

CCDR  RMTTC

1 September 2002 • Volume 28 • ACS-6

le 1^{er} septembre 2002 • Volume 28 • DCC-6

ISSN 1188-4169

An Advisory Committee Statement (ACS)**National Advisory Committee on Immunization (NACI)*****SUPPLEMENTARY STATEMENT FOR THE 2002-2003 INFLUENZA SEASON: UPDATE ON OCULO-RESPIRATORY SYNDROME IN ASSOCIATION WITH INFLUENZA VACCINATION****Preamble**

The National Advisory Committee on Immunization (NACI) provides Health Canada with ongoing and timely medical, scientific, and public-health advice relating to immunization. Health Canada acknowledges that the advice and recommendations set out in this statement are based upon the best current available scientific knowledge, and is disseminating this document for information purposes. Persons administering or using the vaccine should also be aware of the contents of the relevant product monograph(s). Recommendations for use and other information set out herein may differ from that set out in the product monograph(s) of the Canadian licensed manufacturer(s) of the vaccine(s). Manufacturer(s) have only sought approval of the vaccine(s) and provided evidence as to its safety and efficacy when used in accordance with the product monographs.

Overview

Health Canada conducts national surveillance of vaccine-associated adverse events (VAAEs). During the 2000-2001 influenza season, Health Canada was first notified of the occurrence of an increased number of persons reporting ocular and/or respiratory symptoms in association with receiving the influenza vaccination^(1,3). Enhanced surveillance for VAAEs was commenced. Provinces and territories collected additional information on cases with the use of a supplementary case report form in addition to the routine VAAE report form.

The pattern of symptoms reported with increased frequency in association with receiving the 2000-2001 influenza vaccine was recognized as an "oculo-respiratory syndrome" (ORS). Public health experts and Health Canada devised an ORS surveillance case definition for the 2000-2001 influenza season (henceforth to be called the "2000 surveillance definition") as follows: the presence of i) bilateral red eyes, and/or; ii) at least one of the following respiratory symptoms: cough, wheeze, chest tightness, difficulty breathing, or sore throat, and/or; iii) facial edema, occurring within 2 to 24 hours of influenza immunization and resolving within 48 hours.

* **Members:** Dr. V. Marchessault (Chairperson), Dr. A. King (Executive Secretary), J. Rendall (Administrative Secretary), Dr. I. Bowmer, Dr. G. De Serres, Dr. S. Dobson, Dr. J. Embree, Dr. I. Gemmill, Dr. J. Langley, Dr. A. McGeer, Dr. P. Orr, Dr. B. Tan, A. Zierler.

Liaison Representatives: S. Callery (CHICA), Dr. J. Carsley (CPHA), Dr. V. Lentini (DND), Dr. M. Douville-Fradet (ACE), Dr. T. Freeman (CFPC), Dr. R. Massé (CCMOH), K. Pielak (CNCI), Dr. J. Salzman (CATMAT), Dr. L. Samson (CPS), Dr. D. Scheifele (CAIRE), Dr. M. Wharton (CDC), Dr. A. McCarthy (CIDS).

Ex-Officio Representatives: Dr. M. Dawar (FNIHB), Dr. L. Palkonyay (BGTD), Dr. T. Tam (CIDPC).

† This statement was prepared by Dr. P. Orr and approved by NACI.

Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)**Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)*****DÉCLARATION SUPPLÉMENTAIRE POUR LA SAISON GRIPPALE 2002-2003 : LE POINT SUR LE SYNDROME OCULO-RESPIRATOIRE ASSOCIÉ AU VACCIN ANTIGRIPPAL****Préambule**

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à Santé Canada des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. Santé Canada reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans cette déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse le document à des fins d'information. Les personnes qui administrent ou utilisent le vaccin doivent également connaître le contenu des monographies de produit pertinentes. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu des monographies de produit établies par le fabricant autorisé du vaccin au Canada. Les fabricants ont uniquement fait approuver le vaccin et démontré son innocuité et son efficacité lorsqu'il est utilisé selon la monographie du produit.

Aperçu

Santé Canada exerce une surveillance nationale des effets secondaires associés aux vaccins (ESAV). Au cours de la saison grippale 2000-2001, Santé Canada a été avisé pour la première fois de la survenue d'un nombre accru de cas de symptômes oculaires ou respiratoires associés à la vaccination antigrippale⁽¹⁻³⁾. C'est alors que s'est amorcée une surveillance accrue des ESAV. Les provinces et les territoires ont recueilli des renseignements additionnels sur les cas en utilisant un formulaire supplémentaire de rapport de cas en plus du formulaire de rapport courant pour les ESAV.

Le profil des symptômes signalés de plus en plus souvent à la suite de la vaccination antigrippale 2000-2001 a été reconnu comme un «syndrome oculo-respiratoire» (SOR). Les experts en santé publique et Santé Canada ont préparé une définition de cas du SOR aux fins de la surveillance pour la saison grippale 2000-2001 (ci-après appelé «définition de 2000») : L'apparition i) d'une rougeur aux yeux, et/ou ii) au moins un des symptômes respiratoires suivants : toux, respiration sifflante, oppression thoracique, difficulté à respirer, mal de gorge, et/ou iii) oedème facial survenant entre 2 à 24 heures après l'administration du vaccin antigrippal et disparaissant dans les 48 heures.

* **Membres :** D^e V. Marchessault (président), D^e A. King (secrétaire générale), J. Rendall (secrétaire administrative), D^e I. Bowmer, D^e G. De Serres, D^e S. Dobson, D^e J. Embree, D^e I. Gemmill, D^e J. Langley, D^e A. McGeer, D^e P. Orr, D^e B. Tan, A. Zierler.

Représentants de liaison : S. Callery (CHICA), D^e J. Carsley (ACSP), D^e V. Lentini (DDN), D^e M. Douville-Fradet (CCE), D^e T. Freeman (CMFC), D^e R. Massé (CCMOH), K. Pielak (CNCI), D^e J. Salzman (CCMTMV), D^e L. Samson (SCP), D^e D. Scheifele (CAIRE), D^e M. Wharton (CDC), D^e A. McCarthy (SCMI).

Représentants d'office : D^e M. Dawar (DGSPNI), D^e L. Palkonyay (DPBTG), D^e T. Tam (CPCMI).

† Cette déclaration a été préparée par la D^e P. Orr et approuvée par le CCNI.



ORS during the 2000-2001 influenza vaccination season

During the 2000-2001 influenza immunization season, 960 reports were classified as meeting the ORS case definition, out of a total of 2,450 reported influenza VAAEs⁽³⁾. The syndrome was generally noted to be mild and self-limited; about 25% reported oculo-respiratory symptoms lasting > 48 hours. Twenty-four percent of cases consulted a healthcare provider and 11 (1%) were hospitalized. There were no deaths reported in association with ORS which were causally attributed to the vaccine.

During the 2000-2001 season, 925 (96%) cases of ORS occurred following receipt of Fluviral[®] S/F produced by BioChem Pharma (now Shire Biologics, a division of Shire BioChem Inc.), and 12 (1%) cases occurred following receipt of Fluzone[®] or Vaxigrip[®], both produced by Aventis Pasteur Limited. In 23 (2%) cases the vaccine given was unknown. During the 2000-2001 influenza season, 3,799,890 doses of Fluviral[®] S/F, 2,451,690 doses of Fluzone[®], and 5,951,750 doses of Vaxigrip[®] were distributed in Canada. The actual number of doses administered is not known.

All three vaccines licensed in Canada during the 2000-2001 season used the same influenza strains and seed stocks. Fluviral[®] S/F used deoxycholate to split the virus, whereas Fluzone[®] and Vaxigrip[®] used Triton X-100. Electron microscopic studies revealed a higher proportion of unsplit (whole) virus, and a higher proportion of aggregate virus particles in Fluviral[®] S/F, compared to the other two vaccines, and compared to previous years. It was hypothesized that deoxycholate may not have caused adequate viral splitting, and the unsplit or aggregated (or both) virus in Fluviral[®] S/F may have been etiologically associated with ORS^(2,4).

Although the number of these reported adverse events was higher than in the past, conjunctivitis or respiratory symptoms following influenza immunization have been previously reported in Canada, the United States and Europe. In Italy in 1995-1996 an increased number of VAAEs consisting of fever, myalgia, respiratory and other symptoms were reported in association with an influenza vaccine licensed for the first time in Italy in 1995⁽⁵⁾. It is not known whether this vaccine contained a higher proportion of unsplit virus and/or aggregate viral particles. During the 1990's health officials in the Czech Republic also questioned whether unsplit virus and/or aggregate viral particles may have been associated with an observed increase in the number of influenza VAAEs, although data on the nature of these adverse events are unavailable at this time (Dr. J. Wood, National Institute for Biological Standards and Control, Potters Bar, England: personal communication, 2002).

ORS during the 2001-2002 influenza vaccination season

For the 2001-2002 influenza vaccine campaign, there were approximately 9.3 million doses of vaccine distributed in Canada. The majority of the vaccines were distributed in the four largest provinces: approximately 5.3, 1.6, 0.9 and 0.5 million doses were distributed in Ontario, Quebec, British Columbia and Alberta respectively. There were two manufacturers supplying vaccines in Canada: Aventis Pasteur Ltd. distributed approximately 7.3 million doses of Fluzone[®] and Vaxigrip[®], and Shire Biologics distributed approximately 2 million doses of Fluviral[®] S/F. Provinces varied in terms of the proportion of vaccines received from each manufacturer. Ontario received > 50% of the national supply of vaccine from Aventis Pasteur Ltd. and Quebec received > 50% of vaccine from Shire Biologics.

For the 2001-2002 season, Shire Biologics produced a new Fluviral[®] S/F vaccine using sodium deoxycholate and Triton X-100 as splitting agents⁽⁴⁾. Electron microscopic studies performed by Shire on their 2001-2002 vaccine revealed a low percentage of unsplit virions, which was similar to the percentage reported for Fluviral[®] S/F produced in 1999.

Enhanced surveillance for influenza VAAEs was continued during the 2001-2002 season. In total, Health Canada received 1,800 reports of influenza VAAEs in persons vaccinated between 1 September, 2001 and 21 March, 2002. In order to compare ORS occurring in the

SOR durant la saison de vaccination antigrippale 2000-2001

Au cours de la saison de vaccination antigrippale 2000-2001, 960 rapports d'effets secondaires associés au vaccin antigrippal sur un total de 2 450 ont été classés parmi les cas correspondant à la définition du SOR⁽³⁾. Le syndrome était en général bénin et évoluait spontanément vers la guérison, et environ 25 % des symptômes oculo-respiratoires ont duré plus de 48 heures. Vingt-quatre pour cent des cas ont consulté un professionnel de la santé et 11 (1 %) ont été hospitalisés. Aucun décès n'a été recensé parmi les cas de SOR causés par le vaccin.

Durant la saison 2000-2001, 925 (96 %) des cas de SOR sont survenus après l'administration du vaccin Fluviral[®] S/F produit par BioChem Pharma (maintenant Shire Biologics, division de Shire BioChem Inc.), et 12 (1%) se sont produits après l'administration de Fluzone[®] ou de Vaxigrip[®], deux vaccins produits par Aventis Pasteur Limitée. Dans 23 cas (2 %), le vaccin reçu n'a pas été identifié. Au cours de la saison grippale 2000-2001, 3 799 890 doses de Fluviral[®] S/F, 2 451 690 doses de Fluzone[®] et 5 951 750 doses de Vaxigrip[®] ont été distribuées au Canada. On ignore le nombre réel de doses administrées.

Les trois vaccins homologués au Canada durant la saison 2000-2001 utilisaient les mêmes souches virales et les mêmes semences de base. Le Fluviral[®] S/F employait du désoxycholate pour fractionner le virus alors que Fluzone[®] et Vaxigrip[®] ont utilisé du Triton X-100. Des études au microscope électronique ont révélé l'existence d'une plus forte proportion de virus non rompus chimiquement (entiers) et de particules agrégées de virus dans Fluviral[®] S/F, par rapport aux deux autres vaccins et par rapport aux années précédentes. On a avancé l'hypothèse que le désoxycholate pourrait ne pas avoir entraîné un fractionnement viral adéquat et qu'il pourrait y avoir un lien causal entre la présence de particules virales non fractionnées ou agrégées (ou les deux) dans Fluviral[®] S/F et le SOR^(2,4).

Bien que ces effets secondaires aient été signalés en plus grand nombre que dans le passé, des cas de conjonctivite et de symptômes respiratoires à la suite d'une vaccination antigrippale ont déjà été recensés au Canada, aux États-Unis et en Europe. En Italie, un nombre accru d'ESAV (fièvre, myalgie, symptômes respiratoires et autres) ont été associés en 1995-1996 à un vaccin antigrippal homologué pour la première fois dans ce pays en 1995⁽⁵⁾. On ignore si ce vaccin contenait une plus forte proportion de virus non fractionnés et/ou des particules virales agrégées. Dans les années 90, les autorités sanitaires de la République tchèque se sont également demandé si le virus non fractionné ou les particules virales agrégées pouvaient être liés à l'augmentation observée du nombre d'effets secondaires associés au vaccin antigrippal; malheureusement, on ne dispose pas pour le moment de données sur la nature de ces effets secondaires (Dr J. Wood, National Institute for Biological Standards and Control, Potters Bar [Angleterre] : communication personnelle, 2002).

SOR durant la saison de vaccination antigrippale 2001-2002

Lors de la campagne de vaccination antigrippale 2001-2002, environ 9,3 millions de doses de vaccin ont été distribuées au Canada. La majorité de ces vaccins ont été distribués dans les quatre provinces les plus peuplées : environ 5,3, 1,6, 0,9 et 0,5 millions de doses en Ontario, au Québec, en Colombie-Britannique et en Alberta, respectivement. Deux fabricants ont fourni les vaccins au Canada : Aventis Pasteur Ltée a distribué environ 7,3 millions de doses de Fluzone[®] et Vaxigrip[®], et Shire Biologics a distribué environ 2 millions de doses de Fluviral[®] S/F. La proportion de vaccins reçus de chaque fabricant variait selon les provinces. L'Ontario a reçu > 50 % des stocks nationaux de vaccins d'Aventis Pasteur Ltée et le Québec > 50 % des vaccins de Shire Biologics.

Pour la saison 2001-2002, Shire Biologics a produit un nouveau vaccin Fluviral[®] S/F utilisant du désoxycholate de sodium et du Triton X-100 comme agents de fractionnement⁽⁴⁾. Des études au microscope électronique effectuées par Shire sur son vaccin pour 2001-2002 ont mis en évidence un faible pourcentage de virions non fractionnés, semblable au pourcentage signalé pour Fluviral[®] S/F produit en 1999.

Une surveillance accrue des effets secondaires associés au vaccin antigrippal s'est poursuivie durant la saison 2001-2002. En tout, Santé Canada a reçu 1 800 rapports d'effets secondaires associés au vaccin antigrippal provenant de personnes vaccinées entre le 1^{er} septembre 2001 et le 21 mars 2002. Afin de

2001-2002 season, with ORS occurring in the 2000-2001 season, Health Canada classified influenza VAAE reports using the 2000 surveillance ORS case definition. However, in the 15 November, 2001 edition of CCDR⁽⁴⁾, the National Committee on Immunization (NACI) changed the case definition in response to early reports from research studies suggesting that the onset time and duration stipulated in the 2000 surveillance definition may have excluded potential cases. The definition proposed in that publication (subsequently referred to as the “2001 definition”) was as follows: onset of bilateral red eyes and/or respiratory symptoms (cough, wheeze, chest tightness, difficulty breathing, difficulty swallowing, hoarseness or sore throat) and/or facial swelling occurring within 24 hours of influenza immunization. For the 2001-2002 influenza season the number of ORS reports, and health outcomes for ORS cases, are presented in Table 1 using both ORS definitions.

comparer l'incidence du SOR durant les saisons 2001-2002 et 2000-2001, Santé Canada a classé les rapports d'effets secondaires associés au vaccin antigrippal en se servant de la définition de 2000 pour la surveillance des cas de SOR. Dans le numéro du 15 novembre 2001 du RMTCC⁽⁴⁾, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) a cependant modifié la définition de cas après avoir reçu des rapports préliminaires d'études scientifiques indiquant que le moment d'apparition et la durée indiqués dans la définition de 2000 peuvent avoir eu pour effet d'exclure des cas potentiels. La définition proposée dans cette publication (ci-après appelée la «définition de 2001») se lisait comme suit : Apparition de rougeurs aux yeux ou de symptômes respiratoires (toux, sifflement, serremments de poitrine, difficultés à respirer, difficultés à avaler, enrouement ou mal de gorge) ou oedème facial survenant dans les 24 heures qui suivent le vaccin antigrippal. Nous présentons au tableau 1 le nombre de rapports de cas de SOR durant la saison grippale 2001-2002 ainsi que les issues des épisodes en utilisant les deux définitions du SOR.

Table 1. Number of reports and health outcomes, oculo-respiratory syndrome (ORS) and non-ORS cases according to case definition – 2001-2002 Influenza vaccination season

Tableau 1. Nombre de rapports et issues des épisodes, cas atteints et non atteints du syndrome oculo-respiratoire (SOR) selon la définition de cas – Saison de vaccination antigrippale 2001-2002

	2000 surveillance definition*		2001 definition*	
	ORS cases	Non-ORS cases	ORS cases	Non-ORS cases
	Définition de 2000 aux fins de la surveillance*		Définition de 2001*	
	Cas de SOR	Cas non atteints d'un SOR	Cas de SOR	Cas non atteints d'un SOR
Number (%) of reports**	502 (27.9%)	1,267 (70.4%)	851 (47.3%)	918 (51.0%)
Nombre (%) de rapports**	502 (27,9 %)	1 267 (70,4 %)	851 (47,3 %)	918 (51,0 %)
Health Outcomes				
Issues				
Consulted a healthcare practitioner	86 (17.2%)	279 (22.1%)	147 (17.4%)	218 (23.8%)
Consultation d'un professionnel de la santé	86 (17,2 %)	279 (22,1 %)	147 (17,4 %)	218 (23,8 %)
Hospitalized for ≥ 3 days	1 (0.2%)	24 (1.9%)	4 (0.5%)	21 (2.3%)
Hospitalisation pendant ≥ 3 jours	1 (0,2 %)	24 (1,9 %)	4 (0,5 %)	21 (2,3 %)
Died after receiving influenza vaccine	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
Décès après la vaccination antigrippale	0	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)

* See text for definitions

** Thirty-one reports did not have enough information to be classified as either “ORS” or “non- ORS”.

* Voir texte pour définitions.

** Trente et un rapports ne contenaient pas suffisamment d'information pour être classés parmi les cas de «SOR» ou «non atteints d'un SOR».

Of the 1,800 reported VAAEs, 502 (28%) met the 2000 surveillance definition for ORS. The majority of cases with ORS reported mild symptoms and health outcomes were similar between ORS cases and non-ORS cases. Of the ORS cases, 86 (17%) consulted a healthcare practitioner, one (0.2%) was hospitalized and no deaths were reported. Of the non-ORS cases, 279 (22%) consulted a healthcare practitioner, 24 (1.9%) were hospitalized and two (0.2%) died within 12 days of immunization. The Advisory Committee on Causality Assessment (ACCA) has a mandate to review all serious VAAEs in order to determine causal relationships between events temporally associated with vaccination.

Risk factors associated with developing ORS were as follows: age, with the highest rates in those 40 to 59 years of age; and, no previous history of influenza immunization. There was no significant gender difference in ORS and non-ORS cases.

Provincial and territorial reporting of influenza VAAEs varied widely with Quebec providing the highest number of reports relative to the number of doses distributed for each of the available vaccines. The rates of ORS cases for influenza vaccines also varied widely between

Sur les 1 800 ESAV signalés, 502 (28 %) respectaient la définition de 2000 pour le SOR. Dans la majorité des cas de SOR, les symptômes étaient bénins et les issues cliniques étaient similaires, que le sujet présente ou non un SOR. Parmi les cas de SOR, 86 (17 %) ont consulté un professionnel de la santé, un (0,2 %) a été hospitalisé et aucun décès n'a été recensé. Parmi les quatre qui ne souffraient pas d'un SOR, 279 (22 %) ont consulté un professionnel de la santé, 24 (1,9 %) ont été hospitalisés et deux (0,2 %) sont décédés dans les 12 jours suivant l'immunisation. Le Comité consultatif sur l'évaluation de la causalité (CCEC) est chargé d'examiner tous les ESAV graves afin de déterminer les relations causales entre les événements associés dans le temps à la vaccination.

Au nombre des facteurs de risque liés à l'apparition d'un SOR figuraient 1) l'âge, les taux les plus élevés étant enregistrés chez les sujets de 40 à 59 ans, et 2) l'absence d'antécédents de vaccination contre la grippe. On n'a observé aucune différence importante selon le sexe entre les cas atteints et non atteints d'un SOR.

La déclaration des cas d'effets secondaires associés au vaccin antigrippal variait grandement selon la province et le territoire, le Québec ayant enregistré le plus grand nombre de cas par rapport au nombre de doses distribuées pour chacun des vaccins disponibles. Les taux d'incidence du SOR pour les vaccins

provinces and territories, likely reflecting the differences in reporting. The incidence of ORS per dose of vaccine distributed was calculated using comprehensive surveillance data from Quebec. In this province, there were 13.9 cases of ORS per 100,000 doses of vaccine distributed by Aventis Pasteur Ltd. (Fluzone[®] and Vaxigrip[®]), and 19.3 cases of ORS per 100,000 doses of vaccine distributed by Shire Biologics (Fluviral[®] S/F). Data on the incidence of ORS per 100,000 doses of vaccine administered are not available.

In summary, using the same original case definitions for the two influenza seasons, there was a lower number of ORS cases reported to the national VAAE surveillance system during the 2001-2002 season as compared to the previous season. The majority of ORS cases reported had mild, self-limited illness and both of the vaccines used in Canada were associated with ORS. ORS was reported more frequently in persons without a previous history of influenza vaccination, as compared to those previously vaccinated; however, the effect of repeated doses of influenza vaccine needs to be further studied.

Research studies

Vaccine safety studies

Prior to the 2001-2002 influenza season a national randomized double-blind placebo controlled cross-over trial was initiated for persons ≥ 19 years of age who previously experienced ORS during the 2000-2001 season (the "recurrence" study)^(4,6). The purpose of the study was to determine the risk of recurrence of ORS following vaccination with the reformulated Fluviral[®] S/F vaccine produced for the 2001-2002 season. The planned enrollment was for 150 individuals. However the study was aborted when, according to protocol, the vaccine-attributable risk of ORS exceeded 10%. At the time that the study was terminated, 65 subjects were participating and had received a single dose of either vaccine or placebo. The vaccine-attributable ORS risk was 24.8% (95% confidence intervals 7.0% to 42.5%). Among the 11 persons who experienced ORS following vaccination, symptoms were generally milder than previously experienced, and none sought medical attention.

Another national study was undertaken prior to the 2001-2002 influenza season to determine the safety of the re-formulated Fluviral[®] S/F vaccine administered to adults 30 to 59 years of age who had no previous experience of ORS (the "occurrence" study)^(4,7). ORS developed in 6.3% of those who received Fluviral[®] S/F, and in 3.5% of those receiving placebo, yielding a vaccine-attributable ORS risk of 2.8% (95% confidence intervals 0.5% to 5.1%). No subjects experienced anaphylaxis or other allergic symptoms. Of the 39 ORS cases occurring after vaccine, 35 were mild. No individuals contacted physicians, or were hospitalized.

A retrospective cohort study was undertaken in Quebec in order to compare the risk of ORS following influenza vaccination using two vaccines (Fluviral[®] S/F and Vaxigrip[®]) produced for the 2001-2002 season⁽⁸⁾. The frequency of ORS symptoms was similar following either vaccine ($p = 0.54$). The risk of ORS was 10 times greater among those who had experienced vaccine-associated ORS in the 2000-2001 season, and who were revaccinated in this study, compared to those who had never previously experienced ORS. It should be noted that those experiencing severe ORS symptoms during the 2000-2001 season would not likely have been revaccinated for the 2001-2002 season.

In the fall of 2001, Skowronski et al. conducted telephone interviews among British Columbians ≥ 18 years of age who were reported to have experienced an influenza vaccine-associated adverse event during the 2000-2001 season. (Dr. D. Skowronski, British Columbia Centre for Disease Control, Vancouver: personal communication, 2002). Among the interviewed subjects who reported oculo-respiratory facial symptoms ($n = 485$), only 10% reported onset > 24 hours following influenza vaccination, but 27% reported symptoms lasting > 48 hours.

Using a Likert scale to assess severity of symptoms, 24% of those meeting the 2000 ORS surveillance definition reported their symptom experience as having been mild (present but not bothersome), 34% as moderate (interfered with daily activities), 41% as severe (prevented daily activities), and 1% did not specify. Those who per-

antigrippaux variaient également d'une province et d'un territoire à l'autre et reflétaient probablement les différences dans la déclaration des cas. L'incidence du SOR par dose de vaccin distribuée a été calculée à l'aide des données générales de surveillance du Québec. Dans cette province, 13,9 cas de SOR ont été recensés pour 100 000 doses de vaccin distribuées par Aventis Pasteur Ltée (Fluzone[®] et Vaxigrip[®]), et 19,3 cas de SOR pour 100 000 doses de vaccins distribués par Shire Biologics (Fluviral[®] S/F). On ne dispose pas cependant de données sur le taux de SOR pour 100 000 doses de vaccin administrées.

Bref, lorsqu'on utilisait la même définition originale de cas pour les deux saisons grippales, le nombre de cas de SOR signalés au système national de surveillance des ESAV durant la saison 2001-2002 était plus faible qu'au cours de la saison précédente. La majorité des cas de SOR déclarés souffrait d'une affection bénigne, spontanément résolutive, et les deux vaccins utilisés au Canada ont été mis en cause. Ce syndrome survenait plus fréquemment chez les personnes qui n'avaient pas déjà été vaccinées contre la grippe que chez celles qui avaient déjà reçu le vaccin; l'effet de doses répétées de vaccin antigrippal doit cependant être étudié plus à fond.

Études scientifiques

Études sur la sécurité des vaccins

Avant la saison grippale 2001-2002, un essai national randomisé à double insu contrôlé contre placebo avec plan croisé a été effectué sur des personnes de ≥ 19 ans qui avaient déjà souffert d'un SOR durant la saison 2000-2001 (l'étude sur les «réurrences»)^(4,6). Le but de l'étude était de déterminer le risque de récurrence du SOR après l'administration du vaccin Fluviral[®] S/F reformulé qui avait été produit pour la saison 2001-2002. On prévoyait de recruter 150 sujets. On a cependant mis fin à l'étude, conformément au protocole, lorsque le risque de SOR attribuable au vaccin a dépassé 10%. Au moment de l'interruption de cette étude, 65 sujets y participaient et avaient reçu une seule dose du vaccin ou du placebo. Le risque de SOR attribuable au vaccin s'élevait à 24,8% (intervalle de confiance à 95% de 7,0% à 42,5%). Chez les 11 personnes qui ont présenté un SOR après la vaccination, les symptômes étaient généralement plus légers que ceux dont ils avaient souffert auparavant, et aucun n'a dû consulter un médecin.

Une autre étude nationale a été menée avant la saison grippale 2001-2002 pour déterminer l'innocuité de la nouvelle formulation du vaccin Fluviral[®] S/F administrée aux adultes de 30 à 59 ans qui n'avaient jamais souffert d'un SOR (étude de «survenue»)^(4,7). Un SOR est apparu chez 6,3% des sujets qui avaient reçu Fluviral[®] S/F et chez 3,5% des personnes qui avaient pris un placebo, soit un risque de SOR attribuable au vaccin de 2,8% (intervalle de confiance à 95% de 0,5% à 5,1%). Aucun sujet n'a présenté de réaction anaphylactique ou d'autres symptômes allergiques. Sur les 39 cas de SOR survenus après la vaccination, 35 étaient bénins. Aucun sujet n'a consulté un médecin ni n'a été hospitalisé.

Une étude rétrospective de cohorte a été effectuée au Québec afin de comparer le risque de SOR après la vaccination antigrippale à l'aide de deux vaccins (Fluviral[®] S/F et Vaxigrip[®]) produits pour la saison 2001-2002⁽⁸⁾. La fréquence des symptômes de SOR était similaire quel que soit le vaccin administré ($p = 0,54$). Le risque de SOR était 10 fois plus élevé chez les personnes qui avaient présenté un SOR après un vaccin durant la saison 2000-2001 et qui ont été revaccinées dans le cadre de cette étude, comparativement aux personnes sans antécédents de SOR. Il convient de noter que celles qui ont manifesté des symptômes graves de SOR durant la saison 2000-2001 n'ont probablement pas été revaccinées lors de la saison 2001-2002.

À l'automne 2001, Skowronski et coll. ont réalisé des entrevues téléphoniques avec des résidents de la Colombie-Britannique âgé de ≥ 18 ans qui avaient signalé une réaction indésirable après avoir reçu le vaccin antigrippal durant la saison 2000-2001 (Dr D. Skowronski, British Columbia Centre for Disease Control [Vancouver] : communication personnelle, 2002). Parmi les sujets interrogés qui avaient signalé des symptômes oculo-respiratoires et faciaux ($n = 485$), seulement 10% avait commencé à manifester des symptômes > 24 heures après la vaccination, mais 27% ont déclaré que les symptômes avaient duré > 48 heures.

Les chercheurs ont utilisé une échelle de Likert pour évaluer la gravité des symptômes : 24% des cas correspondant à la définition de 2000 du SOR ont fait état de symptômes légers (présents mais non incommodants), 34% de symptômes modérés (nuisaient à leurs activités quotidiennes), 41% des symptômes graves (les empêchaient de vaquer à leurs activités quotidiennes) et 1% n'ont pas précisé

ceived their symptoms were severe were more likely to be older in age, be a smoker and have a history of lung disease. Nearly half of those who reported oculo-respiratory symptoms said they were unlikely or very unlikely to receive influenza vaccine again.

Immunologic studies

Skowronski et al. performed a skin test study to investigate whether ORS was due to failure of the splitting process during manufacturing of the 2000-2001 vaccine (resulting in micro-aggregates of unsplit virions), whether ORS was associated with a particular viral strain, and to identify persons at risk for subsequent ORS⁽⁹⁾. Intra-dermal injection of minute quantities of vaccine antigen was associated with the onset of ORS symptoms more commonly in persons previously affected by ORS compared to those without prior experience of ORS. The size or quality of the cutaneous reaction could not identify individuals at risk of ORS. Skin testing did not identify whether ORS was related to a failure of the splitting process during vaccine production or whether it was associated with a specific viral strain.

It has been hypothesized that the immune system of individuals experiencing ORS is biased towards a TH2 rather than TH1 cytokine response, and that aggregates of unsplit virions may influence this response. Skowronski et al. studied this hypothesis through cytokine measurements following *in vitro* challenge of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) taken from those with and without a history of ORS, using influenza antigen (Dr. D. Skowronski, British Columbia Centre for Disease Control, Vancouver: personal communication, 2002). This study could not clearly distinguish ORS affected from unaffected persons based on *in vitro* cytokine response.

What is the pathophysiology of ORS?

The pathophysiologic mechanism underlying ORS remains unknown. Initial theories suggested that deoxycholate may not have caused adequate viral splitting in the 2000-2001 season Fluviral[®] S/F vaccine and that unsplit or aggregated virions, may have led to cytokine release through promotion of a TH2 immune response. For the 2001-2002 season, Shire Biologics produced a new Fluviral[®] S/F vaccine using both sodium deoxycholate and Triton X-100 as splitting agents. As in previous years, Aventis Pasteur Ltd. continued to use Triton X-100 as their splitting agent. Nevertheless, during the 2001-2002 season ORS was reported in association with all three licensed Canadian vaccines.

The time course of ORS, skin test results and clinical presentation exclude Type 1 (IgE), Type 3 (immune complex-mediated) and Type 4 (classical delayed) hypersensitivity immune responses (Gell and Coombs classification system) as etiologic explanations. The release of interferon in response to viral aggregates is unlikely to be the exclusive cause of this syndrome because the symptoms (and projected signs) of ORS do not include the majority of adverse effects associated with high doses of interferon, and because there is no dose/response relationship.

One current hypothesis suggests that ORS is a localized specific T cell response to viral aggregates in influenza vaccine, resulting in release of neurotrophins and stimulation of neuropeptide secretion locally, as well as local synthesis of chemokines possibly mediated via antigen presenting cells located at key mucosal sites (Dr. R. Warrington, Department of Medicine, University of Manitoba, Winnipeg: personal communication, 2002). The immune mechanism leading to ORS manifestations may be partially genetically determined, and partially determined by previous exposure to influenza vaccine and wild virus antigen. It is possible that such reactions occur yearly in low numbers worldwide in those receiving influenza vaccine, but that increased numbers of cases are recognized by surveillance systems in particular years depending on the nature of the vaccine and interaction with "host" genetic and immune factors. The number of reports will also be determined by the sensitivity of the VAAE surveillance system.

la gravité de leurs symptômes. Les sujets qui considéraient leurs symptômes comme graves étaient en général plus âgés, fumaient et avaient des antécédents de pneumopathies. Près de la moitié de ceux qui ont signalé des symptômes oculo-respiratoires ont dit qu'il était peu probable ou très peu probable qu'ils se fassent vacciner à nouveau contre la grippe.

Études immunologiques

Skowronski et coll. ont effectué une étude faisant appel à des tests cutanés afin de déterminer si le SOR était dû à un problème technique dans le processus de fractionnement survenu durant la fabrication du vaccin pour la saison 2000-2001 (responsable de la présence de microagrégats de virions non fractionnés) et s'il était associé à une souche virale particulière et afin d'identifier les personnes qui risquaient de souffrir à nouveau d'un SOR⁽⁹⁾. Une injection intradermique de quantités infimes d'antigène vaccinal a été associée plus souvent à l'apparition de symptômes de SOR chez les personnes ayant des antécédents de SOR que chez celles qui n'avaient jamais souffert d'un SOR. Le diamètre ou la qualité de la réaction cutanée ne permettait pas de repérer les sujets à risque de SOR. Les tests cutanés n'ont pas permis non plus de déterminer si le SOR était lié à un défaut de fractionnement durant la production du vaccin ou s'il était associé à une souche virale spécifique.

On a avancé l'hypothèse que le système immunitaire des personnes souffrant d'un SOR a tendance à produire des cytokines Th2 plutôt que Th1 et que les agrégats de virions non fractionnés peuvent influencer sur cette réponse immunitaire. Skowronski et coll. ont tenté de vérifier cette hypothèse en effectuant des dosages des cytokines après une provocation *in vitro* des cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP) prélevées chez des sujets avec et sans antécédents de SOR au moyen d'un antigène du virus grippal (D[®] D. Skowronski, British Columbia Centre for Disease Control [Vancouver] : communication personnelle, 2002). Cette étude ne pouvait pas clairement distinguer les personnes atteintes d'un SOR des personnes non atteintes à partir de la production de cytokines *in vitro*.

Physiopathologie du SOR

Le mécanisme physiopathologique sous-tendant le SOR demeure un mystère. Selon les premières théories, le désoxycholate peut ne pas avoir assuré un fractionnement adéquat du virus dans le vaccin Fluviral[®] S/F utilisé pour la saison 2000-2001 et les virions non fractionnés ou agrégés peuvent avoir entraîné la production de cytokines en stimulant une réponse immunitaire de type Th2. Pour la saison 2001-2002, Shire Biologics a produit un nouveau vaccin Fluviral[®] S/F utilisant à la fois du désoxycholate de sodium et du Triton X-100 comme agents de fractionnement. Comme par le passé, Aventis Pasteur Ltée a continué de se servir du Triton X-100 comme agent de fractionnement. Néanmoins, durant la saison 2001-2002, des cas de SOR ont été associés aux trois vaccins homologués au Canada.

L'évolution du SOR, les résultats des tests cutanés et le tableau clinique excluent la possibilité d'une réponse immunitaire d'hypersensibilité de type 1 (IgE), de type 3 (médiée par des complexes immuns) et de type 4 (retardée classique) (système de classification de Gell et Coombs) comme mécanismes étiologiques. Il est peu probable que la production d'interféron en réponse à la présence d'agrégats viraux soit la cause exclusive de ce syndrome parce qu'on ne retrouve pas parmi les symptômes (et les signes prévus) du SOR la majorité des effets secondaires associés à de fortes doses d'interféron et parce qu'il n'y a pas de relations dose-effet.

Une hypothèse récente laisse entendre que le SOR serait une réponse spécifique des lymphocytes T aux agrégats viraux dans le vaccin antigrippal, entraînant localement la production de neurotrophines et la stimulation de la sécrétion de neuropeptides de même que la synthèse locale de chimiokines médieuses peut-être par des cellules présentant l'antigène situées dans des zones clés des muqueuses (D[®] R. Warrington, Département de médecine, Université du Manitoba [Winnipeg] : communication personnelle, 2002). Le mécanisme immunitaire à l'origine du SOR peut être conditionné en partie par un facteur génétique et en partie par l'exposition antérieure au vaccin antigrippal et à l'antigène du virus sauvage. Il est possible que ces réactions se produisent chaque année chez un petit nombre de vaccinés dans le monde mais qu'un nombre accru de cas sont détectés par les systèmes de surveillance certaines années à cause de la nature du vaccin et de l'interaction avec les facteurs génétiques et immunitaires de l'«hôte». Le nombre de rapports de cas sera également fonction de la sensibilité du système de surveillance des ESAV.

Summary

During the 2000-2001 influenza season an increased number of VAAEs affecting the eyes and/or the respiratory system were reported in Canada. This phenomenon was observed primarily in association with the use of Fluviral® S/F in 2000-2001. During the 2001-2002 season, fewer VAAEs fitting the newly created case definition of an oculo-respiratory syndrome (ORS) were reported compared to the previous season. However the syndrome was reported in association with the use of vaccine products from both Aventis Pasteur Ltd. and Shire Biologics.

In comparing reports of influenza VAAEs we must acknowledge that the intensification of surveillance, and provision of information to healthcare providers and the public during the 2000-2001 season, and continuing on into the next season, likely resulted in increased recognition and reporting of symptoms and signs which may or may not be etiologically related to influenza vaccine administration. The relationship, if any, of the Canadian experience of increased influenza VAAEs fitting an ORS pattern, with previous European published and unpublished experiences of increased VAAEs in selected years, is unclear at this time.

It is difficult to devise a satisfactory case definition for ORS. Many of the symptoms are nonspecific and can be caused by other conditions, including infection and allergy. We do not have a clinical or laboratory test to confirm or exclude ORS. There appears to be a spectrum of symptoms. In many if not most cases, we are unable to confirm clinical signs because the majority of individuals reporting symptoms do not see a healthcare provider.

An individual who experiences an influenza VAAE might meet the definition requirements of ORS, yet a good clinical assessment may reveal viral infection as the cause of the event. Such an individual should not be reported or labelled as having ORS. NACI urges healthcare workers to use good clinical judgment in assessing all VAAEs, including ORS.

The 2000 surveillance definition of ORS was devised in an effort to balance sensitivity with specificity. In the setting of a newly recognized vaccine-associated syndrome, it was felt to be important to capture as many potential cases as possible. The time criteria used in the definition were included in an attempt to help exclude other potential causes, such as allergy or infection. However, analysis of ORS reports from the 2000-2001 influenza season showed that ORS-like cases with onset < 2 hours after vaccination, and those with a duration > 48 hours, had a similar clinical profile to those cases meeting the 2000 surveillance case definition. Subsequently the revised 2001 definition of ORS relaxed the timelines presented in the earlier definition, thus making the definition more sensitive, and likely reducing specificity. The effect of the prevalence of "true" cases of ORS on the predictive value of the case definition must also be recognized. If ORS was caused by an immunologic reaction to the "trigger" of unsplit virus and/or viral aggregates present in 2000-2001 vaccine, and if the prevalence of this trigger diminishes in future seasons, we can expect that the predictive value of the case definition to detect "true" cases of ORS will decrease.

Recommendation for the 2002-2003 influenza season

In April 2002 in Quebec City⁽¹⁰⁾, and June 2002 in Winnipeg, national and international vaccine experts met along with Health Canada officials in order to identify future ORS research activities. In order to arrive at a more specific case definition, we will need a greater understanding of the underlying pathophysiology of this condition. A review of the specific symptoms experienced by subjects in the previously described recurrence study is also planned in the near future. Recurrent symptoms and/or signs associated with repeated vaccination may be more specific to the "ORS" phenomenon. Until further information is available, NACI recommends continued use of the 2001 ORS case definition for surveillance and for the "triaging" of clinical assessments.

Résumé

Durant la saison grippale 2000-2001, un nombre accru d'ESAV intéressant les yeux ou l'appareil respiratoire ont été signalés au Canada. Ce phénomène a été observé surtout en association avec le vaccin Fluviral® S/F en 2000-2001. Durant la saison 2001-2002, un nombre moins élevé d'ESAV correspondant à la nouvelle définition de cas de syndrome oculo-respiratoire (SOR) ont été recensés par rapport à l'année précédente. Le vaccin produit par Aventis Pasteur Ltée et celui de Shire Biologics ont cependant tous les deux été mis en cause.

Lorsqu'on compare les rapports d'effets secondaires associés au vaccin antigrippal, il faut reconnaître que l'intensification de la surveillance et la communication de renseignements aux professionnels de la santé et à la population durant la saison 2000-2001 et au cours de la saison suivante ont probablement contribué à une meilleure détection et déclaration des symptômes et des signes qui peuvent être dus ou non au vaccin antigrippal. La relation, si tant est qu'il y en ait une, entre l'augmentation du nombre d'ESAV au Canada correspondant à la définition du SOR et les rapports européens publiés et non publiés faisant état d'une augmentation des ESAV certaines années demeure pour le moment nébuleuse.

Il est difficile d'élaborer une définition de cas satisfaisante pour le SOR. Bon nombre des symptômes sont non spécifiques et peuvent être causés par d'autres affections, y compris une infection et une allergie. On ne dispose pas d'épreuve de laboratoire ni de test clinique pour confirmer ou exclure un SOR. Il semble qu'il y ait tout un éventail de symptômes. Dans un grand nombre sinon la plupart des cas, on est incapable de confirmer les signes cliniques parce que la majorité des sujets faisant état de symptômes ne consultent pas un professionnel de la santé.

Il peut arriver que des effets secondaires associés au vaccin antigrippal et correspondant à la définition de cas de SOR se révèlent, après une bonne évaluation clinique, être dus à une infection virale. Un tel cas ne devrait pas être signalé ou étiqueté comme un cas de SOR. Le CCNI invite les travailleurs de la santé à se servir de leur jugement clinique lorsqu'ils évaluent tous les ESAV, y compris le SOR.

La définition de 2000 du SOR visait à maintenir un juste équilibre entre la sensibilité et la spécificité. Au moment de l'établissement d'un nouveau syndrome reconnu associé à un vaccin, on estimait important d'englober le plus grand nombre de cas possible. Le critère temporel utilisé dans la définition devait permettre d'exclure d'autres causes potentielles, telles qu'une allergie ou une infection. L'analyse des rapports de cas de SOR durant la saison grippale 2000-2001 a toutefois montré que les cas qui présentaient des symptômes analogues au SOR ayant débuté < 2 heures après la vaccination ou ayant duré > 48 heures avaient un profil clinique similaire à celui des cas répondant à la définition de 2000. La définition révisée de 2001 établissait des limites temporelles moins strictes que dans la première définition, la rendant plus sensible mais probablement moins spécifique. L'effet de la prévalence des «vrais» SOR sur la valeur prédictive de la définition de cas doit également être considéré. Si le SOR a été causé par une réaction immunologique au «déclencheur», en l'occurrence le virus non fractionné ou les agrégats viraux présents dans le vaccin de 2000-2001, et si la prévalence de ce déclencheur diminue au cours des saisons à venir, on peut s'attendre à ce que la valeur prédictive de la définition de cas comme moyen de détecter les «vrais» cas de SOR diminue.

Recommandation pour la saison grippale 2002-2003

En avril 2002 à Québec⁽¹⁰⁾, et en juin 2002 à Winnipeg, des experts nationaux et internationaux dans le domaine de la vaccination ont rencontré des fonctionnaires de Santé Canada afin de déterminer quelles recherches sur le SOR devaient être entreprises. Pour en arriver à une définition de cas plus spécifique, il faudra mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques sous-jacents de ce syndrome. Un examen des symptômes spécifiques manifestés par les sujets dans l'étude de récurrence déjà décrite devrait bientôt être effectué. La récurrence de symptômes ou de signes associée à une vaccination répétée peut être plus spécifique au phénomène du «SOR». Jusqu'à ce qu'il dispose de plus d'information, le CCNI recommande de continuer d'utiliser la définition de cas de 2001 aux fins de la surveillance et du «triage» des évaluations cliniques.

Assessment of the severity of ORS symptoms is based on the perception of the individual⁽⁴⁾. After questioning a person about his/her symptoms, the healthcare provider may classify the severity of ORS according to the following scale: mild (easily tolerated; present but not problematic), moderate (interferes with activities of daily living; bothersome, requires activity changes and possibly medication) or severe (prevents activities of daily living; unable to work or sleep).

Data from research studies indicate that revaccination of those who have experienced mild or moderate ORS symptoms may be done safely. Individuals who have previously experienced severe ORS consisting of non-lower respiratory symptoms (bilateral red eyes, cough, sore throat, hoarseness, facial swelling) may also be safely re-immunized with influenza vaccine. There is no longer any recommendation to use one vaccine product in preference to another, when revaccinating those who have previously experienced ORS.

Expert review of the risks and benefits of vaccination should be sought for those who have previously experienced severe lower respiratory symptoms (wheeze, chest tightness, difficulty breathing) within 24 hours of influenza vaccination. Expert review should also be sought for those experiencing severe difficulty swallowing, or symptoms which are not listed in the ORS case definition (e.g., severe throat constriction) but which raise concern regarding the safety of reimmunization. Healthcare providers who are unsure whether an individual previously experienced ORS versus an IgE-mediated hypersensitivity immune response should seek consultative advice. Consultation may be obtained from local Medical Officers of Health or other experts in infectious disease, allergy/immunology and/or public health who are familiar with the risks of influenza, the risks and benefits of influenza vaccination, and who have specific knowledge regarding ORS.

Informed consent is required for all vaccinations. For influenza vaccination, informed consent requires an understanding of the risks/benefits of influenza and influenza immunization, including information on ORS. Information on the ORS recurrence rate should be given to those who have previously experienced the syndrome. All individuals who are vaccinated should be advised to report adverse events to the health authorities, and to seek early medical attention when appropriate. For those who decline immunization, consider alternative risk reduction measures, such as antiviral prophylaxis, during outbreaks of influenza. Infection control measures, early diagnosis and appropriate use of antiviral therapy are measures that apply in the prevention and management of all cases of influenza.

Enhanced surveillance of influenza VAAEs during the 2002-2003 season will continue. Healthcare providers, and those receiving influenza vaccine, should continue to be vigilant in reporting any unexpected VAAE to their local health authority.

Influenza is a major cause of morbidity and mortality in Canada. Vaccination of persons at high risk of complications from influenza, as well as those capable of transmitting the virus to those in high-risk categories, continues to be the most effective measure for reducing the impact of influenza^(3,11). NACI and Health Canada are committed to the reduction of influenza related morbidity and mortality through the maintenance of a safe and effective vaccination program.

Acknowledgements

NACI gratefully acknowledges the assistance of the following individuals in the preparation of this manuscript: Yogesh Choudhri, Wikke Walop, Susan Squires, Theresa Tam, Arlene King, Danuta Skowronski, Richard Warrington and John Wood.

References

1. National Advisory Committee on Immunization. *Supplementary statement on influenza vaccination: continued use of Fluiviral® influenza vaccine in the 2000-2001 season*. CCCR 2001;27(ACS-1, 2):1-3.
2. National Advisory Committee on Immunization. *Statement on influenza vaccination for the 2001-2002 season*. CCCR 2001;27(ACS-4):1-24.
3. Boulianne N, De Serres G, Duval B et al. *Clinical manifestations and incidence of oculo-respiratory syndrome following influenza vaccination – Quebec 2000*. CCCR 2001;27:85-90.

L'évaluation de la gravité des symptômes du SOR se fonde sur la perception des sujets⁽⁴⁾. Après avoir interrogé une personne au sujet de ses symptômes, le professionnel de la santé peut classer le SOR selon l'échelle de gravité suivante : léger (aisément tolérable; présent mais ne présentaient pas de problèmes), modéré (nuît aux activités de la vie quotidienne; inconfortable, requiert des changements dans les activités et peut-être une médication) ou sévère (empêche de vaquer à ses activités quotidiennes; incapacité de travailler ou de dormir).

Des données d'études indiquent que la revaccination des personnes qui ont éprouvé des symptômes légers ou modérés du SOR ne présente pas de danger. Les sujets qui ont des antécédents de SOR sévère comportant des symptômes qui n'intéressent pas les voies respiratoires inférieures (rougeur des yeux, toux, mal de gorge, enrouement, oedème du visage) peuvent eux aussi recevoir à nouveau le vaccin antigrippal sans danger. On ne recommande plus d'employer un vaccin de préférence à un autre au moment de revacciner les personnes qui ont des antécédents de SOR.

Il y a lieu de solliciter l'avis d'un expert concernant les risques et avantages de la vaccination dans le cas des sujets qui ont déjà présenté des symptômes sévères des voies respiratoires inférieures (respiration sifflante, oppression thoracique, difficultés à respirer) dans les 24 heures suivant la vaccination antigrippale. Il convient également de consulter un expert dans les cas de dysphagie sévère ou de symptômes qui ne sont pas énumérés dans la définition de cas de SOR (p. ex., constriction grave de la gorge) mais qui laissent planer des doutes quant à la sécurité d'une revaccination. Les professionnels de la santé qui ne sont pas sûrs si une personne a déjà souffert d'un SOR ou d'une réaction d'hypersensibilité médiée par des IgE devraient consulter un expert. On peut obtenir des conseils des médecins hygiénistes locaux ou d'autres experts en maladies infectieuses, en allergie/immunologie ou en santé publique qui sont bien renseignés sur les risques associés à la grippe et sur les risques et avantages de la vaccination antigrippale et qui connaissent de près le SOR.

Le consentement éclairé des sujets doit être obtenu pour toutes les vaccinations. Dans le cas de la vaccination antigrippale, avant de donner son consentement éclairé, le sujet doit comprendre les risques de la grippe et les risques et avantages de l'immunisation antigrippale, en plus de recevoir de l'information sur le SOR. On devrait donner de l'information sur le taux de récurrence du SOR aux personnes ayant déjà souffert de ce syndrome. Tous les vaccinés devraient être invités à signaler les effets indésirables aux autorités sanitaires et à consulter sans tarder un médecin, s'il y a lieu. Dans le cas des personnes qui refusent d'être immunisées, il faut envisager d'autres mesures de réduction du risque, telles que la prophylaxie antivirale, durant les éclosions de grippe. Les mesures de lutte contre l'infection, le diagnostic précoce et l'utilisation adéquate des antiviraux sont des moyens recommandés pour la prévention et la prise en charge de tous les cas de grippe.

La surveillance accrue des effets secondaires associés au vaccin antigrippal se poursuivra durant la saison 2002-2003. Les professionnels de la santé et ceux qui reçoivent le vaccin antigrippal devraient continuer d'être vigilants et de signaler tout ESAV inattendu à leurs autorités sanitaires locales.

La grippe est une importante cause de morbidité et de mortalité au Canada. La vaccination des personnes qui courent un risque élevé de complications grippales ainsi que de celles qui sont capables de transmettre le virus aux sujets dans les catégories à risque élevé continue d'être la mesure la plus efficace de réduction de l'impact de la grippe^(3,11). Le CCNI et Santé Canada ont à cœur de réduire la morbidité et la mortalité associées à la grippe et continueront d'offrir un programme de vaccination sûr et efficace.

Remerciements

Le CCNI tient à remercier les personnes suivantes de l'aide qu'elles ont apportée à la préparation du présent manuscrit : Yogesh Choudhri, Wikke Walop, Susan Squires, Theresa Tam, Arlene King, Danuta Skowronski, Richard Warrington et John Wood.

Références

1. Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration supplémentaire sur la vaccination antigrippale : utilisation du vaccin antigrippal Fluiviral® au cours de la saison 2000-2001*. RMTC 2001;27(DCC-1, 2):1-3.
2. Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2001-2002*. RMTC 2001;27(DCC-4):1-24.
3. Boulianne N, De Serres G, Duval B et coll. *Manifestations cliniques et incidence du syndrome oculo-respiratoire survenant après la vaccination contre l'influenza – Québec, 2000*. RMTC 2001;27:85-90.

4. National Advisory Committee on Immunization. *Supplementary statement for the 2001-2002 season: influenza vaccination of persons who experienced oculo-respiratory syndrome following previous influenza vaccination*. CDR 2001;27(ACS-7):1-7.
 5. Spila-Alegiani S, Salmaso S, Rota MC et al. *Reactogenicity in the elderly of nine commercial influenza vaccines: results from the Italian SVEVA study*. Vaccine 1999;17:1898-904.
 6. Skowronski DM, De Serres G, Warrington R et al. *Oculo-respiratory syndrome following influenza vaccine: recurrence risk with re-formulated vaccine for 2001-2002*. Abstract S42. Fifth Annual Conference on Vaccine Research, Baltimore, MD: 6 May 2002, p. 61.
 7. Scheifele DW, Duval B, Russell M et al. *Oculo-respiratory syndrome (ORS) among healthy adults given a reformulated influenza vaccine previously linked with ORS*. Abstract S43. Fifth Annual Conference on Vaccine Research, Baltimore, MD: 6 May 2002, p. 61.
 8. De Serres G, Boulianne N, Duval B et al. *Oculo-respiratory syndrome after influenza vaccination: similar risk with two 2001-2002 influenza vaccines*. Abstract S44. Fifth Annual Conference on Vaccine Research, Baltimore, MD: 6 May 2002, p. 61.
 9. Skowronski DM, De Serres G, Hebert J et al. *Skin testing to evaluate oculo-respiratory syndrome (ORS) associated with influenza vaccination during the 2000-2001 season*. Vaccine, in press.
 10. Journée d'étude sur le syndrome oculo-respiratoire (SOR). Institut national de santé publique du Québec. URL: <www.inspq.qc.ca>. Date of access: July, 2002.
 11. National Advisory Committee on Immunization. *Statement on influenza vaccination for the 2002-2003 season*. CDR 2002;28(ACS-5)1-20.
4. Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration supplémentaire pour la saison 2001-2002 : vaccin antigrippal chez les personnes souffrant du syndrome oculo-respiratoire suite à une vaccination antigrippale antérieure*. RMTC 2001;27(DCC-7):1-7.
 5. Spila-Alegiani S, Salmaso S, Rota MC et coll. *Reactogenicity in the elderly of nine commercial influenza vaccines: results from the Italian SVEVA study*. Vaccine 1999;17:1898-904.
 6. Skowronski DM, De Serres G, Warrington R et coll. *Oculo-respiratory syndrome following influenza vaccine: recurrence risk with re-formulated vaccine for 2001-2002*. Résumé S42. Fifth Annual Conference on Vaccine Research, Baltimore, MD : 6 mai 2002, p. 61.
 7. Scheifele DW, Duval B, Russell M et coll. *Oculo-respiratory syndrome (ORS) among healthy adults given a reformulated influenza vaccine previously linked with ORS*. Résumé S43. Fifth Annual Conference on Vaccine Research, Baltimore, MD : 6 mai 2002, p. 61.
 8. De Serres G, Boulianne N, Duval B et coll. *Oculo-respiratory syndrome after influenza vaccination: similar risk with two 2001-2002 influenza vaccines*. Résumé S44. Fifth Annual Conference on Vaccine Research, Baltimore, MD : 6 mai 2002, p. 61.
 9. Skowronski DM, De Serres G, Hebert J et coll. *Skin testing to evaluate oculo-respiratory syndrome (ORS) associated with influenza vaccination during the 2000-2001 season*. Vaccine, sous presse.
 10. Journée d'étude sur le syndrome oculo-respiratoire (SOR). Institut national de santé publique du Québec. URL : <www.inspq.qc.ca>. Date d'accès : juillet, 2002.
 11. Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2002-2003*. RMTC 2002;28(DCC-5):1-20.

Our mission is to help the people of Canada maintain and improve their health.

Health Canada

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) presents current information on infectious and other diseases for surveillance purposes and is available through subscription. Many of the articles contain preliminary information and further confirmation may be obtained from the sources quoted. Health Canada does not assume responsibility for accuracy or authenticity. Contributions are welcome (in the official language of your choice) from anyone working in the health field and will not preclude publication elsewhere.

Eleanor Paulson Editor-in-Chief (613) 957-1788	Rachel Geitzler Editor (613) 952-3299	Nicole Beaudoin Assistant Editor (613) 957-0841	Francine Boucher Desktop Publishing
--	---	---	--

Submissions to the CCDR should be sent to the:
Editor
Population and Public Health Branch
Scientific Publication and Multimedia Services
Tunney's Pasture, A.L. 0602C2
Ottawa, Ontario K1A 0L2

To subscribe to this publication, please contact:
Canadian Medical Association
Member Service Centre
1867 Alta Vista Drive, Ottawa, ON Canada K1G 3Y6
Tel. No.: (613) 731-8610 Ext. 2307 or (888) 855-2555
FAX: (613) 236-8864

Annual subscription: \$96 (plus applicable taxes) in Canada; \$126 (U.S.) outside Canada.

This publication can also be accessed electronically via Internet using a Web browser at
<<http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc>>.

(On-line) ISSN 1481-8531

Publications Mail Agreement No. 40064383

© Minister of Health 2002

Notre mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.

Santé Canada

Pour recevoir le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC), qui présente des données pertinentes sur les maladies infectieuses et les autres maladies dans le but de faciliter leur surveillance, il suffit de s'y abonner. Un grand nombre des articles qui y sont publiés ne contiennent que des données sommaires, mais des renseignements complémentaires peuvent être obtenus auprès des sources mentionnées. Santé Canada ne peut être tenu responsable de l'exactitude, ni de l'authenticité des articles. Toute personne travaillant dans le domaine de la santé est invitée à collaborer (dans la langue officielle de son choix); la publication d'un article dans le RMTC n'en empêche pas la publication ailleurs.

Eleanor Paulson Rédactrice en chef (613) 957-1788	Rachel Geitzler Rédactrice (613) 952-3299	Nicole Beaudoin Rédactrice adjointe (613) 957-0841	Francine Boucher Éditique
---	---	--	------------------------------

Pour soumettre un article, veuillez vous adresser à :
Rédactrice
Direction générale de la santé de la population et de la santé publique, Services de publications scientifiques et multimédias, pré Tunney, I.A. 0602C2
Ottawa (Ontario) K1A 0L2.

Pour vous abonner à cette publication, veuillez contacter :
Association médicale canadienne
Centre des services aux membres
1867 promenade Alta Vista, Ottawa (Ontario), Canada K1G 3Y6
N° de tél. : (613) 731-8610 Poste 2307 ou (888) 855-2555
FAX : (613) 236-8864

Abonnement annuel : 96 \$ (et frais connexes) au Canada; 126 \$ US à l'étranger.

On peut aussi avoir accès électroniquement à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à
<<http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc>>.

(En direct) ISSN 1481-8531

Poste-publications n° de la convention 40064383

© Ministère de la Santé 2002