croisée n'a eu aucun effet sur les titres bactéricides contre Hia, ce qui souligne l'importance de la spécificité pour conférer une protection et appuie clairement le développement d'un vaccin glycoconjugué basé sur le polysaccharide capsulaire de Hia.

Recherche sur le développement d'un vaccin contre Hia

Dr Andrew Cox

Des essais précliniques de recherche et développement ont été menés dans les laboratoires du Conseil national de recherches du Canada. Ces travaux ont mené à d'importantes réalisations, dont les suivantes :

- Croissance de plusieurs souches de Hia dans un milieu de culture non bovin approuvé, dans des fermenteurs de 30 L, et l'établissement d'une soouche bactérienne de départ et d'une banque de cellules de deux souches (ASPC).
- Rendement de 400 mg/L de polysaccharides capsulaires pour Hia.
- Confirmation de la pureté des polysaccharides capsulaires isolés par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire.
- Utilisation de méthodes de sonication pour optimiser la taille des polysaccharides capsulaires en préparation à la conjugaison.
- Oxydation des polysaccharides capsulaires de taille optimisée et détermination du degré d'oxydation requis par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire.
- Optimisation de la conjugaison par amination réductrice directe avec plusieurs vecteurs protéiques, dont la sérum-albumine humaine, la protéine variante génétique de l'anatoxine dipthérique et la protéine D.
- Détermination de l'immunogénicité des vaccins conjugués à l'aide de l'essai immuno-enzymatique (ELISA), après vaccination de souris et de lapins.
- Détermination de l'activité fonctionnelle des antisérums ainsi obtenus : les meilleurs titres pour Hia ont été obtenus avec la protéine variante génétique de l'anatoxine dipthérique utilisée comme vecteur protéique lors des dosages bactéricides sériques, il ya une corrélation déjà établie avec les tites obtenus pour Hib.

En plus de ces réalisations, aucune réactivité croisée sur le plan de la reconnaissance ou de la fonctionnalité n'a été observée entre les sérums de Hia et les souches de Hib, ou vice versa, ce qui témoigne de la spécificité de la réponse et de l'importance de développer un vaccin contre Hia qui est spécifique. La validation de principe a été établie, toutes les souches de Hia examinées ayant été détruites par le sérum dérivé du vaccin conjugué.

Les études futures porteront sur l'établissement de sérums fonctionnels avec des adjuvants acceptables (p. ex. alun) et sur l'examen des niveaux d'immunogénicité obtenus avec d'autres vecteurs protéiques.

Facteurs à considérer dans le développement d'un vaccin

Un grand nombre de facteurs importants doivent être pris en compte avant de passer du stade préclinique aux étapes suivantes du développement d'un vaccin. Parmi ces facteurs, mentionnons la capacité de produire un produit conforme aux bonnes pratiques de fabrication pour les essais cliniques, la prise en compte de toutes les exigences réglementaires (relativement à l'assurance de la qualité ou à la taille des essais cliniques) et la mise en place des infrastructures nécessaires à la conduite des essais cliniques.

Capacités en matière d'essais cliniques au Canada

Dr Scott Halperin

Le programme de recherche sur les vaccins au Canada est appuyé et surveillé par le programme IMPACT (10,11), l'Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation (CAIRE) (18) et le Réseau canadien de recherche sur l'immunisation (19). Le rôle du programme IMPACT est d'établir le fardeau d'une maladie, d'évaluer l'efficacité des vaccins et d'assurer la surveillance de la sécurité des vaccins. Le rôle de CAIRE est de favoriser et d'approfondir la recherche appliquée en vaccinologie afin que la population canadienne ait un accès rapide à des vaccins, nouveaux ou améliorés. Le Réseau canadien de recherche sur l'immunisation est un réseau multidisciplinaire de recherche qui réunit une centaine de chercheurs répartis dans plus de 35 centres du Canada et qui a l'appui de l'ASPC et des IRSC. Il se concentre sur les derniers stades du cycle de vie d'un vaccin, de la sécurité à la programmation. Il procure une infrastructure officielle de recherche et de collaboration et ses objectifs principaux sont d'évaluer la sécurité et l'efficacité des vaccins et de maintenir une capacité d'intervention rapide.

Le Réseau canadien de recherche sur l'immunisation exploite un réseau d'essais cliniques par l'entremise d'un réseau principal de sites d'essais cliniques répartis dans l'ensemble du Canada. Ce réseau peut mener rapidement des essais auprès de vastes groupes et de groupes spécialisés, notamment des populations pédiatriques et des populations à risque, et a déjà mené des essais auprès des Premières Nations et des Métis (20).

Le Réseau canadien de recherche sur l'immunisationpourrait contribuer aux volets suivants du développement d'un vaccin contre Hia : études sur le fardeau de la maladie; essais cliniques de phase I et de phase II, études de modélisation et études coût-efficacité (MODERN), études sur les connaissances, les attitudes, les croyances et les comportements et évaluation des programmes.

Aspects réglementaires

D^r Richard Siggers

Depuis le stade préclinique de recherche et de développement jusqu'à la période d'autorisation après la mise en marché, une connaissance des exigences réglementaires favorisera l'efficacité du développement et augmentera la confiance dans la sécurité et la qualité des produits commercialisés. Il est recommandé d'engager des consultations directes avec les organismes nationaux de réglementation à chacune des étapes du développement des produits. Il est notamment essentiel d'adopter une approche utile en matière de caractérisation du produit pour assurer le succès de la fabrication des produits biologiques. La caractérisation des produits vise à déterminer les principaux critères de qualité des produits qui présentent un profil de sécurité approprié. Les critères de qualité se révèlent efficaces lors des essais cliniques. Ils serviront ensuite de mesures pour évaluer l'uniformité des produits après leur homologation afin de s'assurer que les produits fabriqués à l'échelle commerciale sont représentatifs du produit qui a été testé avec succès lors des essais cliniques. L'investissement de ressources dans la caractérisation du produit à un stade précoce du développement permettra de s'assurer que la transition, d'une fabrication à une échelle préindustrielle à une production à une échelle commerciale, n'aura pas d'incidence négative sur la qualité et la sécurité du produit.

La fabrication de produits biologiques (c.-à-d. les vaccins) est complexe, en raison de la variabilité et de la diversité inhérentes des produits de départ, de la complexité des systèmes biologiques utilisés dans le processus de fabrication, du risque de contamination accidentelle ainsi que des nombreux processus de fabrication qui peuvent tous influer sur la qualité du produit. Aussi est-il essentiel de mettre en place des mesures de contrôle de la qualité aux différentes étapes du processus de fabrication pour s'assurer que l'évaluation des risques n'est pas reportée à l'étape finale de mise en circulation des lots, laquelle ne permet pas toujours de détecter tous les changements biologiquement pertinents dans la qualité du produit. De plus, la surveillance du processus de fabrication atténue le risque que des lots soient rejetés et qu'il y ait pénurie sur le marché. Il est essentiel d'établir des spécifications appropriées pour s'assurer que les caractéristiques du produit sont maintenues pendant tout le cycle de vie du produit. Il importe également de souligner que les normes de qualité de produits semblables mis au point séparément peuvent différer, pourvu que ces normes correspondent aux critères de qualité des lots s'étant révélés efficaces et sans danger lors des essais cliniques. En conclusion, une connaissance des exigences réglementaires et le maintien de discussions avec les organismes nationaux de réglementation durant chacune des étapes du développement aideront à éviter les retards inutiles et les revers potentiellement coûteux pour les fabricants.



Production de vaccins glycoconjugués par l'industrie

D' Richard Kensinger, D' Don Gerson et Pradip Ghate

Des représentants de l'industrie (Inventprise, PnuVax et Sanofi) ont expliqué en détail les bonnes pratiques de fabrication mises en place dans leurs installations, précisant que leur capacité de production était d'une échelle répondant tout au moins aux exigences liées à la fabrication d'un vaccin contre Hia, et ont indiqué que tous possédaient une vaste expérience de la production de vaccins glycoconjugués.

Outre les exigences relatives aux bonnes pratiques de fabrication, les intervenants ont souligné les aspects importants suivants qui sont souvent négligés mais qui sont pourtant essentiels durant la production de vaccins glycoconjugués :

- Définition des critères de qualité essentiels dès le départ, avant de passer à l'étape de la production.
- Caractérisation exhaustive du lot de départ.
- Surveillance continue pour s'assurer que le produit est exempt d'impuretés sous forme de polysaccharides libres.
- Évaluation de l'évolutivité des processus par une caractérisation physicochimique pour démontrer la comparabilité des produits.
- Maintien de quantités adéquates de vaccins glycoconjugués.
 Besoins estimatés: Phase I, 3 à 5 g de polysaccharides
 (PS); Phase II, 10 g PS; Phase III, 10 à 100 g PS, selon les exigences en matière de posologie.

Tous les représentants de l'industrie ont confirmé qu'ils étaient intéressés à participer à la production des lots de ce vaccin glycoconjugué à des fins cliniques et/ou qu'ils avaient la capacité nécessaire à cette fin.

Partenariats publics-privés dans le développement de vaccins

Drs Mark Kane et Jason Crawford

Le développement des vaccins à l'échelle mondiale est passé d'une « pseudo-industrie artisanale », où les vaccins étaient fabriqués par les instituts de santé publique ou les entreprises locales des pays, à une situation où il semble que seules les grandes sociétés pharmaceutiques peuvent fabriquer un nouveau vaccin. Les organismes comme l'Alliance mondiale pour les vaccins et la vaccination ont fait certains progrès en vue de faire échec au dogme voulant que les pays en développement n'obtiennent un vaccin que si cela profite aux pays industrialisés, mais il reste encore beaucoup à faire dans ce domaine. On pourrait s'inspirer du précédent créé par le vaccin MenAfriVac pour créer un nouveau modèle de développement pour le vaccin contre Hia. Le défi, toutefois, c'est que la Fondation Gates ou l'Alliance du vaccin ne seront probablement pas intéressés à financer un vaccin destiné à des populations potentiellement faibles de pays riches (États-Unis et Canada). La solution est donc de trouver des possibilités de financement par le gouvernement fédéral. Il est également possible que les infections causée par Hia se propagent de la même manière que celles causée par Hib.

Il semble évident qu'une garantie de marché constitue une bonne stratégie pour ce type de produit. Il est donc important de tenter d'établir dès le départ à qui ce vaccin serait destiné. Il est probable que ce produit aura le statut de vaccin orphelin, ce qui aura des répercussions sur le suivi des essais cliniques et nécessitera sans doute une intensification de la surveillance post-commercialisation. Le vaccin pourrait être prêt pour le marché clinique d'ici deux ans et la possibilité de prendre appui sur l'expérience acquise avec le vaccin contre Hib sera extrêmement utile. Il est par ailleurs impératif que le vaccin contre Hia soit présenté aux organismes autochtones nationaux afin d'établir des partenariats et d'élaborer avec eux des stratégies pour confirmer leurs besoins et illustrer le potentiel de ce produit. Il serait très utile de mettre en place un groupe de travail pour officialiser les efforts. Cela inclurait l'élaboration d'un plan d'activités pour démontrer qu'il y aurait un « avantage » à rendre le produit disponible. Ce plan ne doit pas nécessairement indiquer une rentabilité pour le fabricant, mais doit illustrer les avantages qui en résulteraient pour «l' investisseur » et, bien sûr, pour les personnes à qui le vaccin serait destiné. Il serait également essentiel de réaliser une étude de modélisation sur le rapport coût-efficacité et sur les répercussions d'un tel vaccin. Il s'impose aussi de mieux définir le fardeau de la maladie.

Les principaux points à considérer en ce qui a trait à l'épidémiologie, aux aspects économiques et au développement du vaccin se résument donc comme suit :

- Avons-nous suffisamment de données épidémiologiques sur le fardeau de la maladie chez les peuples autochtones et chez les Alaskiens d'origine?
- Avons-nous suffisamment de données des États-Unis, du Canada et le reste du monde? Comment pouvons-nous encourager la collaboration pour recueillir davantage de données à l'échelle mondiale?
- Avons-nous des données préliminaires sur le rapport coût-efficacité? Qui réalisera l'analyse de modélisation?
- Avons-nous élaboré une stratégie pour décider du choix du vecteur protéique à utiliser? Envisagerions-nous deux vaccins glycoconjugués avec différents vecteurs protéiques, un pour le Canada et l'autre pour l'Alaska?

Recommandations et prochaines étapes

L'atelier s'est conclu par une table ronde où tous les participants ont discuté des questions soulevées durant les exposés ainsi que des principales composantes sur lesquelles devront être axés les efforts futurs afin que le développement de ce vaccin potentiel puisse progresser efficacement.

Voici une liste des recommandations formulées durant l'atelier :

- 1. Terminer les études précliniques :
 - Le choix du vecteur protéique devra être évalué avec soin, l'expérience de l'Alaska ayant démontré l'importance du vecteur pour conférer une immunité protectrice chez les nourrissons de moins de six mois.
 - Il importe de déterminer la capacité des adjuvants approuvés chez l'humain (p. ex. l'alun) de produire des titres protecteurs.
 - Il est nécessaire d'obtenir l'autorisation réglementaire nécessaire pour mener des essais bactéricides avec du sérum humain, afin de confirmer que le niveau de protection observé lors des essais cliniques correspond à celui obtenu en laboratoire.



- Améliorer la surveillance épidémiologique pour mieux comprendre l'étendue de la maladie dans le reste de l'Amérique du Nord et à l'échelle mondiale :
 - Collaborer avec des partenaires à l'échelle nationale et internationale (p. ex. l'Organisation panaméricaine de la santé) pour mieux définir l'épidémiologie mondiale de Hia.
- Établir des mécanismes de participation avec les organismes autochtones nationaux :
 - Examiner des mécanismes visant à obtenir une participation adéquate de l'Assemblée des Premières Nations, de l'Inuit Tapiriit Kanatami et d'autres groupes de défense des intérêts, pour s'assurer que les groupes autochtones participent au processus, à la définition des orientations ainsi qu'à la prise de décisions.
- 4. Examiner le financement du projet en vue de produire des lots de vaccins pour la conduite des essais cliniques :
 - Préparer un plan d'activités ou un document d'orientation pour démontrer la valeur d'un vaccin contre Hia.
 - Démontrer le fardeau économique de la maladie et procéder à des simulations de modélisation pour illustrer le rapport coût-efficacité d'un vaccin contre Hia.
 - Mettre officiellement sur pied un groupe de travail pour coordonner les activités.

Conclusion

Le nombre de cas déclarés d'infections causée par Hib a considérablement diminué après l'introduction du vaccin contre Hib au milieu des années 1980. Depuis la fin des années 1990, nous observons une augmentation concomitante des infections causée par Hia dans les communautés autochtones de l'Alaska et du nord du Canada. Des enfants et des enfants des communautés arctiques d'Amérique du Nord souffrent et meurent encore d'une infection qui semble évitable. Tous les éléments sont maintenant réunis pour le développement d'un vaccin contre Hia.

Conflit d'intérêts

A.D.C., M.G.B. et R.S.W.T. n'ont aucun conflit d'intérêts à déclarer.

M.U. bénéficie d'une subvention de recherche libre octroyée par Pfizer pour une étude indépendante. L.B. est conseiller scientifique principal auprès de Inventprise/InventVac, Redmond (État de Washington)/Vancouver (Colombie-Britannique), et conseiller stratégique auprès NÉOMED-LABS, de Montréal (Québec). Il a travaillé au sein du groupe Vaccins et immunothérapeutiques (Thérapeutiques en santé humaine) du Conseil national de recherches du Canada (CNRC) de 2011 à 2015, et agi à titre de consultant auprès du CNRC pour la mise au point d'un vaccin contre Hia. Il a travaillé avec Sanofi Pasteur

de 1988 à 2010 à la mise au point d'un vaccin combiné contre Hib.

Collaborateurs

Kim Barker, ministère de la Santé, gouvernement du Nunavut, Igaluit (Nunavut)

Luis Barreto, Conseil national de recherches du Canada, Ottawa (Ontario)

Andrée-Anne Boisvert, Hôpital de Montréal pour enfants, Montréal (Québec)

Simon Brascoupé, Université Carleton, Ottawa (Ontario) Michael G. Bruce, US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Arctic Investigations Program, Anchorage, Alaska, États-Unis

Cindi Corbett, Agence de la santé publique du Canada, Winnipeg (Manitoba)

Andrew D. Cox, Conseil national de recherches du Canada, Ottawa (Ontario)

Jason Crawford, Centre for Drug Research and Development, Vancouver (Colombie-Britannique)

Don Gerson, PnuVax, Montréal (Québec)

Pradip Ghate, Inventprise, Seattle, État de Washington, États-Unis

Scott Halperin, Université Dalhousie, Halifax (Nouvelle-Écosse) Mark Kane, Inventprise, Seattle, État de Washington, États-Unis Richard Kensinger, Sanofi, Swiftwater, Pennsylvanie, États-Unis Marlene Larocque, Assemblée des Premières Nations, Ottawa (Ontario)

Isabelle Létourneau, Instituts de recherche en santé du Canada, Montréal (Québec)

Kathleen Lydon-Hassen, Santé Canada, Ottawa (Ontario) David Scheifele, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (Colombie-Britannique)

Richard Siggers, Santé Canada, Ottawa (Ontario)

Raymond Tsang, Agence de la santé publique du Canada, Winnipeg (Manitoba)

Marina Ulanova, École de médecine du Nord de l'Ontario, Thunder Bay (Ontario)

Remerciements

Nous tenons à remercier tous les participants à l'atelier pour leur collaboration et leur intérêt, ainsi que pour le temps qu'ils y ont consacré.

Financement

Cette rencontre a été organisée par le Conseil national de recherches du Canada, l'Agence de la santé publique du Canada et les Instituts de recherche en santé du Canada, sous les auspices du Conseil national de recherches du Canada. Les IRSC ont assumé les frais de déplacement de certains participants universitaires et le CNRC a offert des rafraîchissements durant les pauses et assumé les frais de déplacement de l'animateur de la conférence.



Références

- Gouvernement du Canada. Guide canadien d'immunisation : Partie 4 – Agents d'immunisation active, Vaccin contre Haemophilus Influenzae de type B [Internet]. Ottawa: ASPC [mise à jour 2017 mars; consulté le 24 mars 2017]. Disponible à l'adresse : https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-4-agents-immunisation-active/page-5-vaccin-contre-haemophilus-influenzae-type-b.html.
- Boisvert AA, Moore D. Invasive disease due to Haemophilus influenzae type A in children in Canada's north: A priority for prevention. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2015;26:291-292.
- Tsang RS, Li YA, Mullen A, Baikie M, Whyte K, Shuel M, Tyrrel G, Rotondo JA, Desai S, Spika J. Laboratory characterization of invasive Haemophilus influenzae isolates from Nunavut, Canada, 2000-2012. Int J Circumpolar Health 2016;75:29798.
- PubMLST [Internet]. Haemophilus influenzae MLST Databases. [consulté le 24 mars 2017]. Disponible à l'adresse: http://pubmlst.org/hinfluenzae/.
- Bruce MG, Zulz T, DeByle C, Singleton R, Hurlburt D, Bruden D, Rudolph K, Hennessy T, Klejka J, Wenger JD. Invasive disease caused by Haemophilus influenzae serotype a, an emerging pathogen in Alaska. Emerg Infect Dis. 2013;19:932-937.
- Bender JM, Cox CM, Motttice S, She RC, Korgenski K, Daly JA. Invasive Haemophilus influenzae disease in Utah children: An 11-year population-based study in the era of conjugate vaccine. Clin Infect Dis. 2010;50:e41-e46.
- Rubach MR, Bender JM, Mattice S, Hanson K, Weng HYC, Korgenski K, Daly JA, Pavia AT. Increasing incidence of invasive Haemophilus influenzae disease in adults, Utah, USA. Emerg Infect Dis. 2011;17:1645-1650.
- 8. Zanelle RC, Casagrande ST, Bokermann S, Almeida SCG, Brandileone MCC. Characterization of Haemophilus influenzae isolated from invasive disease in Brazil from 1990 to 1999. Microbial Drug Resistance. 2002;8: 67-72.
- Ribeiro GS, Lima JBT, Reis JN, Gouveia EL, Cordeiro SM, Lobo TS, Pinheiro RM, Ribeiro CT, Neves AB, Salgado K, Silva HR, Reis MG, Ko Al. Haemophilus influenzae meningitidis 5 years after introduction of the Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in Brazil. Vaccine. 2007;25:4420-4428
- Scheifele DW, Halperin SA, and members of the Health Canada/CPS Immunization Monitoring Program Active (IMPACT). A model of active surveillance of vaccine safety. Semin Pediatr Infect Dis. 2003;14:213-219.
- Bettinger JA. Halperin SA, Vaudry W, Law BJ, Scheifele DW. Le programme canadien de surveillance active de

- l'immunisation (IMPACT): Surveillance active des effets secondaires suivant l'immunisation et des maladies évitables par la vaccination. Relevé des maladies transmissible au Canada. 2014;40(S-3). Disponible à l'adresse: http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/14vol40/dr-rm40s-3/comment-d-fra.php.
- Ward J, Brenneman G, Letson GW, Heyward WL, Alaska H. Influenzae Vaccine Study Group. Limited efficacy of a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in Alaska native infants. New Eng J Med. 1990;323:1393-1401.
- Singleton R, Hammitt L, Hennessy T, Bulkow L, DeByle C, Parkinson A, Cottle TE, Peters H, Butler JC. The Alaska Haemophilus influenzae Type b Experience: Lessons in controlling a vaccine-preventable disease. Pediatrics. 2006;118:421-429.
- 14. Bulkow LR, Wainwright RB, Letson GW, Chang WJ, Ward JI. Comparative immunogenicity of four Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines in Alaska native infants. Pediatr Infect Dis J. 1993;12:484-492.
- Brown VM, Madden S, Kelly L, Jamieson FB, Tsang RS, Ulanova M. Invasive Haemophilus influenzae disease caused by non-type b strains in Northwestern Ontario, Canada, 2002-2008. Clin Infect Dis. 2009;49:1240-3.
- Kelly L, Tsang R, Morgan A, Jamieson F, Ulanova M. Invasive disease caused by Haemophilus influenzae type a in Northern Ontario First Nations communities. J Med Microbiol. 2011;60:384-390.
- Nix EB, Williams K, Cox AD, St.-Michael F, Romero-Steiner S, Schmidt DS, McCready WG, Ulanova M. Naturally acquired antibodies against Haemophilus influenzae type a in Aboriginal adults, Canada. Emerg Infect Dis. 2015;21:273-279
- Halperin SA, Scheifele D, Duval B, et al. Canadian Association for Immunization Research and Evaluation (CAIRE) Guidelines for industry sponsored clinical trial and epidemiology contract research. Hum Vaccines. 2005;140-2.
- 19. McNeil SA, Andrew MK, Ye L, Haguinet F, Hatchette TF, ElSherif M, LeBlanc J, Ambrose A, McGeer A, McElhaney JE, Loeb M, MacKinnon-Cameron D, Sharma R, Dos Santos G, Shinde V. Investigators of the Serious Outcomes Surveillance Network of the Canadian Immunization Research Network (CIRN). Interim estimates of 2014/15 influenza vaccine effectiveness in preventing laboratory-confirmed influenza-related hospitalisation from the Serious Outcomes Surveillance Network of the Canadian Immunization Research Network. Euro Surveill. 2015;20:21024.
- Rubinstein E, Predy G, Sauvé L, Hammond GW, Aoki F, Sikora W, Li Y, Law B, Halperin S, Scheifele D. The responses of Aboriginal Canadians to adjuvanted pandemic (H1N1) 2009 influenza vaccine. CMAJ 2011;183:1033-1037.

Sommaire de la Déclaration du CCNI sur la vaccination antigrippale pour la saison 2017-2018

W Vaudry¹, R Stirling² au nom du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)*

Résumé

Contexte: La grippe est une infection respiratoire principalement causée par les virus de la grippe A et B. La vaccination est le moyen le plus efficace de prévenir la grippe et ses complications. Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) fournit chaque année à l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) des recommandations concernant les vaccins antigrippaux saisonniers.

Objectif: Résumer les recommandations du CCNI concernant l'utilisation des vaccins antigrippaux saisonniers pour la saison 2017-2018.

Méthodologie : Le Groupe de travail sur l'influenza (GTI) du CCNI formule les recommandations sur la vaccination antigrippale annuelle et les soumet à l'attention du CCNI pour approbation. Ces recommandations respectent le processus d'élaboration des recommandations du CCNI fondé sur des données probantes. Elles tiennent notamment compte du fardeau de la maladie et des populations cibles, de l'efficacité potentielle et réelle, de l'immunogénicité et de l'innocuité des vaccins contre la grippe, des calendriers de vaccination, ainsi que d'autres aspects de l'immunisation contre la grippe. Ces recommandations sont publiées chaque année sur le site Web de l'ASPC dans la déclaration du CCNI : Chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation et Déclaration sur la vaccination antigrippale saisonnière (la Déclaration).

Résultats: La déclaration annuelle a été mise à jour pour la saison grippale 2017-2018 afin d'intégrer les recommandations pour l'utilisation d'un vaccin antigrippal vivant atténué (VVAI) contenues dans deux addendas publiés après la déclaration pour 2016-2017. Ces recommandations étaient les suivantes: 1) les personnes allergiques aux œufs peuvent être vaccinées contre la grippe avec le VVAI à faible teneur en ovalbumine homologué au Canada; 2) continuer à recommander l'utilisation du VVAI chez les enfants et adolescents de 2 à 17 ans, mais éliminer la recommandation concernant son utilisation préférentielle.

Conclusion : Le CCNI continue de recommander la vaccination antigrippale annuelle pour toutes les personnes de six mois et plus, et plus particulièrement pour les personnes présentant un risque élevé de complications ou d'hospitalisation liées à la grippe, les personnes susceptibles de transmettre la grippe à des sujets à risque élevé, ainsi que les autres personnes indiquées.

Citation proposée: Vaudry W, Stirling R au nom du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Sommaire de la Déclaration du CCNI sur la vaccination antigrippale pour la saison 2017-2018. Relevé des maladies transmissibles au Canada. 2017;43(5):106-14.

Introduction

La grippe et la pneumonie font partie des dix principales causes de décès au Canada (1). Bien que le fardeau de la grippe puisse varier d'une année à l'autre, il est estimé que dans une année donnée, il y a en moyenne 12 200 hospitalisations (2) et environ 3 500 décès attribuables à la grippe (3). Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) fournit chaque année à l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) des recommandations concernant les vaccins antigrippaux saisonniers. Le présent article a pour objet de résumer les recommandations du CCNI concernant l'utilisation d'un vaccin antigrippal saisonnier pour la saison de la grippe 2017-2018. Pour obtenir des détails complets, voir la Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2017-2018 (4).

Affiliations

- ¹ Président du Groupe de travail sur l'influenza du CCNI, Université de l'Alberta, Edmonton (Alberta)
- ² Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada, Ottawa (Ontario)

*Correspondance: naci-ccni@ phac-aspc.gc.ca

Méthodologie

Durant la préparation des recommandations sur un vaccin antigrippal saisonnier pour 2017-2018, le Groupe de travail sur l'influenza (GTI) du CCNI a relevé et examiné des données probantes concernant l'administration d'un vaccin antigrippal vivant atténué (VVAI) chez les personnes allergiques aux œufs et l'efficacité du VVAI et du vaccin antigrippal inactivé (VAI) chez les enfants et adolescents de 2 à 17 ans. Après l'examen et l'analyse de ces renseignements, le GTI a proposé au CCNI des recommandations mises à jour relatives à l'utilisation des vaccins, selon le processus d'élaboration des recommandations du CCNI fondé sur des données probantes (5). Le CCNI a effectué



une évaluation critique des données probantes disponibles et a approuvé les recommandations présentées. On pourra trouver des détails complets sur l'examen de la documentation, les motivations et les considérations pertinentes pour les recommandations mises à jour dans l'ADDENDA — Utilisation du VVAI chez les personnes allergiques aux œufs (6), l'ADDENDA — Utilisation du VVAI chez les enfants et les adolescents (7) et le Chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation et Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2017-2018 (4).

En ce qui concerne l'examen de l'utilisation du VVAI chez les personnes allergiques aux œufs, des données ont été tirées de trois études de cohortes prospectives menées au Royaume-Uni et au Canada (8-10). Les données de sécurité post-homologation tirées du Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation (SCSESSI) ont été analysées afin de relever des déclarations d'effets indésirables chez les personnes ayant reçu un vaccin antigrippal et présentant des antécédents d'allergie aux œufs.

Les données sur l'efficacité du VVAI chez les enfants et adolescents proviennent principalement d'études américaines pour lesquelles la méthode de diagnostic du test négatif a été utilisée : l'étude du United States Influenza Vaccine Effectiveness Network (US Flu VE Network) (2010-2016) (11-14), l'étude Influenza Clinical Investigation for Children (ICICLE) (saisons de la grippe 2013-2014 à 2015-2016) (15-17) et l'étude du ministère de la Défense des États-Unis (DoD) (saisons de la grippe 2013-2014 et 2015-2016) (13,18). Les données sur l'efficacité du vaccin de l'étude American Household Influenza Vaccine Effectiveness (HIVE) ont été obtenues selon une méthode différente, sur une cohorte de foyers (saisons 2012-2013 et 2013-2014) (19,20). Les données sur l'efficacité du VVAI provenant de l'extérieur des États-Unis ont été fournies par le Sentinel Practitioner Surveillance Network (SPSN) (saisons 2013-2014 et 2015-2016) (21,22), par l'Allemagne (saison 2012-2013) (23), par le réseau de surveillance sentinelle du Royaume-Uni (saisons 2013-2014 à 2015-2016) (24-26), et par la Finlande (saison 2015-2016) (27). Ces études utilisaient la méthode de diagnostic de test négatif (21-26), avec une étude de cohorte prospective (27) et deux essais cliniques randomisés par grappes (28,29).

Le présent article offre également des renseignements que ne fournissaient pas les addendas publiés ou la déclaration : chiffres résumant les données sur l'efficacité du VVAI provenant des études citées, par saison grippale et souche grippale, et données sur l'efficacité du VVAI utilisées pour éclairer la décision du CCNI qui n'étaient pas disponibles au moment de la publication des addendas, et qui ont été publiées par la suite (30,31).

Résultats

Nouveau pour la saison grippale 2017-2018

Il y a eu deux changements dans les recommandations du CCNI concernant l'utilisation d'un vaccin antigrippal saisonnier pour la saison de la grippe 2017-2018. Ces deux changements ont trait aux recommandations mises à jour concernant l'utilisation du VVAI.

Le VVAI est sécuritaire pour les personnes allergiques aux œufs

Tous les vaccins antigrippaux approuvés au Canada sont fabriqués selon un processus de mise en culture dans des œufs

de poule et peuvent ainsi contenir une infime quantité de résidus de protéines d'œuf. La formulation des VVAI homologués au Canada contient une faible quantité d'ovalbumine résiduelle (< 0,24 µg/dose) (communication écrite d'AstraZeneca), ce qui est comparable aux quantités présentes dans les vaccins antigrippaux inactivés offerts au Canada.

Au moment de la publication du Chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation et Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2016-2017 (32), le CCNI ne recommandait pas l'utilisation du VVAI chez les personnes allergiques aux œufs en raison du manque de données disponibles pour soutenir une telle pratique.

Toutefois, la sécurité des VVAI chez les personnes allergiques aux œufs a maintenant été étudiée chez plus de 1 100 enfants et adolescents (de 2 à 18 ans) au Royaume-Uni et au Canada (8-10). Après un examen minutieux des études publiées récemment, le CCNI conclut que les personnes allergiques aux œufs peuvent être vaccinées contre la grippe avec un VVAI à faible teneur en ovalbumine homologué au Canada. La dose complète de VVAI peut être utilisée sans test cutané au vaccin préalable et dans tous les milieux où les vaccins sont administrés régulièrement. Le VVAI semble également être bien toléré chez les personnes ayant des antécédents d'asthme stable ou de respiration sifflante récurrente; cependant, il reste contre-indiqué chez les sujets atteints d'asthme grave (c.-à-d. ceux qui reçoivent actuellement une glucocorticothérapie par voie orale ou de fortes doses de glucocorticoïdes par inhalation ou qui présentent une respiration sifflante active) ou ceux ayant une respiration sifflante qui a nécessité une intervention médicale au cours des sept jours précédant l'immunisation. L'utilisation du VVAI chez les personnes allergiques aux œufs introduit un changement par rapport aux déclarations précédentes du CCNI.

On pourra trouver des détails complets sur l'examen de la documentation, les motivations et les considérations pertinentes pour les recommandations mises à jour dans l'ADDENDA — Utilisation du VVAI chez les personnes allergiques aux œufs (6) et le Chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation et Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2017-2018 (4).

Les données actuelles appuient le maintien de l'utilisation du VVAI chez les enfants et adolescents de 2 à 17 ans, mais n'appuient pas son utilisation préférentielle

Au moment de la publication du Chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation et Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2016-2017 (32), le CCNI recommandait l'utilisation préférentielle du VVAI chez les enfants et adolescents de 2 à 17 ans qui ne présentaient pas de contre-indications au vaccin. Cette recommandation était fondée sur des données d'innocuité post-commercialisation et sur des études sur échantillon aléatoire contrôlées par placebo qui démontraient que le VVAI était sécuritaire, efficace et immunogène chez les enfants, et capable de fournir aux enfants une meilleure protection que le VAI trivalent contre les virus de la grippe, surtout chez les jeunes enfants (de moins de 6 ans), avec une efficacité non démontrée aussi clairement chez les enfants plus âgés (33).

Les estimations ajustées de l'efficacité du VVAI et du VAI contre le virus de la grippe chez les enfants et adolescents (de 2 à 17 ans) sont résumées, pour chaque étude, pour les saisons de la grippe 2010-2011 à 2014-2015 (Annexe, Figure 1) et 2015-2016 (Annexe, Figure 2). Les sommaires des estimations de l'efficacité

des vaccins par étude et par type de vaccin sont également fournis pour les virus de la grippe A(H1N1)pdm09 (Annexe, Figure 3), A(H3N2) (Annexe, Figure 4) et la grippe B (Annexe, Figure 5) pour ces mêmes saisons grippales. (Remarque : Pour certaines saisons grippales, la taille des échantillons était trop petite pour calculer des estimations de l'efficacité des vaccins pour toutes les souches de grippe.)

D'après les données du US Flu VE Network indiquant que le WAI n'a apporté aucun bénéfice en matière de protection au cours de la saison grippale 2015-2016, dominée par la grippe A(H1N1), ni aucune preuve de son efficacité contre les souches dominantes en circulation au cours des deux saisons grippales précédentes (2013-2014 et 2014-2015), l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) des États-Unis a recommandé, lors de sa réunion de juin 2016, que le VVAI ne soit pas utilisé pendant la saison grippale 2016-2017 (34). L'utilisation du VVAI continue d'être recommandée pour les enfants au Royaume-Uni et en Finlande pour la saison 2016-2017 (35). Des études menées dans ces deux pays et au Canada ont révélé l'effet protecteur global statistiquement significatif du VVAI chez les enfants pendant la saison 2015-2016, même si la taille des échantillons a limité la précision des estimations (22,24,27). Après un examen des données de fabrication et des données cliniques appuyant l'homologation du vaccin ainsi que de l'ensemble des données probantes présentées lors de la réunion de l'ACIP en juin 2016, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a déterminé qu'il n'était pas nécessaire, pour le moment, d'établir des mesures réglementaires précises pour l'administration du WAI; elle continue d'ailleurs de trouver que les bénéfices du WAI quadrivalent l'emportent sur tout risque éventuel (36). Le WAI quadrivalent demeure homologué aux fins d'utilisation aux États-Unis. La FDA a fait cette constatation en tenant compte des limites des études d'observation de l'estimation et de la variabilité saisonnière de l'efficacité du vaccin.

Après un examen approfondi des études disponibles provenant des dernières saisons grippales, le CCNI conclut que les données probantes actuelles confirment que le VVAI confère une protection contre la grippe comparable à celle que procure le VAI dans divers autres pays. Aussi a-t-il modifié ses recommandations concernant l'utilisation du vaccin contre la grippe chez les enfants et adolescents de 2 à 17 ans :

- Chez les enfants et adolescents qui ne présentent pas de contre-indications, un des vaccins antigrippaux suivants peut être utilisé: VVAI quadrivalent, vaccin antigrippal quadrivalent inactivé (VAQ) ou vaccin antigrippal trivalent inactivé (VTI).
- Les données probantes actuelles n'appuient pas une recommandation de l'utilisation préférentielle du VVAI chez les enfants et adolescents de 2 à 17 ans.

Compte tenu du fardeau du virus de la grippe B chez les enfants et du potentiel de non-concordance entre la souche prédominante du virus de la grippe B en circulation et la souche d'un vaccin trivalent, le CCNI continue à recommander qu'un vaccin quadrivalent contre la grippe soit utilisé chez les enfants et adolescents de 2 à 17 ans. En l'absence d'un vaccin quadrivalent, il faut utiliser le VTI.

Les données de l'étude d'observation examinées mettent en évidence le défi d'interpréter l'efficacité du VVAI et du VAI lorsque les estimations ponctuelles par sous-type de grippe sont calculées en fonction d'échantillons de petite taille associés à de grands intervalles de confiance. Par conséquent, dans la formulation de ses recommandations, le CCNI reconnaît la nécessité de continuer à surveiller étroitement les données sur l'efficacité du VVAI par sous-type de grippe et l'efficacité relative du VVAI par rapport à celle du VAI. Le CCNI a également établi la nécessité de poursuivre les recherches afin de combler les lacunes actuelles en matière de connaissances :

- 3. Le CCNI encourage fortement que des recherches multidisciplinaires supplémentaires (p. ex., épidémiologiques, immunologiques, virologiques) soient menées pour établir les raisons qui expliquent les estimations discordantes de l'efficacité des vaccins de 2015-2016 entre les études et la faible efficacité du VVAI par rapport au virus de la grippe A(H1N1)pdm09 signalée dans certaines études.
- 4. Le CCNI recommande vivement que suffisamment de ressources soient consacrées à l'approfondissement des recherches sur la grippe et à l'amélioration des systèmes de surveillance sentinelle au Canada afin d'améliorer l'évaluation de l'efficacité potentielle et réelle des vaccins antigrippaux et de disposer des meilleures données probantes possible pour les programmes de vaccination contre la grippe et les recommandations en la matière.

On pourra trouver des détails complets sur l'examen de la documentation, les motivations et les considérations pertinentes pour les recommandations mises à jour dans l'ADDENDA — Utilisation du VVAI chez les enfants et les adolescents (7) et le Chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation et Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2017–2018 (4).

Résumé des recommandations du CCNI concernant l'utilisation des vaccins contre la grippe pour la saison grippale 2017-2018

Le CCNI continue de recommander la vaccination antigrippale pour toutes les personnes de 6 mois et plus ne présentant pas de contre-indications au vaccin, et plus particulièrement les personnes présentant un risque élevé de complications ou d'hospitalisation liées à la grippe, les personnes susceptibles de transmettre la grippe à des sujets à risque élevé de complications, ainsi que les autres personnes indiquées au tableau 1.

Les options de vaccination antigrippale recommandées par groupes d'âge et de risque particuliers et selon la posologie et la voie d'administration par âge sont résumées dans le **tableau 2** et le **tableau 3**, respectivement.



Tableau 1 : Groupes pour lesquels le vaccin antigrippal est particulièrement recommandé

Personnes présentant un risque élevé de complications liées à la grippe ou plus susceptibles de devoir être hospitalisées

- Toutes les femmes enceintes¹.
- Adultes et enfants atteints d'une des affections chroniques suivantes:
 - maladies cardiaques ou pulmonaires (notamment dysplasie bronchopulmonaire, fibrose kystique et asthme);
 - diabète sucré ou autres maladies métaboliques;
 - cancer, troubles liés à l'immunodépression (résultant d'une maladie sous-jacente, d'un traitement, ou des deux);
 - o néphropathie;
 - o anémie ou hémoglobinopathie;
 - troubles neurologiques ou du développement neurologique²;
 - obésité morbide (indice de masse corporelle [IMC] de 40 ans et plus);
 - enfants et adolescents (âgés de six mois à 18 ans) sous traitement pendant de longues périodes par de l'acide acétylsalicylique, en raison de la possibilité d'un risque accru de syndrome de Reye associé à la grippe.
- Résidents de maisons de soins infirmiers et d'autres établissements de soins de longue durée, quel que soit leur âge.
- Personnes de 65 ans et plus.
- Tous les enfants de 6 à 59 mois.
- Autochtones.

Personnes qui pourraient transmettre la grippe à des sujets à risque élevé

- Travailleurs de la santé et autres fournisseurs de soins dans des établissements et en milieux communautaires qui, par leurs activités, pourraient transmettre la grippe à des sujets à risque élevé de complications.
- Contacts familiaux (adultes et enfants) de personnes à risque élevé de complications liées à la grippe, que ces dernières aient été vaccinées ou non :
 - contacts familiaux de personnes à risque élevé énumérées dans la section ci-dessus;
 - contacts familiaux des nourrissons de moins de 6 mois, qui sont à risque élevé de complications grippales, mais qui ne peuvent pas recevoir un vaccin contre la grippe;
 - membres d'un ménage devant accueillir un nouveau-né durant la saison grippale.
- Personnes qui ont régulièrement soin d'enfants âgés de 59 mois ou moins, que ce soit à la maison ou à l'extérieur.
- Personnes qui fournissent des services à des sujets à risque élevé dans un milieu fermé ou relativement fermé (p. ex., équipage de navire).

Autres

- Personnes qui fournissent des services communautaires essentiels.
- Personnes en contact direct avec de la volaille infectée par le virus de la grippe aviaire durant les activités d'abattage

Tableau 2 : Choix du vaccin antigrippal pour certains groupes d'âge et certains groupes à risque (en l'absence de contre-indications)¹

Groupes d'âge	Types de vaccins disponibles	Commentaires
Enfants agés de 6 à 23 mois	VTI VAQ VTIa	Le VTI, le VAQ et le VTIa sont autorisés pour ce groupe d'âge. Le CCNI recommande, compte tenu du fardeau présenté par la grippe de type B, d'utiliser le VAQ. Si le VAQ n'est pas offert, le VTI, avec ou sans adjuvant, doit être utilisé.
Enfants de agés 2 à 17 ans	VTI VAQ VVAI quadrivalent	Chez les enfants qui ne présentent pas de contre-indications, les vaccins antigrippaux suivants peuvent être utilisés : VVAI, VAQ ou VTI.
		Les données probantes actuelles n'appuient pas une recommandation de l'utilisation préférentielle du VVAI chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 17 ans.
		Compte tenu du fardeau du virus de la grippe B chez les enfants et du potentiel de non-concordance entre la souche prédominante du virus de la grippe B en circulation et la souche d'un vaccin trivalent, le CCNI continue à recommander qu'un vaccin quadrivalent contre la grippe soit utilisé chez les enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans. En l'absence d'un vaccin quadrivalent, il faut utiliser le VTI.
		Il n'est pas recommandé d'administrer le VVAI aux enfants immunodéprimés.

Groupes d'âge	Types de vaccins disponibles	Commentaires
Enfants de 2 à 17 ans	VTI VAQ VVAI quadrivalent	Le VWAI, le VTI ou le VAQ peut être utilisé chez les enfants atteints d'affections chroniques, sans contre-indications (voir la déclaration complète pour plus de détails) (4).
Adultes âgés de 18 à 59 ans	VTI VAQ VVAI	Le VTI et le VAQ sont les vaccins recommandés pour les adultes atteints d'affections chroniques.
	quadrivalent	Le VTI et le VAQ, plutôt que le VVAI, sont recommandés pour les travailleurs de la santé.
		L'administration du VVAI n'est pas recommandée chez les adultes immunodéprimés.
Adultes âgés de 60 à 64 ans	• VTI • VAQ	Le VTI et le VAQ sont autorisés pour ce groupe d'âge.
Adultes âgés de 65 ans et plus	VTI VAQ VTIa VTI à forte dose	Compte tenu du fardeau de la grippe A(H3N2) et des preuves indiquant une plus grande efficacité pour ce groupe d'âge, un VTI à forte dose devrait conférer une meilleure protection chez les personnes âgées que le vaccin intramusculaire à dose normale.
Femmes enceintes	• VTI • VAQ	L'administration du VVAI n'est pas recommandée en raison du risque théorique que ferait encourir au fœtus l'administration d'un vaccin à virus vivants.

Abréviations : VTIa, vaccin antigrippal trivalent inactivé avec adjuvant; VVAI, vaccin antigrippal vivant atténué (préparation quadrivalente); VAQ, vaccin antigrippal quadrivalent inactivé; VTI, vaccin antigrippal trivalent inactivé

Le risque d'hospitalisation liée à la grippe augmente avec la durée de gestation (c'est-à-dire qu'il est plus élevé pendant le troisième trimestre que pendant le deuxième)

² Sont inclus les troubles convulsifs, les convulsions fébriles et le retard de développement isolé chez les enfants, et les maladies neuromusculaires, neurovasculaires, neurodégénératives et neurodéveloppementales et les troubles convulsifs chez les adultes, mais sont exclues les migraines et les troubles neuropsychiatriques en l'absence d'une pathologie neurologique

¹Recommandations à jour en caractères gras

Tableau 3 : Posologie et voie d'administration recommandées pour le vaccin antigrippal, selon l'âge, pour la saison 2017-2018

Groupe d'âge	VTI sans adjuvant ¹ Intramusculaire	VAQ sans adjuvant ² Intramusculaire	VTI sans adjuvant, haute dose (Fluzone ^{MC} haute dose) Intramusculaire	VTI contenant l'adjuvant MF59 (Fluad Pédiatrique ^{MC} ou Fluad ^{MC}) Intramusculaire	VVAI (FluMist ^{MC} quadrivalent) Intranasal	Nombre de doses requises
6 à 23 mois	0,5 mL3	0,5 mL3	S.O.	0,25 mL	S.O.	1 ou 24
2 à 8 ans	0,5 mL	0,5 mL	S.O.	S.O.	0,2 mL (0,1 mL par narine)	1 ou 24
9 à 17 ans	0,5 mL	0,5 mL	S.O.	S.O.	0,2 mL (0,1 mL par narine)	1
18 à 59 ans	0,5 mL	0,5 mL	S.O.	S.O.	0,2 mL (0,1 mL par narine)	1
60 à 64 ans	0,5 mL	0,5 mL	S.O.	S.O.	S.O.	1
65 ans et plus	0,5 mL	0,5 mL	0,5 mL	0,5 mL	S.O.	1

Abréviations : VTI, vaccin antigrippal trivalent inactivé; VVAI, vaccin antigrippal vivant atténué (préparation quadrivalente); S.O., sans objet; VAQ, vaccin antigrippal quadrivalent inactivé

Conclusion

Le CCNI continue de recommander la vaccination antigrippale annuelle pour toutes les personnes âgées de six mois et plus (en tenant compte des indications et contre-indications selon l'âge propres à chaque produit), et plus particulièrement les personnes présentant un risque élevé de complications ou d'hospitalisation liées à la grippe, notamment toutes les femmes enceintes, les personnes susceptibles de transmettre la grippe à des sujets à risque élevé, ainsi que les autres personnes indiquées. Pour la saison grippale 2017-2018, le CCNI a également mis à jour ses recommandations sur l'utilisation du VVAI : 1) les personnes allergiques aux œufs peuvent être vaccinées contre la grippe avec le VVAI à faible teneur en ovalbumine homologué au Canada; 2) l'utilisation du VVAI continue d'être recommandée chez les enfants et adolescents de 2 à 17 ans, mais elle n'est plus recommandée de manière préférentielle.

Déclaration des auteurs

La présente déclaration a été préparée par le Groupe de travail sur l'influenza: W. Vaudry (président), L. Grohskopf, E. Henry, D. Kumar, J. Langley, M. Lavoie, J. McElhaney, A. McGeer, D. Moore, D. Vinh, B. Warshawsky, J. Xiong

Conflit d'intérêts

Aucun

Remerciements

Le CCNI remercie Christina Bancej, Gina Charos, Althea House, Vanessa Meikle, Robert Stirling et Linlu Zhao pour leur contribution à cette déclaration.

Membres du CCNI : I. Gemmill (président), C. Quach (vice-présidente), N. Dayneka, S. Deeks, B. Henry, S. Marchant-Short, M. Salvadori, N. Sicard, W. Vaudry, D. Vinh, R. Warrington

Agents de liaison : J. Blake (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), J. Brophy (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation), A. Cohn (Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis), J. Emili (Collège des médecins de famille du Canada), M. Lavoie (Conseil des médecins hygiénistes en chef), C. Mah (Association canadienne de santé publique), D. Moore (Société canadienne de pédiatrie), A. Pham-Huy (Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada), E. Sartison (Comité canadien sur l'immunisation)

Représentants d'office : K. Barnes (Défense nationale et Forces armées canadiennes), G. Charos (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses [CIMRI], ASPC), G. Coleman (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques [DPBTG], Santé Canada [SC]), J. Gallivan (Direction des produits de santé commercialisés [DPSC], SC), J. Pennock (CIMRI, ASPC), R. Pless (CIMRI, ASPC), T. Wong (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits [DGSPNI], SC)

Financement

Les travaux du CCNI sont appuyés par l'Agence de la santé publique du Canada.

¹ Influvac® 18 ans et plus, Fluviral® 6 mois et plus, AgrifluMD 6 mois et plus, VaxigripMD 6 mois et plus, FluzoneMD 6 mois et plus ² Flulaval® Tetra 6 mois et plus, et FluzoneMD quadrivalent 6 mois et plus

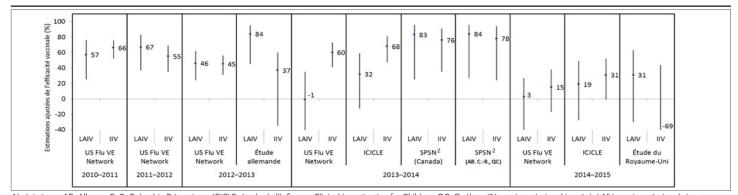
³ Ces renseignements diffèrent de ceux contenus dans la monographie de produit. Des données publiées et inédites semblent indiquer une amélioration modérée de la réponse immunitaire chez les nourrissons, sans qu'il y ait augmentation de la réactogénicité, après l'administration de doses complètes (0,5 mL) de vaccins antigrippaux inactivés sans adjuvant (37-38). Cette amélioration modérée de la réponse anticorps, sans augmentation de la réactogénicité, est la raison qui justifie l'administration d'une dose complète du vaccin inactivé sans adjuvant chez les sujets de tous âges. Pour plus de renseignements, veuillez consulter la Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012 (39)

Les enfants âgés d'au moins 6 mois et de 9 ans qui ne se sont jamais fait vacciner contre la grippe saisonnière doivent recevoir deux doses du vaccin à au moins quatre semaines d'intervalle. Les enfants admissibles de moins de 9 ans qui ont déjà reçu une dose ou plus du vaccin antigrippal saisonnier dans le passé devraient recevoir une dose par saison de vaccination antigrippale au cours des



Annexe

Figure 1 : Estimations ajustées de l'efficacité des vaccins contre tout virus de la grippe, par étude et par type de vaccin, pour les saisons grippales 2010-2011 à 2014-2015 chez les enfants et adolescents de 2 à 17 ans¹

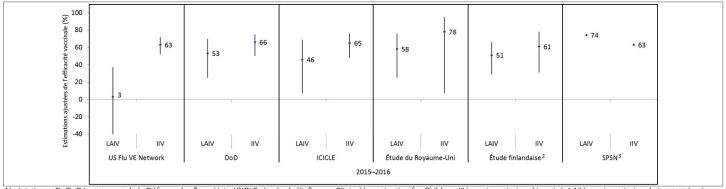


Abréviations : AB, Alberta; C.-B, Colombie Britannique; ICICLE, étude de l'Influenza Clinical Investigation for Children; QC, Québec; IIV, vaccin antigrippal inactivé; LAIV, vaccin antigrippal vivant atténué; SPSN, Canadian Sentinel Practitioner Surveillance Network; US FLU VE Network, United States Influenza Vaccine Effectiveness Network; %, pourcentage

1 Pour chaque étude du graphique en forêt, le cercle noir représente l'estimation ponctuelle de l'efficacité du vaccin et la barre verticale représente l'intervalle de confiance à 95 % correspondant. Les limites inférieures de l'intervalle de confiance à 95 % sont tronquées à -40 %

2 Estimations non ajustées de l'efficacité des vaccins chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 19 ans déclarées par le SPSN. Le SPSN se compose de praticiens sentinelles dans les provinces de l'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, de l'Ontario et du Québec. Le WAI a été financé publiquement en Alberta, en Colombie-Britannique et au Québec pour la saison grippale 2013-2014

Figure 2 : Estimations ajustées de l'efficacité des vaccins contre tout virus de la grippe, par étude et par type de vaccin, pour la saison grippale 2015-2016 chez les enfants et adolescents de 2 à 17 ans



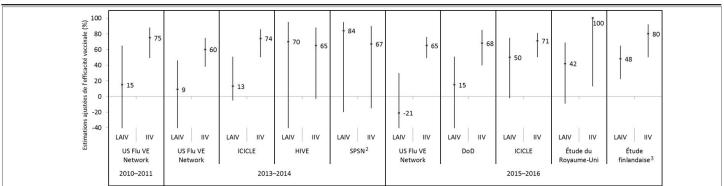
Abréviations: DoD, Département de la Défense des États-Unis; ICICLE, étude de l'Influenza Clinical Investigation for Children; IIV, vaccin antigrippal inactivé; LAIV, vaccin antigrippal vivant atténué; SPSN, Canadian Sentinel Practitioner Surveillance Network; US FLU VE Network, United States Influenza Vaccine Effectiveness Network; %, pourcentage

1 Pour chaque étude du graphique en forêt, le cercle noir représente l'estimation ponctuelle de l'efficacité du vaccin et la barre verticale représente l'intervalle de confiance à 95 % correspondant. Les limites inférieures de l'intervalle de confiance à 95 % sont tronquées à -40 %

2 Efficacité du vaccin chez les enfants de 2 ans déclarée dans l'étude de cohorte nationale de la Finlande

3 Intervalles de confiance à 95 % larges et se chevauchant déclarées par le SPSN (les valeurs exactes n'étaient pas disponibles au moment de publier)

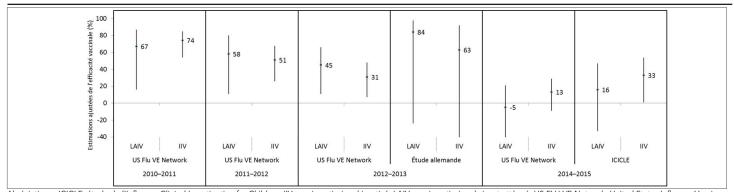
Figure 3 : Estimations ajustées de l'efficacité des vaccins contre le virus de la grippe A(H1N1)pdm09, par saison de la grippe, par étude et par type de vaccin, chez les enfants et adolescents de 2 à 17 ans, pour les saisons grippales dominées par le virus A(H1N1)pdm09 depuis 2009¹



Abréviations : DoD, Département de la Défense des États-Unis; HIVE, American Household Influenza Vaccine Effectiveness; ICICLE, étude de l'Influenza Clinical Investigation for Children; IIV, vaccin antigrippal inactivé; LAIV, vaccin antigrippal vivant atténué; SPSN, Canadian Sentinel Practitioner Surveillance Network; US FLU VE Network, United States Influenza Vaccine Effectiveness Network; %, pourcentage

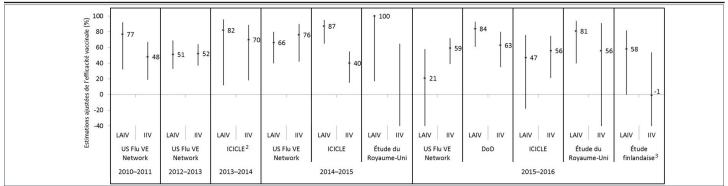
70, pourchritage 1 Pour chaque étude du graphique en forêt, le cercle noir représente l'estimation ponctuelle de l'efficacité du vaccin et la barre verticale représente l'intervalle de confiance à 95 % correspondant. Les limites inférieures de l'intervalle de confiance à 95 % sont tronquées à -40 % 2 Estimations non ajustées de l'efficacité des vaccins déclarées par le SPSN 3 Efficacité du vaccin contre le virus de la grippe A chez les enfants de 2 ans déclarée dans l'étude de cohorte nationale de la Finlande

Figure 4 : Estimations ajustées de l'efficacité des vaccins contre le virus de la grippe A(H3N2), par saison de la grippe, par étude et par type de vaccin, chez les enfants et adolescents de 2 à 17 ans, pour les saisons grippales dominées par le virus A(H3N2) depuis 2009¹



Abréviations : ICICLE, étude de l'Influenza Clinical Investigation for Children; IIV, vaccin antigrippal inactivé; LAIV, vaccin antigrippal vivant atténué; US FLU VE Network, United States Influenza Vaccine Effectiveness Network; %, pourcentage

Figure 5 : Estimations ajustées de l'efficacité des vaccins contre le virus de la grippe B depuis 2009, par saison de la grippe, par étude et par type de vaccin, chez les enfants et adolescents de 2 à 17 ans¹



Abréviations : DoD, Département de la Défense des États-Unis; ICICLE, étude de l'Influenza Clinical Investigation for Children; IIV, vaccin antigrippal inactivé; LAIV, vaccin antigrippal vivant atténué; US FLU VE Network, United States Influenza Vaccine Effectiveness Network; %, pourcentage

³ Efficacité du vaccin chez les enfants de 2 ans déclarée dans l'étude de cohorte nationale de la Finlande

Références

- Statistique Canada. Les dix principales causes de décès, 2011 [Internet]. Ottawa: Statistique Canada; 2014 [mise à jour le 27 nov 2015; consulté le 14 fév 2017]. Disponible à l'adresse: http://www.statcan.gc.ca/pub/82-625-x/2014001/ article/11896-fra.htm.
- Schanzer DL, McGeer A, Morris K. Statistical estimates of respiratory admissions attributable to seasonal and pandemic influenza for Canada. Influenza Other Respir Viruses. 2013;7(5):799-808.
- Schanzer DL, Sevenhuysen C, Winchester B, Mersereau T. Estimating influenza deaths in Canada, 1992–2009. PLoS One. 2013;8(11):e80481.
- 4. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI).
 Chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation et Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2017-2018 [Internet]. Ottawa: ASPC; 2017 [Mise à jour le 2 mai 2017; consulté le 2 mai 2017]. Disponible à l'adresse : https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-declaration-vaccination-antigrippale-2017-2018.html.

- 5. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Recommandations pour l'immunisation fondées sur des données probantes Méthodes du Comité consultatif national de l'immunisation. Relevé des maladies transmissibles au Canada. 2009;35:ACS-1. Disponible à l'adresse: http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/09vol35/acs-1/index-fra.php.
- 6. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). ADDENDA Administration du VVAI aux personnes allergiques aux œufs [Internet]. Ottawa: ASPC; 2016 [mise à jour le 30 août 2016; consulté le 14 fév 2017]. Disponible à l'adresse : http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/flu-2016-grippe-addendum-eggs-oeufs-fra.php.
- 7. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). ADDENDA Utilisation du VVAI chez les enfants et les adolescents [Internet]. Ottawa: ASPC; 2016 [mise à jour le 30 août 2016; consulté le 14 fév 2017]. Disponible à l'adresse : http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/flu-2016-grippe-addendum-children-enfants-fra.php.
- Turner PJ, Southern J, Andrews NJ, et al. Safety of live attenuated influenza vaccine in atopic children with egg allergy. J Allergy Clin Immunol. 2015;136(2):376-81.

¹ Pour chaque étude du graphique en forêt, le cercle noir représente l'estimation ponctuelle de l'efficacité du vaccin et la barre verticale représente l'intervalle de confiance à 95 % correspondant. Les limites inférieures de l'intervalle de confiance à 95 % sont tronquées à -40 %

l'indervalle du graphique en forêt, le cercle noir représente l'estimation ponctuelle de l'efficacité du vaccin et la barre verticale représente l'intervalle de confiance à 95 % correspondant. Les limites inférieures de l'intervalle de confiance à 95 % sont tronquées à -40 %

² Efficacité du vaccin contre le virus de la grippe B/Yamagata déclarée dans l'étude ICICLE pour la saison grippale 2013-2014



- Turner PJ, Southern J, Andrews NJ, et al. Safety of live attenuated influenza vaccine in young people with egg allergy: multicenter prospective cohort study. BMJ. 2015;351:h6291.
- Des Roches A, Samaan K, Graham F, et al. Safe vaccination of patients with egg allergy by using live attenuated influenza vaccine. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015;3(1):138-9.
- 11. Chung JR, Flannery B, Thompson MG, et al. Seasonal effectiveness of live attenuated and inactivated influenza vaccine. Pediatrics. 2016;137(2):e20153279.
- Flannery B, Clippard J. End-of-season influenza vaccine effectiveness estimates for the 2014–15 season: US Influenza Vaccine Effectiveness (Flu VE) Network. Presented to Advisory Committee on Immunization Practices, Atlanta. 2015.
- Flannery B, Chung J. Influenza vaccine effectiveness, including LAIV vs IIV in children and adolescents, US Flu VE Network, 2015–16. Presented to Advisory Committee on Immunization Practices, Atlanta. 2016.
- Flannery B. LAIV vs IIV effectiveness: Summary of evidence since 2009. Presented to Advisory Committee on Immunization Practices, Atlanta. 2016.
- 15. Caspard H, Gaglani M, Clipper L, et al. Effectiveness of live attenuated influenza vaccine and inactivated influenza vaccine in children 2–17 years of age in 2013–2014 in the United States. Vaccine. 2016;34(1):77-82.
- Ambrose C. 2015–16 US influenza vaccine effectiveness: Influenza Clinical Investigation for Children (ICICLE) Study. Presented to Advisory Committee on Immunization Practices, Atlanta. 2016.
- Coelingh K. Update on live attenuated influenza vaccine (LAIV). Presented to National Advisory Committee on Immunization Influenza Working Group, Ottawa. 2015.
- Cost A. Influenza vaccine effectiveness: Air Force children, 2013–2014 influenza season. Presented to Advisory Committee on Immunization Practices, Atlanta. 2014.
- Ohmit SE, Petrie JG, Malosh RE, et al. Influenza vaccine effectiveness in households with children during the 2012– 2013 season: assessments of prior vaccination and serologic susceptibility. J Infect Dis. 2015;211(10):1519-28.
- Ohmit SE, Petrie JG, Malosh RE, et al. Substantial influenza vaccine effectiveness in households with children during the 2013–2014 influenza season, when 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus predominated. J Infect Dis. 2016;213(8):1229-36.
- Skowronski DM, Chambers C, Sabaiduc S, et al. Integrated sentinel surveillance linking genetic, antigenic, and epidemiologic monitoring of influenza vaccine-virus relatedness and effectiveness during the 2013–2014 influenza season. J Infect Dis. 2015;212(5):726-39.
- Skowronski DM. Live attenuated influenza vaccine (LAIV) vs. inactivated influenza vaccine (IIV): summary of effectiveness evidence since 2009. Presented to National Advisory Committee on Immunization Influenza Working Group, Ottawa. 2016.
- 23. Helmeke C, Grafe L, Irmscher HM, et al. Effectiveness of the 2012/13 trivalent live and inactivated influenza vaccines in children and adolescents in Saxony-Anhalt, Germany: a test-negative case-control study. PLoS One. 2015;10(4):e0122910.

- 24. Public Health England. Influenza vaccine effectiveness in adults and children in primary care in the UK: provisional end-of-season results 2015–16 [Internet]. London: Public Health England; 2016 [mise à jour juin 2016; consulté le 9 mars 2017]. Disponible à l'adresse: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/530756/Influenza_vaccine_effectiveness_in_primary_care_in_children.pdf.
- Pebody RG, Green HK, Andrews N, et al. Uptake and impact of a new live attenuated influenza vaccine programme in England: early results of a pilot in primary school-age children, 2013/14 influenza season. Euro Surveill. 2014;19(22).
- Pebody R, Warburton F, Andrews N, et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccine in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2014/15 end of season results. Euro Surveill. 2015;20(36).
- Nohynek H. Seasonal childhood influenza vaccinations: Experiences from Finland. Presented at the Nordic Vaccine Meeting, Iceland. 2016.
- 28. Kwong JC, Pereira JA, Quach S, et al. Randomized evaluation of live attenuated vs. inactivated influenza vaccines in schools (RELATIVES) cluster randomized trial: pilot results from a household surveillance study to assess direct and indirect protection from influenza vaccination. Vaccine. 2015;33(38):4910-4915.
- 29. Loeb M, Russell ML, Manning V, et al. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in Hutterite children: a cluster randomized blinded trial. Ann Intern Med. 2016;165(9):617-624.
- 30. Pebody R, Warburton F, Ellis J, et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccine for adults and children in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2015/16 end-of-season results. Euro Surveill. 2016;21(38).
- 31. Nohynek H, Baum U, Syrjänen R, et al. Effectiveness of the live attenuated and the inactivated influenza vaccine in two-year-olds—a nationwide cohort study Finland, influenza season 2015/16. Euro Surveill. 2016;21(38).
- 32. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI).
 Chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation et Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2016–2017 [Internet]. Ottawa: ASPC; 2016 [mise à jour le 30 août 2016; consulté le 13 fév 2017]. Disponible à l'adresse : http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/assets/pdf/flu-2016-2017-grippe-fra.pdf.
- 33. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI).

 Modification du libellé concernant la recommandation
 du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)
 concernant l'administration du vaccin vivant atténué contre
 l'influenza chez les enfants et les adolescents de 2 à 17 ans
 en bonne santé [Internet]. Ottawa: ASPC; 2013 [mise à jour le
 14 nov 2013; consulté le 14 fév 2017]. Disponible à l'adresse
 : http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/13vol39/
 acs-dcc-4/rev-fra.php.
- 34. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). ACIP votes down use of LAIV for 2016–2017 flu season [Internet]. Atlanta: CDC; 2016 [mise à jour le 22 juin 2016; consulté le 1° mars 2017]. Disponible à l'adresse: http://www.cdc.gov/media/releases/2016/s0622-laiv-flu.html.



- 35. Public Health England. Child flu vaccine plays important role in annual flu programme [Internet]. London: Public Health England; 2016 [mise à jour le 23 juin 2016; consulté le 1° mars 2017]. Disponible à l'adresse : https://www.gov.uk/government/news/child-flu-vaccine-plays-import ant-role-in-annual-flu-programme.
- 36. US Food and Drug Administration (FDA). FDA Information Regarding FluMist Quadrivalent Vaccine [Internet]. Silver Spring: US FDA; 2016 [mise à jour le 27 juin 2016; consulté le 1° mars 2017]. Disponible à l'adresse : http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm508761.htm.
- 37. Langley JM, Vanderkooi OG, Garfield HA, et al. Immunogenicity and safety of 2 dose levels of a

- thimersol-free trivalent seasonal influenza vaccine in children aged 6-35 months: a randomized, controlled trial. J Pediatric Infect Dis Soc. 2012;1(1):55-63.
- Skowronski DM, Hottes TS, Chong M, et al. Randomized controlled trial of dose response to influenza vaccine in children aged 6 to 23 months. Pediatrics. 2011;128(2):e276-89.
- 39. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI).

 Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison
 2011–2012 [Internet]. Ottawa: ASPC; 2011 [mise à jour le 14
 oct 2011; consulté le 14 fév 2017]. Disponible à l'adresse:
 http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/11vol37/
 acs-dcc-5/index-fra.php.





Résumé de la Mise à jour du CCNI concernant l'utilisation recommandée du vaccin contre l'hépatite B

B Henry¹, O Baclic² au nom du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)*

Résumé

Contexte: Des programmes de vaccination des enfants et des adolescents contre l'hépatite B (HB) sont mis en œuvre avec succès dans l'ensemble des provinces et territoires du Canada depuis les années 1990. À la suite de l'introduction de programmes universels de vaccination, l'incidence de l'HB a diminué dans tous les groupes d'âge. Toutefois, demeure inconnue la durée de la protection contre l'infection chronique, telle que mesurée par les cellules mémoire T et B.

Objectifs : Passer en revue les données probantes relatives à la protection à long terme contre l'HB chez les adolescents ayant bénéficié de la vaccination systématique au cours de l'enfance, déterminer le niveau de risque d'infection par le virus de l'hépatite B chez les Canadiens diabétiques et déterminer le moment opportun pour revacciner les personnes présentant des affections qui affaiblissent le système immunitaire.

Méthodologie: Le Groupe de travail sur l'hépatite du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) a passé en revue les principales questions et a effectué un examen et une synthèse des données probantes. En tenant compte des maladies à prévenir, de la population cible et des questions liées à l'innocuité, à l'immunogénicité, à l'efficacité et à l'efficience du vaccin, le groupe de travail a formulé à l'intention du CCNI des recommandations concernant l'utilisation du vaccin. Toutes les données probantes ont été cotées et rapportées dans des tableaux. Le CCNI a approuvé des recommandations précises fondées sur des données probantes et a expliqué leur raison d'être ainsi que les considérations pertinentes dans la mise à jour de la déclaration.

Résultats: Outre les données épidémiologiques, le CCNI a passé en revue les données probantes tirées d'études sur l'efficacité et l'efficience comprenant jusqu'à 30 années de données de suivi, ainsi que les données tirées de 39 publications portant sur la réponse immunitaire après l'administration d'une injection de rappel du vaccin contre l'HB chez des personnes ayant été vaccinées pendant leur enfance. À la lumière de l'examen effectué, le CCNI n'a pas trouvé de données probantes qui appuieraient une modification de sa recommandation actuelle selon laquelle il n'est pas nécessaire de procéder à une vaccination de rappel systématique des personnes qui ont été vaccinées pendant leur enfance, et il n'y a pas non plus de données probantes en appui à un calendrier de vaccination préférentiel ou à une vaccination systématique des personnes diabétiques.

Conclusion : Le CCNI estime maintenant qu'après la vaccination de personnes dont le système immunitaire est affaibli, on peut envisager une surveillance annuelle des niveaux d'anticorps contre le virus de l'HB.

Citation proposée : Henry B, Baclic O. Résumé de la Mise à jour du CCNI concernant l'utilisation recommandée du vaccin contre l'hépatite B. Relevé des maladies transmissibles au Canada. 2017;43(5):115-8.

Introduction

Chez les personnes non vaccinées, le risque d'infection chronique par le virus de l'hépatite B (HB) varie selon l'âge. Jusqu'à 95 % des nourrissons, 50 % des enfants de moins de cinq ans et 10 % des adolescents et adultes développeront une infection chronique (1). Bien que l'on pense que la protection à la suite d'une primovaccination dure longtemps, on ignore quelle est la durée exacte de la protection. Pour une protection à long terme, il faut la présence de cellules mémoire T et B (2-7). À la suite de l'introduction de programmes universels de vaccination dans l'ensemble des provinces et territoires du Canada dans les années 1990, l'incidence de l'HB a diminué dans tous les groupes d'âge (8). On trouve un résumé des recommandations actuelles concernant le vaccin contre l'HB dans le *Guide canadien d'immunisation* (9).

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) est composé d'experts de l'immunisation provenant des quatre coins du pays et fournit des avis médicaux, scientifiques et en matière de santé publique à l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) sur les vaccins dont la vente est autorisée au Canada. Le Groupe de travail sur l'hépatite du CCNI est composé de membres du CCNI, de membres de liaison et d'autres experts des vaccins qui passent en revue systématiquement – et en faisant la synthèse – les renseignements scientifiques disponibles, ainsi que d'autres renseignements techniques (p. ex., le fardeau de la maladie, les caractéristiques des vaccins, les données d'études non publiées) relatifs à des questions ou à des enjeux précis touchant les vaccins contre l'hépatite A et l'hépatite B (10).

Affiliations

- ¹ Président du Groupe de travail sur l'hépatite du CCNI, Victoria (Colombie-Britannique)
- ² Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses (CIMRI), Agence de la santé publique du Canada, Ottawa (Ontario)
- *Correspondance: naci-ccni@ phac-aspc.gc.ca

Méthodologie

Le Groupe de travail sur l'hépatite a passé en revue les questions principales et a effectué un examen et une synthèse des données probantes relatives à la protection à long terme contre l'HB chez les adolescents qui ont bénéficié d'une vaccination systématique au cours de l'enfance, ainsi que des données probantes relatives au moment opportun pour une revaccination des personnes dont le système immunitaire est affaibli. Le groupe de travail a également passé en revue des données épidémiologiques et de recherche afin de déterminer le niveau de risque d'infection par le virus de l'HB chez les Canadiens diabétiques. En tenant compte du fardeau des maladies à prévenir, de la population cible et des questions liées à l'innocuité, à l'immunogénicité, à l'efficacité et à l'efficience du vaccin, le groupe de travail a formulé à l'intention du CCNI des recommandations concernant l'utilisation du vaccin. Toutes les données probantes ont été cotées et résumées dans des tableaux. Le CCNI a approuvé des recommandations précises fondées sur des données probantes et a expliqué leur raison d'être ainsi que les considérations pertinentes dans la mise à jour de la déclaration.

Résultats

En 2013, on a rapporté 0,5 cas d'infection aiguë par le virus de l'HB par 100 000 habitants et 12 cas d'infection chronique par le virus par 100 000 habitants, par l'intermédiaire du Système de surveillance des maladies à déclaration obligatoire du Canada (SSMDO) (10). D'après les données de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS), la prévalence de l'infection par le virus de l'HB chez les personnes âgées de 14 à 79 ans est estimée actuellement à 0,4 %, et le taux le plus élevé est rapporté dans le cas des populations des non-Blancs (1,8 %) et des personnes nées à l'étranger (1,6 %) (11).

À la lumière d'un examen d'études comprenant jusqu'à 30 années de données, le CCNI n'a pas trouvé de données probantes laissant penser à une efficacité réduite du vaccin à long terme chez les personnes qui ont été vaccinées pendant la prime enfance. Le CCNI a également passé en revue 39 publications contenant des données sur la mémoire immunitaire après l'administration d'une dose de provocation du vaccin contre l'HB, et n'a pas trouvé de données probantes indiquant le besoin d'administrer une dose de rappel de ce vaccin dans le cadre des programmes de vaccination systématique.

À la lumière des données probantes passées en revue, le CCNI a émis quatre recommandations concernant l'utilisation des vaccins contre l'HB au Canada (voir **encadré**).

Recommandations du CCNI concernant l'utilisation des vaccins contre l'HB au Canada

Recommandation 1 : Le CCNI ne recommande pas l'administration de doses de rappel systématiques du vaccin contre l'HB chez les personnes immunocompétentes après l'achèvement d'un calendrier d'immunisation contre l'HB recommandé attribué durant la petite enfance. (Recommandation du CCNI selon les données probantes de catégorie B)

Le CCNI conclut qu'il existe des données probantes acceptables pour formuler cette recommandation, d'après le peu de renseignements disponibles au moyen des examens épidémiologiques et de la documentation résumés dans la présente déclaration. Avant la révision des recommandations actuelles, il sera nécessaire de procéder à une évaluation continue et à long terme des données épidémiologiques améliorées concernant l'apparition de maladies aiguës ou l'état de portage de l'antigène HBs dans les populations immunisées (population générale et groupes à risque). Les systèmes nationaux de surveillance améliorée doivent au minimum inclure les renseignements suivants : âge, sexe, comorbidités, vaccination et statut d'immigration.

Recommandation 2 : Le CCNI recommande que les adultes atteints de diabète ne soient pas considérés comme un groupe à risque élevé distinct pour l'immunisation par le vaccin contre l'HB. (Recommandation du CCNI selon les données probantes de catégorie I)

Le CCNI recommande le vaccin contre l'HB pour toutes les personnes ne présentant pas de contre-indications et qui souhaitent réduire leur risque d'HB, y compris les personnes atteintes d'un diabète de type 1 et 2. Les données américaines semblent indiquer une prévalence plus élevée de l'infection par le VHB antérieure ou actuelle chez les adultes atteints de diabète par rapport aux adultes non diabétiques, mais on ne dispose pas de données épidémiologiques canadiennes similaires. Compte tenu des différences notables entre les systèmes de soins de santé aux États-Unis et au Canada et de l'absence actuelle d'indication de risque plus élevé d'infection pour les personnes atteintes de diabète dans la population canadienne générale, le CCNI ne dispose pas de suffisamment de données probantes pour considérer ces personnes comme un groupe à risque élevé distinct pour l'immunisation par le vaccin à composant anti-hépatite B. Il continuera toutefois à surveiller les données probantes au fil de leur évolution.

Recommandation 3 : Pour les personnes immunodéprimées, on pourrait envisager une surveillance annuelle initiale des niveaux d'anticorps contre le VHB après une immunisation contre l'HB. (Recommandation du CCNI selon les données probantes de catégorie B)

Le moment optimal et la fréquence des tests sérologiques supplémentaires devraient être déterminés en se fondant sur la gravité de l'état d'immunodéficience et selon qu'il existe encore un risque d'HB. Si les titres d'anticorps anti-HBs sont inférieurs à 10 UI/L, les sujets immunodéprimés qui ont répondu au départ au vaccin contre l'HB pourraient avoir besoin de doses de rappel.

Cette recommandation concorde avec des recommandations similaires formulées par l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) des États-Unis, l'OMS et le groupe consultatif technique national sur l'immunisation de l'Australie. Le CCNI a déjà recommandé l'évaluation annuelle des niveaux d'anticorps contre le VHB chez les personnes atteintes d'une néphropathie chronique et sous dialyse et qui répondent de façon sous-optimale au vaccin contre l'hépatite B et chez qui les concentrations d'anti-HBs déclinent rapidement.



Recommandations du CCNI (suite)

Recommandation n° 4 : L'immunisation par le vaccin à composant anti-hépatite B devrait être offerte selon des calendriers provinciaux et territoriaux déterminés. (Recommandation du CCNI selon les données probantes de catégorie I)

Il existe plusieurs calendriers autorisés pour l'administration des vaccins contre l'HB au Canada. Au cours des deux dernières décennies, l'ensemble des PT a mis en œuvre efficacement les programmes de dépistage prénatal de l'HB et d'immunisation des nourrissons à risque

Une réduction marquée de l'incidence de l'hépatite B ayant été observée dans l'ensemble du Canada et compte tenu de l'absence de donnée démontrant l'avantage évident de l'un ou l'autre des calendriers utilisés, le moment optimal de la primovaccination contre l'HB continue d'être subordonné aux considérations liées à des programmes précis et d'épidémiologie des PT. Afin de modifier selon les besoins les programmes d'immunisation contre l'HB existants, on devrait recueillir et analyser de façon continue les renseignements épidémiologiques démontrant l'échec des programmes de dépistage prénatal universel et d'immunisation systématique (c.-à-d. détection d'une infection par le VHB chez les nourrissons et les enfants en attente d'un vaccin).

Un examen complet des données probantes et l'ensemble des recommandations du CCNI sur l'utilisation du vaccin contre l'HB sont publiés dans la mise à jour de la déclaration du CCNI (10) et dans le chapitre sur le vaccin contre l'HB du Guide canadien d'immunisation (9).

Conclusion

Le CCNI estime maintenant qu'après la vaccination de personnes immunodéprimées, on peut envisager une surveillance annuelle initiale des niveaux d'anticorps contre le virus de l'HB.

Déclarations des auteurs

La présente déclaration a été préparée par le Groupe de travail sur l'hépatite: B. Henry (président du groupe de travail), O. Baclic, J. Brophy, Y. Choudhri, G. Coleman, V. Gilca, S. Ismail, S. Marchant-Short, A. Pham-Huy, M. Salvadori, R. Warrington

Conflit d'intérêts

Aucun.

Remerciements

Membres du CCNI: I. Gemmill (président), C. Quach (vice-présidente), N. Dayneka, S. Deeks, B. Henry, S. Marchant-Short, M. Salvadori, N. Sicard, W. Vaudry, D. Vinh, R. Warrington

Représentants de liaison: J. Blake (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), J. Brophy (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation), A. Cohn (Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis), T. Cole (Comité canadien d'immunisation), J. Emili (Collège des médecins de famille du Canada), M. Lavoie (Conseil des médecins hygiénistes en chef), C. Mah (Association canadienne de santé publique), D. Moore (Société canadienne de pédiatrie), A. Pham-Huy (Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada)

Représentants d'office: K. Barnes (Défense nationale et Forces armées canadiennes), G. Charos (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses [CIMRI], Agence de la santé publique du Canada [ASPC]), G. Coleman (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques [DPBTG], Santé Canada [SC]), J. Gallivan (Direction des produits de santé commercialisés [DPSC], Santé Canada [SC]), J. Pennock (CIMRI, ASPC), T. Wong (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits [DGSPNI], SC)

Financement

Le travail du CCNI est financé par l'Agence de la santé publique du Canada.

Références

- Hollinger F, Liang TJ. Hepatitis B virus. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, et al, editors. Fields Virology. 4th ed. ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers; 2001. p. 2971-3036.
- 2. Carollo M, Palazzo R, Bianco M, Pandolfi E, Chionne P, Fedele G, et al. Hepatitis B specific T cell immunity induced by primary vaccination persists independently of the protective serum antibody level. Vaccine. 2013;31(3):506-13.
- do Livramento A, Schultz J, Batista KZ, Treitinger A, de Cordova CM, Spada C. Immune memory response induced in vitro by recombinant hepatitis B surface antigen challenge 13-18 years after primary vaccination. J Med Virol. 2014;86(10):1700-4.
- 4. Rosado MM, Scarsella M, Pandolfi E, Cascioli S, Giorda E, Chionne P, et al. Switched memory B cells maintain specific memory independently of serum antibodies: The hepatitis B example. Eur J Immunol. 2011;41(6):1800-8.
- Banatvala J, Van Damme P, Oehen S. Lifelong protection against hepatitis B: The role of vaccine immunogenicity in immune memory. Vaccine. 2000;19(7-8):877-85.
- Bauer T, Jilg W. Hepatitis B surface antigen-specific T and B cell memory in individuals who had lost protective antibodies after hepatitis B vaccination. Vaccine. 2006;24(5):572-7.
- 7. Simons BC, Spradling PR, Bruden DJ, Zanis C, Case S, Choromanski TL, et al. A longitudinal hepatitis B vaccine cohort demonstrates long-lasting hepatitis B virus (HBV) cellular immunity despite loss of antibody against HBV surface antigen. J Infect Dis. 2016 Apr 7;pii: jiw142. [Diffusion en ligne avant l'impression].



- Gouvernement du Canada [Internet]. Rapport sur l'hépatite B et l'hépatite C au Canada : 2013. Figure 1. Nombre de cas déclarés d'infection aiguë par le VHB au Canada selon le sexe, SSMDO, 2005-2013. Ottawa: ASPC; 2016 [Mise à jour le 28 juil 2016; consulté le 14 mars 2017]. Disponible à l'adresse : http://healthycanadians.gc.ca/publications/ diseases-conditions-maladies-affections/hepatitis-b-c-2013hepatite-b-c/index-fra.php#f1.
- Gouvernement du Canada [Internet]. Guide canadien d'immunisation, Partie 4 - Agents d'immunisation active, Vaccin contre l'hépatite B. Ottawa: ASPC; [consulté le 17 mars 2017]. Disponible à l'adresse : https://www.canada. ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guidecanadien-immunisation-partie-4-agents-immunisation-active/ page-7-vaccin-contre-hepatite-b.html.
- 10. Gouvernement du Canada [Internet]. Une déclaration du comité consultatif (DCC) Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Mise à jour des recommandations concernant l'utilisation du vaccin contre l'hépatite B. Ottawa: ASPC; 2017 [consulté le 17 mars 2017]. Disponible à l'adresse : https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/ publications/vie-saine/mise-a-jour-recommandationsutilisation-vaccin-hepatite-b.html.
- 11. Statistique Canada [Internet]. Séroprévalence des infections par le virus de l'hépatite B et par le virus de l'hépatite C : résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé, 2007 à 2009 et 2009 à 2011. Ottawa: ASPC; [mise à jour le 27 nov 2015; consulté le 14 mars 2017]. Disponible à l'adresse : http://www.statcan.gc.ca/pub/82-003-x/2013011/ article/11876-fra.htm.

DEMANDE DE SOUMISSIONS

Le saviez-vous? Des articles revus par les pairs sont publiés dans chaque numéro du RMTC en plus de ceux qui portent sur le thème choisi.

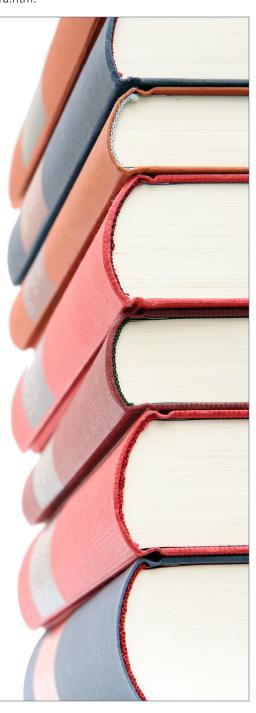
SOUMETTEZ DÈS AUJOURD'HUI VOTRE ARTICLE À L'ÉQUIPE DU RMTC!

- La soumission et la publication d'un article sont GRATUITES (pas de frais de soumission, de publication ou d'évaluation des articles).
- Les articles ne doivent pas nécessairement porter sur le thème particulier d'un numéro
- Pour plus de détails, cliquez sur le lien Soumettre un article dans la page Web du RMTC.

Recherche web: RMTC soumettre un article









Infections à Mycobacterium chimaera chez les patients en phase post-opératoire exposés à des échangeurs thermiques : Un aperçu

T Ogunremi^{1*}, G Taylor², L Johnston³, K Amaratunga^{1,4}, M Muller⁵, A Coady¹, K Defalco¹, K Dunn¹, J Johnstone⁶, S Smith², J Embree⁷, B Henry⁸, J Stafford⁹, au nom du groupe de travail d'experts en prévention et en contrôle des infections¹⁰

Résumé

Une éclosion dans plusieurs pays de l'infection à *Mycobacterium chimaera* associée à des échangeurs thermiques contaminés a été signalée, avec, à ce jour, plus de 70 cas en Europe et aux États-Unis et deux cas au Canada. Les caractéristiques épidémiologiques et microbiologiques de cette éclosion apportent des données probantes concernant la transmission de source commune de la bactérie *M. chimaera* par l'air d'évacuation des échangeurs thermiques intrinsèquement contaminés aux patients subissant une intervention de chirurgie cardiaque. À ce jour, l'ensemble des cas signalés ont été associés aux échangeurs thermiques Stöckert 3T fabriqués dans une usine de l'entreprise LivaNova avant septembre 2014. L'implantation d'un dispositif de prothèse augmente le risque d'infection. Les infections se présentent généralement sous forme d'endocardite sur prothèse valvulaire, d'infection de greffe vasculaire ou d'infection disséminée. Si les taux de mortalités signalés étaient variables, ils étaient cependant souvent supérieurs à 40 %.

Plusieurs mesures sont recommandées pour faciliter la recherche des cas et atténuer le risque d'exposition. La faisabilité de certaines mesures d'atténuation du risque et leur efficacité dans la diminution du risque d'exposition sont encore à déterminer. Tant que les échangeurs thermiques ne seront pas repensés de façon à éviter la contamination de l'eau et l'aérosolisation, la séparation de l'air d'évacuation de ces dispositifs de l'air de la salle d'opération pendant les interventions chirurgicales constituera probablement la stratégie d'atténuation du risque la plus efficace. Toutefois, il convient de prendre en compte les éventuelles conséquences involontaires de cette approche. Cet aperçu résume les conclusions d'articles d'évaluation par les pairs et d'autres documents nationaux pertinents sur les principales caractéristiques de l'éclosion, notamment la source, les facteurs de risque identifiés de l'infection, les signes et les symptômes de l'infection, le fardeau de la maladie, les mesures d'atténuation des risques, les difficultés de prise en charge et les lacunes en matière de connaissances.

Citation proposée: Ogunremi T, Taylor G, Johnston L, Amaratunga K, Muller M, Coady A, Defalco K, Dunn K, Johnstone J, Smith S, Embree J, Henry B, Stafford J, au nom du groupe de travail d'experts en prévention et en contrôle des infections. Infections à *Mycobacterium chimaera* chez les patients en phase post-opératoire exposés à des échangeurs thermiques: Un aperçu. Relevé des maladies transmissibles au Canada. 2017;43(5):119-26.

Mots-clés: Mycobacterium chimaera, échangeur thermique, chirurgie cardiaque, circulation extracorporelle

Affiliations

- ¹Centre de la lutte contre les maladies transmissibles et les infections, Agence de la santé publique du Canada, Ottawa (Ontario)
- ² Département de médecine, Université de l'Alberta, Edmonton (Alberta)
- ³ Centre des sciences de la santé Queen Elisabeth II et Université Dalhousie, Halifax (Nouvelle-Écosse)
- ⁴Département de médecine, Université d'Ottawa, Ottawa (Ontario)
- ⁵ Hôpital St. Michael's, Toronto (Ontario)
- ⁶ Santé publique Ontario, Toronto (Ontario)
- ⁷Université du Manitoba, Winnipeg (Manitoba)
- ⁸ Bureau du médecin-hygiéniste en chef, ministère de la Santé, Victoria (Colombie-Britannique)
- ⁹ Ministère de la Santé, gouvernement du Nouveau-Brunswick, Fredericton (Nouveau-Brunswick)
- ¹⁰ Tous les collaborateurs du groupe de travail sont mentionnés à la fin du document

*Correspondance: toju. ogunremi@phac-aspc.gc.ca

Introduction

Les infections associées aux soins de santé liées à la contamination des dispositifs médicaux et à la formation de biofilm ont été documentées dans la littérature (1). Récemment, les échangeurs thermiques utilisés au cours de la circulation extracorporelle, pendant les interventions de chirurgie cardiaque et l'oxygénation extracorporelle ont fait l'objet d'un examen minutieux en raison des infections liées aux dispositifs contaminés (2,3).

Les échangeurs thermiques comportent des réservoirs d'eau qui pompent de l'eau à température contrôlée à travers des circuits fermés dans des échangeurs thermiques externes qui régulent la température corporelle du patient par convection (4). Les dispositifs sont équipés d'un radiateur et d'un ventilateur favorisant la dissipation constante de l'excès de chaleur par les ouvertures de grille et l'agitation de l'eau dans le réservoir donne lieu à une aérosolisation par le biais de l'air d'évacuation (4,5). Les échangeurs thermiques sont soumis à la formation de



biofilm. Un biofilm est composé d'agrégats de microorganismes intégrés dans une matrice extracellulaire qui adhèrent l'une à l'autre ainsi qu'aux surfaces internes, comme l'intérieur d'un HCD.

Plusieurs types de microorganismes ont été isolés des échangeurs thermiques contaminés, notamment les mycobactéries non tuberculeuses (MNT), omniprésentes dans le sol et l'eau, et liées aux infections associées aux soins de santé (6-9). Les enquêtes menées sur des grappes de cas d'infection par les mycobactéries non tuberculeuses après des interventions de chirurgie cardiaque ont permis de mettre en évidence le microorganisme en cause : Mycobacterium chimaera. Le microorganisme M. chimaera est une mycobactérie non tuberculeuse à croissance lente, présente dans le complexe Mycobacterium avium (3,9-12). Il est moins susceptible aux procédures de désinfection en raison de ses constituants de la paroi cellulaire et de sa capacité à former des biofilms. L'isolement et l'identification du microorganisme M. chimaera dans les échantillons cliniques nécessitent des techniques de microbiologie spécialisées (3). La transmission a été associée à un seul modèle d'échangeur thermique fabriqué par l'entreprise Sorin (maintenant LivaNova) (3,13). Les cultures obtenues à partir des réservoirs d'eau, des circuits d'eau et des échantillons d'air des échangeurs thermiques pendant leur utilisation ont développé le microorganisme M. chimaera (5,8,9,11).

Bien qu'une contamination des dispositifs d'oxygénation extracorporelle par M. chimaera ait été signalée, elle ne s'est pas propagée dans l'air de la salle lorsque les dispositifs étaient en cours de fonctionnement et aucune infection à M. chimaera associée à l'oxygénation extracorporelle n'a été signalée (2,14). Néanmoins, la nécessité d'évaluer l'exposition éventuelle des patients à ce microorganisme du fait de l'oxygénation extracorporelle a été reconnue. En effet, les patients sous oxygénation extracorporelle, souvent gravement malades et hautement immunodéprimés, peuvent être exposés à ce dispositif pendant une longue période (2). Des documents d'orientation nationale et des communications sur la sécurité décrivant des mesures d'atténuation des risques et des recommandations en matière d'analyses au Canada, au Royaume-Uni, aux États-Unis et en Australie ont été publiés (13,15-20).

L'objectif de cet aperçu est de résumer la documentation pertinente sur l'éclosion actuelle de l'infection à *M. chimaera* dans plusieurs pays. La source d'exposition, les facteurs de risque de l'infection, les signes et les symptômes de l'infection, le fardeau de la maladie, les mesures d'atténuation des risques, les difficultés et les lacunes sont résumés. Cet aperçu peut constituer une ressource utile pour les établissements et les fournisseurs de soins de santé canadiens qui utilisent des échangeurs thermiques. Il peut également appuyer la prise de décisions éclairées par les autorités responsables de la mise en œuvre de mesures de prévention et de contrôle des infections.

Portée

Des recherches documentaires ont été entreprises au niveau mondial par la Bibliothèque de la santé (Santé Canada), dans les bases de données Ovid MEDLINE, EMBASE et Global Health pour les études publiées du 1er janvier 2007 au 8 mars 2017. La stratégie de recherche a été élaborée à l'aide d'un lexique propre aux bases de données : « Mycobacterium chimaera », « échangeurs thermiques » et « chirurgie cardiaque ». La recherche a été limitée aux études en anglais et en français,

mais n'a pas été limitée au niveau des types d'étude. Une recherche dans la littérature grise a également été réalisée par la Bibliothèque de la santé dans le but d'identifier des communications sur la sécurité et des documents d'orientation nationale pertinents. Des recherches manuelles ont également été effectuées dans des listes de référence de documents d'orientation pertinents afin de bénéficier d'études pertinentes supplémentaires.

Les études pertinentes ont été intégralement passées en revue. Objectif : identifier les études faisant état d'infections à *M. chimaera* associées à des échangeurs thermiques chez les patients ayant subi une chirurgie cardiaque (phase post-opératoire) et de mesures d'atténuation des risques. Une synthèse descriptive des publications évaluées par les pairs, des documents d'orientation nationale et/ou des communications sur la sécurité pertinents a été effectuée.

Résultats

Au total, 95 articles ont été extraits à l'issue des recherches dans les publications évaluées par les pairs et dans la littérature grise, notamment des recherches dans les listes de référence des documents identifiés. Les renseignements de 38 documents pertinents ont été inclus dans cet aperçu. Cinquante-sept articles ont été exclus pour l'une des raisons suivantes : études portant sur des cas déjà décrits en détail dans d'autres sources; études portant sur les mycobactéries non tuberculeuses en général (et non spécifiquement sur *M. chimaera*); études n'abordant pas l'exposition des patients, ni la transmission; documents d'orientation nationale ou communications sur la sécurité n'apportant pas de renseignements supplémentaires par rapport à ceux obtenus de documents similaires communiqués par le Canada, les États-Unis, l'Australie et l'Europe.

Source d'exposition

À ce jour, l'ensemble des cas d'infection à M. chimaera signalés à l'échelle internationale ont été associés aux échangeurs thermiques Stöckert 3T fabriqués en Allemagne par LivaNova avant septembre 2014 (3,9,13,15,21-23). L'analyse phylogénétique par séquençage du génome entier, entre autres méthodes, a révélé que les isolats de patients infectés, et d'eau et d'air d'évacuation des échangeurs thermiques Stöckert 3T usagés ou neufs étaient étroitement liés, preuve d'une répartition mondiale des échangeurs thermiques contaminés et d'une source commune indépendante du milieu hospitalier de l'éclosion actuelle (5,9,12,22,24-26). L'entreprise LivaNova a apporté des modifications à ses processus de désinfection pour tenter de réduire le risque de contamination par M. chimaera des échangeurs thermiques 3T fabriqués après septembre 2014 (13,15,27,28). Des analyses réalisées sur les échangeurs thermiques fabriqués par une autre entreprise ont permis de détecter la présence du microorganisme M. chimaera dans l'eau, mais pas dans les échantillons d'air, et l'isolat obtenu était génétiquement différent des isolats obtenus sur les échangeurs thermiques Stöckert 3T (12,25,29).

Pendant les interventions chirurgicales, l'échangeur thermique est souvent positionné à côté de la machine de circulation extracorporelle et du patient. Récemment, dans le cadre des efforts de diminution de l'exposition du patient à l'air d'évacuation de l'échangeur thermique, la faisabilité du positionnement du dispositif immédiatement à côté de la bouche



d'évacuation, au niveau du sol, dans la salle d'opération a été étudiée.

Facteurs de risque de l'infection

Les cas d'infection à M. chimaera après exposition aux échangeurs thermiques pendant la circulation extracorporelle ont été signalés chez des patients ayant subi une intervention chirurgicale en Europe (Royaume-Uni, France, Suisse, Pays-Bas, Allemagne, Irlande et Espagne) ainsi qu'aux États-Unis, en Australie, au Canada et dans la Région administrative spéciale de Hong Kong (18). Les patients subissant une intervention chirurgicale avec circulation extracorporelle, au cours de laquelle leur température corporelle est régulée par un échangeur thermique présentent un risque d'exposition et d'infection (8). Les patients placés sous circulation extracorporelle pendant plus de deux heures avaient plus de risques d'être infectés par les mycobactéries non tuberculeuses (rapport de cotes : 16,5; IC à 95 % : 3,2-84) (8). Dans les hôpitaux où au moins une infection à M. chimaera associée à des échangeurs thermiques a été identifiée, le risque qu'un patient contracte une infection était d'environ 0,1 à 1 % (11,30,31). Sur 115 664 interventions chirurgicales réalisées en Angleterre et impliquant la réparation ou le remplacement de valvules cardiaques (entre 2007 et 2014), le risque d'infection par les mycobactéries non tuberculeuses a augmenté de moins de 0,2 cas/10 000 années-personnes avant 2010 à 1,65 cas/10 000 années-personnes en 2013 (29).

L'implantation d'un dispositif de prothèse (par exemple, valvule cardiaque, greffe vasculaire, dispositif d'assistance ventriculaire gauche) augmentait le risque d'infection (3,11,13,29). D'après des données limitées, les greffes cardiaques augmenteraient également le risque d'infection (3,32).

Aucun cas n'est survenu parmi le personnel de salle d'opération exposé à l'aérosolisation des échangeurs thermiques.

Signes et symptômes de l'infection

Les signes et/ou les symptômes de l'infection invasive à M. chimaera contractée après une exposition aux aérosols d'un échangeur thermique peuvent ne pas survenir avant des mois ou des années (après l'exposition). Le délai moyen entre l'exposition et le diagnostic est de 1,6 an (intervalle : 0,1-6,3 ans) (3,10,14,23,32). L'infection se présente généralement sous forme d'endocardite sur prothèse valvulaire, d'infection de greffe vasculaire ou d'infection disséminée, bien que plusieurs sites extracardiaques puissent également être infectés (tableau 1) (9-11,13,18,29,33). Les manifestations cliniques de l'infection sont diverses et les symptômes peuvent être non spécifiques (12,23). Dans certains cas, les manifestations extracardiaques ont précédé la maladie cardiovasculaire (11). Une description d'un syndrome compatible avec l'infection par les mycobactéries non tuberculeuses publiée par le Réseau des laboratoires de santé publique du Canada (RLSPC) figure dans le tableau 1 (16).

Fardeau de la maladie

L'infection à M. chimaera requiert un traitement médical agressif en association avec un traitement antimycobactérien et parfois, plusieurs interventions chirurgicales. L'infection entraîne généralement un taux de morbidité important et s'accompagne d'une hospitalisation de longue durée, d'effets indésirables des traitements médicaux et chirurgicaux, et/ou d'un échec du traitement (3,11,18,29). En janvier 2017, en Europe, au moins 52 cas avaient été signalés (12,18). Trois cas ont été identifiés

Tableau 1 : Symptômes cliniques des patients atteints d'une infection à Mycobacterium chimaera

Type de symptômes	Symptômes cliniques
Généraux	Fièvre récurrente ou prolongée, fatigue, essoufflement, perte de poids, sueurs nocturnes
Cardiaques	Endocardite sur prothèse valvulaire et/ou infection de greffe vasculaire
Extracardiaques	Infection osseuse, infection de plaie chirurgicale de sternotomie, médiastinite, hépatite, infection du sang, infection oculaire (panuvéite, choroïdite multifocale, choriorétinite)
Immunologiques/ emboliques	Splenomégalie, cytopénie
Nourrissons	Épisodes fébriles et retard staturo-pondéral

Reproduit avec l'autorisation du Réseau des laboratoires de santé publique du Canada (RLSPC)

en Australie, vingt-quatre aux États-Unis et deux au Canada (20,23,32,34). Les résultats individuels des patients ne sont pas toujours pris en compte. Selon les données disponibles, la plupart des cas sont survenus chez des adultes plus âgés, bien que l'âge des patients variait de un à 81 ans, dont deux enfants. Environ 83 % des patients étaient des hommes. La plupart des études ont fait état d'un taux de mortalité supérieur à 40 % (voir le tableau 2) (3,11,12,29,32) et la mortalité était élevée en cas de retards importants de diagnostic et les patients étaient gravement

Tableau 2 : Taux de mortalité signalés en lien avec l'infection à Mycobacterium chimaera associée à des échangeurs thermiques

Référence (pays/région)	Nombre de patients chez qui l'infection a été diagnostiquée	Nombre de décès (taux de mortalité en %)
Kohler <i>et al.</i> , 2015 (Europe) (11)	10¹	4 (40 %)²
Chand et al, 2016 (Europe) (29)	18³	9 (50 %)
Appenheimer et al., 2016 (États-Unis) (32)	24	NS (46 %) ⁴
Centre européen de prévention et de contrôle des maladies, 2016 (Europe) (18)	525	10 (<19 %)6
Haller et al., 2016 (Allemagne) (9)	5	1 (20 %) ⁷
Tan et al., 2016 (États-Unis) (33)	3	2 (67 %) ^{6,7}
Public Health England, 2017 (Europe) (12)	26	15 (58 %)
Australian Commission on Safety and Quality in Health Care, 2017 (Australie) (20)	3	0 (0 %)

Abréviations : NS, non signalé; %, pourcentage

³ Tous les cas étaient probables

⁴Le nombre de décès n'a pas été signalé

⁵Certains de ces cas ont été signalés dans d'autres publications

¹ Neuf cas ont été confirmés; un cas était probable ²Un décès supplémentaire n'était pas lié à l'infection à *M. chimaera*

⁶Cause des décès non décrite ou les décès n'ont pas tous été attribués à l'infection

Le taux de mortalité n'a pas été signalé dans l'étude; il a été calculé pour être présenté dans ce tableau



malades lorsqu'un traitement antimycobactérien approprié a pu être mis en place. La possibilité qu'une sensibilisation accrue et qu'un diagnostic précoce réduisent la mortalité associée à l'infection à *M. chimaera* reste incertaine.

Tableau 3 : Mesures recommandées pour faciliter la recherche des cas et atténuer l'exposition à venir au microorganisme *Mycobacterium chimaera*

Mesure d'atténuation des risques	Contexte supplémentaire et/ou limites
Formation et notification des fournisseurs de soins de santé (11,12,28,32)	 Les cas ont été détectés grâce à la notification des fournisseurs. La première intervention chirurgicale en cause a été effectuée en 2007. Maintenir une suspicion clinique élevée concernant l'infection à M. chimaera ou d'autres infections par les mycobactéries non tuberculeuses chez les patients (qui ont subi une intervention chirurgicale avec circulation extracorporelle et échangeurs thermiques entre 2007 et la mise en œuvre des mesures d'atténuation des risques).
Notification des patients (8,12,28,32)	 À ce jour, aucun cas n'a été identifié par le biais de la notification des patients. Les analyses ne sont pas recommandées dans le cas d'individus exposés asymptomatiques. Tant que les mesures d'atténuation des risques ne sont pas mises en œuvre, les renseignements relatifs à une exposition potentielle devraient être communiqués aux patients avant l'intervention chirurgicale.
Amélioration de la surveillance prospective des mycobactéries non tuberculeuses (9,21)	Le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) a publié un protocole de détection des cas.
Assurer la traçabilité des échangeurs thermiques utilisés (12)	 Les unités individuelles utilisées au cours de chaque intervention chirurgicale devraient être enregistrées au cas où une infection se produirait ultérieurement.
Retirer les échangeurs thermiques potentiellement contaminés de la circulation (12,15,27)	 Dans la mesure du possible, l'ensemble des échangeurs thermiques Stöckert 3T fabriqués par LivaNova avant septembre 2014 devraient être retirés de la circulation. Dans certains contextes, les risques liés au report de l'intervention chirurgicale sont supérieurs aux risques associés à la réalisation de l'intervention avec des échangeurs thermiques dont la contamination est confirmée ou soupçonnée.
Remplacer les échangeurs thermiques contaminés, ainsi que les accessoires, les tubes et les raccords, pour éviter une recontamination (13,15,27,35)	L'entreprise LivaNova a mis en œuvre un programme pour proposer aux utilisateurs, dans certaines circonstances, un prêt de dispositif afin de leur permettre de poursuivre l'intervention pendant la désinfection profonde de leur dispositif. La demande internationale d'échangeurs thermiques de remplacement peut donner lieu à des retards dans l'approvisionnement.
Utiliser le protocole de fonctionnement du fabricant, notamment les procédures de nettoyage et de désinfection à jour. (3,9,12,15,27,28,35)	 Tenir un journal de nettoyage et de désinfection des échangeurs thermiques. Consulter régulièrement le site Web du fabricant pour connaître les mises à jour applicables. Les protocoles de décontamination actuels doivent encore être validés. Les études ont contesté l'efficacité de ces protocoles, mettant en évidence l'échec systématique de la décontamination. L'élimination des biofilms est essentielle pour une décontamination efficace des échangeurs thermiques.

Mesures d'atténuation des risques

Les principales mesures identifiées pour faciliter la recherche des cas et atténuer l'exposition à venir au microorganisme *M. chimaera* sont résumées dans le **tableau 3**.

Tableau 3 : Mesures recommandées pour faciliter la recherche des cas et atténuer l'exposition à venir au microorganisme Mycobacterium chimaera (suite)

Manus diattinustics	Comtoute our plémentaire et/ou
Mesure d'atténuation des risques (suite)	Contexte supplémentaire et/ou limites (suite)
Réalisation d'analyses microbiologiques régulières sur les échangeurs thermiques utilisés (12,15,17,25,27,36)	Cette mesure n'a pas été adoptée à grande échelle en raison du taux élevé de faux-négatifs et du manque de méthodes validées et normalisées pour le prélèvement et le traitement des échantillons, et la détection du microorganisme M. chimaera. Le Réseau des laboratoires de santé publique du Canada (RLSPC) et la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis déconseillent de réaliser de mises en culture environnementales régulières à partir des échangeurs thermiques pour détecter la présence du microorganisme M. chimaera.
Recourir à des solutions techniques pour permettre une séparation fiable de l'air d'évacuation des échangeurs thermiques de l'air de la salle d'opération (4,5,12,13,15,18,25,26,37)	 Voici les solutions possibles: Placer l'échangeur thermique en dehors de la salle d'opération, tubes connectés à travers une ouverture dans le mur (en veillant à ce que la pression positive de l'air à l'intérieur de la salle d'opération soit maintenue). Bien qu'il s'agisse de la solution la plus fiable, les conséquences involontaires (par exemple, une circulation de l'air éventuellement modifiée dans la salle d'opération et une plus grande distance entre l'échangeur thermique et le champ opératoire) sont inconnues. Enfermer l'échangeur thermique dans un boîtier sur mesure avec ventilation à part (par exemple, reliée au conduit d'évacuation de la salle d'opération). Les raccordements à l'échangeur thermique peuvent nécessiter l'autorisation du fabricant. Les conséquences involontaires de cette solution (par exemple, les effets du boîtier sur mesure sur le bon fonctionnement du dispositif) sont inconnues. S'il est impossible de séparer de façon sûre l'air d'évacuation de l'échangeur thermique de l'air de la salle d'opération, déplacer le dispositif le plus loin possible (de préférence à plus de cinq mètres) du champ opératoire, l'évacuation orientée loin du patient et des instruments exposés, et, si possible, placer l'échangeur thermique près de l'évacuation d'air de la salle. Des expériences de dispersion des fumées ont démontré que l'air d'evacuation des échangeurs thermiques était propulsé pour fusionner avec la circulation d'air ultrapropre près du plafond de la salle d'opération. Par conséquent, il n'est pas certain que cette approche soit utile dans la séparation de l'air d'evacuation des échangeurs thermiques de l'air de la salle d'opération. Par conséquent, il n'est pas certain que cette approche soit utile dans la séparation de l'air d'evacuation des échangeurs thermiques de l'air de la salle d'opération (4).

Abréviations : ECDC, Centre européen de prévention et de contrôle des maladies; FDA, Food and Drug Administration des États-Unis



Difficultés et lacunes

Le **tableau 4** résume les difficultés et les lacunes relatives aux données probantes éclairant la prise en charge clinique de l'infection à *M. chimaera*.

Tableau 4 : Difficultés et lacunes relatives aux données probantes éclairant la prise en charge de l'infection à *Mycobacterium chimaera*

Difficulté/lacune Contexte supplémentaire		
L'ampleur du risque d'infection à M. chimaera et l'importance de l'éclosion sont inconnues (12,14,29)	Une forte prévalence du microorganisme M. chimaera sur les échangeurs thermiques a été signalée (jusqu'à 80 % au Danemark). Le risque d'infection des patients semble actuellement faible; toutefois, si une infection survient, son incidence sur le patient peut être grave. Le risque d'infection et de présentation clinique parmi la population de patients pédiatriques est inconnu.	
Retard dans l'apparition des symptômes et le diagnostic de l'infection (3,10,14,23,32)	 Le délai décrit entre l'exposition et le diagnostic était compris entre 0,1 et 6,3 ans (moyenne de 1,6 an). Peu de laboratoires sont équipés pour mettre en culture et identifier le microorganisme M. chimaera, ce qui peut contribuer à un retard dans le diagnostic. Le développement lent de la culture de M. chimaera contribue au retard de diagnostic. Le prélèvement précoce d'un milieu de culture mycobactérien dédié peut accélérer le diagnostic par rapport aux délais courants. 	
Efficacité et effets indésirables du traitement (3,11,29,32)	 L'infection à M. chimaera peut être très difficile à traiter en raison de la résistance intrinsèque du microorganisme à de nombreux agents antimicrobiens, de sa tendance à former des biofilms sur les dispositifs implantés, du site profond de l'infection, compliquant la pénétration des antimicrobiens (par exemple, endocardite, infection de greffe et infection osseuse). Le traitement est prolongé et nécessite une combinaison d'agents antimicrobiens. L'infection disséminée a souvent nécessité plusieurs interventions chirurgicales, avec des taux de mortalité élevés. 	
La mise au point de nouveaux modèles d'échangeurs thermiques est en cours (5,15)	L'élaboration de conteneurs sur mesure dotés de filtres HEPA pour accueillir les échangeurs thermiques ne pouvant pas être placés à l'extérieur de la salle d'opération est en cours, mais leur efficacité est actuellement inconnue. Les fabricants d'échangeurs thermiques sont en train de modifier leurs modèles pour limiter l'aérosolisation et prévenir la transmission.	
L'ampleur des infections associées aux échangeurs thermiques causées par d'autres microorganismes tels que l'espèce Legionella est inconnue (12,29)	La surveillance à l'échelle nationale au Royaume-Uni (2007-2016) n'a pas permis d'identifier de cas de maladie du légionnaire chez les travailleurs de la santé éventuellement exposés dans le cadre de leur activité professionnelle aux échangeurs thermiques. Aucune endocardite due à l'espèce Legionella n'a été signalée chez les patients ayant subi une chirurgie cardiaque (phase post-opératoire) pendant cette éclosion.	

Abréviation : HEPA, filtre à haute efficacité pour les particules de l'air

Discussion

Les résultats de cet aperçu mettent en évidence un risque faible mais accru d'infection à *M. chimaera* avec l'utilisation des échangeurs thermiques contaminés par une source commune pendant la circulation extracorporelle (29). Au vu de la longue période de latence, on s'attend à ce que des cas supplémentaires se produisent. L'ampleur réelle des risques après exposition est incertaine; les estimations actuelles sont basées sur des données très limitées. Néanmoins, les risques liés au report de l'intervention de chirurgie cardiaque sont généralement considérés nettement supérieurs aux risques associés à cette infection, même lorsque le risque d'infection n'a pas été entièrement atténué (28).

Il est possible d'éviter l'exposition à venir des patients en mettant en œuvre des mesures d'atténuation des risques, notamment en utilisant des échangeurs thermiques non contaminés ou en remplaçant les dispositifs contaminés le plus tôt possible. La recherche des cas peut être accélérée par la mise au point de tests de polymérase en chaîne pour la détection rapide et fiable du microorganisme *M. chimaera* dans les échantillons cliniques ou environnementaux.

Il est urgent d'améliorer les modèles des échangeurs thermiques afin de favoriser une décontamination fiable et d'éviter que les aérosols atteignent le champ opératoire (5,11). Ces améliorations peuvent nécessiter une consultation et une collaboration entre les fabricants des dispositifs médicaux, les ingénieurs et les experts en prévention et contrôle des infections.

Cet aperçu est limité par l'insuffisance des données pour estimer l'ampleur réelle du risque d'infection, ainsi que l'absence de données sur l'efficacité et la faisabilité des mesures d'atténuation des risques.

Conclusion

Les caractéristiques épidémiologiques et microbiologiques de cette éclosion apportent des données probantes concernant la transmission aux patients de la bactérie *M. chimaera* par l'air d'évacuation des échangeurs thermiques Stöckert 3T contaminés, pendant la circulation extracorporelle, contamination ayant donné lieu à une endocardite, une infection du site opératoire et/ou une infection disséminée. L'ampleur réelle des risques après exposition est incertaine; les estimations actuelles sont basées sur des données très limitées.

La séparation de l'air d'évacuation des échangeurs thermiques de l'air de la salle d'opération pendant les interventions chirurgicales constitue probablement la stratégie d'atténuation des risques la plus efficace. La faisabilité de la mise en œuvre des mesures d'atténuation des risques actuellement recommandées est encore à déterminer. En outre, il est nécessaire de réaliser des études pour déterminer les éventuelles conséquences involontaires de la mise en œuvre de ces mesures. L'élaboration de nouveaux modèles des échangeurs thermiques hermétiques et/ou non susceptibles de favoriser la formation de biofilms peut résoudre ce problème.



Déclaration des auteurs

T.O. – Administration du projet, conceptualisation, méthodologie, recherche, rédaction et résumé des données (préparation de la version originale, examen et révision); G.T., L.J., M.M. – Expertise clinique, contenu scientifique, rédaction, examen et révision; K.A. - Expertise clinique, contenu scientifique, examen et révision; A.C., K. Defalco – Examen des données résumées, recherche, examen et révision; K. Dunn – Conceptualisation, supervision, examen et révision; J.J., S.S., J.E., B.H., J.S. – Expertise clinique, contenu scientifique, examen et révision.

Conflit d'intérêts

Aucun.

Collaborateurs

Les auteurs souhaitent remercier les membres suivants du groupe de travail d'experts en prévention et en contrôle des infections pour leur contribution aux discussions sur le contenu de cet article :

Gwen Cerkowniak, Région sanitaire de Saskatoon, Saskatoon (Saskatchewan)

Maureen Cividino, Santé publique Ontario, Toronto (Ontario) Della Gregoraschuk, Alberta Health Services, Edmonton (Alberta)

Patsy Rawding, Autorité sanitaire de la Nouvelle-Écosse, Wolfville (Nouvelle-Écosse)

Sandra Savery, Centre de santé et services sociaux des Sommets, Sainte-Agathe-des-Monts (Québec)

Heidi Pitfield, Unité de santé du district de Simcoe Muskoka, Barrie (Ontario)

Patrice Savard, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec)

Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier le Réseau des laboratoires de santé publique du Canada (RLSPC) pour les renseignements fournis, présentés dans le tableau 1 de cet article.

Les auteurs remercient également Lynda Gamble (Bibliothèque de la santé, Santé Canada), qui a dirigé les travaux de recherche documentaire pour cet aperçu; Caroline M. Desjardins (Agence de la santé publique du Canada) pour avoir mentionné et produit des références pour cet article; et la Dre Margaret Gale-Rowe (Agence de la santé publique du Canada) pour avoir examiné la version finale de l'article.

Financement

Ce travail a été appuyé par l'Agence de la santé publique du Canada.

Références

- Percival SL, Suleman L, Vuotto C, Donelli G. Healthcareassociated infections, medical devices and biofilms: risk, tolerance and control. J Med Microbiol [Internet]. 2015 [consulté le 16 mars 2017];64(Pt 4):323-34. Disponible à l'adresse: http://jmm.microbiologyresearch.org/content/ journal/jmm/10.1099/jmm.0.000032#tab2.
- Trudzinski FC, Schlotthauer U, Kamp A, Hennemann K, Muellenbach RM, Reischl U, Gärtner B, Wilkens H, Bals R, Herrmann M, Lepper PM, Becker SL. Clinical implications of Mycobacterium chimaera detection in thermoregulatory devices used for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), Germany, 2015 to 2016. Euro Surveill [Internet]. 2016 [consulté le 16 mars 2017];21(46):1-8. Disponible à l'adresse: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle. aspx?ArticleId=22641.
- 3. Sommerstein R, Schreiber PW, Diekema DJ, Edmond MB, Hasse B, Marschall J, Sax H. Mycobacterium chimaera outbreak associated with heater-cooler devices: piecing the puzzle together. Infect Control Hosp Epidemiol [Internet]. 2017 [consulté le 16 mars 2017];38(1):103-8. Disponible à l'adresse: https://www.cambridge.org/core/journals/infection-control-and-hospital-epidemiology/article/div-classtitlespan-classitalicmycobacterium-chimaeraspan-outbreak-associated-with-heater-cooler-devices-piecing-the-puzzle-togetherdiv/5E98B996F0-0A04AD46FFD74C8513B6D1.
- 4. Sommerstein R, Ruegg C, Kohler P, Bloemberg G, Kuster SP, Sax H. Transmission of Mycobacterium chimaera from heater-cooler units during cardiac surgery despite an ultraclean air ventilation system. Emerg Infect Dis [Internet]. 2016 [consulté le 16 mars 2017];22(6):1008-13. Disponible à l'adresse: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/6/16-0045_article.
- Sax H, Bloemberg G, Hasse B, Sommerstein R, Kohler P, Achermann Y, Rössle M, Falk V, Kuster SP, Böttger EC, Weber R. Prolonged outbreak of Mycobacterium chimaera infection after open-chest heart surgery. Clin Infect Dis [Internet]. 2015 [consulté le 16 mars 2017];61(1):67-75. Disponible à l'adresse: http://cid.oxfordjournals.org/content/61/1/67. long.
- 6. Behr M, Jarand J, Marras TK. Normes Canadiennes pour la lutte antituberculeuse 7e édition [Internet]. Ottawa (ON): Agence de la santé publique du Canada; 2014 [consulté le 16 mars 2017]. Disponible à l'adresse : http://www.phacaspc.gc.ca/tbpc-latb/pubs/tb-canada-7/tb-standards-tb-normes-ch11-fra.php.
- Galassi L, Donato R, Tortoli E, Burrini D, Santianni D, Dei R. Nontuberculous mycobacteria in hospital water systems: application of HPLC for identification of environmental mycobacteria. J Water Health [Internet]. 2003 [consulté le 16 mars 2017];1(3):133-9. Disponible à l'adresse : http://jwh. iwaponline.com/content/1/3/133.
- Lyman M, Grigg C, Kinsey CB, Keckler MS, Moulton-Meissner H, Noble-Wang J, Miller JR, Perz JF, Perkins K.
 Invasive nontuberculous mycobacteria infections among cardiothoracic surgery patients Hospital A, Pennsylvania, 2010-2015. 65th Annual Epidemic Intelligence Service (EIS) Conference. 2016 [consulté le 16 mars 2017]:94. Disponible



- à l'adresse : http://www.cdc.gov/eis/downloads/eis-conference-2016.pdf.
- Haller S, Holler C, Jacobshagen A, Hamouda O, Abu SM., Monnet DL, Plachouras D, Eckmanns T. Contamination during production of heater-cooler units by Mycobacterium chimaera potential cause for invasive cardiovascular infections: results of an outbreak investigation in Germany, April 2015 to February 2016. Euro Surveill [Internet]. 2016 [consulté le 16 mars 2017];21(17). Disponible à l'adresse: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle. aspx?ArticleId=22461.
- Achermann Y, Rossle M, Hoffmann M, Deggim V, Kuster S, Zimmermann DR, Bloemberg G, Hombach M, Hasse B. Prosthetic valve endocarditis and bloodstream infection due to Mycobacterium chimaera. J Clin Microbiol [Internet]. 2013 [consulté le 16 mars 2017];51(6):1769-73. Disponible à l'adresse: http://jcm.asm.org/content/51/6/1769.long.
- 11. Kohler P, Kuster SP, Bloemberg G, Schulthess B, Frank M, Tanner FC, Rössle M, Böni C, Falk V, Wilhelm MJ, Sommerstein R, Achermann Y, Ten Oever J, Debast SB, Wolfhagen MJ, Brandon Bravo Bruinsma GJ, Vos MC, Bogers A, Serr A, Beyersdorf F, Sax H, Böttger EC, Weber R, van Ingen J, Wagner D, Hasse B. Healthcare-associated prosthetic heart valve, aortic vascular graft, and disseminated Mycobacterium chimaera infections subsequent to open heart surgery. Eur Heart J [Internet]. 2015 [consulté le 16 mars 2017];36(40):2745-53. Disponible à l'adresse: http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/36/40/2745.long.
- 12. Public Health England. Infections associated with heater cooler units used in cardiopulmonary bypass and ecmo: information for healthcare providers in the UK, version 2 [Internet]. London: Public Health England; 2017 [consulté le 16 mars 2017]. Disponible à l'adresse: http://www.gov.uk/government/publications/infections-associated-with-heater-cooler-units-used-in-cardiopulmonary-bypass-and-ecmo.
- 13. UPDATE: Mycobacterium chimaera infections associated with LivaNova PLC (formerly Sorin Group Deutschland GmbH) Stöckert 3T Heater-Cooler System: FDA Safety Communication [Internet]. Silver Spring (MD): U.S.: Food and Drug Administration [mise à jour le 13 oct 2016; consulté le 16 mars 2017]. Disponible à l'adresse: http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm520191.htm.
- 14. Struelens MJ, Plachouras D. Mycobacterium chimaera infections associated with heater-cooler units (HCU): closing another loophole in patient safety. Euro Surveill [Internet]. 2016 [consulté le 16 mars 2017];21(46):1-3. Disponible à l'adresse: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=22645.
- Échangeur thermique Stöckert 3T de LivaNova Risque d'infection à Mycobacterium chimaera [Internet]. Ottawa (ON): Santé Canada; 2017 [consulté le 16 mars 2017]. Disponible à l'adresse : http://canadiensensante.gc.ca/recallalert-rappel-avis/hc-sc/2017/62252a-fra.php.
- 16. Antonation K, Patel S, Trumble Waddell J, Poliquin G, Alexander DC, Hoang L, Farrell D, Garceau R, Haldane D, Jamieson F, Marchand, R, MacKeen A, Marcino D, Theriault S, Tyrrell GJ, Zahariadis G, Zelyas N. Lignes directrices provisoires pour les analyses effectuées en laboratoire visant la détection des infections à Mycobacterium non

- tuberculeuses (MNT) chez les patients en phase postopératoire exposés à des échangeurs thermiques. Relevé des maladies transmissibles au Canada [Internet]. 2017 [consulté le 16 mars 2017];43(1):27-31. Disponible à l'adresse : http:// www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/17vol43/dr-rm43-1/ ar-05-fra.php.
- 17. Réseau des laboratoires de Santé publique du Canada (CPHLN) Groupe de travail sur la vérification des instruments. Recommandations du Groupe de travail sur la vérification des instruments du Réseau des laboratoires de santé publique du Canada au sujet de la contamination d'échangeurs thermiques par des mycobactéries non tuberculeuses [Internet]. Ottawa (ON): Gouvernement du Canada [mise à jour le 9 fév 2017; consulté le 16 mars 2017]. Disponible à l'adresse : https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/maladies-et-affections/verification-instruments-contamination-echangeurs-thermiques-mycobacteries-non-tuberculeuses.html.
- 18. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid risk assessment: Invasive cardiovascular infection by Mycobacterium chimaera associated with the 3T heater-cooler system used during open-heart surgery [Internet]. Stockholm (SE): ECDC; 2016 [consulté le 2017 Mar 16]. Disponible à l'adresse: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/RRA-mycobacterium-chimaera-November-2016.pdf.
- 19. Centers for Disease Control and Prevention. Non-tuberculous Mycobacterium (NTM) infections and heater-cooler devices interim practical guidance: Updated October 27, 2015 [Internet]. Atlanta (GA): CDC [mise à jour le 27 oct 2015; consulté le 2017 Mar 16]. Disponible à l'adresse: www.cdc. gov/HAI/pdfs/outbreaks/CDC-Notice-Heater-Cooler-Units-final-clean.pdf.
- 20. National infection control guidance for non-tuberculous Mycobacterium associated with heater-cooler devices [Internet]. Sydney (AUS): Australian Commission on Safety and Quality in Health Care; 2017 [consulté le 16 mars 2017]. Disponible à l'adresse: https://www.safetyandquality.gov. au/publications/national-infection-control-guidance-for-non-tuberculous-mycobacterium-associated-with-heater-cooler-devices/.
- 21. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). EU protocol for case detection, laboratory diagnosis and environmental testing of Mycobacterium chimaera infections potentially associated with heater-cooler units: case definition and environmental testing methodology [Internet]. Stockholm (SE): ECDC; 2015 [consulté le 16 mars 2017]. Disponible à l'adresse : http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/EU-protocol-for-M-chimaera.pdf.
- 22. Williamson D, Howden B, Stinear T. Mycobacterium chimaera spread from heating and cooling units in heart surgery. N Engl J Med. 2017;376(6):600-2. Disponible à l'adresse : http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1612023.
- 23. Bursle E, Playford EG, Coulter C, Griffin P. First Australian case of disseminated Mycobacterium chimaera infection post-cardiothoracic surgery. Infect Dis Health; Forthcoming 2017. Disponible à l'adresse: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468045117300020.



- 24. Perkins KM, Lawsin A, Hasan NA, Strong M, Halpin AL, Rodger RR, Moulton-Meissner H, Crist MB, Schwartz S, Marders J, Daley CL, Salfinger M, Perz JF. Notes from the Field: Mycobacterium chimaera contamination of heatercooler devices used in cardiac surgery - United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2016 [consulté le 2017 Mar 16];65(40):1117-8. Disponible à l'adresse : http:// www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6540a6.htm.
- 25. Svensson E, Jensen ET, Rasmussen EM, Folkvardsen DB, Norman A, Lillebaek T. Mycobacterium chimaera in heater-cooler units in Denmark related to isolates from the United States and United Kingdom. Emerg Infect Dis. 2017;23(3):507-9. Disponible à l'adresse: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/23/3/16-1941_article.
- 26. Schreiber PW, Kuster SP, Hasse B, Bayard C, Ruegg C, Kohler P, Keller PM, Bloemberg GV, Maisano F, Bettex D, Halbe M, Sommerstein R, Sax H. Reemergence of Mycobacterium chimaera in heater-cooler units despite intensified cleaning and disinfection protocol. Emerg Infect Dis. 2016;22(10):1830-3. Disponible à l'adresse: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/10/16-0925_article.
- 27. Sorin Group. Sorin 3T Heater-Cooler System [Internet] [mise à jour en 2016; consulté le 16 mars 2017]. Disponible à l'adresse : http://www.livanova.sorin.com/products/cardiac-surgery/perfusion/hlm/3t.
- 28. Kanamori H, Weber DJ, Rutala WA. Healthcare-associated Mycobacterium chimaera transmission and infection prevention challenges: Role of heater-cooler units as a water source in cardiac surgery. Clin Infect Dis. 2017;64(3):343-6. Disponible à l'adresse: http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2016/12/23/cid.ciw755.full.pdf+html.
- 29. Chand M, Lamagni T, Kranzer K, Hedge J, Moore G, Parks S, Collins S, del Ojo Elias C, Ahmed N, Brown T, Smith EG, Hoffman P, Kirwan P, Mason B, Smith-Palmer A, Veal P, Lalor MK, Bennett A, Walker J, Yeap A, Isidro Carrion Martin A, Dolan G, Bhatt S, Skingsley A, Charlett A, Pearce D, Russell K, Kendall S, Klein AA, Robins S, Schelenz S, Newsholme W, Thomas S, Collyns T, Davies E, McMenamin J, Doherty L, Peto TE, Crooke D, Zambon M, Phin N. Insidious risk of severe Mycobacterium chimaera infection in cardiac surgery patients. Clin Infect Dis. 2016;64(3):335-42. Disponible à l'adresse: http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2016/12/05/cid.ciw754.full.pdf+html.
- 30. Centers for Disease Control and Prevention. Contaminated devices putting open-heart surgery patients at risk [Internet]. Atlanta (GA): CDC [mise à jour le 13 oct 2016; consulté le 16 mars 2017]. Disponible à l'adresse : http://www.cdc.gov/media/releases/2016/p1013-contaminated-devices-.html.

- 31. Miller MM, Baer L, Freer C, Hnatuck P, Julian KG, Mincemoyer S, Snyder R, Whitener C. Mycobacterium chimaera infections following open chest cardiac surgery Pennsylvania. Am J Infect Control. 2016;44 Suppl(6 Suppl):S26-7. Disponible à l'adresse: http://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553(16)30223-1/abstract.
- 32. Appenheimer AB, Diekema DJ, Berriel-Cass D, Crook T, Daley CL, Dobbie D, Edmond M, Hellinger W, Ince D, Julian KG, Lampen R, Arbulu R, Cooper E, Curley E III, De Sanctis J, Freer C, Strong M, Gajurel K, Hasan N, Walker S, Whitener C. Mycobacterium chimaera outbreak response: experience from four United States healthcare systems [Abstract] [Internet]. Open Forum Infect Dis; 2016 [consulté le 16 mars 2017];3(Supp 1);S2392. Disponible à l'adresse: https://academic.oup.com/ofid/article/2637746/Mycobacterium-chimaera-Outbreak-Response.
- 33. Tan N, Sampath R, Abu Saleh OM, Tweek MS, Jevremovic D, Alniemi S, Wengenack NL, Sampathkumar P, Badley AD. Disseminated Mycobacterium chimaera infection after cardiothoracic surgery. Open Forum Infect Dis. 2016;3(3):ofw131. Disponible à l'adresse: http://ofid.oxfordjournals.org/content/3/3/ofw131.full.
- 34. L'ICM avise ses patients opérés à coeur ouvert depuis 2012 d'un risque d'infection [Internet]. Montréal (QC): Institut de Cardiologie de Montréal; 2016 Oct. 24 [consulté le 2017 Mar 16]. Disponible à l'adresse : http://www.icm-mhi.org/fr/salle-presse/nouvelles/licm-avise-ses-patients-operes-coeur-ouvert-depuis-2012-dun-risque-dinfection.
- Garvey MI, Ashford R, Bradley CW, Bradley CR, Martin TA, Walker J, Jumaa P. Decontamination of heater-cooler units associated with contamination by atypical mycobacteria. J Hosp Infect. 2016;93(3):229-34. Disponible à l'adresse: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195670116001274.
- 36. Hnatuck P, Brumbach A, Stolberg DA, Snyder R, Baer L, Mincemoyer S, Whitener C, Julian KG. A case study: discordant results in mycobacterial culturing of cardiac bypass heater-cooler machines—seek and you may find. Am J Infect Control. 2016;44(6, Suppl 2):S50. Disponible à l'adresse: http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2016.04.042.
- 37. Gotting T, Jonas D, Scheibert D, Klassen S, Ebner W. Infection risk in cardiothoracic surgery due to contaminated heater cooler units. From 3rd International Conference on Prevention and Infection Control (ICPIC 2015). BioMed Central [Internet]. 2015 4(Suppl 1):73. Disponible à l'adresse: http://www.aricjournal.com/content/4/S1/P73.



Évaluation de la surveillance de l'infection tuberculeuse latente dans la région de Peel, en Ontario, 2010 à 2014

JA Majerovich^{1,2}, L Fernandes², M Varia^{2*}

Résumé

Contexte : Au Canada, l'identification et la prise en charge des personnes présentant une infection tuberculeuse latente (ITL) sont essentielles pour la prévention de l'évolution de l'infection tuberculeuse latente en tuberculose active. Dans la région de Peel, une grande municipalité de l'Ontario où la moitié de la population est née à l'étranger, les données de surveillance de l'infection tuberculeuse latente sont également cruciales pour la compréhension de l'épidémiologie locale de tuberculose.

Objectif : Évaluer l'utilité et la qualité des données de surveillance de l'infection tuberculeuse latente recueillies par l'intermédiaire du Système d'information sur la santé publique intégré (SISP-i) de 2010 à 2014, et formuler des recommandations dans le but d'améliorer la surveillance dans la région de Peel.

Méthodologie : Utilisation du cadre du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) pour l'évaluation de la surveillance. L'évaluation de la qualité des données portait sur l'exhaustivité et la validité des variables clés de la base de données du SISP-i. L'utilité des données de surveillance dans l'orientation des processus décisionnels des programmes a été évaluée dans le cadre d'entrevues avec les intervenants du bureau de santé publique de Peel.

Résultats: Sur 6 576 registres du SISP-i évalués, les données relatives au sexe et à la date de naissance étaient complétées à plus de 99 %, tandis que plus de la moitié des champs dédiés aux facteurs de risque étaient vides ou portaient la mention « inconnu ». Une comparaison de 192 dossiers papier aux registres correspondants du SISP-i a permis d'identifier des erreurs de codage dans plus de 40 % des champs dédiés aux facteurs de risque du SISP-i. L'achèvement du traitement décrit dans le SISP-i (20 %) était inférieur aux données obtenues lors d'une enquête téléphonique de suivi des cas (50 %). Les intervenants ont jugé les données de surveillance utiles (100 %). Toutefois, ils ont formulé des recommandations visant à améliorer l'analyse et la collecte des données.

Conclusion: L'évaluation de la surveillance de l'infection tuberculeuse latente à des fins d'amélioration de l'utilité et de la qualité des données pour la planification de programmes est essentielle pour l'éradication de la tuberculose. Cette évaluation a donné lieu à la standardisation des processus de saisie de données et à la poursuite du suivi direct auprès des patients atteints d'une infection tuberculeuse latente pour confirmer l'achèvement du traitement. Des efforts sont actuellement déployés pour tenter de comprendre les obstacles à l'amorce et à l'achèvement du traitement.

Citation proposée : Majerovich JA, Fernandes L, Varia M. Évaluation de la surveillance de l'infection tuberculeuse latente dans la région de Peel, en Ontario, 2010 à 2014. Relevé des maladies transmissibles au Canada. 2017;43(5):127-32.

Introduction

L'infection à Mycobacterium tuberculosis peut donner lieu à une infection tuberculeuse latente (ITL) ou à une tuberculose active (1). L'évolution de l'infection tuberculeuse latente en tuberculose active peut être réduite de 90 % maximum grâce à un traitement préventif de neuf mois (1,2). L'Organisation mondiale de la Santé a déterminé qu'une meilleure identification et une meilleure prise en charge des personnes atteintes d'une infection tuberculeuse latente présentant un risque plus élevé d'évoluer en tuberculose

active sont essentielles pour permettre d'atteindre les nouveaux objectifs d'éradication de la tuberculose (3). Bien que le Canada présente une faible incidence globale de la tuberculose, les taux sont supérieurs dans les sous-populations telles que les immigrants provenant de pays où l'incidence de la maladie est élevée, les personnes voyageant à destination de ces pays et les Canadiens autochtones. La région de Peel est une grande municipalité de l'Ontario comptant 1,4 million d'habitants. La

Affiliations

- ¹ Division de la formation et de l'intervention pour le service sur le terrain de l'Agence de la santé publique du Canada, Ottawa (Ontario)
- ² Bureau de santé publique de Peel, Mississauga, (Ontario)

*Correspondance: monali.varia@ peelregion.ca



moitié (50,5 %) de la population de Peel est née à l'étranger, dont une grande partie dans les pays où la tuberculose est endémique. Cette proportion est supérieure au pourcentage d'habitants de l'Ontario nés à l'étranger (28,5 %) (4). En 2014, le taux d'incidence standardisé en fonction de l'âge de la tuberculose active dans la région de Peel était de 9,1 pour 100 000, contre 4,0 pour 100 000 en Ontario (5). Chaque année, près de 1 200 cas d'infection tuberculeuse latente sont signalés au service de santé publique local, le bureau de santé publique de Peel (6).

L'identification et la prise en charge des personnes atteintes d'une infection tuberculeuse latente présentant un risque accru d'évoluer en tuberculose active constituent un élément clé de la stratégie de prévention de l'évolution de l'infection tuberculeuse latente en tuberculose active. Les Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse visent qu'au moins 80 % de ces personnes présentant une infection tuberculeuse latente qui commencent le traitement prendront le nombre requis de doses (1). Les données de surveillance de l'infection tuberculeuse latente de Peel permettent de suivre l'achèvement du traitement, d'identifier les groupes de population présentant un risque accru de développer une infection active et d'évaluer l'efficacité des interventions relatives au programme.

Malgré l'importance de la surveillance dans l'évaluation de l'efficacité des efforts de prévention et de lutte contre la tuberculose, les données probantes publiées permettant d'évaluer la surveillance de l'infection tuberculeuse latente sont limitées (7-9). Les objectifs de cette étude étaient a) d'évaluer les données de surveillance de l'infection tuberculeuse latente recueillies par l'intermédiaire du Système d'information sur la santé publique intégré (SISP-i) de l'Ontario sur la base de l'évaluation de deux critères (qualité [exhaustivité et validité] et utilité des données) et b) de formuler des recommandations pour améliorer la surveillance de l'infection tuberculeuse latente dans la région de Peel.

En Ontario, le Système d'information sur la santé publique intégré (SISP-i) est la base de données utilisée par tous les services de santé publique pour signaler les cas de maladie à déclaration obligatoire (dont l'infection tuberculeuse latente) au ministère de la Santé et des Soins de longue durée, conformément à la Loi sur la protection et la promotion de la santé de l'Ontario, L.R.O. 1990 (10,11). Les données sur les cas d'infection tuberculeuse latente sont signalées de façon passive au bureau de santé publique de Peel par des sources de déclaration locales telles que les hôpitaux et les cliniciens de la collectivité. Lorsqu'un cas d'infection tuberculeuse latente est signalé au bureau de santé publique de Peel, des infirmières en santé publique indiquent les renseignements le concernant sur un dossier papier. Ces données sont ensuite saisies dans le SISP-i. Les épidémiologistes du bureau de santé publique de Peel analysent régulièrement les données de surveillance afin d'identifier les répercussions des programmes.

Méthodologie

L'évaluation du système de surveillance de l'infection tuberculeuse latente était fondée sur le cadre du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) (12). Ce cadre a été choisi pour l'accent qu'il mettait sur la qualité des données, qui était un objectif principal de l'évaluation de la surveillance. Les critères de surveillance évalués sont résumés dans le **tableau 1**. L'exhaustivité interne, ainsi

que la validité externe et interne des données ont été choisies car les processus décisionnels des programmes sont fondés sur les renseignements disponibles dans le SISP-i. L'utilité des données a été choisie dans le but d'identifier les points forts de la surveillance et les possibilités d'améliorer l'utilisation des données dans le cadre des mesures de santé publique.

Tableau 1 : Critères de surveillance évalués concernant l'infection tuberculeuse latente

Critère	Définition
Exhaustivité interne	Proportion de champs de données complétés dans la base de données
Validité interne	Ampleur des erreurs dans le système de surveillance, par exemple, erreurs de codage dans le transfert d'un niveau du système au suivant
Validité externe	Exactitude des renseignements consignés sur les cas par rapport à une base de données externe ou à une « référence »
Utilité	Utilité des résultats de la surveillance pour les mesures de santé publique

Exhaustivité interne : L'exhaustivité interne a été mesurée par le calcul de la proportion de réponses manquantes (champs vides ou portant la mention « inconnu ») pour certaines variables. Il s'agit notamment des variables suivantes : caractéristiques démographiques du client (date de naissance, sexe, origine), facteurs de risque (facteurs sociaux comportementaux, exposition, facteurs de risque médicaux) et variables liées au traitement (date de début et de fin du traitement indiquée par le client ou son médecin). Les champs de données concernés de tous les cas d'infection tuberculeuse latente dans la région de Peel signalés entre 2010 et 2014 ont été extraits de la base de données du SISP-i à l'aide du logiciel Cognos ReportNet et analysés dans Stata 14.

Validité interne: Avec, pour référence, les dossiers papier du bureau de santé publique de Peel concernant les cas d'infection tuberculeuse latente, la validité interne a été évaluée par la comparaison des données du SISP-i à celles du dossier papier pour les variables en question. En raison du grand nombre de cas d'infection tuberculeuse latente, une taille d'échantillon de 203 cas d'ITL de l'année 2014 a été calculée sur la base d'un intervalle de confiance à 95 %, ainsi qu'une taille de population de 1 157, une fréquence hypothétique de 20 % du facteur de résultat dans la population et un effet du plan de sondage de 1,0 pour un échantillon aléatoire (www.openepi.com/SampleSize/SSPropor.htm). Un dossier sur cinq a été échantillonné à partir de 2014 et 192 dossiers ont été évalués car certains n'ont pu être immédiatement localisés.

Validité externe : La validité externe a été évaluée par comparaison des données d'achèvement du traitement contre l'infection tuberculeuse latente du SISP-i pour la période 2010 à 2014 aux données d'achèvement du traitement obtenues au cours du suivi téléphonique actif des cas d'infection tuberculeuse latente. L'enquête téléphonique sur les cas d'infection tuberculeuse latente a été réalisée par le personnel du bureau de santé publique de Peel, de juillet 2015 à avril 2016. Les personnes en question avaient débuté leur traitement. Étant donné que le traitement de première intention (1) contre l'infection tuberculeuse latente dure généralement neuf mois, l'infection tuberculeuse latente a probablement

été diagnostiquée, chez les 208 clients contactés, en 2014 et en 2015.

Utilité: Huit entrevues semi-structurées ont été menées en personne auprès d'intervenants internes du bureau de santé publique de Peel. L'objectif était d'évaluer l'utilité de la surveillance de l'infection tuberculeuse latente dans l'orientation des mesures de santé publique. Les intervenants ont été choisis de façon à ce que différents points de vue soient représentés : celui des infirmières en santé publique de première ligne, directement impliquées dans le fonctionnement du système, mais également celui des décideurs de la santé publique, notamment du médecin hygiéniste. Les intervenants ont été invités à donner leur opinion sur les mesures prises en fonction des données de surveillance, ainsi que sur les défis et les occasions propres à la surveillance. Leurs réponses ont été consignées en format texte. Trois épidémiologistes du bureau de santé publique de Peel (J.A.M., M.V. et un épidémiologiste spécialiste de la tuberculose) ont procédé à une analyse des données. Ils ont commencé par évaluer les thèmes, un par un, pour parvenir à un consensus concernant les thèmes communs à l'aide d'une méthode facilitée par petits groupes.

Résultats

Exhaustivité interne : Pour les 6 576 cas d'infection tuberculeuse latente, les données concernant le sexe et la date de naissance des personnes étaient pratiquement complétées à 100 % (tableau 2). Parmi les cas d'infection tuberculeuse latente dont l'origine était manquante ou « inconnue » (n = 1 716), 0,1 % mentionnaient la province de naissance et 1,9 %, le pays de naissance. L'exhaustivité était sous-optimale pour les champs de données suivants : date de fin de traitement (champ incomplet à 64,6 %), date de début de traitement (champ incomplet à 52,3 %) et facteur de risque (champ incomplet à 54,7 %).

Tableau 2 : Exhaustivité interne des champs de données relatifs à l'infection tuberculeuse latente

Variable	Nombre total de cas enregistrés	Nombre (%) de cas dont les champs de données étaient manquants	Nombre (%) de cas dont les champs de données présentaient la mention « inconnu »	Nombre (%) de cas dont les champs de données étaient complétés intégralement
Date de naissance	6 576	0 (0)	0 (0)	6 576 (100)
Sexe	6 576	0 (0)	46 (0,7)	6 530 (99,3)
Origine	6 576	7 (0,1)	1 709 (26,0)	4 860 (73,9)
Facteur de risque	6 576	270 (4,1)	3 326 (50,6)	2 980 (45,3)
Date de début de traitement	6 576	3 436 (52,3)	0 (0)	3 140 (47,7)
Date de fin de traitement ¹	3 140	2 030 (64,6)	0 (0)	1 110 (35,4)

Abréviation : %, pourcentage

Validité interne : À l'exception des données de facteur de risque, toutes les variables évaluées présentaient une validité interne élevée (> 94 %) (tableau 3). Concernant le facteur de risque, 57 % des réponses relatives au SISP-i ne correspondaient pas à celles du dossier papier. Parmi ces données discordantes (concernant le facteur de risque médical), 46,3 % présentaient un facteur de risque médical « inconnu » dans le SISP-i, tandis que sur le dossier papier, le médecin du client avait spécialement indiqué l'absence de facteur de risque médical. En outre, 10,9 % des dossiers papier examinés présentaient un facteur de risque médical non consigné dans le SISP-i.

Tableau 3 : Validité interne des champs de données relatifs à l'infection tuberculeuse latente $(N = 192^1)$

Variable	Nombre (%) de cas présentant des données valides
Sexe	191 (99,5)
Date de naissance	190 (99,0)
Résultat du traitement	190 (99,0)
Motif de fin du traitement	189 (98,4)
Pays de naissance (immigration)	188 (97,9)
Date de fin de traitement	185 (96,4)
Date de début de traitement	181 (94,3)
Facteur de risque	110 (57,3)

Abréviation : %, pourcentage

¹Nombre total de dossier papier examinés

Validité externe: Le suivi téléphonique actif des 208 cas d'infection tuberculeuse latente ne présentant pas la date de fin de traitement dans le SISP-i a permis de déterminer un taux d'achèvement du traitement de 50 %. Ceci a été comparé au taux d'achèvement du traitement consigné dans le SISP-i, qui était d'environ 20 % entre 2010 et 2013 (tableau 4). En 2014, le taux d'achèvement du traitement contre l'infection tuberculeuse latente dans le SISP-i était de 28 %. Toutefois, cette valeur inclut les clients qui ont participé à l'enquête téléphonique, et dont la date de fin de traitement a ensuite été saisie dans le SISP-i. Aucune nouvelle intervention susceptible de justifier cette augmentation n'a été entreprise.

Tableau 4 : Validité externe des taux d'achèvement du traitement contre l'infection tuberculeuse latente

Année	Nombre total de cas ayant commencé le traitement	Nombre (%) de cas dont l'achèvement du traitement est indiqué dans le SISP-i
2010	723	141 (19,5)
2011	698	149 (21,3)
2012	589	118 (20,0)
2013	602	115 (19,1)
2014	528	149 (28,2)

Abréviations : %, pourcentage; SISP-i, Système d'information sur la santé publique intégré

Utilité: Le taux de réponse des entrevues avec les intervenants clés était de 100 %. Globalement, les données de surveillance ont été jugées utiles à la planification et à la mise en œuvre des programmes (100 %). Toutefois, l'évaluation a permis de dégager trois thèmes s'accompagnant de recommandations destinées

¹Calculée à partir du nombre total de clients ayant commencé le traitement contre l'infection tuberculeuse latente comme dénominateur



à améliorer l'utilité des données de surveillance de l'infection tuberculeuse latente :

- La surveillance passive, qui dépend de l'envoi, par les cliniciens, des formulaires complétés, constitue un obstacle à l'exhaustivité des renseignements sur les facteurs de risque et l'achèvement du traitement. Une personne interrogée a indiqué que « la qualité (l'exhaustivité) des données est conforme à la qualité des données que nous recevons des médecins... nous constatons des lacunes au niveau des données relatives aux facteurs de risque et à l'achèvement du traitement ». Parmi les stratégies proposées pour améliorer la qualité des données transmises par les cliniciens de la collectivité, citons le système d'alerte relative au dossier médical électronique. Une autre personne interrogée a expliqué les conséquences de ces données incomplètes sur la capacité à élaborer des interventions efficaces de prévention et de lutte contre l'infection. « (Il existe des) lacunes dans les déclarations des médecins et au niveau de l'exhaustivité des formulaires de surveillance... nous ne savons pas quelle population cibler et surveiller de plus près. »
- 2. Le personnel du bureau de santé publique de Peel utilise les données de surveillance pour orienter les mesures de santé publique. Une personne interrogée a déclaré : « un rapport de surveillance a mis en évidence des taux élevés de tuberculose active et un faible taux de cas signalés d'infection tuberculeuse latente dans la municipalité de Peel... les infirmières spécialistes de la tuberculose ont donc mené des activités de sensibilisation auprès des médecins afin qu'ils sachent quelle population cibler dans le cadre du dépistage afin d'améliorer le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente » (pour détecter et traiter les cas d'infection tuberculeuse latente, et éviter ainsi que l'infection évolue en tuberculose active).
- Il est possible de renforcer l'utilité des données de surveillance de l'infection tuberculeuse latente pour la prise de mesures en améliorant l'analyse des données et la collecte de données en fonction du contexte local. Une personne interrogée a posé les questions suivantes : « Dans quelle mesure les données sont-elles conformes à la réalité de l'infection tuberculeuse latente dans la région de Peel? Les cas de tuberculose active dans la région de Peel proviennent-ils de cas connus d'infection tuberculeuse latente (et dans lesquels il était possible d'intervenir)? » Une autre personne interrogée a indiqué que les politiques actuelles en matière de dépistage des immigrants exigent de nombreuses ressources pour « un risque de transmission qui n'est pas considérable (dans la région de Peel); il convient d'adapter les interventions relatives à la tuberculose au contexte local ».

Discussion

L'évaluation de la surveillance de l'infection tuberculeuse latente dans la région de Peel a permis d'identifier une grande exhaustivité (> 99 %) des variables démographiques, une excellente validité (> 99 %) de la plupart des champs du SISP-i et un achèvement du traitement contre l'infection tuberculeuse latente supérieur à ce qui a été indiqué dans le SISP-i. Toutefois, moins de la moitié des données concernant les facteurs de risque du SISP-i sont complètes et un peu plus de la moitié de ces données sont valides. Ce constat met en évidence les limites du SISP-i et la nécessité de modifier les processus de saisie des données et de gestion des cas. Néanmoins, la surveillance de l'infection tuberculeuse latente dans la région de Peel s'est

avérée utile dans l'orientation des mesures de santé publique, telles que les interventions de sensibilisation auprès des médecins.

Plusieurs possibilités d'amélioration de la qualité des données ont été identifiées. Avec 54,7 % de données sur les facteurs de risque de l'infection tuberculeuse latente manquantes ou « inconnues », il convient de standardiser les processus de saisie de données. En l'absence de champ où préciser « aucun facteur de risque médical », ce renseignement a été indiqué comme « inconnu » dans le SISP-i, ce qui explique en partie les discordances. Toutefois, 10,9 % des cas d'infection tuberculeuse latente présentaient un facteur de risque médical dans le dossier papier, non consigné dans le SISP-i. L'exactitude des données sur les facteurs de risque saisies dans le SISP-i est particulièrement importante du point de vue coûts-avantages car des ressources pourraient être mobilisées pour suivre les cas d'infection tuberculeuse latente présentant un risque accru d'évoluer en tuberculose active (par exemple, en raison d'un facteur de risque médical). La validité et l'exhaustivité des données sur les facteurs de risque sont absolument nécessaires. Elles permettront d'identifier les groupes de population présentant un risque accru et nécessitant des mesures ciblées.

La question du pourcentage élevé (64,6%) de données sur la date de fin de traitement manquantes ou « inconnues » est en train d'être traitée. Le système actuel passif de déclaration des médecins contribue au faible pourcentage de données renseignées sur l'achèvement du traitement contre l'infection tuberculeuse latente. Le suivi téléphonique actif des cas d'infection tuberculeuse latente par le personnel du bureau de santé publique permet de mieux saisir les données sur l'achèvement du traitement; toutefois, avec plus de 1 200 cas d'infection tuberculeuse latente signalés dans la région de Peel chaque année, cette méthode n'est pas viable. À plus long terme, la mise au point de solutions technologiques à même de faciliter la déclaration, par les cliniciens, des facteurs de risque et de l'achèvement du traitement au bureau de santé publique est à l'étude. Il serait également utile d'inviter les cliniciens de la collectivité à participer à une consultation avec les intervenants externes afin qu'ensemble, ils puissent déterminer comment résoudre les problèmes qu'ils rencontrent dans la déclaration des données relatives à l'infection tuberculeuse latente.

L'un des points forts de cette évaluation repose sur les recommandations qu'elle a permis de formuler en vue de l'amélioration de l'utilité des données de surveillance, comme la réalisation d'analyses spécifiques permettant de mieux comprendre la population touchée par l'infection tuberculeuse latente dans la région de Peel. Par exemple, les intervenants internes ont abordé le rôle du bureau de santé publique dans la prise en charge des cas d'infection tuberculeuse latente détectés lors du dépistage de la tuberculose auprès des nouveaux immigrants au Canada. Ce thème, qui s'est dégagé des entrevues réalisées, a incité la municipalité de Peel à réanalyser les données disponibles sur la tuberculose à partir de 2015. Elle a ainsi constaté que 23 % des personnes atteintes de tuberculose nées à l'étranger ont reçu le diagnostic un à cinq ans après avoir immigré au Canada, tandis que 40 % des cas de tuberculose active sont diagnostiqués après plus de 15 ans passés au Canada (données non publiées). Bien que plusieurs raisons peuvent expliquer cet état de fait (par exemple, développement d'affections chroniques augmentant le risque de réactivation, ou retour dans le pays de naissance donnant lieu à une réexposition à la tuberculose), le risque de développer la tuberculose pour les cas de la région de Peel n'est pas maximal au moment de l'immigration des personnes au Canada et de l'intervention des autorités de santé publique. D'autres analyses visant à



examiner les différences entre les personnes atteintes d'infection tuberculeuse latente qui achèvent leur traitement et celles qui ne le terminent pas sont également en cours.

Deux limites influent sur les résultats de l'évaluation. Dans l'idéal, dans le cadre de l'évaluation de la validité externe, les données de surveillance devraient être mesurées par rapport à une référence. Les auteurs de cet article n'avaient pas accès aux dossiers des patients atteints d'infection tuberculeuse latente tenus par les cliniciens de la collectivité. Par conséquent, ils ont eu recours, à titre de référence, à une enquête téléphonique sur les cas d'infection tuberculeuse latente afin de déterminer si le traitement avait été achevé. Si le suivi téléphonique du bureau de santé publique de Peel auprès d'un échantillon de cas d'infection tuberculeuse latente a mis en évidence les lacunes dans le signalement de l'achèvement du traitement dans le SISP-i, l'ampleur de ces lacunes n'a toutefois pas pu être quantifiée. Toutefois, il existe aussi un risque que les personnes atteintes d'infection tuberculeuse latente ne soient pas conscientes qu'elles n'ont pas terminé le traitement intégral, d'une durée de neuf mois. L'auto-déclaration de l'achèvement du traitement peut donc avoir donné lieu à une surestimation. La seconde limite réside dans l'incapacité à évaluer l'exhaustivité (ou la sensibilité) externe, c'est-à-dire la mesure dans laquelle les cas d'infection tuberculeuse latente de la région de Peel ont été saisis par le système de surveillance actuel. Une étude portant sur la surveillance de l'infection tuberculeuse latente dans l'État du Massachusetts (États-Unis) a mis en évidence une probable sous-estimation de l'infection tuberculeuse latente, ainsi que l'insuffisance du caractère obligatoire du signalement dans la détection de l'infection tuberculeuse latente (7). Les auteurs suggèrent d'améliorer le dépistage ciblé, ou de procéder à une surveillance active de l'infection tuberculeuse latente ou à une surveillance en laboratoire pour éradiquer la tuberculose aux États-Unis. Ces stratégies peuvent également s'appliquer à la région de Peel.

L'exactitude des données de surveillance de l'infection tuberculeuse latente, ainsi que leur utilité dans l'orientation des mesures de santé publique sont essentielles pour la prévention et la lutte contre la tuberculose. Les Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse visent qu'au moins 80 % des personnes présentant une infection tuberculeuse latente qui commencent un traitement doivent l'achever. Au cours de cette évaluation, le suivi téléphonique réalisé auprès des cas d'infection tuberculeuse latente de la région de Peel a permis d'identifier un taux d'achèvement du traitement de 50 %, un taux nettement inférieur à l'objectif national. Tandis que le bureau de santé publique poursuit sa surveillance active de façon à établir les taux réels d'achèvement du traitement contre l'infection tuberculeuse latente, des efforts sont également déployés pour tenter de comprendre les obstacles à l'amorce et à l'achèvement de ce traitement dans la région de Peel. Cette évaluation de la surveillance devrait s'appliquer à d'autres provinces et territoires du Canada, ainsi qu'à d'autres pays développés, en particulier ceux qui accueillent des sous-populations présentant des taux supérieurs de tuberculose active. L'évaluation et l'amélioration de la surveillance de l'infection tuberculeuse latente sont essentielles pour faire progresser les efforts d'éradication de la tuberculose au Canada.

Déclarations des auteurs

J.A.M. – Conceptualisation, méthodologie, analyse officielle, enquête, rédaction de l'ébauche originale, examen et révision L.F. – Conceptualisation, rédaction-examen et révision M.V. – Conceptualisation, méthodologie, rédaction-examen et révision, supervision

Conflit d'intérêts

Aucun.

Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier les cliniciens de la collectivité de Peel, qui ont transmis les données sur l'infection tuberculeuse latente. Ils remercient également, au sein du bureau de santé publique de Peel, le personnel du programme dédié à la tuberculose, M. Baltazar, S. Raju, G. Kujbida, M. Horn, A. Richards, R. Strange, I. Mogck, K. Bingham et M. Hau. Ils remercient également, au sein de l'Agence de la santé publique du Canada, F.W. Tremblay, D. Paquette, M. Wood, N. Gilbert, M. McGuire, la Division de la formation et de l'intervention pour le service sur le terrain et le Programme canadien d'épidémiologie de terrain Cohorte 41.

Financement

Ces travaux ont bénéficié du soutien du bureau de santé publique de Peel et du Programme canadien d'épidémiologie de terrain de l'Agence de la santé publique du Canada.

Références

- Agence de la santé publique du Canada, Société
 Canadienne de thoracologie. Normes canadiennes pour la
 lutte antituberculeuse 7e édition, 2013 [Internet]. Ottawa:
 ASPC; 2014 [consulté le 25 fév 2017]. Disponible à l'adresse:
 http://www.lignesdirectricesrespiratoires.ca/sites/all/files/
 NCLA_FR_7_edition.pdf.
- Kiazyk S, Ball TB. L'infection tuberculeuse latente : un aperçu. Relevé des maladies transmissible au Canada. 2017;43(3):62-6. Disponible à l'adresse : http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/17vol43/dr-rm43-3-4/ar-01-fra.php.
- Organisation mondiale de la Santé. Mise en œuvre de la stratégie pour mettre fin à la tuberculose : point essentiels [Internet]. Genève: OMS; 2015 [consulté le 3 mars 2017]. Disponible à l'adresse : www.who.int/tb/publications/2015/ The_Essentials_to_End_TB/fr/.
- Statistique Canada. Enquête nationale auprès des ménages (ENM) [Internet]. Ottawa: Statistique Canada [mise à jour le 05 oct 2011; consulté le 15 mars 2017]. Disponible à l'adresse: http://www23.statcan.gc.ca/imdb/p2SV_f.pl?Funct ion=getSurvey&SDDS=5178.
- Santé publique Ontario. Incidence du fardeau des maladies infectieuses à déclaration obligatoire (en anglais) [Internet]. Incidence de la tuberculose. Toronto: Santé publique Ontario [mise à jour le 15 mai 2016; consulté le 15 mars 2017]. Disponible à l'adresse: http://www.publichealthontario.



- ca/fr/DataAndAnalytics/Snapshots/Pages/Reportable-Burdensome-Infectious-Disease-Incidence.aspx.
- 6. Ministère de la Santé et des Soins de longue durée de l'Ontario. Integrated Public Health Information System (iPHIS) database. Toronto: Gouvernement de l'Ontario; 2017. Données extraites par Peel Public Health, 2016 Mar 08. D'autre renseignements aux : https://www.peelregion.ca/health/statusdata/DataSources/HSD12_17.asp.
- 7. Hochberg N, Kubiak R, Tibbs A, Elder H, Sharnprapai S, Etkind S, Horsburgh Jr. C. Effectiveness of reporting on latent tuberculosis infection in Massachusetts, 2006–2008. Public Health Action. 2014 Mar 21;4(1):53-55.
- Theocharopoulos G, Antoine D. Questioning the usefulness of the latent tuberculosis infection (LTBI) surveillance in children in France, 2010-2014. In: European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology abstract book. Stockholm: ECDC; 2016. p.112. Disponible à l'adresse: http://ecdc.europa.eu/en/ESCAIDE/programme/ abstract-book/Documents/ESCAIDE%20Abstract%20 Book%202016.pdf.
- Sanderson J, Virkud A, Trieu L, Jacobson L, Crossa A, Ahuja
 Leveraging electronic health record data to evaluate the

- completeness of provider reporting for latent tuberculosis infection, New York City, 2013. Poster presentation: Council of State and Territorial Epidemiologists Annual Conference proceedings. June 2016. Disponible à l'adresse: https://cste.confex.com/cste/2016/webprogram/start.html.
- 10. Gouvernement de l'Ontario. Protection et la promotion de la santé (loi sur la), L.R.O. 1990, chap.H.7 [consulté le 15 mars 2017]. Disponible à l'adresse : https://www.ontario.ca/fr/lois/loi/90h07.
- 11. Ministère de la Santé et des Soins de longue durée. Normes de santé publique de l'Ontario: Protocole de prévention et de contrôle de la tuberculose, 2008 [Internet]. Toronto: Gouvernement de l'Ontario; 2008 [consulté le 25 fév 2017]. Disponible à l'adresse: http://www.health.gov.on.ca/fr/pro/programs/publichealth/oph_standards/docs/tuberculosis_prevention_controlf.pdf.
- 12. European Centre for Disease Prevention and Control. Technical document. Data quality monitoring and surveillance system evaluation [Internet]. Stockholm: ECDC; 2014 [consulté le 24 fév 2017]. Disponible à l'adresse: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Dataquality-monitoring-surveillance-system-evaluation-Sept-2014. pdf.





La bactériémie chez les enfants en bas âge après l'introduction de vaccins conjugués contre le pneumocoque

L'évaluation du risque pour Mycobacterium chimaera

Source : Greenhow TL, Hung YY, Herz A. Bacteremia in children three to 36 months old after introduction of conjugated pneumococcal vaccines. Pediatrics. Le 10 mars 2017. pii:e20162098. doi:10.1542/peds. 2016-2098. [Publié en ligne avant impression]. Disponible à l'adresse : https://www.ncbi.nlm. nih.gov/pubmed/28283611. (En anglais seulement).

Contexte et objectifs: En juin 2010, l'entreprise Kaiser Permanente du nord de la Californie a remplacé tous les vaccins conjugués heptavalents contre le pneumocoque (PCV7) par le vaccin conjugué 13-valent contre le pneumocoque (PCV13). Nos objectifs étaient de comparer l'incidence de bactériémie chez les enfants âgés de trois à 36 mois au cours de trois périodes: la période pré-PCV7, la période post-PCV7/préPCV13, et la période post-PCV13.

Méthodologie : Nous avons conçu un examen rétrospectif des dossiers médicaux électroniques relatifs à tous les prélèvements sanguins aux fins de culture effectués auprès d'enfants âgés de trois à 36 mois par Kaiser Permanente du nord de la Californie entre le 1^{er} septembre 1998 au 31 août 2014 dans les cliniques externes, les services des urgences et au cours des 24 premières heures d'hospitalisation.

Résultats: Au cours de la période visée par l'étude, 57 733 prélèvements aux fins de culture ont été effectués auprès de la population d'enfants âgés de trois à 36 mois. La mise en œuvre de la vaccination systématique avec le vaccin conjugué contre le pneumocoque a permis de réduire de 95,3 % les cas de bactériémie à *Streptococcus pneumoniae*, qui sont passés de 74,5 à entre 10 et 3,5 par 100 000 enfants par an au cours de la période post-PCV13. Alors que les taux d'infection pneumococcique diminuaient, *Escherichia coli*, *Salmonella* spp et *Staphylococcus aureus* causaient 77 % des cas de bactériémie. Soixante-seize pour cent des tous les cas de bactériémie observés au cours de la période post-PCV13 ont pu être attribués à une source.

Conclusion: Aux États-Unis, grâce à la vaccination systématique, la bactériémie chez un jeune enfant auparavant en bonne santé est devenue rare. L'incidence de la bactériémie à pneumocoque ayant diminué, l'importance relative d'Escherichia coli, Salmonella spp et Staphylococcus aureus a augmenté. De nouvelles lignes directrices sont nécessaires pour le traitement des jeunes enfants fébriles dans un milieu de soins en consultation externe.

Source: Gouvernement du Canada. Résumé de l'évaluation du risque pour la santé publique associé aux infections à Mycobacterium chimaera chez les patients exposés à des échangeurs thermiques au Canada. Agence de la santé publique du Canada. Le 28 avril 2017. Disponible à l'adresse : https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/maladies-et-affections/evaluation-risque-contamination-echangeurs-thermiques-mycobacteries-non-tuberculeuses.html.

Le risque pour la santé publique associé aux infections à Mycobacterium chimaera (M. chimaera), un type de mycobactérie non tuberculeuse (MNT) chez des patients canadiens exposés à des échangeurs thermiques utilisés au cours d'une chirurgie nécessitant une dérivation cardiopulmonaire, n'est pas défini à l'heure actuelle, mais il est considéré comme étant faible à moyen. Le nombre de cas confirmés à l'échelle internationale est faible comparativement au nombre de patients ayant été exposés à des échangeurs thermiques lors d'une chirurgie nécessitant une dérivation cardiopulmonaire. Cependant, compte tenu de la longue période de latence, d'autres cas sont à prévoir. À ce jour, seuls les échangeurs thermiques Stöckert 3T fabriqués par LivaNova PLC (anciennement Sorin Group Deutschland GmbH) avant septembre 2014 ont été associés à des infections à M. chimaera. Bien que l'ampleur du risque d'exposition à M. chimaera soit incertaine, le risque posé par le report d'une chirurgie cardiaque est généralement jugé beaucoup plus élevé que le risque lié à cette infection, même lorsque le risque d'infection n'est pas entièrement atténué. La transmission interhumaine des MNT, telles que M. chimaera, est extrêmement rare et une prise en charge des cas par la santé publique n'est pas nécessaire. La présente évaluation est fondée sur les données probantes limitées disponibles, et est appelée à être revue et modifiée à mesure que de nouveaux renseignements seront connus.

RIVIC RELEVÉ DES MALADIES TRANSMISSIBLES AU CANADA

Agence de la santé publique du Canada 130, chemin Colonnade Indice de l'adresse 6503B Ottawa (Ontario) K1A 0K9 ccdr-rmtc@phac-aspc.gc.ca

Promouvoir et protéger la santé des Canadiens au moyen du leadership, de partenariats, de l'innovation et de la prise de mesures dans le domaine de la santé publique.

Agence de la santé publique du Canada Publication autorisée par la ministre de la Santé.

© Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2016

On peut aussi consulter cette publication en ligne: http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/17vol43/index-fra.php

Also available in English under the title: Canada Communicable Disease Report